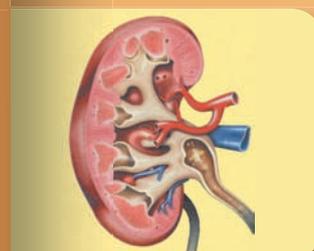
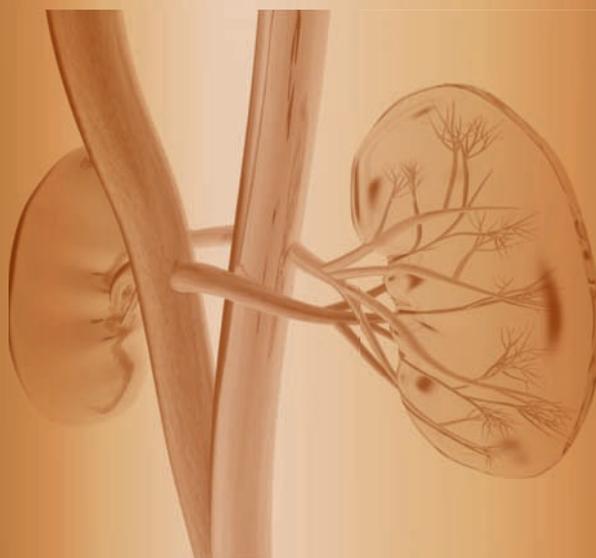
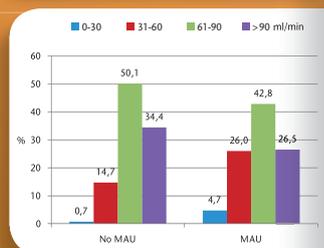
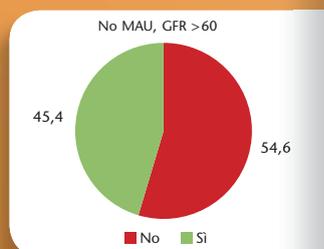


le Monografie degli **Annali** AMD 2011



Focus su:

PATTERN ASSISTENZIALI IN RELAZIONE AL LIVELLO DI FUNZIONALITÀ RENALE

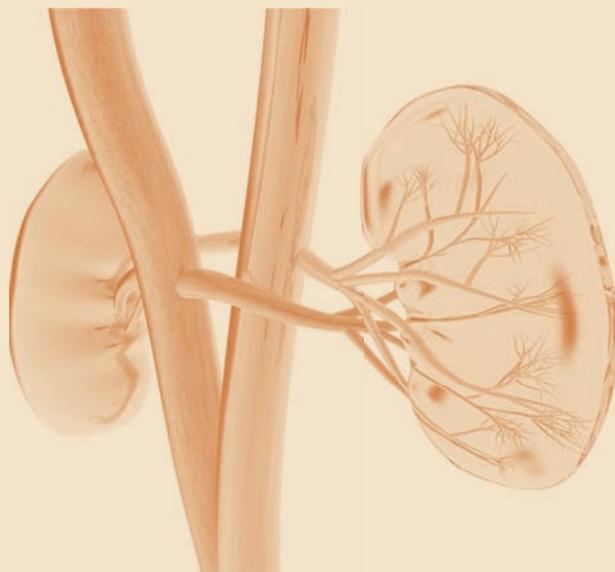


A. Ceriello, S. De Cosmo,
S. Gentile, C.B. Giorda,
A. Nicolucci, R. Pontremoli,
M.C. Rossi, G.T. Russo

le Monografie
degli **Annali**
AMD 2011

Focus su:

**PATTERN ASSISTENZIALI
IN RELAZIONE AL LIVELLO
DI FUNZIONALITÀ RENALE**



Board scientifico:

A. Ceriello, S. De Cosmo, S. Gentile,
C.B. Giorda, R. Pontremoli, G.T. Russo

Elaborazione e interpretazione dati:

A. Nicolucci, M.C. Rossi



La lista completa dei Centri che hanno partecipato alla raccolta dei dati utilizzati per questa analisi è pubblicata sul volume Annali 2011, <http://www.aemmedi.it>

Monografia realizzata con il contributo incondizionato di
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. ed Eli Lilly Italia S.p.A.

Copyright 2012: AMD Associazione Medici Diabetologi
Viale Delle Milizie, 96 – 00192 Roma
Tel. 06.700.05.99 – Fax 06.700.04.99
E-mail: segreteria@aemmedi.it
<http://www.aemmedi.it>

ISBN 978-88-9648-06-2

La riproduzione dei testi e dei grafici è consentita citando la fonte.

Progetto grafico e realizzazione tecnica Kino – Torino
Stampa Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)
Immagini di copertina: Archivio AMD e iStockphoto
Finito di stampare nel mese di maggio 2012

AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo Nazionale

Presidente: Carlo Bruno Giorda (Chieri, TO)

Vice Presidente: Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna)

Consiglieri: Vincenzo Armentano (Napoli)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Francesco Mario Gentile (Mola di Bari, BA)
Luca Lione (Savona)
Valeria Manicardi (Reggio Emilia)
Giuseppe Marelli (Desio, MB)
Maria Franca Mulas (Oristano)
Vincenzo Paciotti (Avezzano, AQ)
Gaudenzio Stagno (Palmi, RC)

Segretario: Nicoletta Musacchio (Milano)

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Luigi Sciangula (Mariano Comense, CO)

Centro Studi e Ricerche

Direttore: Sandro Gentile (Napoli)

Segreteria Scientifica: Maria Chiara Rossi (Santa Maria Imbaro, CH)

Componenti: Adolfo Arcangeli (Prato)
Gennaro Clemente (Salerno)
Marco Comaschi (Genova)
Domenico Cucinotta (Messina)
Salvatore De Cosmo (San Giovanni Rotondo, FG)
Marco Gallo (Torino)
Stefano Genovese (Rozzano, MI)
Valeria Manicardi (Reggio Emilia)
Cinzia Massafra (Cologno Monzese, MI)
Lelio Morviducci (Roma)
Antonio Nicolucci (Santa Maria Imbaro, CH)
Gabriele Perriello (Perugia)
Umberto Valentini (Brescia)
Giacomo Vespasiani (San Benedetto del Tronto, AP)

Consorzio Mario Negri Sud (Santa Maria Imbaro, CH)

Responsabile: Antonio Nicolucci
Giuseppe Lucisano
Riccarda Memmo
Fabio Pellegrini
Elena Pellicciotta
Maria Chiara Rossi

Sommario

Introduzione	7
<i>Carlo Bruno Giorda</i>	
Metodi	9
Distribuzione della popolazione in relazione al livello di funzionalità renale	15
Osservazioni di <i>Roberto Pontremoli, Salvatore De Cosmo</i>	26
Indicatori di processo	29
Indicatori di processo in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR	31
Osservazioni di <i>Salvatore De Cosmo, Sandro Gentile</i>	33
Indicatori di esito intermedio	35
Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU	36
Controllo metabolico	36
Controllo lipidico	37
Controllo pressorio	38
Valori di BMI	39
Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR	40
Controllo metabolico	40
Controllo lipidico	42
Controllo pressorio	43
Valori di BMI	44
Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR	45
Controllo metabolico	45
Controllo lipidico	47
Controllo pressorio	48
Valori di BMI	49
Osservazioni di <i>Giuseppina T. Russo, Salvatore De Cosmo</i>	50
Qualità di cura complessiva (Score Q)	53
Osservazioni di <i>Maria Chiara Rossi, Antonio Nicolucci</i>	56
Uso dei farmaci	57
Osservazioni di <i>Antonio Ceriello, Sandro Gentile</i>	69
Variabilità tra i Centri	71
Osservazioni di <i>Giuseppina T. Russo</i>	74
Conclusioni	77
<i>Antonio Ceriello</i>	

Introduzione

L'idea di sfruttare maggiormente le enormi potenzialità di informazione degli Annali AMD è da sempre emersa ogniqualvolta si è preso atto della quantità di dati che sono presenti nel database. Nel 2010, il Gruppo Annali e la Presidenza AMD hanno dato il via a un progetto di ricerche standardizzate da proporre alla comunità scientifica, ma anche a partner dell'industria farmaceutica, su alcune aree tematiche mirate.

È con particolare piacere che mi accingo a introdurre la seconda delle monografie specialistiche degli Annali AMD, quella sulla funzione renale.

Per anni nella cultura e nel vissuto del diabetologo il legame forte tra rene e diabete è stato la nefropatia diabetica che costituisce, in molti paesi del mondo occidentale, la prima causa di insufficienza renale terminale. Il 20-30% circa dei soggetti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2 svilupperà, nel corso della vita, un qualche grado di nefropatia diabetica, pur esistendo importanti differenze razziali. Di conseguenza l'attenzione maggiore si è rivolta a questo aspetto di prevenzione, anche perché molti studi hanno chiaramente dimostrato la possibilità di impedire, o rallentare, l'evoluzione di questa complicanza. Ma negli ultimi 2-3 anni assistiamo a un profondo cambiamento culturale che pone il rene e la sua funzione in una nuova luce, che va ben oltre la nefropatia diabetica. Con la sola creatinina sierica il monitoraggio dell'insufficienza renale è difficile e molti pazienti, diventati "renali", possono sfuggire.

Un contributo notevole a questo cambiamento è stato possibile grazie alle formule di calcolo dell'eGFR che, per quanto approssimative e limitate come applicazione, danno una visione più completa che non la sola creatinina e, soprattutto, ci aiutano a constatare come la proteinuria e la funzione glomerulare siano due condizioni che non necessariamente viaggiano di pari passo e possono intersecarsi complicando il quadro clinico. Altro concetto emergente è quello del rene come organo implicato nell'omeostasi glicemica e come modulatore dell'emivita dei farmaci ipoglicemizzanti, proprietà che gli conferiscono un ruolo di primordine nel rischio di ipoglicemie.

Gli Annali del rene forniscono, come sempre, un grande contributo, epidemiologico e di outcome research, alla fotografia di questo problema. Il peso e le necessità assistenziali del danno renale nel diabete ci sono presentati in tutta la loro rilevante dimensione. Emergono luci e qualche ombra della cura erogata, si rilevano incongruenze che saranno oggetto di discussione e di presa di coscienza da parte della comunità diabetologica.

Come già è avvenuto in altre occasioni, gli Annali saranno l'occasione per una riflessione che fungerà di per sé da formazione e porterà a un miglioramento della qualità dell'assistenza. Anche per questo ringraziamo Boehringer Ingelheim Italia ed Eli Lilly Italia per l'illuminata sponsorship.

Carlo Bruno Giorda
Presidente Nazionale AMD



METODI



AMD

Metodi

Questa monografia è stata realizzata grazie all'analisi dello stesso database utilizzato per la produzione degli Annali 2010 e 2011. In particolare, il database contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 251 Servizi di Diabetologia diffusi sull'intero territorio nazionale, per un totale di 415.346 soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2 (DM2) visti nel corso dell'anno 2009.

Il focus dell'analisi è rappresentato dalla descrizione dei profili assistenziali e dei bisogni inevasi del trattamento in base ai livelli di funzionalità renale.

CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA

Per poter partecipare, 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. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione degli indicatori di processo e di outcome considerati.

Una premessa fondamentale, necessaria per una corretta interpretazione dei dati mostrati, riguarda l'inevitabile sovrapposizione fra qualità dell'assistenza e qualità dei dati raccolti. In altre parole, una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non può prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata. Infatti, la registrazione solo parziale dei dati dell'assistenza porta di fatto all'impossibilità di distinguere la mancata esecuzione di una determinata procedura (ad es. monitoraggio della microalbuminuria) dalla sua mancata registrazione sulla cartella. Come discusso in dettaglio successivamente, questo problema ha di fatto determinato l'impossibilità di utilizzo di alcuni indicatori e ha condizionato la selezione dei Centri inclusi nell'analisi. La registrazione parziale dei dati può anche inficiare il calcolo delle prevalenze delle alterazioni della

funzionalità renale. Infatti, nei database di qualità di cura le prevalenze tendono a essere più elevate di quelle reali che emergono da studi epidemiologici in virtù di una possibile tendenza degli operatori sanitari a riportare i dati in cartella soprattutto per i soggetti più a rischio o con valori patologici.

SELEZIONE DEI CENTRI

Al fine di garantire una sufficiente rappresentatività della propria pratica clinica, sono stati esclusi dalle analisi sui profili assistenziali quei Centri con un numero di pazienti con DM2 inferiore a 100. Sulla base di tale criterio, i Centri analizzabili per la descrizione dei profili assistenziali sono stati 236. Analogamente, per le valutazioni riguardanti gli outcome intermedi sono stati esclusi quei Centri che, per lo specifico outcome, avessero l'informazione in un numero di pazienti inferiore a 100. Questa selezione si è resa necessaria poiché in alcuni Centri l'informatizzazione dei dati clinici era stata attivata solo di recente e riguardava quindi solo una parte dei pazienti assistiti.

SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE

Tutte le analisi riguardano i pazienti "attivi" nell'anno 2009, vale a dire tutti i pazienti con DM2 che avessero almeno una visita, una misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c), o una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice.

DATI DESCRITTIVI GENERALI

La popolazione in esame è stata valutata in base al grado di funzionalità renale. Sono stati presi in considerazione sia la presenza di microalbuminuria, sia la presenza di riduzione del filtrato glomerulare (GFR), sia la presenza concomitante di entrambe le forme di alterazione renale.

La diagnosi di microalbuminuria (MAU) è stata basata sui risultati dei seguenti test di laboratorio: microalbuminuria > 30 mg/l, oppure escrezione urinaria



di albumina (AER) ≥ 20 mcg/min, oppure rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) $> 2,5$ mg/mmol (nel sesso maschile) o $> 3,5$ mg/mmol (nel sesso femminile), oppure proteinuria > 0 mg/dl.

Il GFR è stato invece calcolato utilizzando l'equazione Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) che è risultata più appropriata nei soggetti con diabete rispetto alla formula di Cockcroft-Gault, la quale, inoltre, sembra sottostimare il GFR nei soggetti con BMI normale e sovrastimarla in quelli in sovrappeso o obesi (Rigalleau V et al. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:108-112; Rigalleau V, et al. *Diabetes Care* 2005;28:838-43). La popolazione è stata suddivisa in quattro classi di GFR: < 30 , 31-60, 61-90, > 90 ml/min.

Inoltre, gli indicatori di qualità di cura sono stati analizzati anche in accordo alla presenza concomitante di microalbuminuria e riduzione del GFR. A tale scopo, la popolazione è stata suddivisa in quattro classi:

1. Assenza di microalbuminuria, filtrato glomerulare normale (No MAU, GFR > 60)
2. Assenza di microalbuminuria, filtrato glomerulare ridotto (No MAU, GFR ≤ 60)
3. Presenza di microalbuminuria, filtrato glomerulare normale (MAU, GFR > 60)
4. Presenza di microalbuminuria, filtrato glomerulare ridotto (MAU, GFR ≤ 60)

I dati analizzati in accordo ai livelli di funzionalità renale riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], HbA1c, valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL). Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di colesterolo LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Ovviamente, il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi determinati nella stessa data.

Poiché i valori normali di HbA1c variavano da Centro a Centro, per permettere una loro valutazione comparativa è stata eseguita una trasformazione matematica dei valori. In altre parole, il valore di ogni singolo paziente è stato diviso per il limite superiore della norma relativo al suo Centro, ottenendo così lo scostamento percentuale del valore dal limite superiore della norma. Questo valore è stato quindi moltiplicato per 6,0, consentendo di interpretare

tutti i dati riguardanti l'HbA1c avendo come valore normale di riferimento il valore di 6,0 stesso.

Inoltre, sono stati analizzati i dati relativi all'uso dei farmaci antidiabetici, antipertensivi e ipolipemizzanti registrati sul database sottoforma di codice ATC.

SELEZIONE DEGLI INDICATORI

Come già discusso, questo rapporto è basato su una parte degli indicatori previsti nel File Dati AMD.

Indicatori di processo

Fra gli indicatori di processo, sono stati selezionati quelli riguardanti il monitoraggio almeno una volta nell'anno in oggetto dei seguenti parametri:

- HbA1c
- Profilo lipidico
- Pressione arteriosa
- Funzionalità renale
- Esame del piede
- Esame del fundus oculi

Per tutti gli indicatori il denominatore è costituito dai pazienti attivi nell'anno indice, escludendo i Centri che abbiano fornito dati su meno di 100 soggetti attivi con DM2.

Indicatori di outcome intermedio

Gli indicatori utilizzati sono stati i seguenti:

- Percentuale di pazienti con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$
- Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c
- Percentuale di pazienti con valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl e ≥ 130 mg/dl
- Percentuale di pazienti con valori pressori $\leq 130/80$ mmHg e $\geq 140/90$ mmHg
- Distribuzione della popolazione per classi di BMI
- Valori medi di HbA1c, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL e trigliceridi.

Per tutti questi indicatori il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. Come già specificato, sono stati inoltre esclusi quei Centri nei quali questi parametri sono stati misurati in meno di 100 soggetti con DM2.

La percentuale dei pazienti fumatori è stata calcolata solo sui Centri con sufficienti informazioni riguardo l'abitudine al fumo, ovvero solo nei Centri nei quali

risultava una frequenza minima di fumatori di almeno il 10%.

Indicatori di utilizzo dei farmaci

Gli indicatori utilizzati sono stati i seguenti:

- Distribuzione della popolazione per classi di trattamento antidiabetico (solo dieta, ipoglicemizzanti orali, ipoglicemizzanti orali e insulina, insulina).
- Percentuale di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti.
- Percentuale di pazienti trattati con le diverse classi di farmaci in accordo alle classi di GFR:
 - *Antidiabetici*: Metformina, sulfaniluree, glitazonici, glinidi, inibitori del DPP-IV, acarbose e insuline.
 - *Ipolipemizzanti*: Statine, fibrati, omega-3, ezetimibe e sequestranti degli acidi biliari.
 - *Antipertensivi*: ACE-inibitori, sartani (ARB), diuretici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti.
- Percentuale di pazienti con microalbuminuria trattati con ACE-inibitori e/o sartani.

Le diverse classi di farmaci e le singole molecole sono state identificate sulla base dei codici ATC. Mentre per i farmaci ipolipemizzanti e antipertensivi in tutti i Centri sono stati utilizzati codici ATC a sette cifre, per i farmaci antidiabetici in circa il 70% dei pazienti il codice disponibile comprendeva solo le prime cinque cifre. Questo ha comportato che nelle analisi generali glinidi e analoghi del GLP-1 non potevano essere distinti (per entrambi, codice ATC a 5 cifre = A10BX). In ogni caso, nel 2009 l'utilizzo di analoghi del GLP-1 era ancora estremamente limitato e quindi tutti i casi di codice ATC A10BX sono stati attribuiti alle glinidi.

Le insuline sono state classificate in quattro categorie: rapide, basali, intermedie e premiscelate (pre-mix).

- Le insuline rapide includono i codici A10AB
- Le insuline basali includono i codici A10AE
- Le insuline intermedie includono i codici A10AC
- Le insuline pre-mix includono i codici A10AD

Indicatori di outcome finale

Tali indicatori, pur essendo di grande rilevanza e opportunamente contemplati nel File Dati, non saranno oggetto di questo rapporto. Infatti, analogamente ad alcune misure di processo, le informazioni

riguardanti le complicanze a lungo termine vengono più spesso riportate in modo discorsivo nei campi liberi della cartella, piuttosto che utilizzando schemi di codifica standardizzati (nonostante tali schemi siano disponibili all'interno delle cartelle).

Lo score di qualità (Score Q)

La sezione finale riguarda la valutazione dei cambiamenti in 5 anni della qualità della cura attraverso lo score Q, un punteggio sintetico già introdotto negli Annali 2010. Lo score Q è stato sviluppato nell'ambito dello studio QuED (*Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:57-65) e successivamente applicato nello studio QUASAR (*Diabetes Care* 2011;34:347-352). Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal 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) (Tabella 1). 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

Tabella 1. Componenti dello score Q

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c <1 volta/anno	5
HbA1c ≥ 8,0%	0
HbA1c < 8,0%	10
Valutazione della PA <1 volta/anno	5
PA ≥ 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del PL <1 volta/anno	5
Colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
Colesterolo LDL < 130 mg/dl	10
Valutazione della MAU <1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o ARB in presenza di MAU	0
Trattamento con ACE-I e/o ARB in presenza di MAU oppure MAU assente	10
Score range	0 – 40

ACE-I = ACE-inibitori; ARB = antagonisti del recettore dell'angiotensina; MAU = microalbuminuria; PA = pressione arteriosa; PL = profilo lipidico.



cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, ri-vascularizzazione, complicanze agli arti inferiori e mortalità. In particolare, nello studio QUASAR, a conferma di quanto già evidenziato nello studio QuED, il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare dopo una mediana di 2,3 anni era maggiore dell'84% nei soggetti con score inferiore a 15 e del 17% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score superiore a 25. Inoltre, lo studio QuED ha evidenziato come pazienti seguiti da Centri che presentavano una differenza media di cinque punti dello score Q avevano una differenza del 20% nel rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. Questi dati indicano che lo score Q può rappresentare un utile strumento sintetico per descrivere la performance di un Centro e per eseguire analisi comparative fra centri/aree diversi.

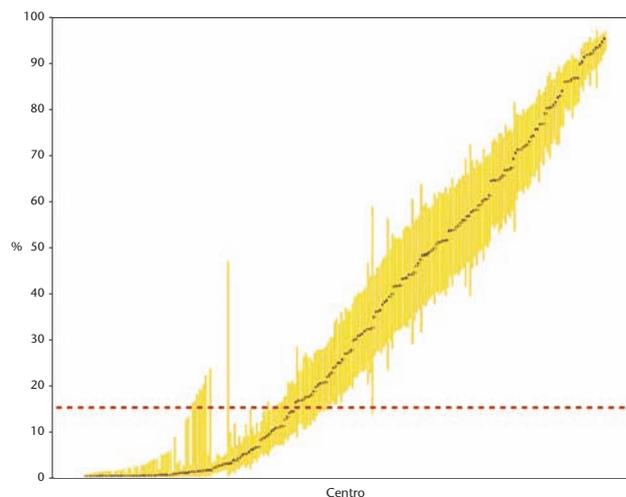
Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come misura continua (punteggio medio e deviazione standard) sia come misura categorica (<15, 15-25, >25).

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEI DATI

Oltre che in forma tabellare, i dati riguardanti gli indicatori prescelti sono riportati utilizzando diversi tipi di presentazione grafica. In aggiunta agli abituali grafici utilizzati per riportare le distribuzioni di frequenze (barre, istogrammi, torte), sono stati inseriti nel rapporto anche i “grafici di variabilità”, grafici più articolati utili a migliorare la comprensione dei dati.

Grafici di variabilità

La rappresentazione della variabilità fra i Centri per quanto riguarda la “percentuale di pazienti monitorati per nefropatia” e la “percentuale di pazienti con



MAU non trattati con ACE-inibitori/sartani” è stata ottenuta utilizzando tecniche di analisi multilivello, aggiustando i valori per sesso, età dei pazienti, durata del diabete e per l'effetto di clustering (pazienti seguiti da uno stesso Centro non possono essere considerati come misure indipendenti, in quanto tendono a ricevere una cura simile).

Per ogni Centro viene quindi riportato il valore medio (o la percentuale) assieme agli intervalli di confidenza al 95%, stimati all'interno del modello multilivello. Questo approccio permette di confrontare le percentuali ottenute nei diversi Centri, a parità di età, sesso e durata del diabete dei pazienti. I valori ottenuti sono posti graficamente in ordine crescente, in modo da dare un'idea di quale sia la variabilità fra i Centri della misura in oggetto. La linea orizzontale indica il valore medio per tutto il campione in studio, permettendo di valutare rapidamente quanto i valori di ogni singolo Centro si discostino dalla media stessa.

DISTRIBUZIONE DELLA POPOLAZIONE IN RELAZIONE AL LIVELLO DI FUNZIONALITÀ RENALE

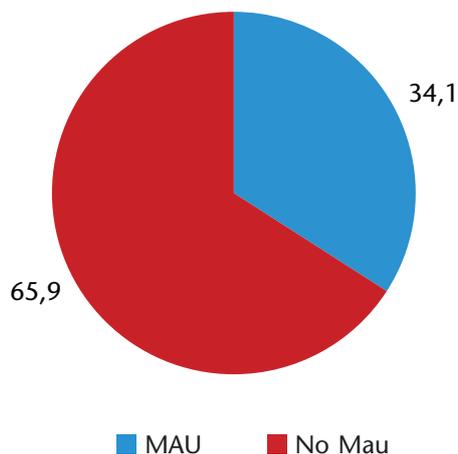


AMD



Il dato sulla micro/macroalbuminuria (MAU) era valutabile per 154.802 soggetti.
 Il dato sul filtrato glomerulare (GFR) era disponibile per 286.749 soggetti.
 Il dato sulla MAU e quello sul GFR erano simultaneamente registrati per 120.790 pazienti.

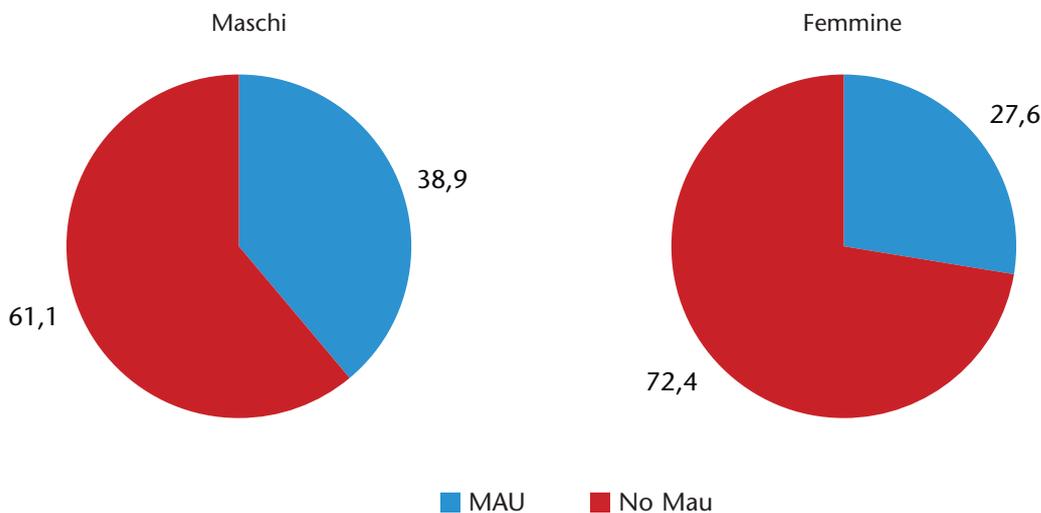
Distribuzione della popolazione in relazione alla presenza di MAU (%)



Complessivamente, circa un terzo dei pazienti mostra la presenza di MAU. Questo dato di prevalenza, che risulta maggiore rispetto a quelli derivanti da

studi epidemiologici, potrebbe riflettere l'attitudine a riportare con maggiore attenzione il dato in cartella in presenza di risultati patologici.

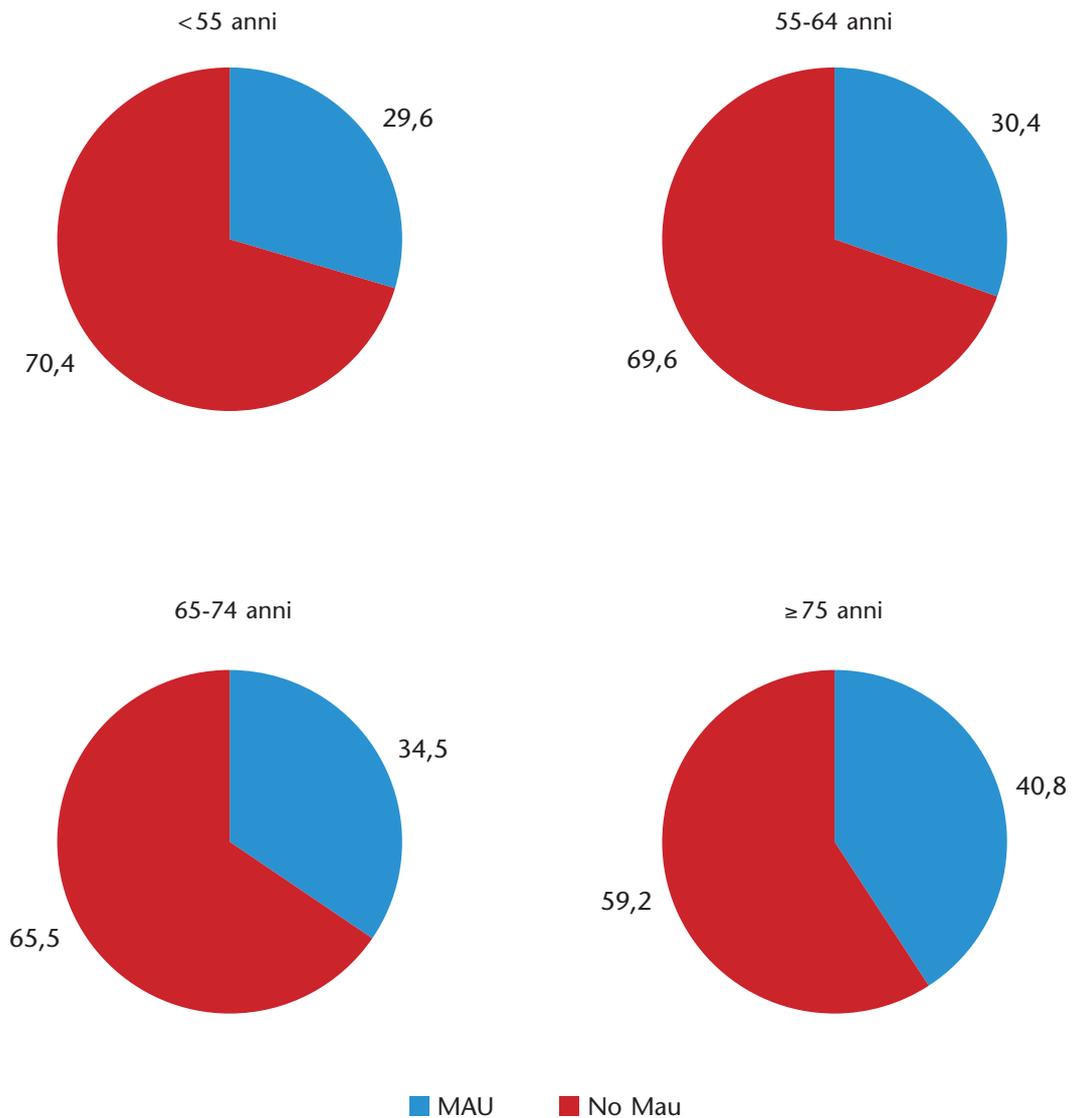
Distribuzione della popolazione divisa per sesso in relazione alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU risulta più elevata nei maschi, oltre un terzo dei quali ne risulta affetto. Nella

popolazione femminile la MAU è presente in una su quattro donne.

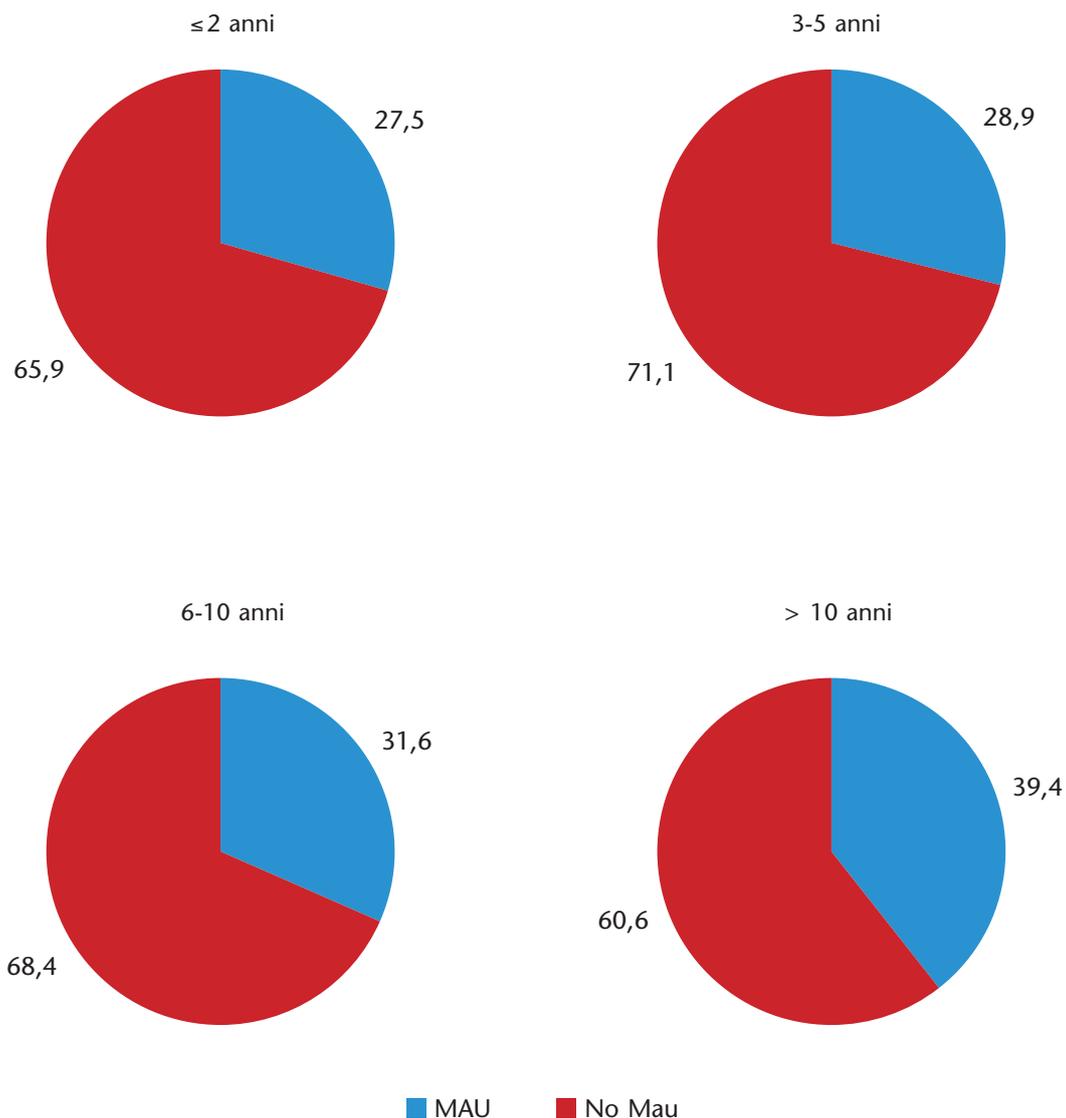
Distribuzione della popolazione divisa per classi di età in relazione alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU cresce con l'età, fino a interessare oltre il 40% dei pazienti di età superiore a 75 anni.



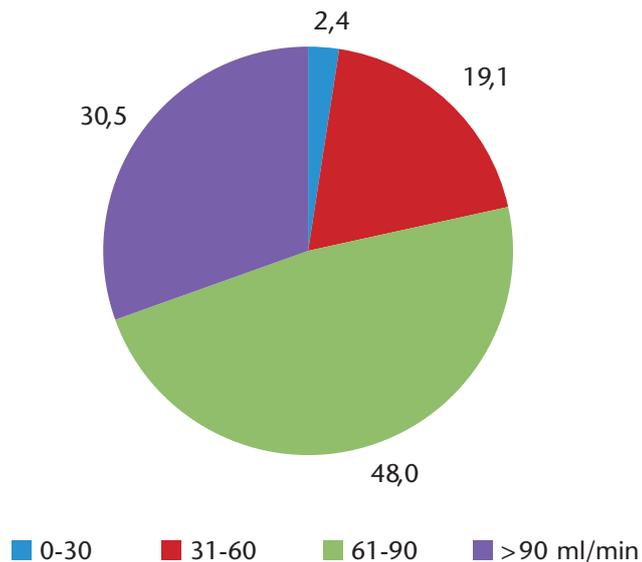
Distribuzione della popolazione divisa per classi di durata del diabete in relazione alla presenza di MAU (%)



La prevalenza di MAU cresce con la durata del diabete, fino a interessare quasi il 40% dei pazienti con durata del diabete superiore a 10 anni. Tuttavia,

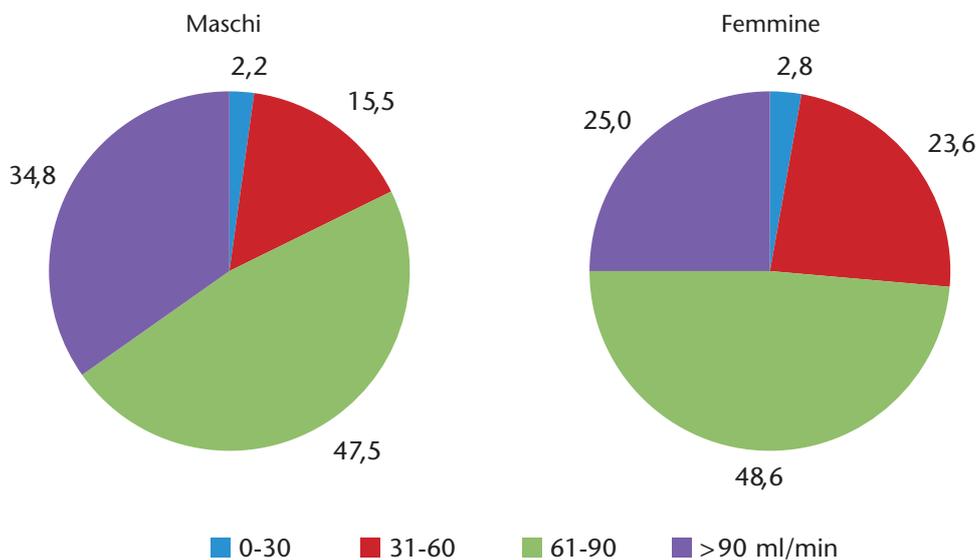
anche fra i pazienti con diagnosi recente, più di uno su quattro presenta MAU.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di GFR (%)



Circa un paziente su cinque presenta una significativa riduzione del GFR.

Distribuzione della popolazione divisa per sesso e per classi di GFR (%)

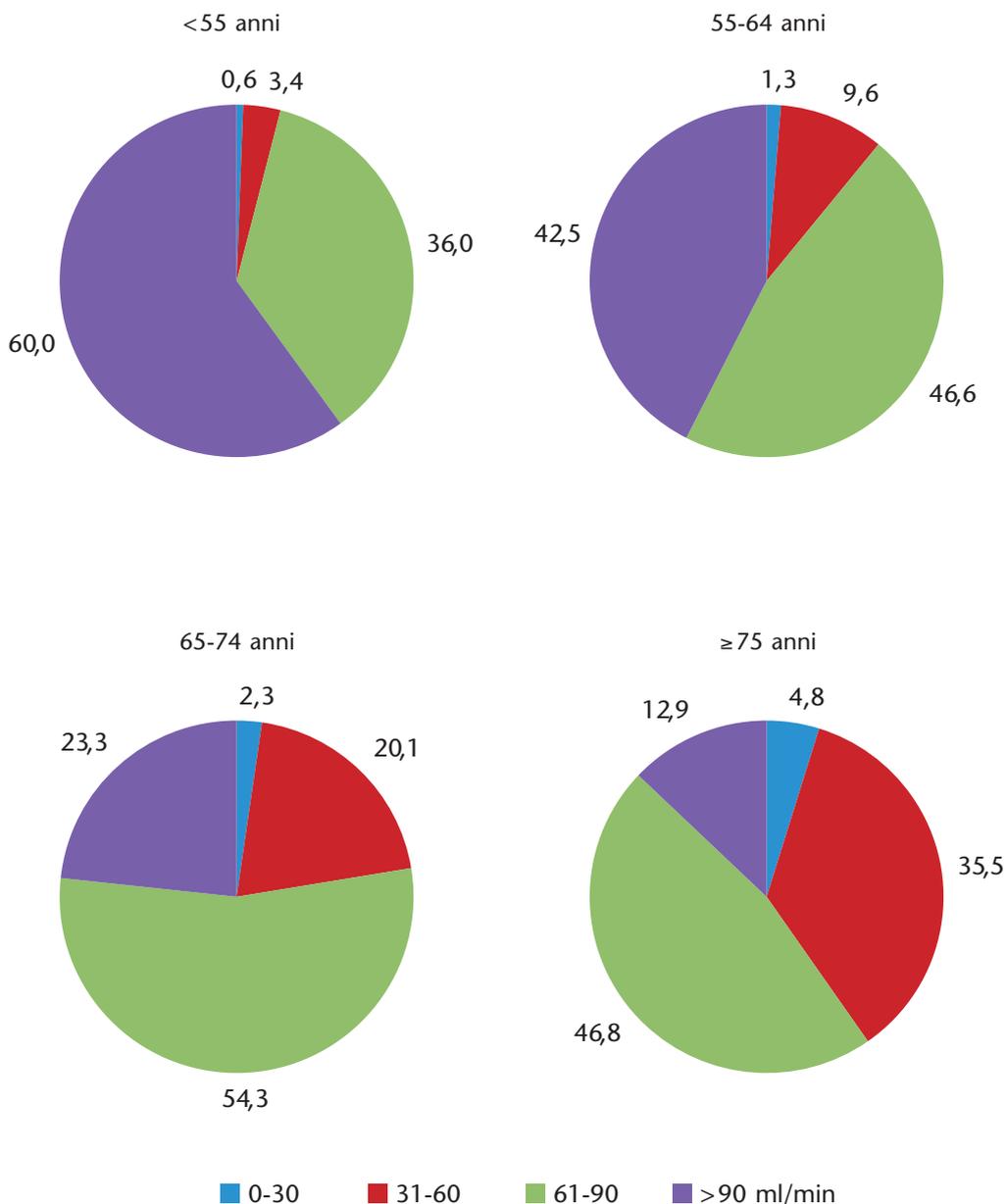


Al contrario della MAU, una riduzione significativa del GFR risulta più comune nelle donne, fra le quali

una su quattro presenta un filtrato glomerulare ≤ 60 ml/min.



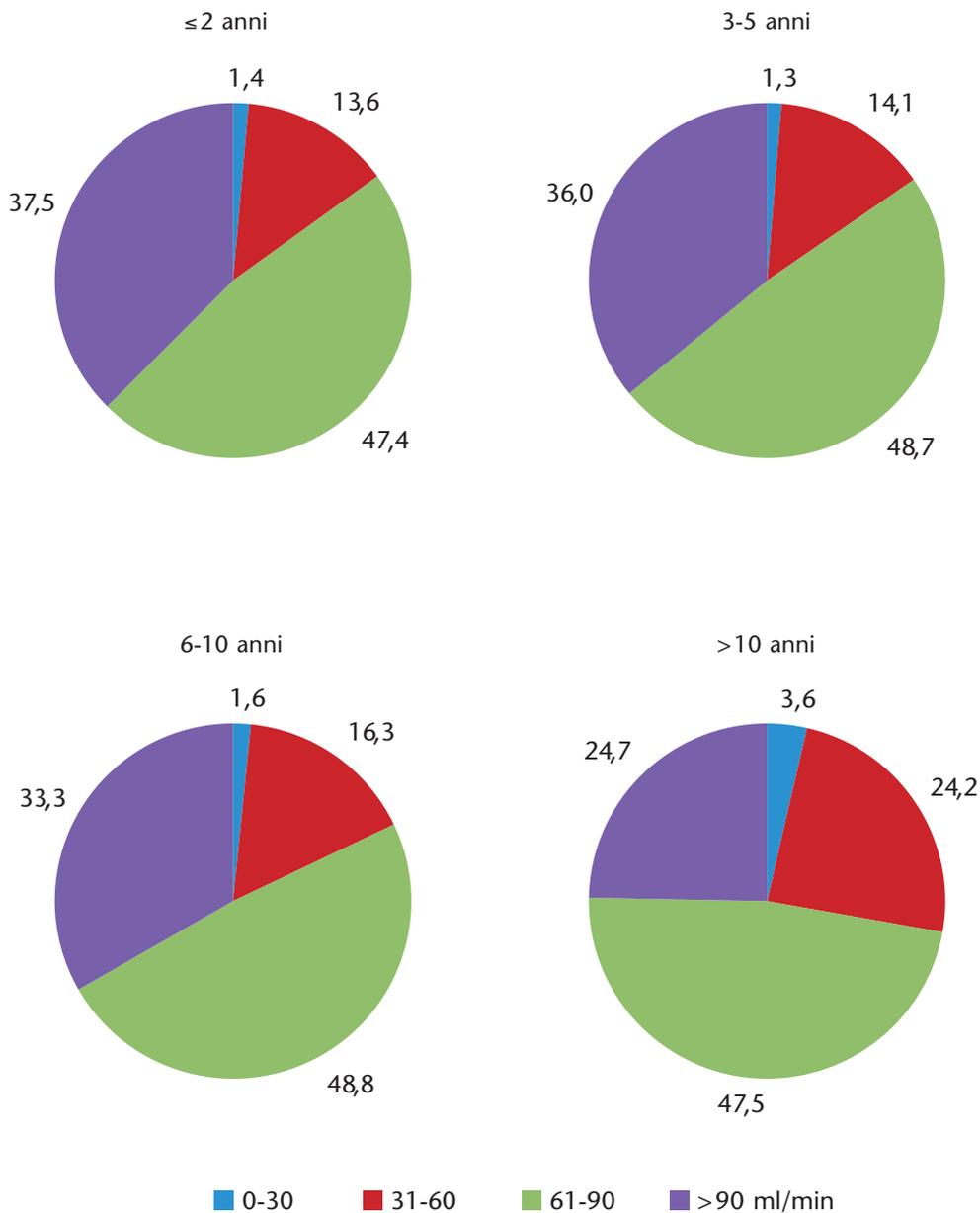
Distribuzione della popolazione divisa per classi di età e per classi di GFR (%)



Il GFR si riduce in modo molto marcato con l'età. Mentre al di sotto dei 55 anni solo il 4% dei pazienti presenta un GFR ≤ 60 ml/min, la percentuale sale

all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il 40% al di sopra di 75 anni.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di durata del diabete e per classi di GFR (%)

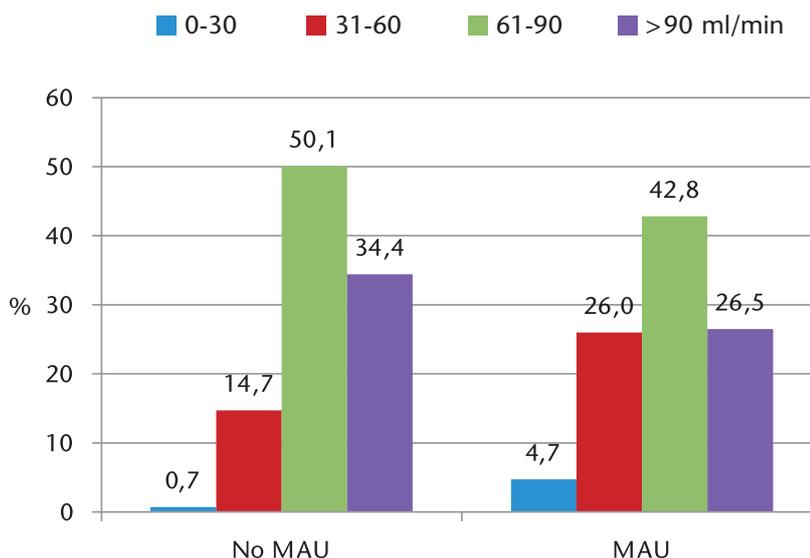


Fra i pazienti con diagnosi recente, una riduzione significativa del GFR risulta presente nel 15% dei casi. La percentuale aumenta con la durata del diabete,

fino a raggiungere il 27,8% nei soggetti con durata del diabete superiore a 10 anni.



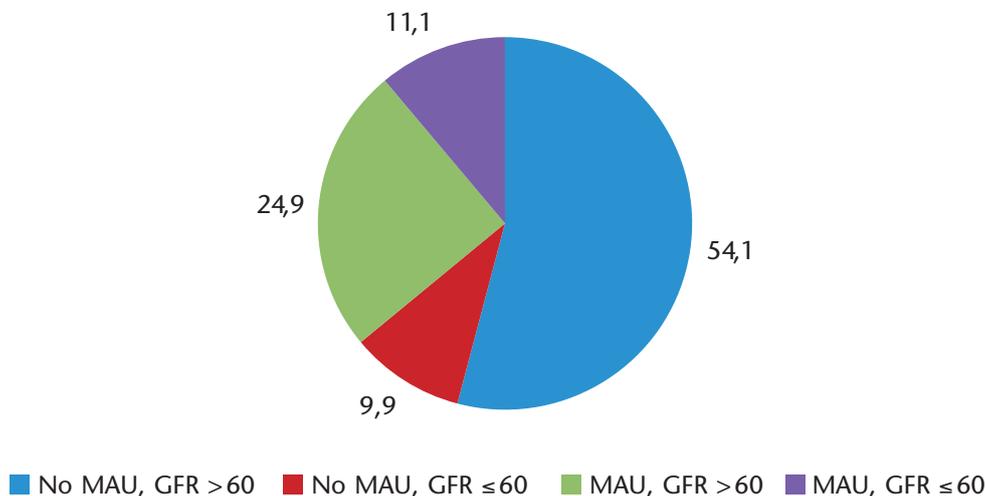
Distribuzione della popolazione divisa per classi di GFR in relazione alla presenza di MAU (%)



Benché una significativa riduzione del filtrato glomerulare sia più frequente in presenza di MAU (circa il 30%), anche tra i soggetti in cui la MAU è assente,

una quota non trascurabile di pazienti (circa il 15%) presenta valori di GFR ≤ 60 ml/min.

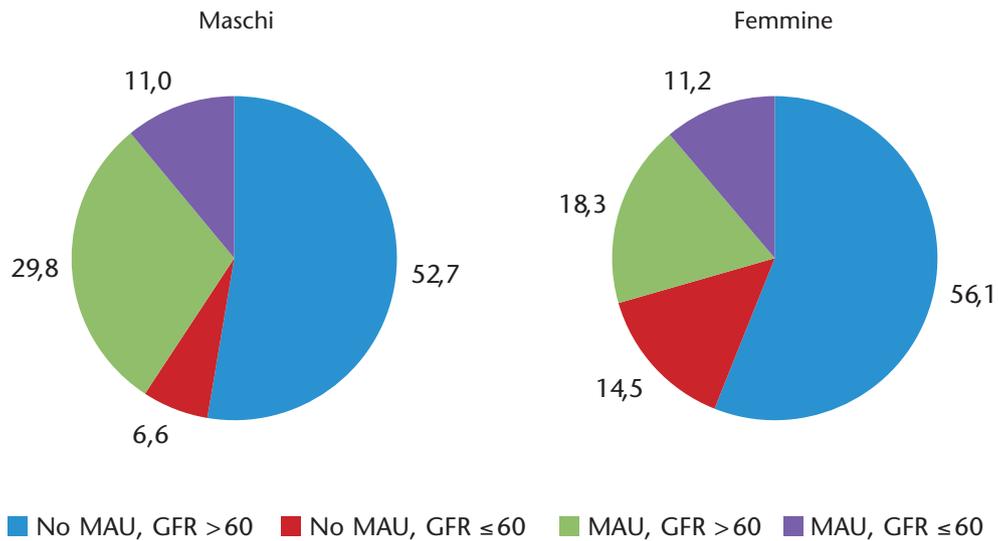
Distribuzione della popolazione in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR (%)



Sulla popolazione valutabile, solo la metà presenta livelli di funzionalità renale nel range della normalità. Dei restanti, il 10% presenta una riduzione significa-

tiva del GFR in assenza di MAU, un quarto presenta solo MAU, e l'11% entrambe le alterazioni.

Distribuzione della popolazione divisa per sesso in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR (%)

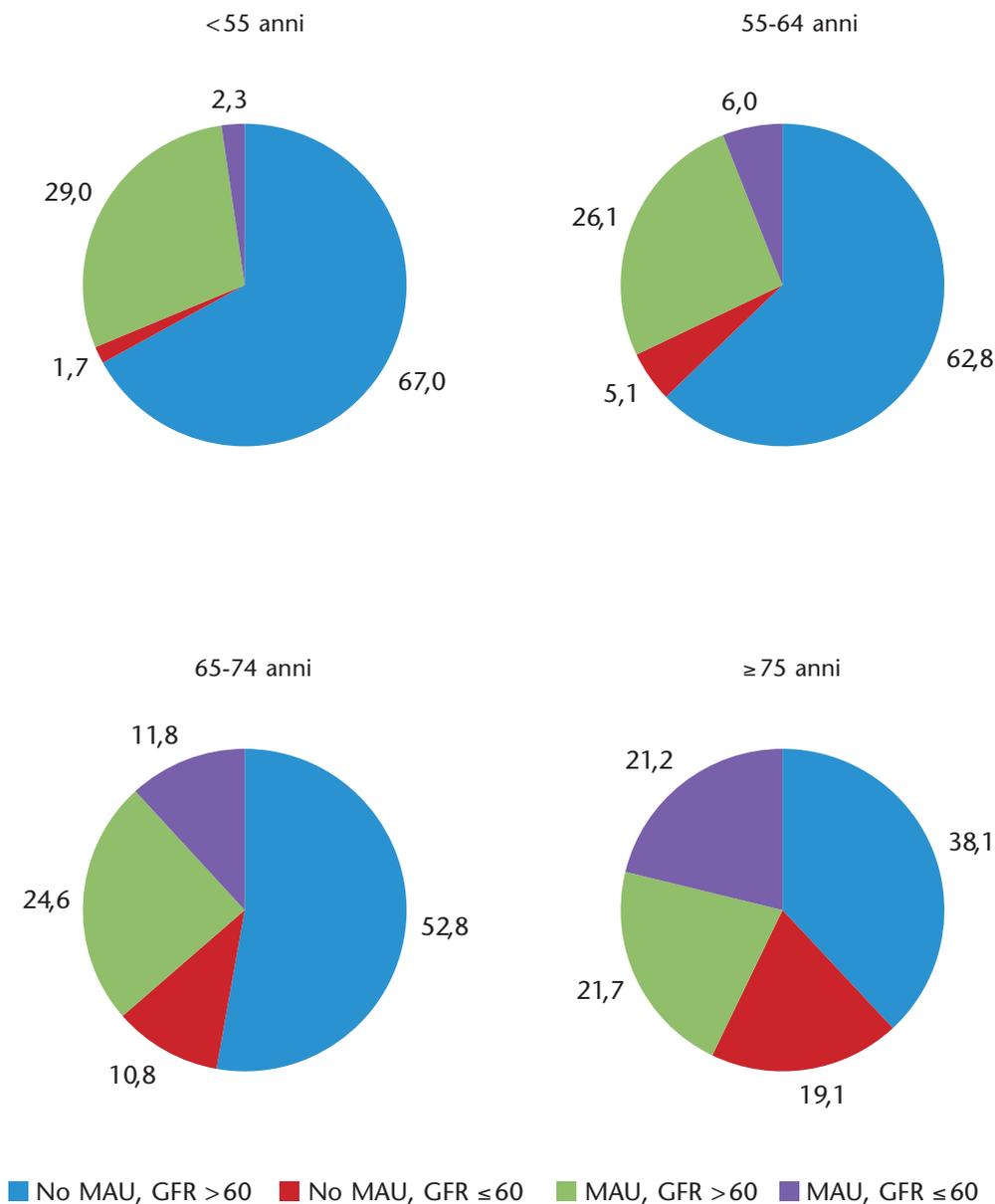


Mentre fra i maschi prevalgono le forme di MAU associate a un filtrato glomerulare nella norma, fra le donne risultano più comuni le forme isolate di ridu-

zione del GFR. L'associazione delle due alterazioni è invece ugualmente rappresentata nei due sessi.



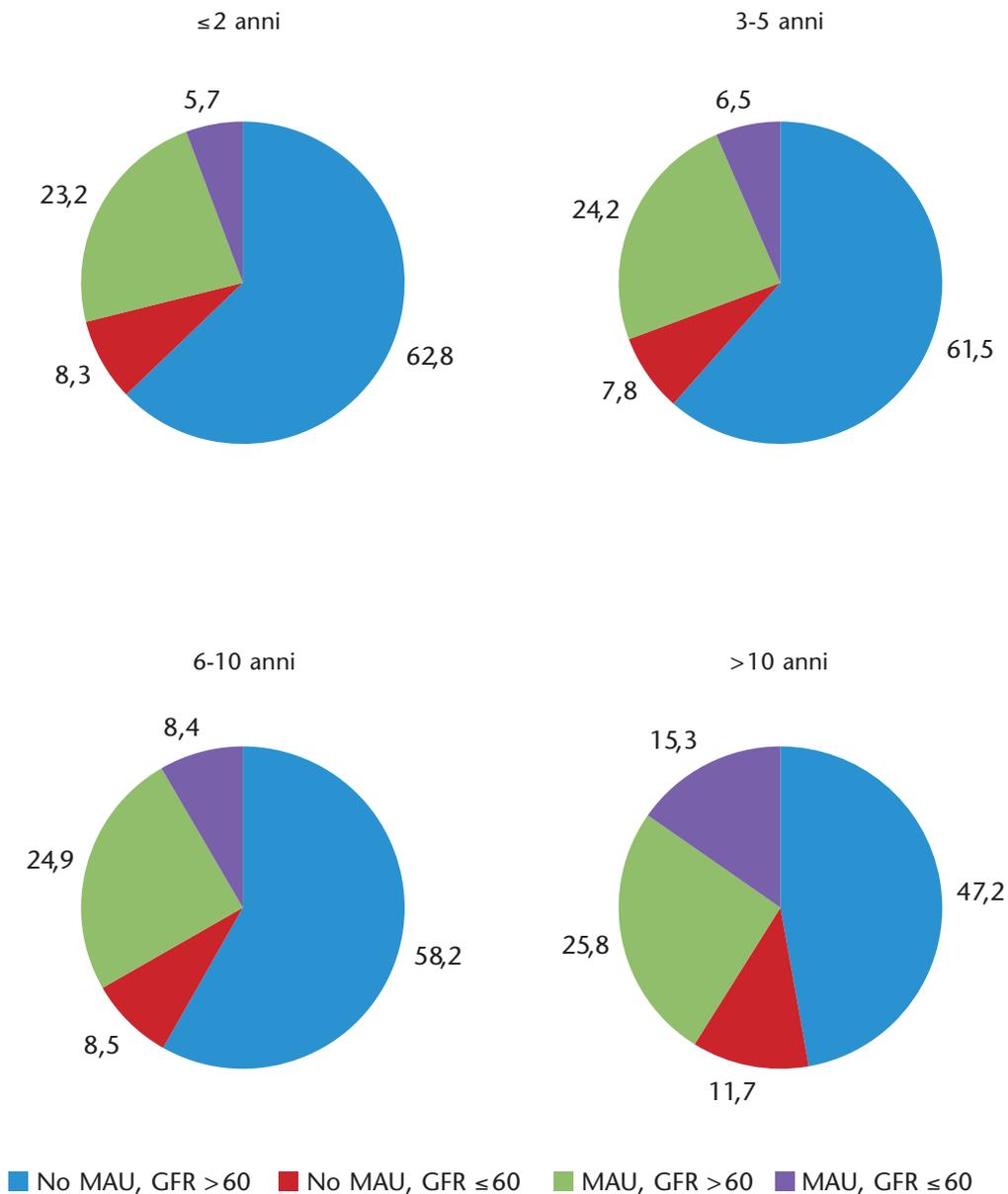
Distribuzione della popolazione divisa per classi di età in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR (%)



All'aumentare dell'età, aumenta la percentuale dei soggetti affetti da alterazioni della funzionalità renale. Questo fenomeno è dovuto a un progressivo

aumento della quota di pazienti con riduzione del GFR (isolata o associata a MAU), mentre si riduce la quota di pazienti con sola MAU.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di durata del diabete in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR (%)



Le alterazioni della funzionalità renale, sia MAU sia riduzione del GFR, aumentano progressivamente con la durata della malattia.

Nei soggetti con durata oltre i 10 anni, meno della metà presenta una funzionalità renale nei limiti della norma.



Osservazioni

Come primo commento, è importante sottolineare l'ampia numerosità della popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2 esaminata. Sono infatti 154.802 i pazienti nei quali è conosciuto il dato della micro- macroalbuminuria (MAU), 286.749 i pazienti nei quali è disponibile il dato sul filtrato glomerulare (GFR) e 120.790 i pazienti nei quali erano disponibili simultaneamente sia i dati di MAU sia quelli di GFR. Una elevata percentuale di pazienti (circa la metà) risulta affetta da malattia renale cronica, sia essa caratterizzata da una riduzione del GFR, da un'aumentata escrezione urinaria di albumina ovvero da entrambe queste alterazioni. Al di là delle ovvie implicazioni epidemiologiche relative al rischio di progressione della nefropatia, questi risultati sottolineano la necessità e l'utilità pratica di valutare sistematicamente la funzione renale nei pazienti con diabete anche al fine di ottenere informazioni sul profilo di rischio cardiovascolare. Si conferma inoltre come la presenza di malattia renale cronica contribuisca in modo sostanziale a rendere più difficile la gestione clinica del paziente e l'ottenimento di obiettivi terapeutici soddisfacenti, specie per quanto riguarda la pressione arteriosa.

La MAU rappresenta non solo un marker precoce di danno renale ma anche un predittore molto forte e indipendente di mortalità e morbilità, soprattutto cardiovascolare. Dall'analisi dei dati emerge come la presenza di un'aumentata escrezione urinaria di albumina (micro o macroalbuminuria) sia presente in oltre un terzo (34,1%) della popolazione con diabete di tipo 2 che frequenta i Servizi di Diabetologia italiani, risultando non molto diversa da quella riportata da altre *survey* internazionali e lievemente più bassa di quella descritta dall'UKPDS, che in un campione di 4031 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti con un follow-up di 15 anni, riporta lo sviluppo di albuminuria nel 38% di essi (*Diabetes* 2006,55:1832-1839). La prevalenza di MAU risulta più elevata nei maschi, cosa per altro riportata frequentemente in letteratura. Anche in questo caso, i risultati dell'UKPDS sono coerenti con i dati degli Annali AMD. Tuttavia, non è del tutto chiaro il motivo di questa differenza tra sessi.

La prevalenza di MAU aumenta con l'età dei pazienti e ciò potrebbe in parte essere dovuto all'impatto

che la durata del diabete ha sulle complicanze, visto che vi è una stretta correlazione tra età dei pazienti e durata di malattia. Un dato interessante da segnalare è quello che, sebbene resti difficile indicare una precisa data d'insorgenza del diabete di tipo 2, il 24% dei pazienti con durata di malattia inferiore a 2 anni presenta già MAU, quasi a indicare che, almeno nel diabete di tipo 2, la MAU riconosca momenti patogenetici che vanno oltre quelli innescati dall'iperglicemia.

Per quanto riguarda il filtrato glomerulare, è noto che un basso GFR è espressione non solo di una riduzione della funzionalità renale, ma analogamente alla MAU, è un potente predittore indipendente di mortalità e morbilità, soprattutto cardiovascolare. Dall'analisi dei dati degli Annali emerge come un paziente su cinque (21,5%) ha un GFR <60 ml/min/1,73 m², livello che identifica la presenza di una malattia renale cronica dal III stadio in su. Anche questa prevalenza risulta più bassa sia di quella descritta dall'UKPDS, che riporta valori di GFR <60 ml/min/1,73 m² nel 29% di 5032 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti con un follow-up di 15 anni, sia di quella descritta nel Casale Monferrato Study (*Diabetologia* 2007;50:941-948). In questo studio la prevalenza del GFR <60 ml/min/1,73m² era del 34%.

Inoltre, la riduzione del GFR è più frequente nel sesso femminile (una donna su quattro ha un GFR <60 ml/min). Questo maggior rischio nel sesso femminile è descritto sia nell'UKPDS sia nel Casale Monferrato Study.

Il GFR si riduce in modo molto marcato con l'età; infatti mentre al di sotto dei 55 anni solo il 4% dei pazienti presenta un GFR <60 ml/min/1,73m², la percentuale sale all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il 40% nei pazienti di età superiore a 75 anni. È probabile però che il basso GFR che si documenta nell'età più avanzata possa perdere, almeno in parte, la sua capacità predittiva di danno cardiovascolare. È descritta inoltre una maggior prevalenza di basso GFR nei pazienti con una più lunga durata di malattia, anche se il 15% dei pazienti con durata inferiore a 2 anni ha già un GFR <60ml/min/1,73m². Nel complesso la distribuzione relativamente eterogenea delle alterazioni dei due parametri renali considerati (nel 25% dei casi presenza di MAU e

riduzione del GFR coesistono, mentre in un altro 20% circa l'una o l'altra si presentano in forma isolata), conferma quanto descritto in studi condotti su pazienti con ipertensione e malattia renale cronica anche non diabetica (*J Hypertens* 2010; 28:156-62) e suggerisce che la riduzione del GFR e l'aumentata escrezione urinaria di albumina potrebbero riconoscere, almeno in parte, determinanti patogenetici

diversi. Indirettamente questa osservazione appare meno sorprendente alla luce della notevole eterogeneità delle lesioni strutturali riscontrate nei pazienti diabetici con danno renale quando la tipologia delle alterazioni strutturali sia valutata sistematicamente a livello istologico.

Roberto Pontremoli, Salvatore De Cosmo



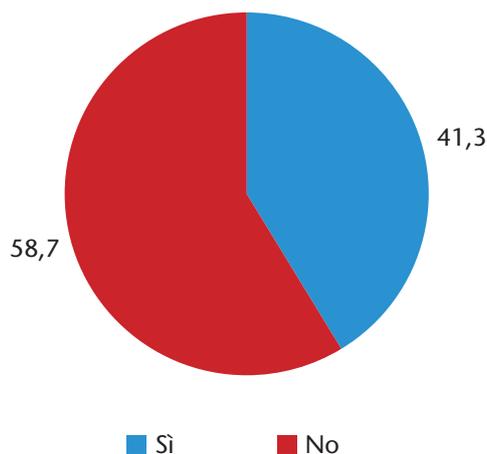
INDICATORI DI PROCESSO



AMD

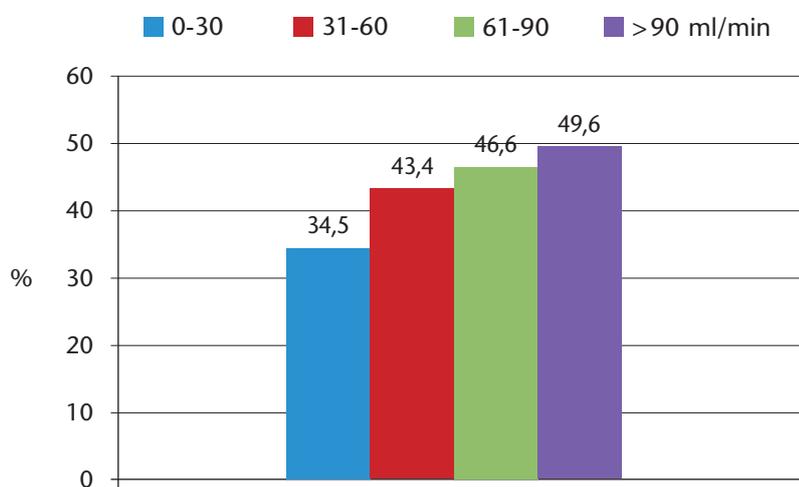


Soggetti monitorati per MAU (%)



Complessivamente, il monitoraggio della MAU è risultato eseguito nell'anno indice (2009) nel 41,3% dei pazienti.

Percentuale di pazienti monitorati per MAU in relazione alle classi di GFR (%)

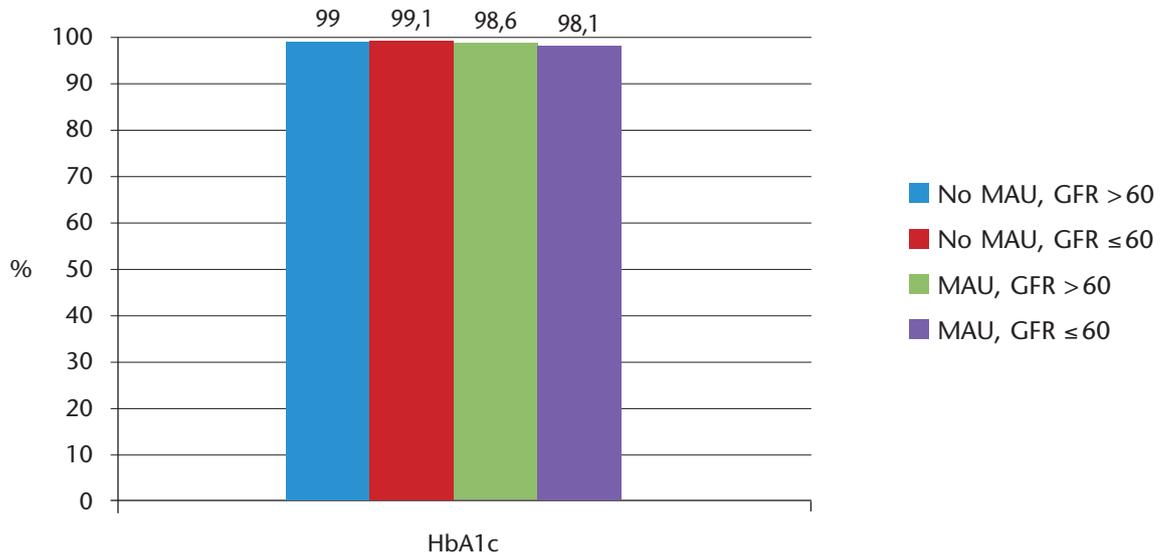


Il monitoraggio della MAU è risultato inversamente associato all'entità della riduzione del GFR. Mentre fra i soggetti con GFR nella norma uno su due è stato

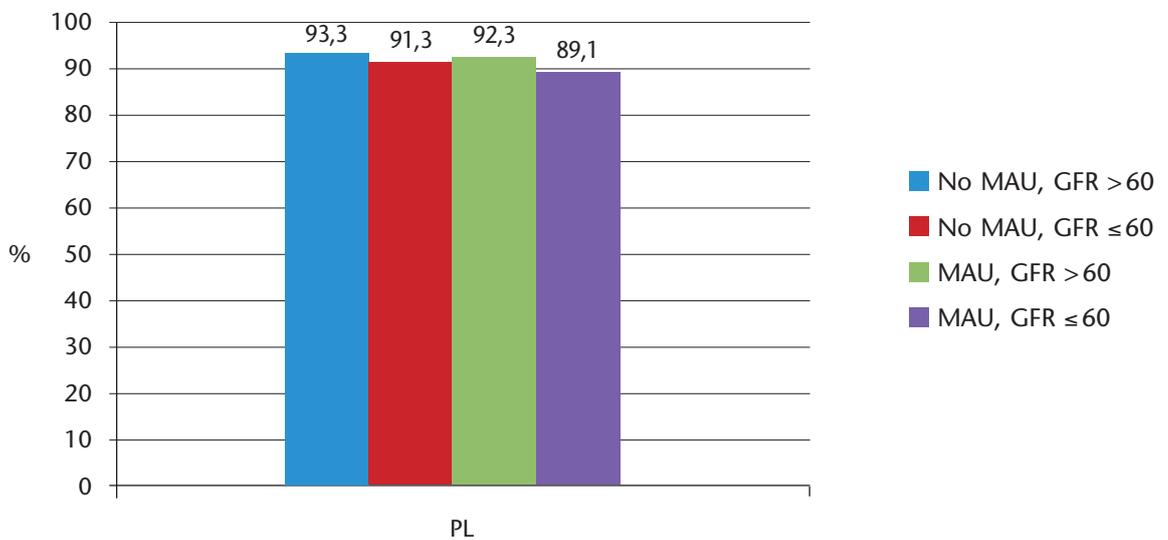
sottoposto a monitoraggio della MAU, tra quelli con riduzione severa la proporzione scende a uno su tre.

Indicatori di processo in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una misurazione dell'HbA1c (%)



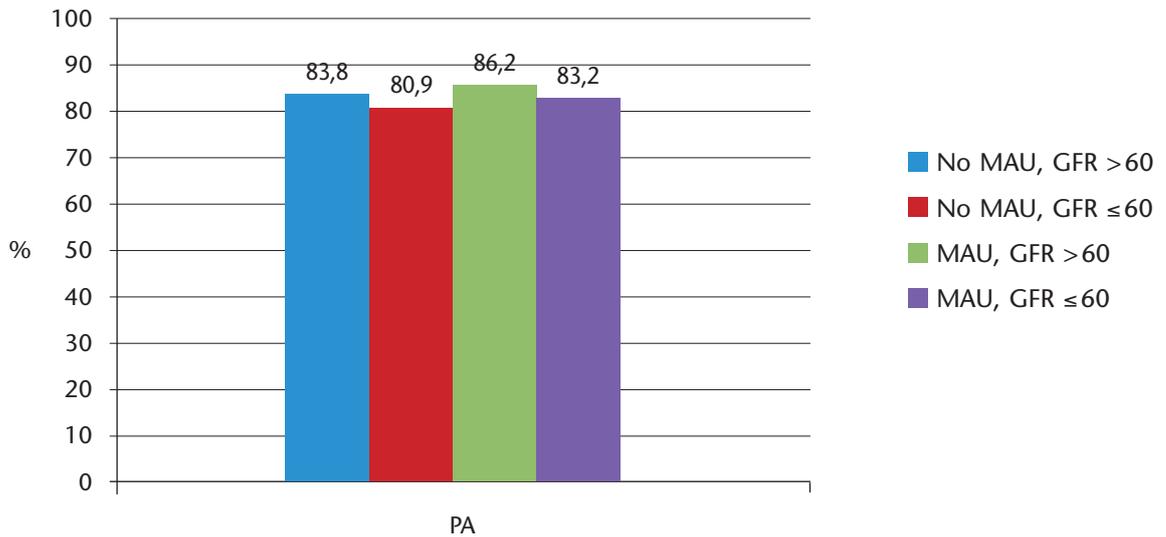
Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una valutazione del profilo lipidico (%)



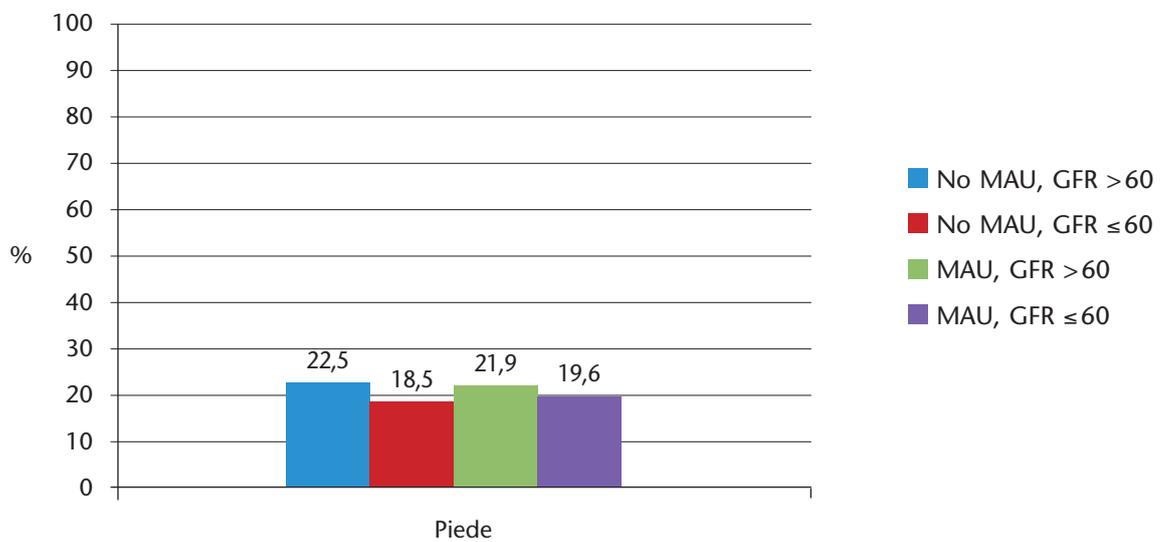


Indicatori di processo in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Soggetti ai quali è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa (%)

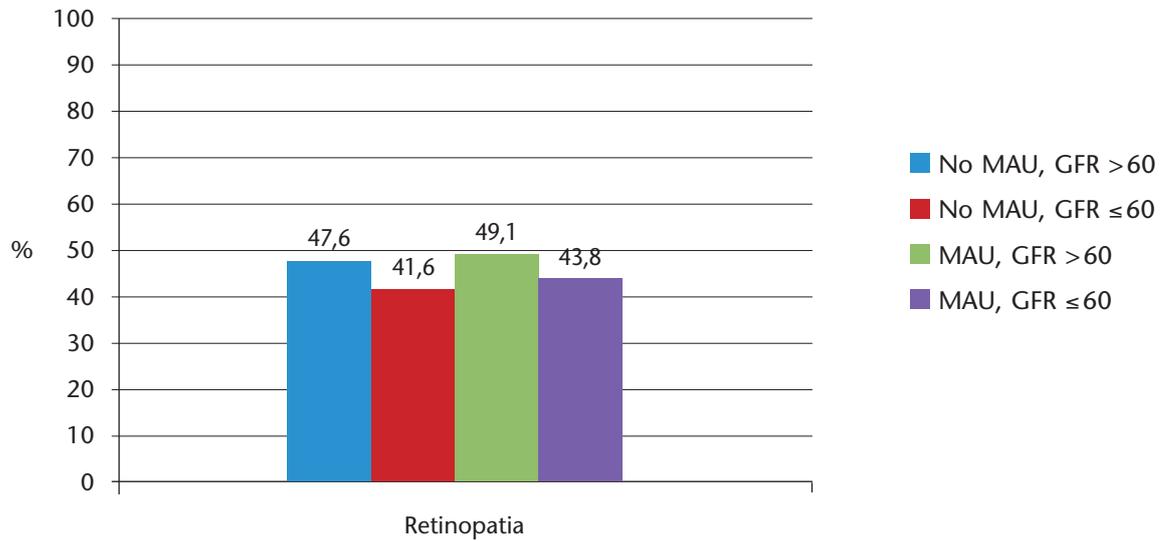


Soggetti monitorati per il piede (%)



Indicatori di processo in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Soggetti monitorati per retinopatia (%)



Le misure di processo risultano essere poco influenzate dalla presenza di alterazioni della funzionalità renale.

In generale, tutte le misure di processo risultano eseguite in una percentuale più elevata di soggetti rispetto al dato generale degli Annali AMD 2010.



Osservazioni

Nell'analisi degli indicatori di processo emerge come il monitoraggio della microalbuminuria (MAU) venga eseguito nel 41,3% dei pazienti. Quindi, meno della metà di pazienti con diabete di tipo 2 che frequenta i nostri ambulatori viene monitorata per la MAU.

In effetti, è probabile che questa bassa percentuale sia nella realtà più elevata, in considerazione del fatto che si tende a registrare soprattutto i risultati patologici, mentre quelli nella norma potrebbero non essere riportati nella cartella elettronica.

Sta di fatto che il controllo di un predittore molto potente di progressione di danno renale e di malattia cardiovascolare è ancora oggi disponibile in una percentuale troppo bassa di pazienti.

Un'osservazione interessante è il rapporto inverso tra il monitoraggio della MAU e l'entità della riduzione del filtrato glomerulare (GFR). Infatti, questo parametro viene misurato nel 50% dei pazienti con GFR >90 ml/min/1,73 m² e solo nel 35% dei pazienti con GFR <60 ml/min/1,73 m². Questo comportamento potrebbe sottendere il convincimento che una volta constatata la presenza di un'importante riduzione del GFR, e quindi di malattia renale avanzata, non sia più necessario controllare l'escrezione urinaria di albumina.

In effetti l'albuminuria rimane, anche tra i pazienti con insufficienza renale, un valido predittore di progressione di danno cardio-renale e quindi anche dell'efficacia della terapia in atto e sarebbe quindi corretto continuare a monitorarlo in ogni caso.

Suddividendo i pazienti in base alla presenza o meno di MAU e/o di riduzione del GFR, l'analisi dei dati mostra che sia il controllo glicemico, valutato attraverso il dosaggio dell'HbA1c, sia quello del profilo lipidico vengono effettuati in un'ampia percentuale di pazienti, indipendentemente dai livelli di compromissione renale e con percentuali che, per quanto riguarda l'HbA1c, sfiorano il 100%. Vi è quindi la

convincenza che anche in presenza di danno renale avanzato è utile verificare periodicamente il grado di controllo glicemico che potrebbe influenzare la progressione di danno renale.

Percentuali più basse emergono invece circa il controllo pressorio, anche se la pressione arteriosa rimane uno dei predittori più importanti di danno cardio-renale. Basse risultano essere anche le percentuali di pazienti controllati per la retinopatia o, ancora meno, per il piede diabetico, confermando quanto era stato osservato nelle precedenti campagne di raccolta dei dati per gli Annali 2009 e 2010, anche se con un trend di miglioramento nel tempo.

Tanto questo comportamento, quanto la misura solo parziale di parametri molto importanti in un approccio sistematico al diabete e alle sue complicanze, potrebbero essere dovuti a una valutazione generale del paziente svincolata dal rapporto con le singole complicanze e con i fattori di rischio di nefropatia, rispondendo più a una impostazione organizzativa generale del singolo Servizio di Diabetologia, piuttosto che a un processo indirizzato alla valutazione di specifici target clinici. A supporto di questa interpretazione sta l'estrema variabilità di comportamento dei Servizi, descritta nei capitoli successivi.

Pertanto, le misure di processo considerate globalmente sembrano essere poco influenzate dalla presenza di alterazioni della funzionalità renale, anche se sono disponibili in una percentuale più elevata di soggetti rispetto al dato generale degli Annali AMD 2010.

Probabilmente, nei Servizi in cui vi è un'accurata registrazione dei dati sulla nefropatia è presente un più alto livello di attenzione sul follow-up globale del paziente già complicato, rispetto a chi non presenta complicanze croniche in atto.

Salvatore De Cosmo, Sandro Gentile

INDICATORI
DI ESITO
INTERMEDIO



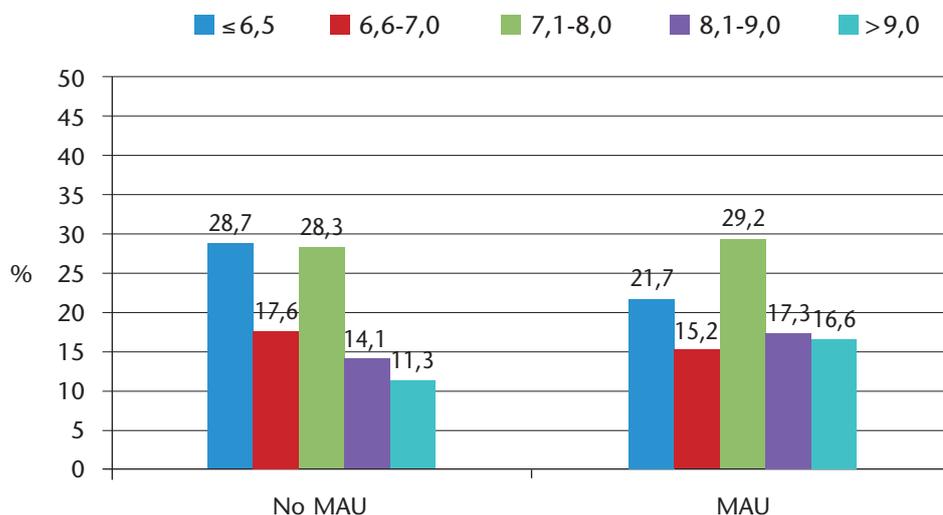
AMD



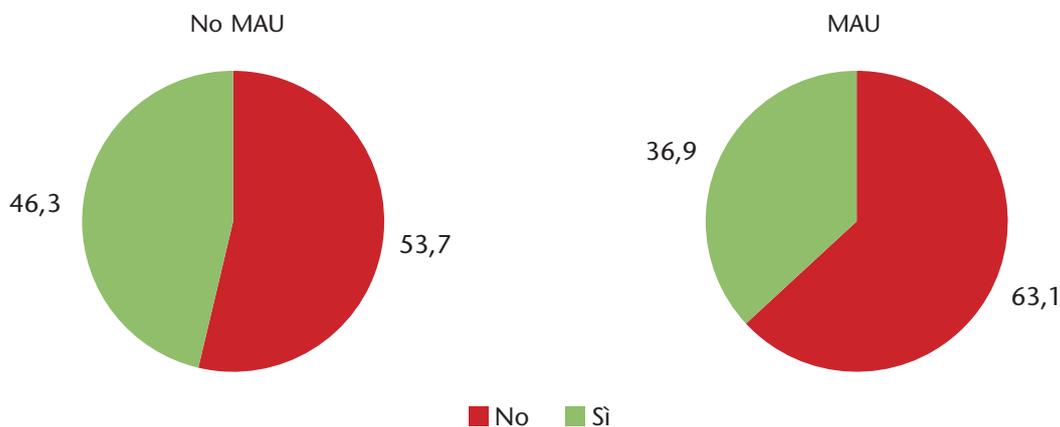
Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU

Controllo metabolico

Andamento per classi dell'HbA1c (normalizzata a 6,0) (%)



Percentuale di soggetti con HbA1c ≤7,0%



Valori medi	No MAU	MAU
HbA1c mg/dl (%)	7,4 (1,5)	7,7 (1,6)

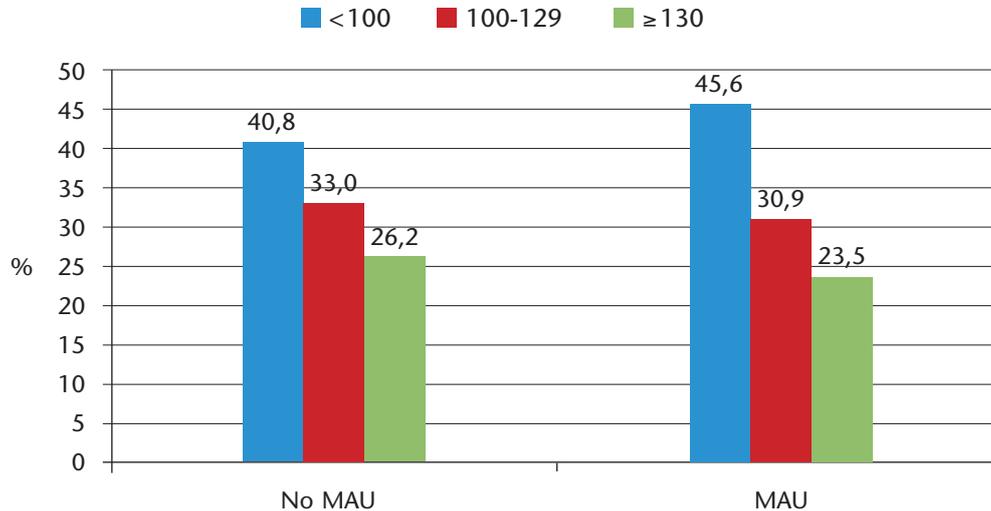
I pazienti con MAU presentano un peggior controllo metabolico, sia in termini di valori medi sia di percentuale di pazienti a target. Inoltre, fra i soggetti

con MAU è più elevata la quota con valori di HbA1c particolarmente elevati; infatti quasi il 17% dei pazienti con MAU presenta valori di HbA1c >9,0%.

Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU

Controllo lipidico

Andamento per classi del colesterolo LDL (mg/dl) (%)



Fra i pazienti con MAU risulta lievemente maggiore la percentuale di soggetti a target.

Valori medi	No MAU	MAU
Colesterolo totale (mg/dl)	187,8 (39,9)	185,1 (42,3)
Colesterolo HDL (mg/dl)		
Maschi	47,1 (12,5)	45,3 (12,4)
Femmine	64,2 (14,0)	51,5 (14,0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	109,7 (33,8)	106,3 (34,7)
Trigliceridi (mg/dl)	141,4 (97,5)	160,0 (122,4)

La presenza di MAU si associa al quadro dislipidico tipico della sindrome metabolica, vale a dire a livelli più elevati di trigliceridi e livelli più bas-

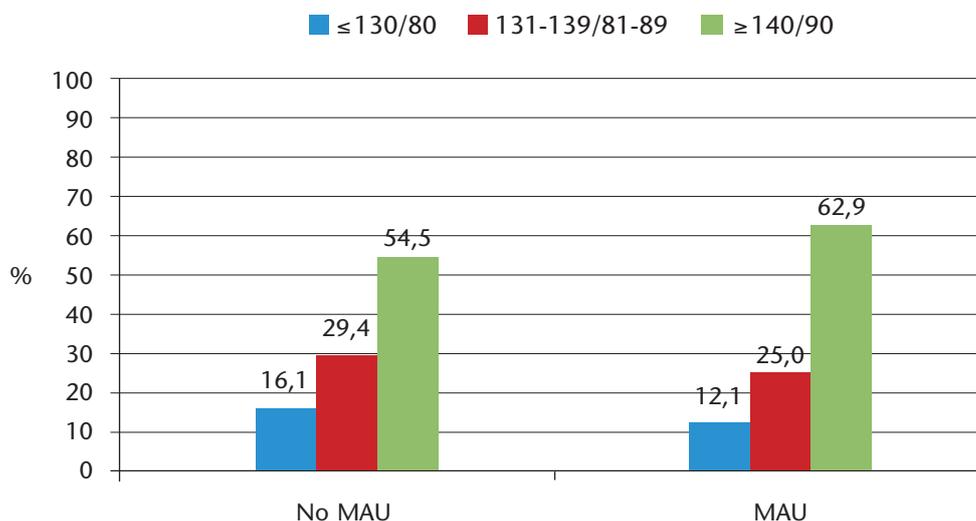
si di colesterolo HDL, mentre non si evidenziano differenze per quanto riguarda colesterolo totale e colesterolo LDL.



Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU

Controllo pressorio

Andamento per classi della pressione arteriosa (mmHg) (%)



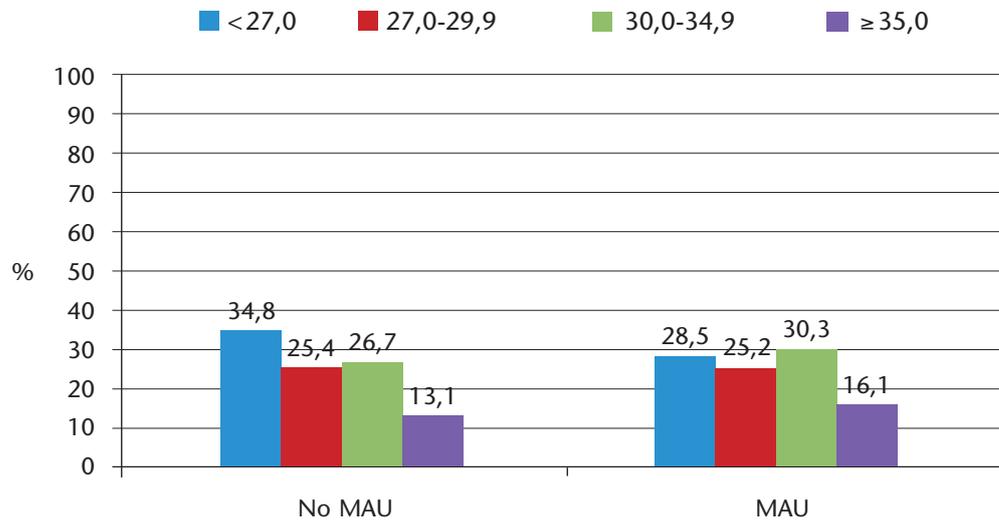
La presenza di MAU si associa a una percentuale più elevata di soggetti con valori pressori francamente elevati.

Valori medi	No MAU	MAU
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138,1 (18,4)	142,3 (19,9)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	78,7 (9,6)	79,7 (10,2)

La presenza di MAU si associa a valori più elevati sia sistolici sia diastolici.

Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU

Valori di BMI

Andamento per classi del BMI (kg/m²) (%)

Valori medi	No MAU	MAU
BMI	29,4 (5,1)	30,2 (5,3)

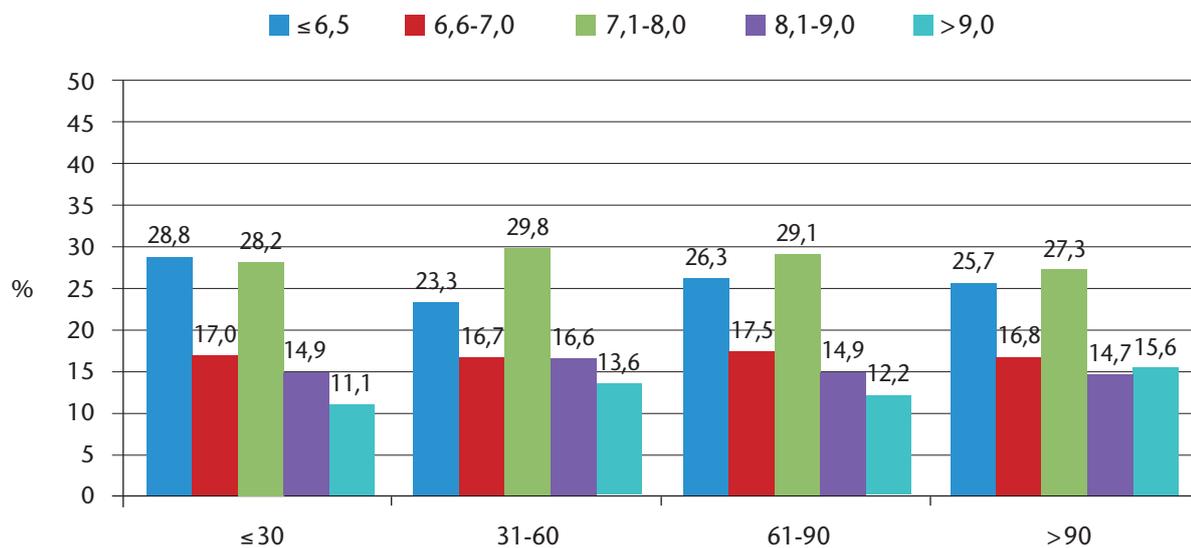
La presenza di MAU si associa a una percentuale più elevata di soggetti con BMI al di sopra di 30.



Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR

Controllo metabolico

Andamento per classi dell'HbA1c (normalizzata a 6,0) (%)

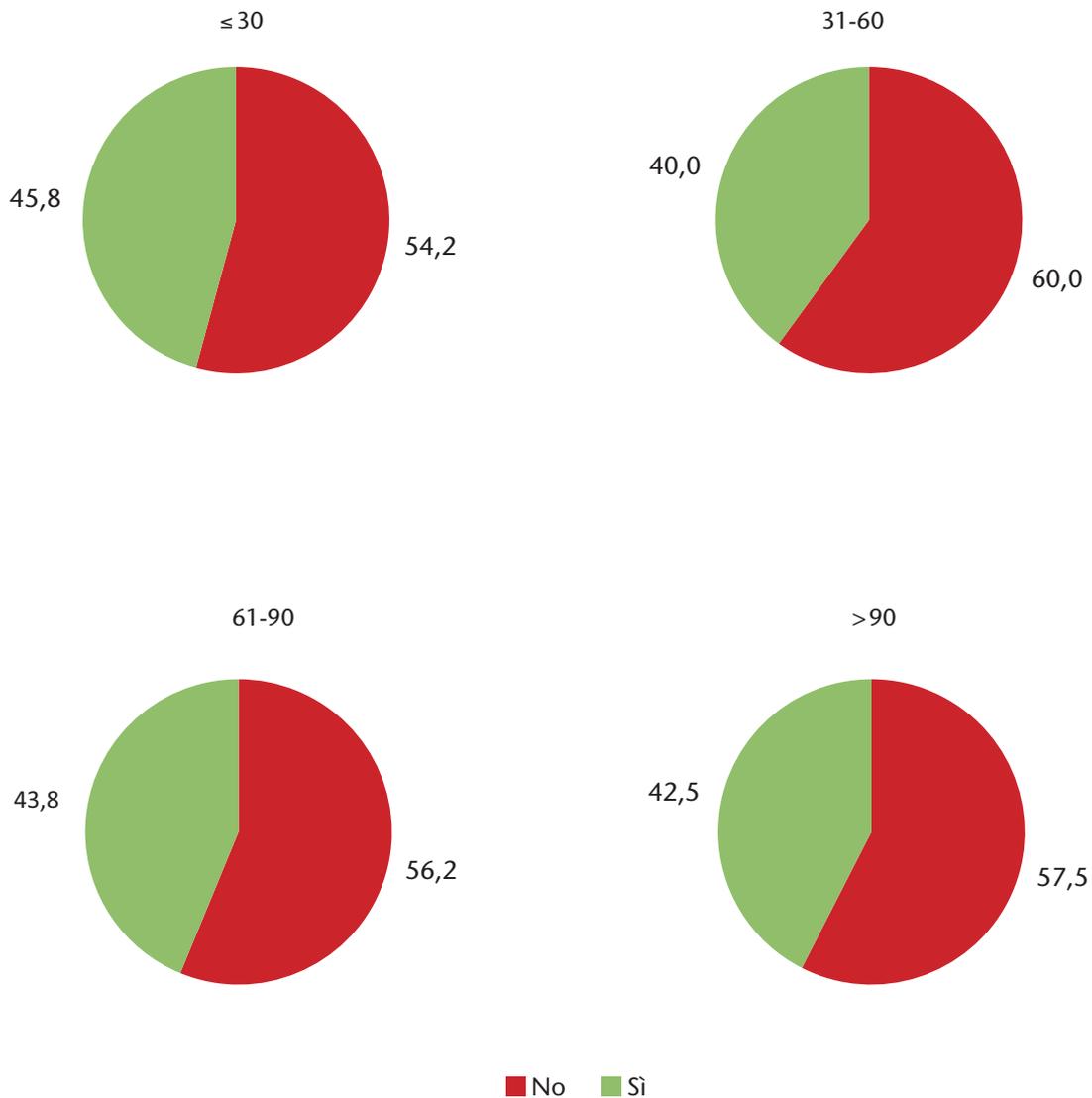


Valori medi	GFR ≤30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
HbA1c (%)	7,4 (1,5)	7,6 (1,5)	7,6 (1,5)	7,6 (1,6)

I valori di HbA1c sono risultati poco correlati con i livelli di GFR.

Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR

Controllo metabolico

Percentuale di soggetti con HbA1c $\leq 7,0\%$ 

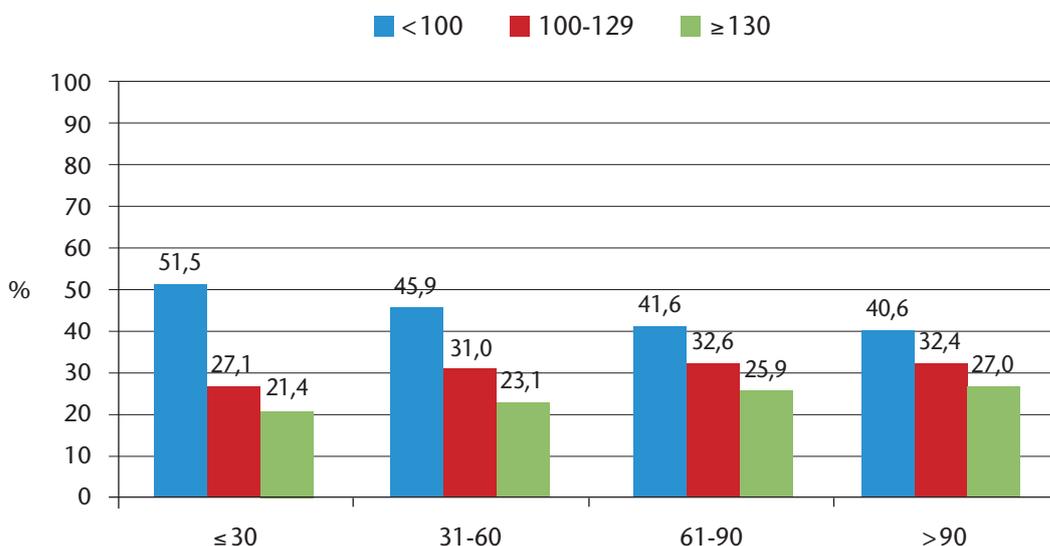
Non si evidenzia alcun trend nella percentuale di soggetti a target in relazione alle classi di GFR.



Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR

Controllo lipidico

Andamento per classi del colesterolo LDL (mg/dl) (%)



La quota di pazienti a target cresce al decrescere del GFR.

Valori medi	GFR ≤30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
Colesterolo totale (mg/dl)	181,0 (45,8)	185,8 (42,1)	7,6 (1,5)	7,6 (1,6)
Colesterolo HDL (mg/dl)				
Maschi	41,3 (12,3)	44,0 (12,1)	46,6 (12,2)	46,8 (12,8)
Femmine	47,5 (14,2)	51,7 (14,0)	53,9 (13,9)	53,5 (14,0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	102,3 (36,3)	106,1 (34,7)	109,3 (34,1)	110,2 (34,5)
Trigliceridi (mg/dl)	178,6 (132,3)	158,8 (96,5)	144,0 (97,7)	145,4 (126,9)

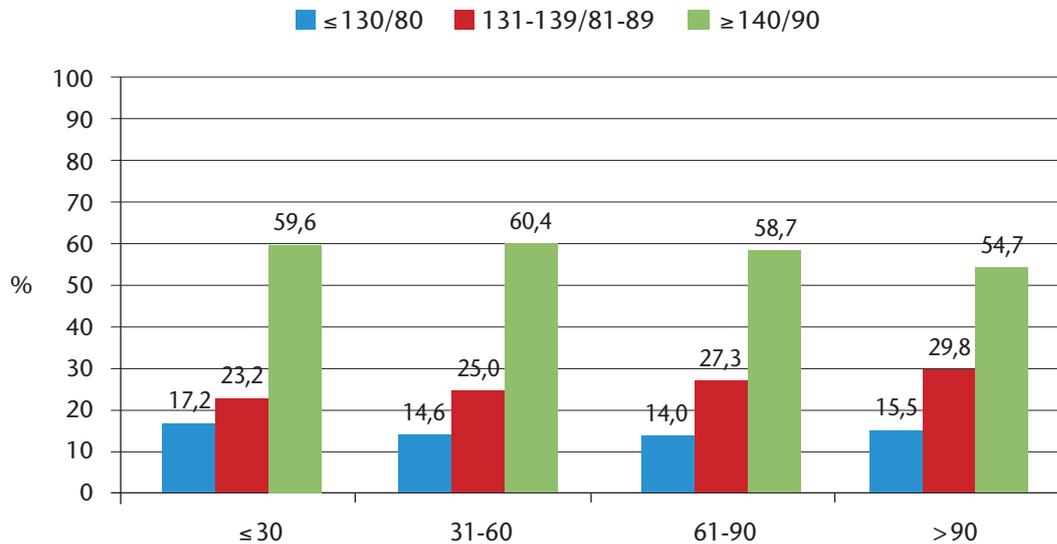
La riduzione del GFR si associa al quadro dislipidico tipico della sindrome metabolica, vale a dire a livelli più elevati di trigliceridi e livelli più bas-

si di colesterolo HDL, mentre si evidenziano lievi differenze per quanto riguarda colesterolo totale e colesterolo LDL.

Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR

Controllo pressorio

Andamento per classi della pressione arteriosa (mmHg) (%)



Fra i pazienti con riduzione significativa del GFR risulta lievemente superiore la prevalenza di valori pressori francamente elevati.

Valori medi	GFR ≤30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	141,0 (21,1)	141,1 (19,8)	140,0 (18,8)	137,7 (18,4)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	76,8 (10,3)	78,1 (9,9)	79,5 (9,6)	79,9 (9,7)

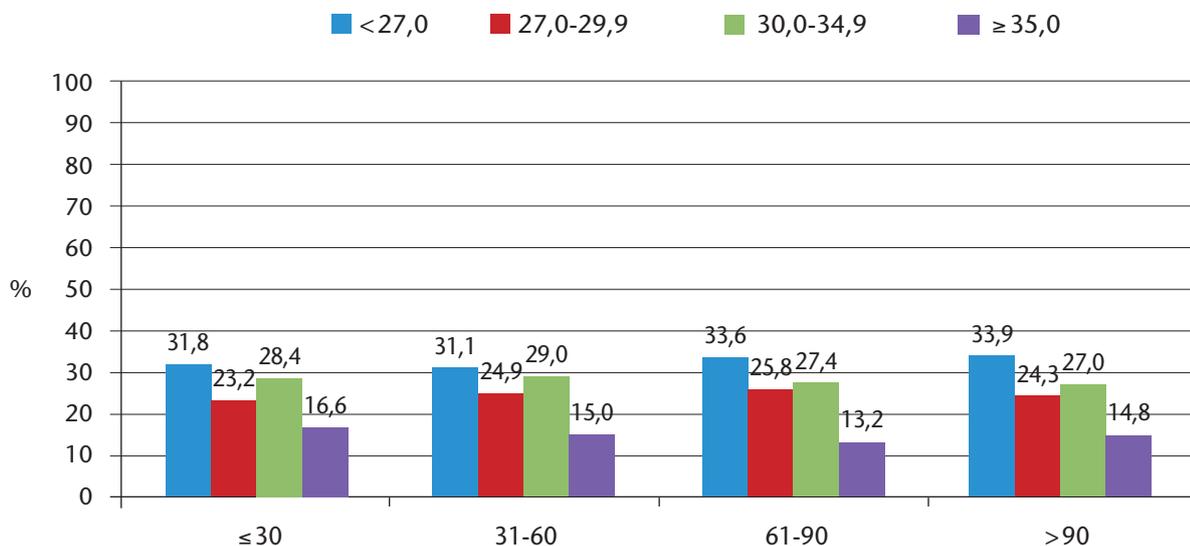
Mentre i valori pressori sistolici risultano più elevati in presenza di una riduzione significativa del GFR, i valori diastolici tendono a essere più bassi.



Indicatori di esito intermedio in relazione alle classi di GFR

Valori di BMI

Andamento per classi del BMI (kg/m²) (%)



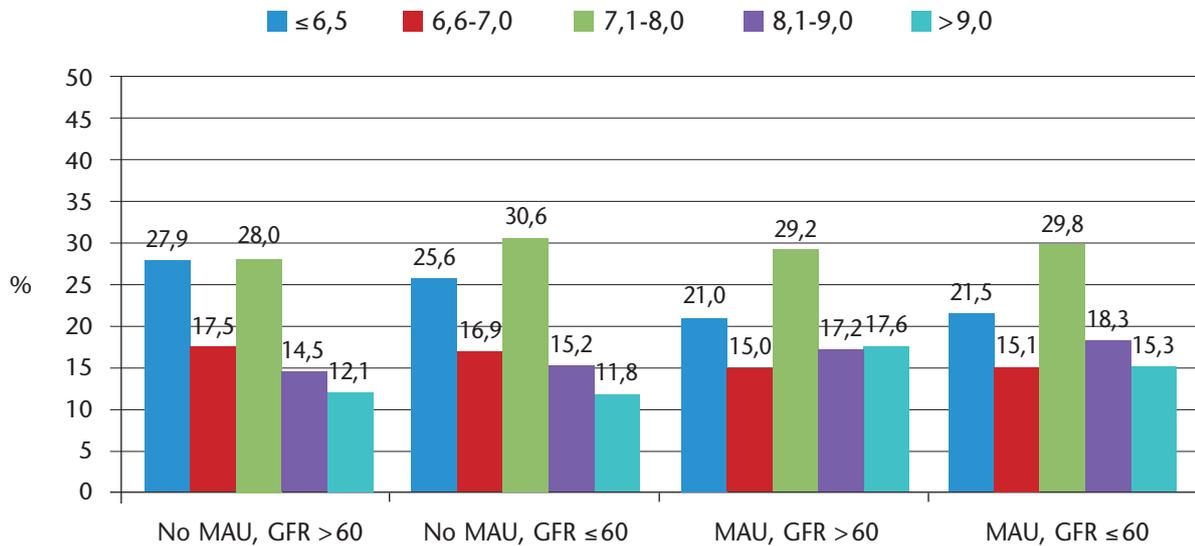
Valori medi	GFR ≤30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
BMI (kg/m ²)	29,9 (5,5)	29,9 (5,2)	29,5 (5,1)	29,7 (5,4)

Non si evidenziano differenze sostanziali nella distribuzione delle classi di BMI e nei valori medi in relazione ai livelli di GFR.

Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Controllo metabolico

Andamento per classi dell'HbA1c (normalizzata a 6,0) (%)



Valori elevati di HbA1c risultano più frequenti nei pazienti con MAU, isolata o associata a riduzione del GFR, mentre la sola riduzione del GFR non sembra

essere caratterizzata da sostanziali differenze rispetto all'assenza di alterazioni della funzionalità renale.

Valori medi	No MAU GFR > 60	No MAU GFR ≤ 60	MAU GFR > 60	MAU GFR ≤ 60
HbA1c (%)	7,4 (1,5)	7,5 (1,4)	7,8 (1,6)	7,7 (1,5)

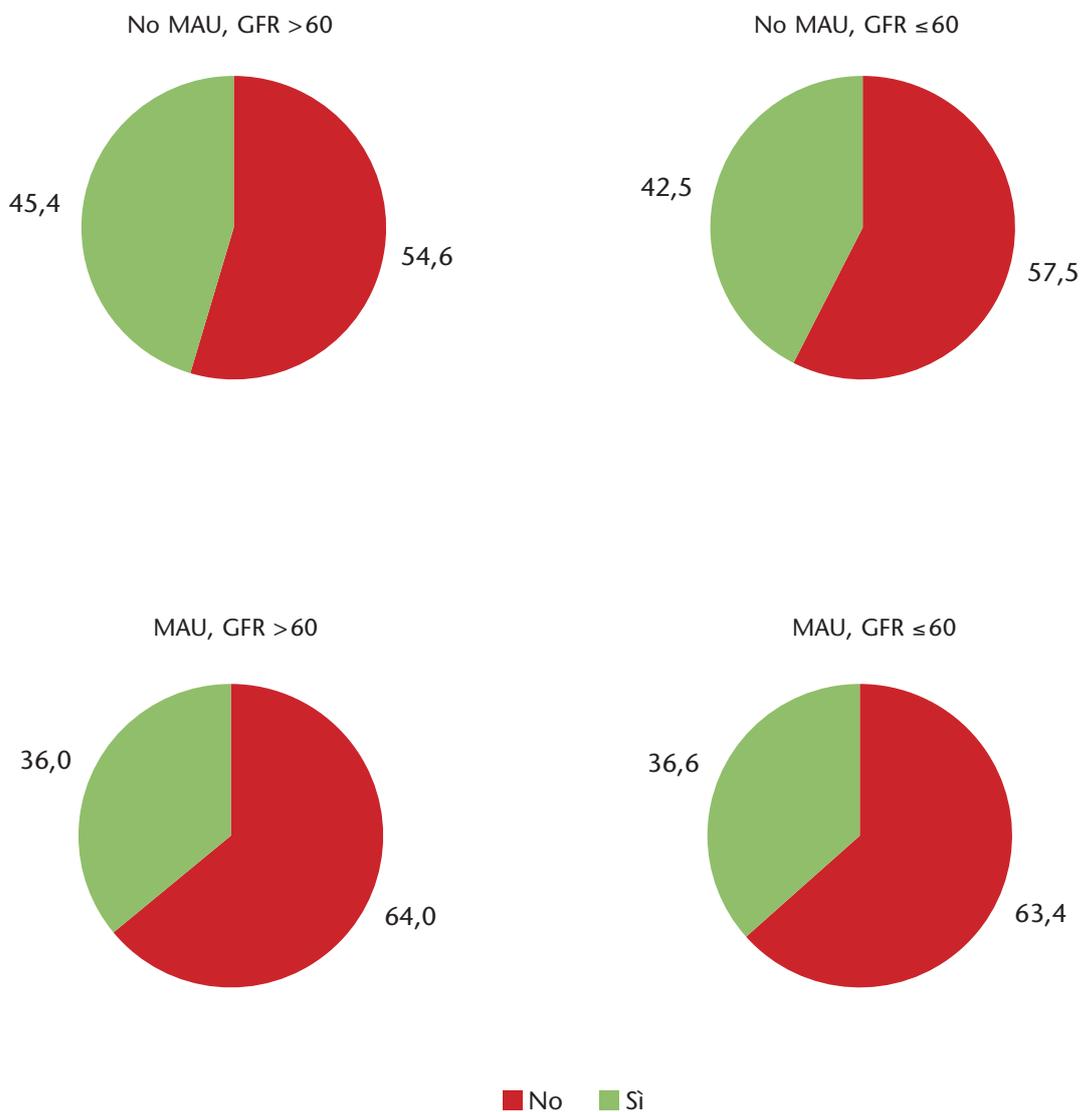
Coerentemente con il dato precedente, i valori di HbA1c tendono a essere più elevati in presenza di MAU.



Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Controllo metabolico

Percentuale di soggetti con HbA1c $\leq 7,0\%$



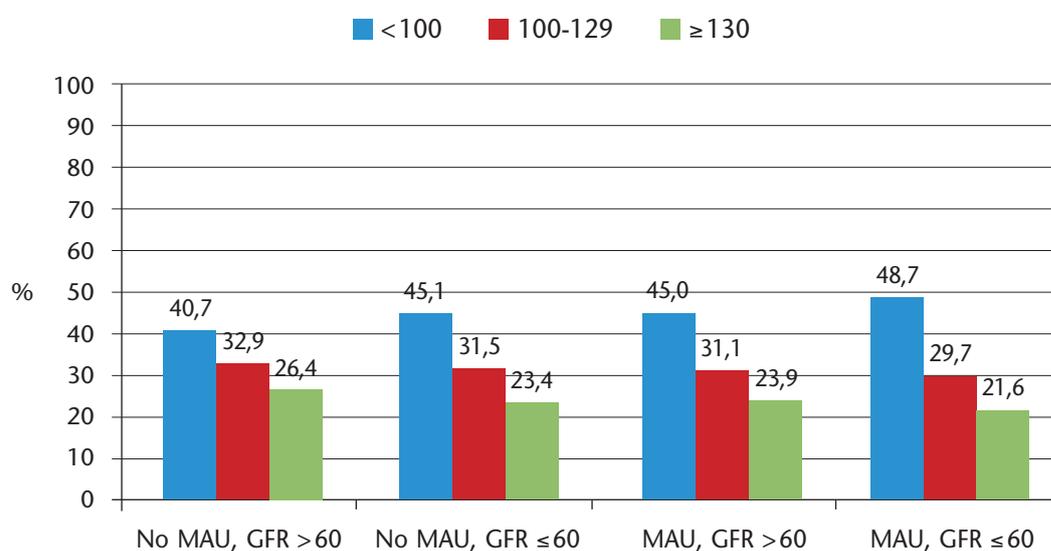
In presenza di MAU, solo poco più di un terzo dei pazienti risulta a target, mentre la percentuale sale a

oltre il 40% in assenza di MAU, anche in presenza di una riduzione significativa del GFR.

Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Controllo lipidico

Andamento per classi del colesterolo LDL (mg/dl) (%)



La quota di pazienti a target cresce al crescere della severità del danno renale.

Valori medi	No MAU GFR >60	No MAU GFR ≤60	MAU GFR >60	MAU GFR ≤60
Colesterolo totale (mg/dl)	187,8 (40,0)	186,0 (40,8)	185,3 (42,2)	183,8 (43,0)
Colesterolo HDL (mg/dl)				
Maschi	47,3 (12,5)	44,4 (12,1)	45,8 (12,4)	43,5 (12,1)
Femmine	54,5 (14,1)	52,6 (13,9)	52,1 (13,8)	50,3 (14,0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	109,9 (33,8)	106,4 (34,2)	106,9 (34,7)	104,0 (34,7)
Trigliceridi (mg/dl)	139,3 (99,2)	153,3 (88,5)	156,4 (129,0)	169,4 (110,7)

I parametri del profilo lipidico tipici della sindrome metabolica (trigliceridi e colesterolo HDL) tendono a peggiorare con il peggioramento della funzionalità

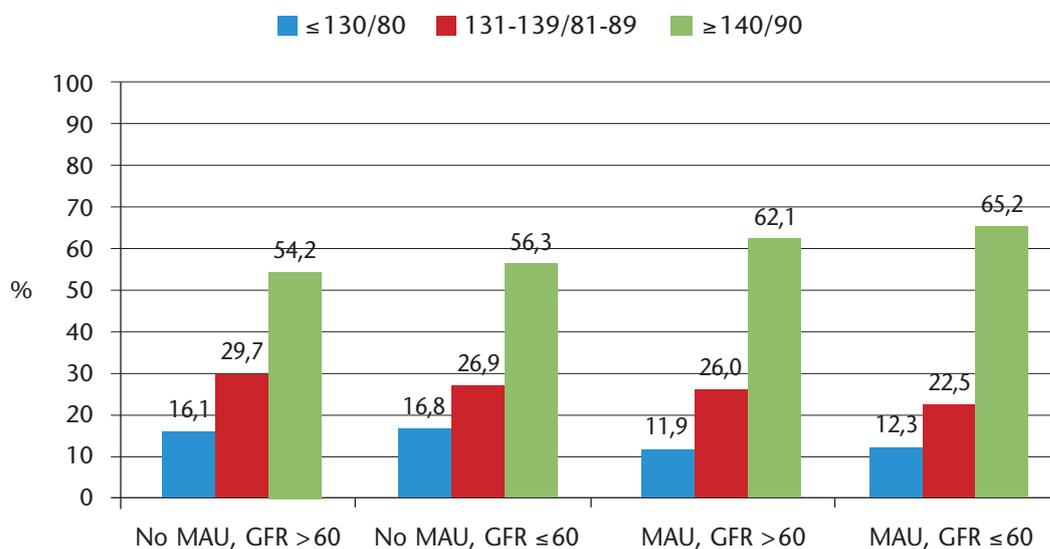
renale, ma sono analoghi in presenza di sola MAU o di sola riduzione del GFR.



Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Controllo pressorio

Andamento per classi della pressione arteriosa (mmHg) (%)



La percentuale di soggetti con valori pressori francamente elevati cresce con il deteriorarsi della fun-

zionalità renale, e risulta in generale più marcata in presenza di MAU.

Valori medi	No MAU GFR >60	No MAU GFR ≤60	MAU GFR >60	MAU GFR ≤60
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137,8 (18,3)	139,3(18,9)	141,7 (19,5)	143,7 (20,6)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79,0 (9,5)	77,4 (9,9)	80,4 (10,1)	78,5 (10,3)

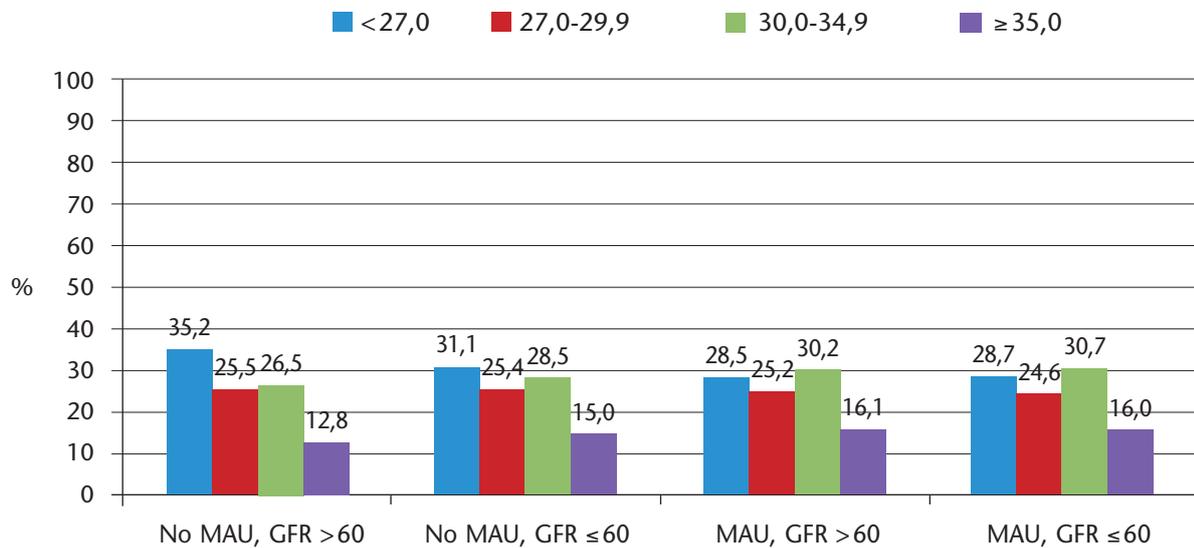
Mentre i valori di pressione sistolica risultano più elevati in presenza di danno renale, soprattutto se co-

esistono MAU e riduzione del filtrato glomerulare, i valori di diastolica non presentano un chiaro trend.

Indicatori di esito intermedio in relazione alla presenza di MAU e alla riduzione del GFR

Valori di BMI

Andamento per classi del BMI (kg/m²) (%)



Valori medi	No MAU GFR >60	No MAU GFR ≤60	MAU GFR >60	MAU GFR ≤60
BMI (kg/m ²)	29,3 (5,1)	29,8 (5,2)	30,2 (5,3)	30,2 (5,2)

La prevalenza di BMI superiore a 30, così come i valori medi di BMI, risultano più elevati in presenza di MAU.



Osservazioni

Gli Annali AMD hanno consentito di valutare i dati relativi alla distribuzione di diversi indicatori di outcome intermedio, quali il controllo glicemico (HbA1c), il profilo lipidico, la pressione arteriosa e il grado di obesità (BMI) in base alla presenza della microalbuminuria (MAU) e/o al declino del filtrato glomerulare (GFR).

In queste analisi emerge come la presenza di MAU si associ a un peggior compenso glicemico, sia in termini di valori medi di HbA1c, che mostrano, rispetto ai soggetti senza MAU, un aumento di 0,3-0,4 punti percentuali, sia in termini di percentuale di pazienti a target (HbA1c <7,0%), che nel gruppo con MAU è poco più di un terzo, mentre supera il 40% nei soggetti senza MAU. Nel gruppo con MAU, inoltre, vi è una maggiore prevalenza di soggetti con valori di HbA1c francamente elevati (HbA1c >9%).

Per quanto riguarda il controllo lipidico, tra i pazienti con MAU vi è una maggiore percentuale di pazienti con valori di colesterolo LDL a target (<100 mg/dl). Di contro, la MAU si associa al quadro dislipidemico tipico della sindrome metabolica, vale a dire a livelli più elevati di trigliceridi e livelli più bassi di colesterolo HDL, mentre non si evidenziano differenze significative nella concentrazione di colesterolo totale. La presenza di MAU, inoltre, si associa a una percentuale maggiore di soggetti con valori pressori francamente elevati, soprattutto della pressione sistolica, con conseguente aumento della pressione differenziale. I pazienti con MAU presentano, infine, valori di BMI più elevati, in media superiori a 30 kg/m².

Gli stessi indicatori sono stati poi analizzati in base alle diverse classi di GFR. I valori di HbA1c non mostrano importanti differenze quando i pazienti sono stratificati per valori di GFR, senza alcun trend evidente nella percentuale di soggetti a target. Tuttavia, nei pazienti con GFR <30 ml/min/1,73m², sono da segnalare valori più bassi di HbA1c, che potrebbero rappresentare una spia della tendenza dei pazienti con basso GFR all'ipoglicemia.

Analizzando il profilo lipidico, anche la riduzione del GFR si associa al quadro dislipidemico tipico della sindrome metabolica. Analogamente a quanto accade per la MAU, i valori pressori sistolici tendono a essere più elevati in presenza di una riduzione del GFR, mentre quelli diastolici tendono a ridursi, con

conseguente aumento della pressione differenziale. Non sono emerse sostanziali differenze nella distribuzione del BMI in base alle diverse classi di GFR. Sono stati quindi valutati gli indicatori di outcome intermedio sia in base alla presenza di MAU sia alla riduzione del GFR.

Valutando il grado di compenso metabolico nelle diverse classi di MAU/GFR, l'associazione tra la presenza di MAU e un peggior controllo glicemico non sembra risentire di eventuali variazioni del filtrato glomerulare. Di contro, i soggetti senza alcuna evidenza di danno renale, in termini sia di MAU sia di GFR, mostrano in media i valori più bassi di HbA1c e raggiungono in una percentuale maggiore di pazienti il target raccomandato (45,4%). Queste evidenze sembrano confermare come il grado di compenso glicemico sia un predittore molto potente della MAU, espressione diretta di danno microangiopatico, mentre potrebbe influenzare meno la variabilità del GFR. Quando è stato valutato il profilo lipidico in ciascuna categoria di funzionalità renale, la quota di pazienti a target per i livelli di colesterolo LDL (LDL <100 mg/dl) aumentava al crescere del danno renale, e in particolare risultava maggiore nei gruppi con MAU, raggiungendo quasi il 50% nel gruppo che presentava contemporaneamente MAU e GFR <60 ml/min/1,73m².

Questo potrebbe essere spiegato dalla maggiore attenzione con la quale si interviene in pazienti che hanno già una manifestazione di danno d'organo.

Al contrario, i livelli di trigliceridi tendono ad aumentare e quelli di colesterolo HDL a diminuire con il progressivo deterioramento della funzionalità renale, in termini sia di MAU sia di GFR. Tali variazioni sembrano essere influenzate in egual modo sia dalla presenza di MAU sia dal declino del GFR, e peggiorano con la contemporanea presenza di entrambe le condizioni. Questi risultati sono in linea con l'ipotesi che la dislipidemia tipicamente associata alla sindrome metabolica possa contribuire all'instaurarsi del danno renale anche nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. L'alterato profilo lipidico è inoltre uno dei fattori di rischio aterosclerotico che sottende la riduzione del GFR.

Anche i dati sulla distribuzione della pressione arteriosa in base alle classi di funzionalità renale

mostravano un andamento analogo, dal momento che la percentuale di soggetti con i valori pressori più elevati (PA \geq 140/90 mmHg) aumenta al peggiorare della funzionalità renale, in termini sia di MAU sia di GFR. Tali variazioni sono più spiccate per la pressione sistolica rispetto alla diastolica, e più evidenti in presenza di MAU (\geq 10 mmHg vs. gruppo senza MAU) rispetto alla riduzione del filtrato glomerulare (\geq 2 mmHg vs. GFR $>$ 60 ml/min/1,73m²).

Anche questo dato conferma il ruolo dell'aumento dei valori della pressione arteriosa, in particolare della pressione sistolica e della differenziale, nel determinare del danno renale.

Il grado di sovrappeso, valutato in base al calcolo del BMI, risulta maggiore nei soggetti con MAU, che sono in media obesi, mentre non si modifica al variare del GFR.

I dati degli Annali mostrano quindi come la sola presenza di MAU si associ a un peggior compenso glicemico, all'obesità, ad alterazioni della pressione arteriosa sistolica e alla dislipidemia diabetica. L'ipertensione e la dislipidemia diabetica sono anche associate, seppur in modo meno evidente, al declino del GFR nei pazienti con diabete di tipo 2.

I pazienti che presentano una riduzione isolata del GFR, in assenza di MAU, presentano rispetto a quelli con funzionalità renale buona, un compenso metabolico paragonabile, più elevati valori di trigliceridi e più bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, una maggiore percentuale di ipertesi, senza modificazioni significative del BMI.

I pazienti con danno renale, in termini sia di MAU sia di declino del GFR, mostrano più bassi livelli di colesterolo LDL, probabilmente per la maggiore attenzione dei medici nei confronti del rischio cardiovascolare quando siano già presenti alterazioni della funzionalità renale di qualsiasi natura.

Nella storia naturale della nefropatia diabetica, il declino del GFR o la comparsa della MAU possono manifestarsi insieme o in modo indipendente l'uno

dall'altra. Infatti, mentre la maggior parte dei pazienti progredisce dalla normo-, alla micro-, alla macroalbuminuria con progressivo declino del GFR, altri pazienti mostrano un GFR ridotto, pur rimanendo normoalbuminurici.

I dati degli Annali mostrano come in presenza di MAU isolata, nello stadio della cosiddetta nefropatia incipiente, quando il GFR è ancora normale o aumentato, sono già presenti tutti i fattori di rischio per la nefropatia (ipertensione, scompenso glicemico, obesità e dislipidemia), e assume un ruolo predominante il compenso glicemico. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia dello stretto compenso glicemico sulle complicanze microangiopatiche e, in particolare, sulla nefropatia diabetica.

Uno stadio più avanzato di nefropatia, con declino del GFR, si associa a una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa e alla presenza della dislipidemia diabetica, caratterizzata da ipertrigliceridemia e bassi valori di colesterolo HDL. L'ipertensione arteriosa è, infatti, uno dei più importanti fattori che determinano la progressione della proteinuria verso l'insufficienza renale terminale.

Anche la dislipidemia diabetica sembra un fattore di progressione della nefropatia diabetica, in termini sia di MAU sia di livelli di creatinina, sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2 e la terapia con fibrati sembra nefroprotettiva ed efficace nel ridurre la MAU.

Al contrario, dalle evidenze disponibili, le statine non sembrano avere degli importanti effetti nefroprotettivi, e i nostri dati che dimostrano bassi livelli di colesterolo LDL in pazienti con stadi più avanzati di nefropatia sembrano in linea con queste osservazioni. Inoltre, i più bassi valori di colesterolo LDL riscontrati nei nostri pazienti con danno renale riflettono, probabilmente, la maggiore attenzione dei medici verso il rischio cardiovascolare in questa categoria di pazienti.

Giuseppina T. Russo, Salvatore De Cosmo

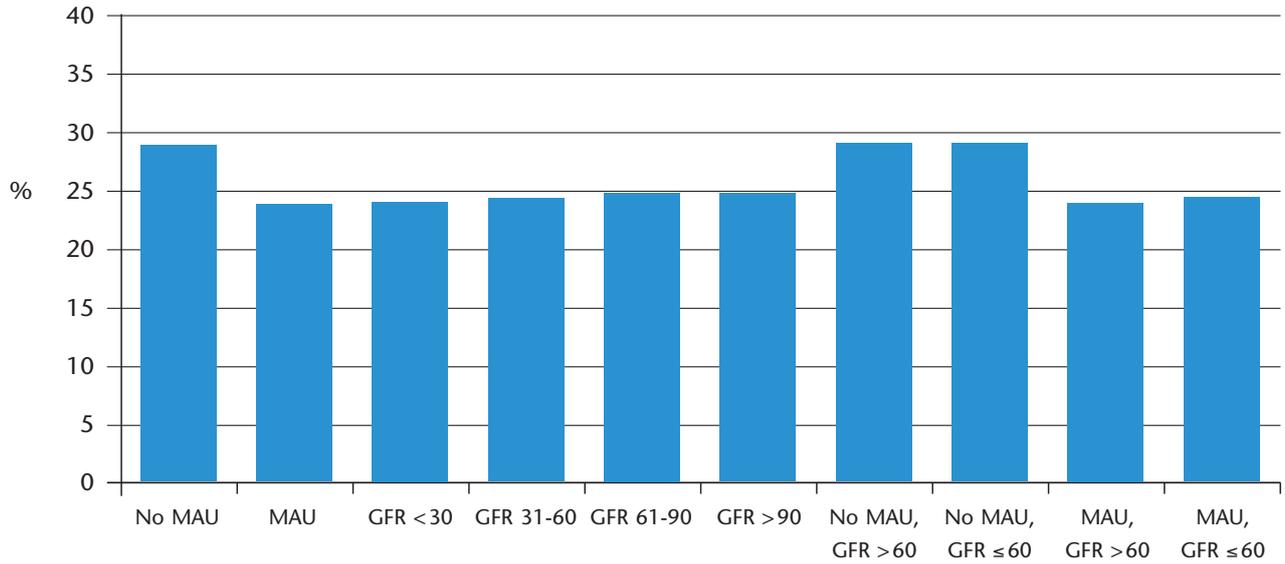
QUALITÀ DI CURA
COMPLESSIVA
(SCORE Q)



AMD



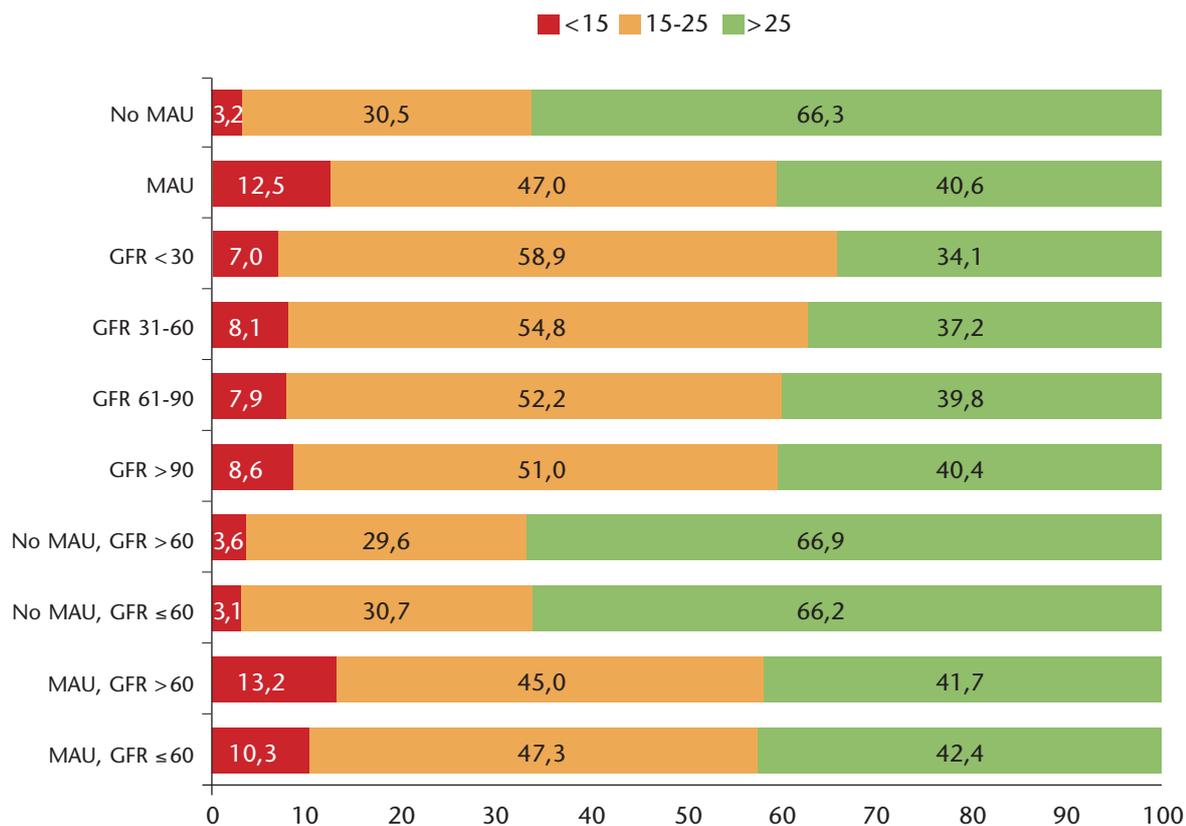
Score Q medio



I valori medi dello score Q risultano in assoluto più elevati in assenza di danno renale, e più bassi in pre-

senza di MAU, mentre il livello di compromissione del GFR sembra essere solo lievemente associato.

Score Q in classi



Valori di score Q inferiori a 15 risultano in assoluto più frequenti in presenza di MAU che in presenza di alterazioni del GFR.

Parallelamente, valori di score Q superiori a 25 sono riscontrati nel 66% dei pazienti senza MAU e in circa il 40% dei pazienti senza alterazioni del GFR.



Osservazioni

Lo score Q è un indicatore di qualità di cura complessiva validato, in grado di predire l'incidenza degli eventi cardiovascolari e ormai ampiamente utilizzato negli Annali AMD.

In questa monografia lo Score Q viene applicato per la prima volta alla popolazione suddivisa per livello di funzionalità renale. Coerentemente con gli altri capitoli della monografia, la qualità di cura in base alle alterazioni renali è stata esaminata da diversi punti di vista, ovvero in relazione alla sola presenza di microalbuminuria (MAU), alla sola presenza di riduzione del GFR e alla presenza concomitante delle due alterazioni.

Guardando ai risultati, si nota come il punteggio medio di score Q presenti solo lievi oscillazioni nelle diverse classi di GFR considerate, assestandosi intorno ai 24 punti. Lo stesso punteggio è riscontrabile anche nei soggetti con microalbuminuria. Sebbene questo punteggio rappresenti una buona media, la vera differenza riguarda i pazienti senza microalbuminuria: in questo sottogruppo di pazienti lo score Q raggiunge un punteggio medio alquanto elevato, intorno a 29. Lo stesso quadro emerge sia quando la microalbuminuria è analizzata da sola, sia in associazione alle alterazioni del GFR.

Per quantificare l'impatto della distribuzione dei punteggi di score Q nelle diverse popolazioni in esame sul rischio complessivo di eventi cardiovascolari maggiori a 3 anni, più utile è l'analisi dello score Q in classi. Circa il 3% dei soggetti senza MAU contro il 12% dei soggetti con MAU presenta un punteggio sotto 15. Questo gruppo, in altre parole, è quello che presenta un rischio di evento dell'80% più elevato rispetto a soggetti con score sopra 25. Questa proporzione è invece pari al 7-8% nei soggetti con riduzione del GFR, e all'8-9% nei soggetti con GFR normale.

La quota di soggetti con score tra 15 e 25, quindi con un punteggio associato a un rischio di eventi più elevato del 20% rispetto ai soggetti con score >25, è pari al 47% nei soggetti con MAU e al 30% nei soggetti senza MAU, mentre oscilla tra il 51 e il 59% nelle diverse classi di GFR.

Da questi risultati emerge come l'impatto della MAU

sembri essere maggiore rispetto alle alterazioni del GFR sulla capacità di discriminare i pazienti con inadeguata qualità di cura complessiva e quindi più esposti a un elevato rischio cardiovascolare. Se da una parte ciò dipende dal fatto che la microalbuminuria è un parametro di per sé insito nel calcolo dello score Q, dall'altra parte questi dati in ogni caso ci danno una fotografia molto precisa di quante e quali siano le fasce di popolazione su cui intervenire per migliorare la cura erogata.

Innanzitutto, sarà importante nei prossimi anni migliorare la qualità di cura complessiva (e quindi il punteggio di score Q) attraverso la ricerca sistematica delle alterazioni precoci della funzionalità renale e la prescrizione di ACE-inibitori/Sartani a tutti i pazienti con microalbuminuria. A questo riguardo, vale la pena sottolineare come soltanto il 40% dei pazienti sia risultato monitorato per la microalbuminuria, con una estrema variabilità fra i Centri e come, fra i pazienti con nefropatia incipiente, uno su tre non fosse in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina. Il calcolo sistematico del GFR in tutti i pazienti dovrebbe rappresentare un'altra importante priorità, non solo per il valore prognostico di questo dato, ma soprattutto per una prescrizione più appropriata di farmaci in presenza di evidenti riduzioni della funzionalità renale. Infine, sarà importante intensificare il monitoraggio e il raggiungimento dei target metabolici, pressori e lipidici nei soggetti più a rischio dal punto di vista cardio-renale. A questo proposito, è da sottolineare la persistente difficoltà nel raggiungere adeguati target pressori, obiettivo tanto più importante in presenza di iniziali alterazioni della funzionalità renale, mentre risulta incoraggiante l'uso più frequente di statine in questa popolazione. In conclusione, lo score Q, oltre a consentire un monitoraggio della qualità complessiva della cura erogata, può rappresentare un importante stimolo a ricordare la necessità di un approccio globale al controllo dei fattori di rischio cardio-renale, nell'ottica di ridurre in modo significativo le più severe e comuni sequele del diabete.

Maria Chiara Rossi, Antonio Nicolucci

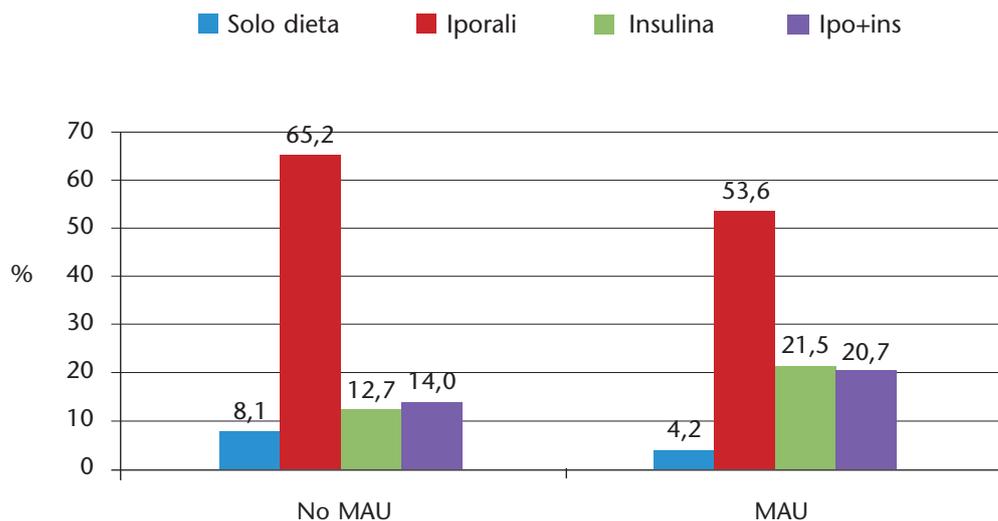


USO DEI
FARMACI

AMD

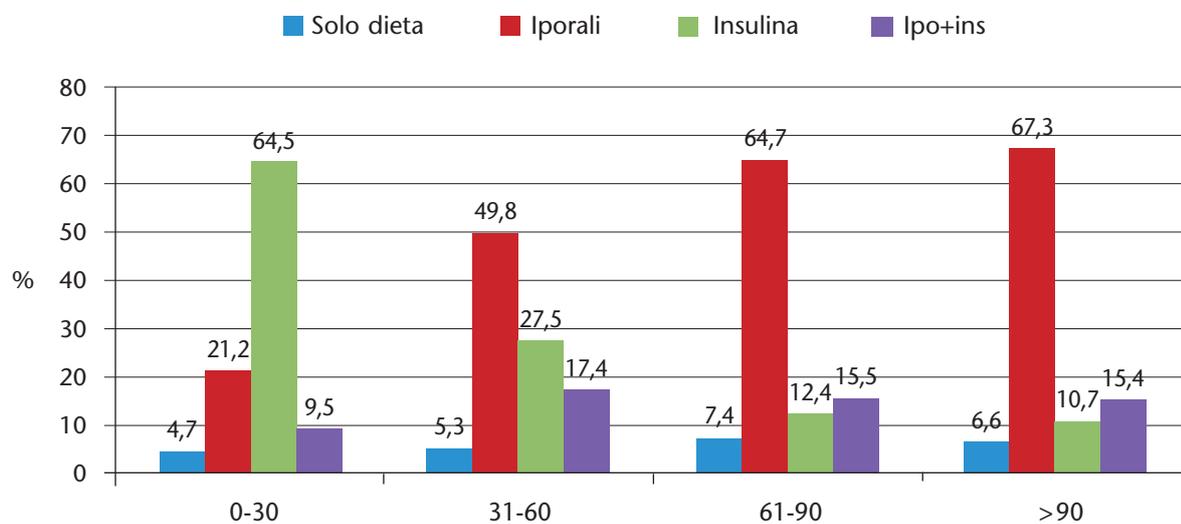


Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antidiabetico in relazione alla presenza di MAU (%)



In presenza di MAU risulta più frequente il trattamento con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali.

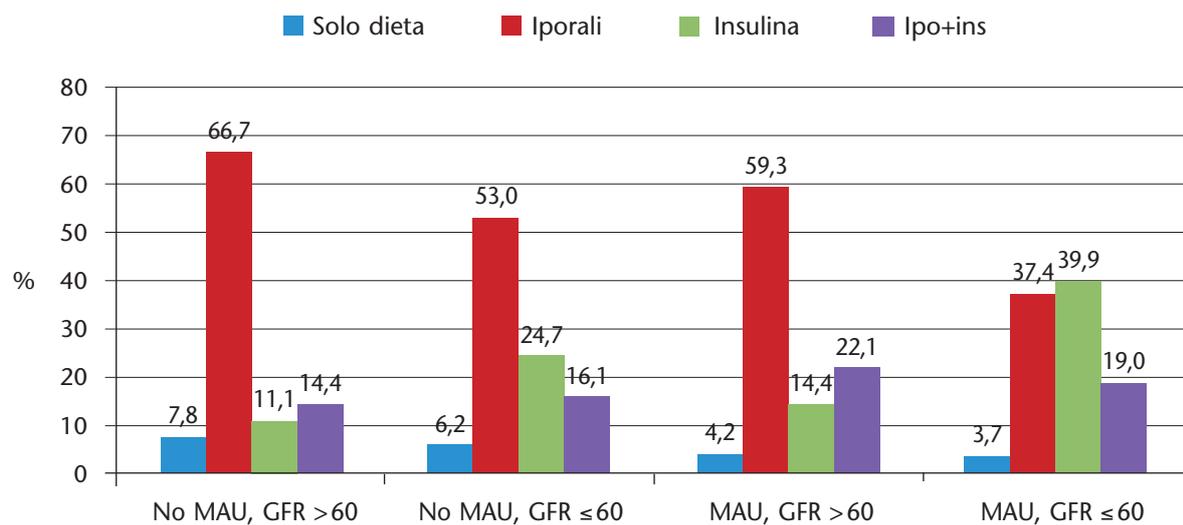
Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antidiabetico e di GFR (%)



I pazienti in trattamento con sola dieta rappresentano una coorte relativamente di modesta entità per tutte le classi di GFR. Fra i pazienti con riduzione severa del GFR prevale la terapia con sola insulina,

mentre all'aumentare del GFR cresce la quota di pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali, che tuttavia rimane consistente.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antidiabetico e presenza di MAU/riduzione del GFR (%)



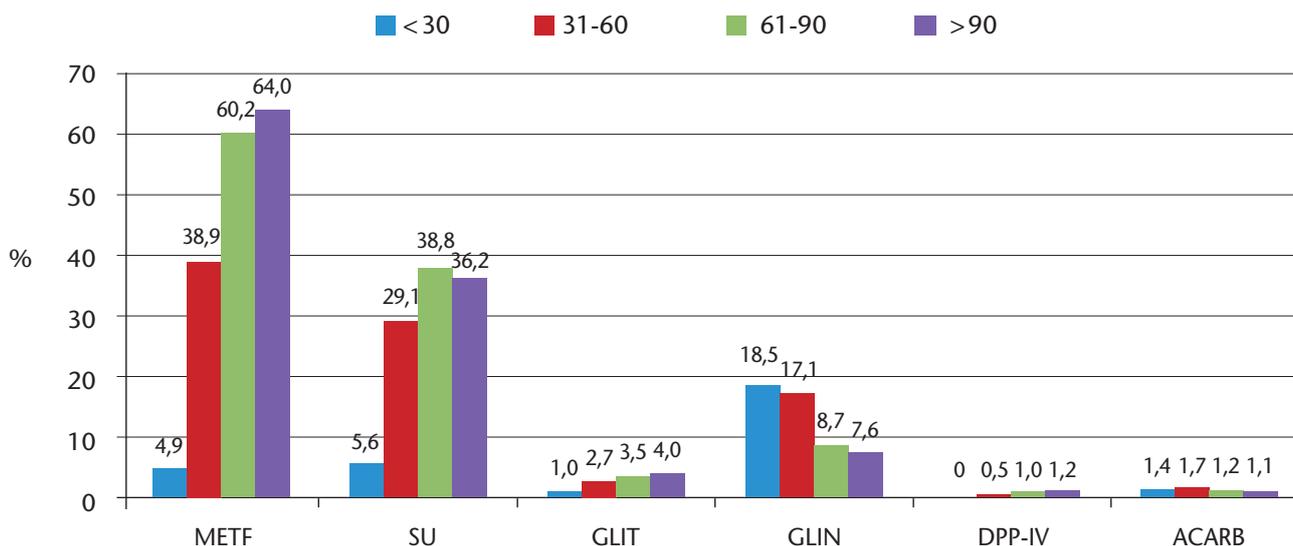
Il trattamento con sola insulina risulta più elevato in presenza di riduzione del GFR, soprattutto se accompagnata da MAU. Tuttavia, anche in presenza

di entrambe le alterazioni della funzionalità renale, oltre un terzo dei soggetti risulta in trattamento con ipoglicemizzanti orali.



Utilizzo delle diverse classi di farmaci antidiabetici in relazione alla riduzione del GFR (%)

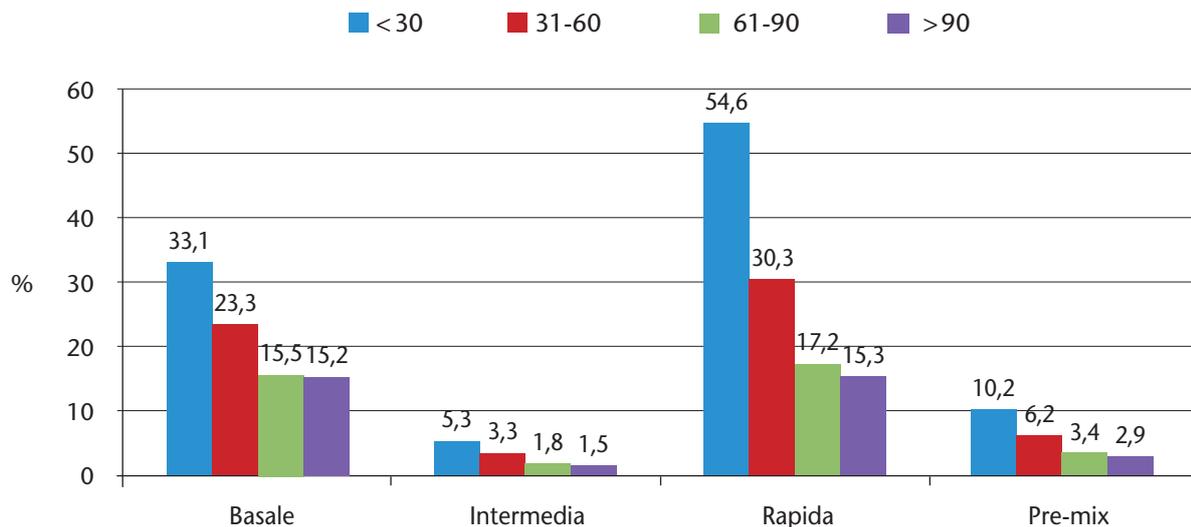
Ipoglicemizzanti orali



Fra i pazienti con GFR ridotto, oltre il 40% è in terapia con metformina e un terzo è in terapia con

sulfaniluree, documentando una scarsa aderenza alle linee guida.

Insulina



Fra i pazienti con GFR ridotto, prevale l'utilizzo di terapia con insulina rapida e basale. Relativamente

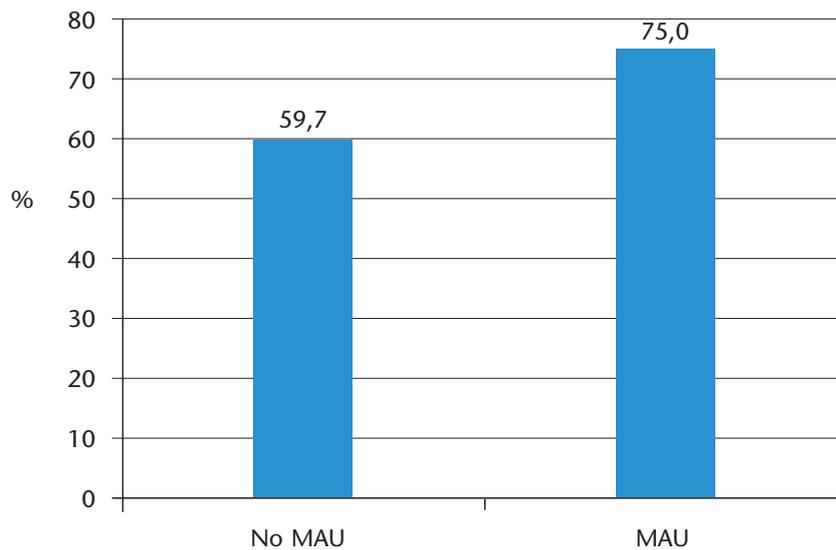
basso è l'utilizzo di intermedia e di premiscelate in tutte le classi.

ACARB = acarbose
ACE-I = ACE-inibitori
ARB = sartani
Beta-b = beta-bloccanti

Ca-ANT = calcio-antagonisti
DPP-IV = inibitori del DPP-IV
DIUR = diuretici
GLIN = glinidi

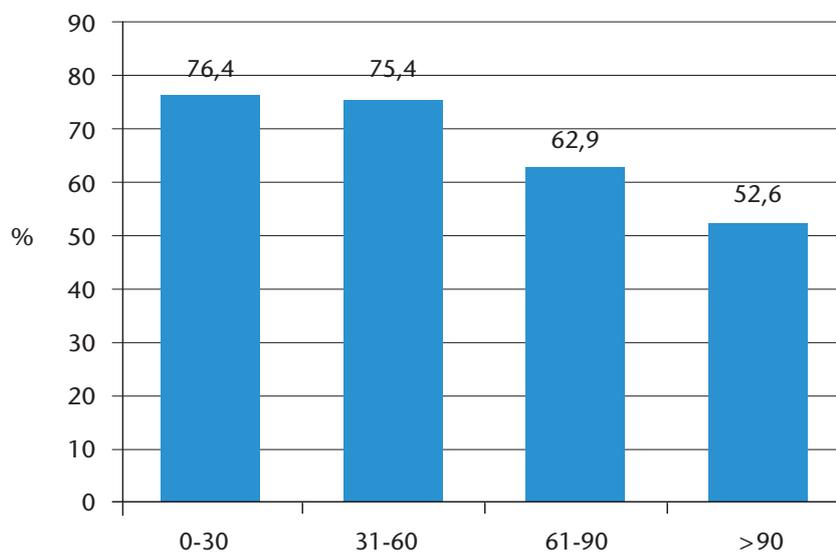
GLIT = glitazonici
METF = metformina
SU = sulfaniluree

Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antipertensivo in relazione alla presenza di MAU (%)



Il trattamento antipertensivo risulta più frequente fra i soggetti con MAU, fra i quali tuttavia uno su quattro non è trattato.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antipertensivo e di GFR (%)

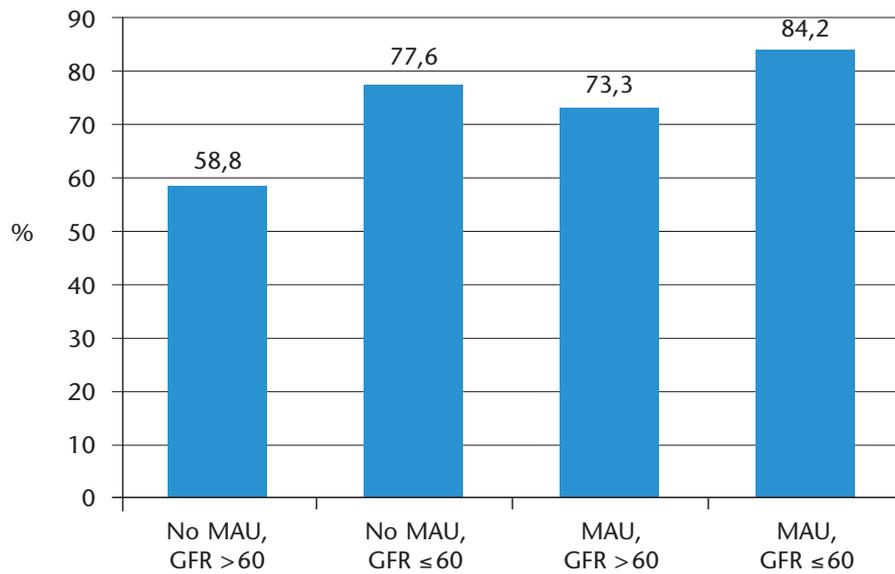


Fra i pazienti con $GFR \leq 60$, due su tre sono in trattamento antipertensivo, mentre la quota di soggetti

trattati scende al 50% fra i soggetti con GFR nella norma.



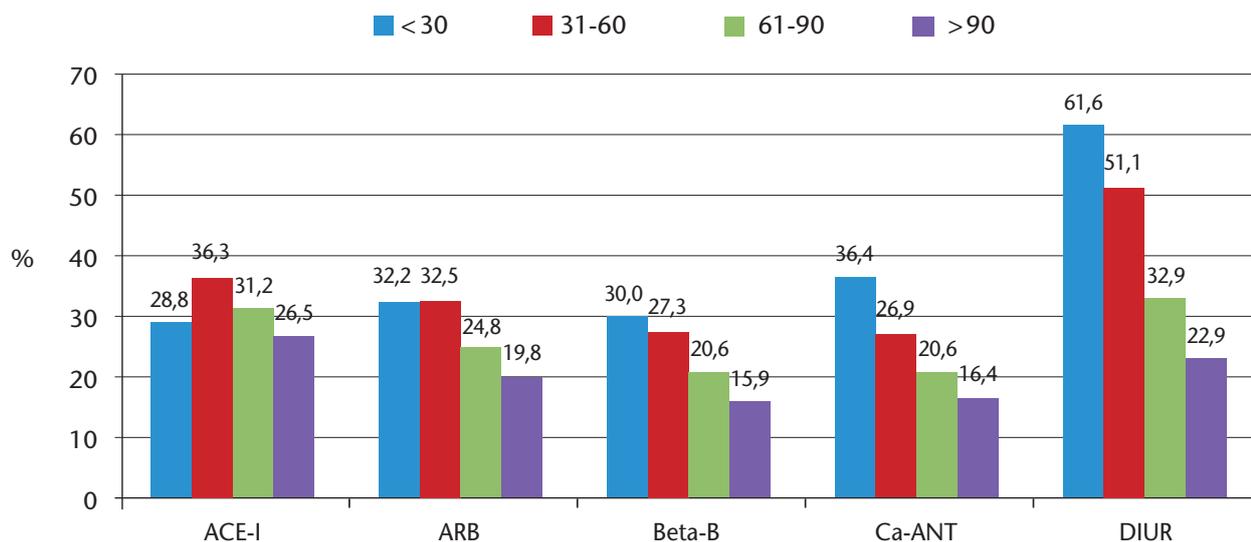
Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento antipertensivo e presenza di MAU/riduzione del GFR (%)



La prevalenza di soggetti in terapia antipertensiva risulta particolarmente elevata in presenza di MAU e di ridotto GFR concomitanti.

Utilizzo delle diverse classi di farmaci antipertensivi in relazione alla riduzione del GFR (%)

Antipertensivi

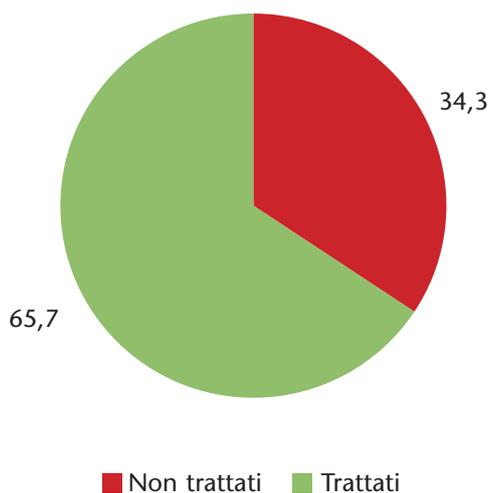


Mentre la quota di pazienti in trattamento con ACE-inibitori/sartani è solo di poco superiore in presenza di riduzione significativa del GFR, risulta particolarmente elevata la quota di soggetti in trattamento con diuretici. In entrambe queste situazioni si delinea ancora una volta scarsa aderenza alle linee

guida, che individuano in ACE-inibitori e sartani i farmaci di scelta specie in condizioni di deterioramento della funzione renale, mentre è previsto un utilizzo attento di beta-bloccanti e diuretici (specie tiazidici) nelle stesse condizioni.

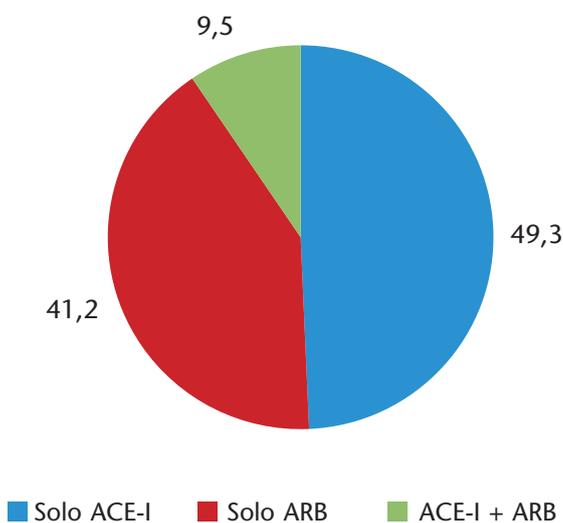


Percentuale di pazienti con MAU non trattati con ACE-inibitori e/o sartani



Fra i pazienti con MAU, uno su tre non risulta in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina.

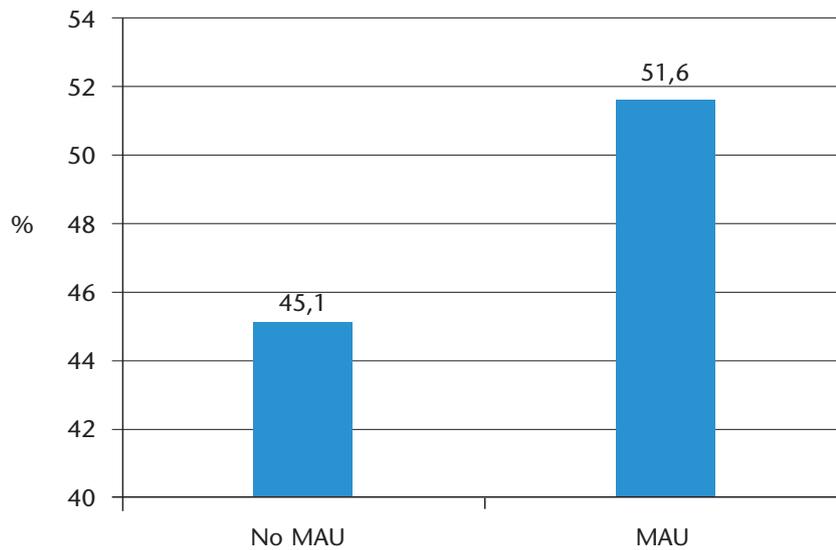
Percentuale di pazienti con MAU trattati con ACE-inibitori e/o sartani



Fra i pazienti trattati con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, la metà risulta in tratta-

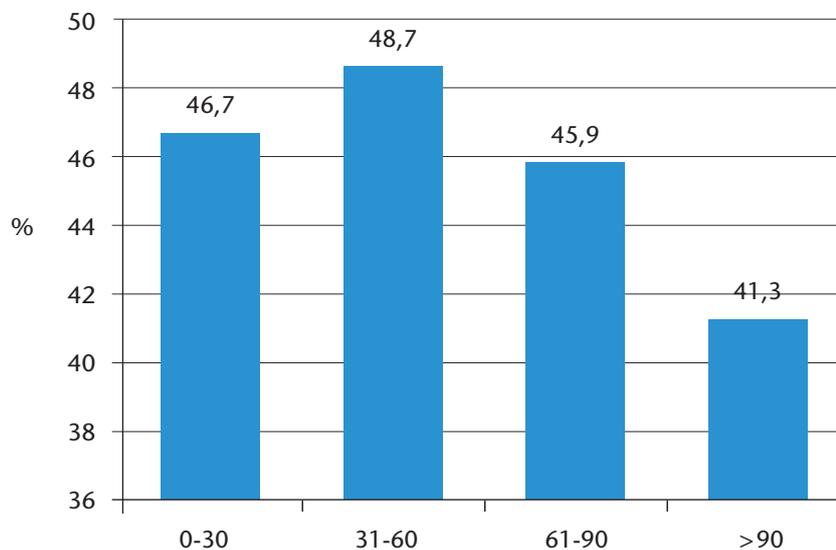
mento con ACE-inibitori, circa il 40% con sartani, e circa il 10% con entrambe le classi di farmaci.

Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento ipolipemizzante in relazione alla presenza di MAU (%)



La percentuale di soggetti in trattamento con ipolipemizzanti risulta superiore in presenza di MAU.

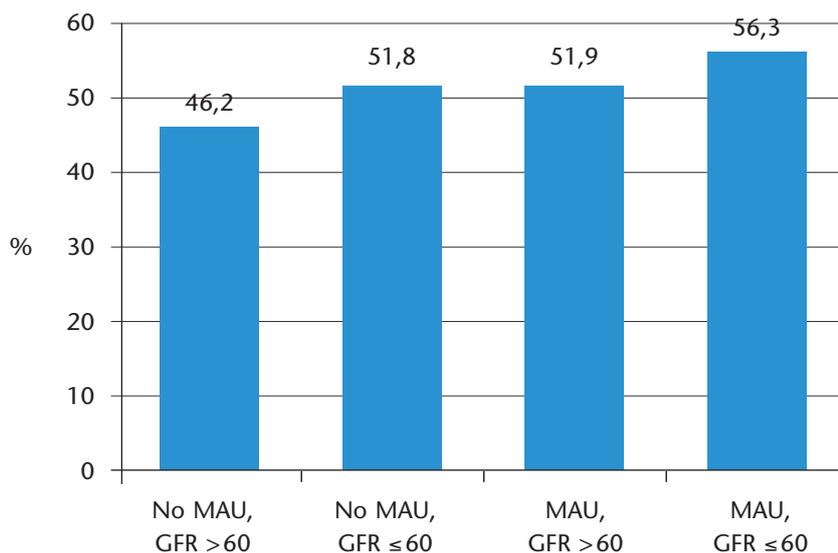
Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento ipolipemizzante e di GFR (%)



La percentuale di soggetti in trattamento con ipolipemizzanti risulta superiore in presenza di GFR ridotto.

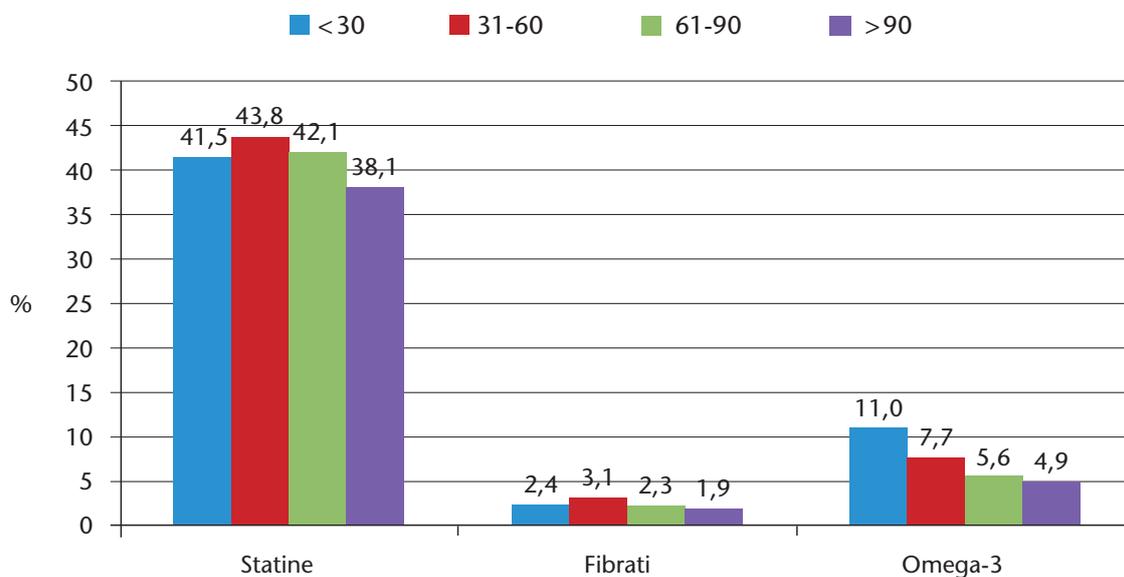


Distribuzione della popolazione divisa per classi di trattamento ipolipemizzante e presenza di MAU/riduzione del GFR (%)



La percentuale di soggetti in trattamento con ipolipemizzanti cresce con la severità del danno renale.

Utilizzo delle diverse classi di farmaci ipolipemizzanti in relazione alla riduzione del GFR (%)



Mentre la quota di pazienti in trattamento con statine è analoga nelle varie fasce di GFR, con una ridu-

zione solo per valori >90 ml/min, l'uso di omega-3 tende ad aumentare al ridursi del filtrato.

**Utilizzo delle diverse classi di farmaci antidiabetici, antipertensivi e ipolipemizzanti
in relazione alla riduzione del GFR e per fasce di età**

Età <65 anni

Farmaci	GFR <30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
METF	6,6	45,7	65,2	66,3
SU	4,7	25,7	33,1	33,5
GLIT	1,4	4,3	4,5	4,4
GLIN	13,1	15,1	7,8	7,2
DPP-IV	0	1	1,5	1,5
ACARB	1,1	1,6	1,1	0,9
BASALE	39,2	26,9	15,5	15,7
INTERMEDIA	6,3	2,7	1,2	1,2
RAPIDA	58,3	30,1	15,4	15
PRE-MIX	7,7	4,3	2,4	2,4
ACE-I	27,3	34,6	26,7	23,9
ARB	32,7	35,4	23,4	18,9
Beta-B	33,3	28,7	19	15
Ca-ANT	38	24	14,8	12,6
DIUR	54	44,1	25,8	19,5
STATINE	40,9	44,8	40,2	36,4
FIBRATI	2,6	5,6	3,6	2,4
OMEGA-3	17,8	11,4	6,8	5,6

Età 65-75 anni

Farmaci	GFR <30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
METF	4,7	43,3	61,6	63,5
SU	4,7	29,5	39,7	40,2
GLIT	1,2	3,6	3,7	3,7
GLIN	15,9	16,1	8,4	7,7
DPP-IV	0,1	0,7	0,9	0,8
ACARB	1,5	1,7	1,3	1,4
BASALE	37,4	25,1	15,8	14,8
INTERMEDIA	5,5	3	1,9	1,6
RAPIDA	57,9	30	17,2	15,3
PRE-MIX	9,4	6,6	3,4	3,4
ACE-I	29,9	37,2	33	30,5
ARB	34,2	35	26,8	22,1
Beta-B	32,6	29,7	22,4	18,2
Ca-ANT	38,1	27,2	22,9	21,7
DIUR	61,3	50,6	35	27,8
STATINE	47,6	48,3	46,2	43,2
FIBRATI	3,1	3,5	2	1,2
OMEGA-3	12,7	9,1	5,7	4,1



Età > 75 anni

Farmaci	GFR <30	GFR 31-60	GFR 61-90	GFR >90
METF	4,5	33,2	50,8	52,3
SU	6,5	29,8	42,0	41,8
GLIT	0,7	1,5	1,9	1,8
GLIN	22,1	18,5	10,6	9,8
DPP-IV	0	0,3	0,4	0,3
ACARB	1,4	1,7	1,4	1,6
BASALE	28,2	20,8	15	13,3
INTERMEDIA	4,9	3,7	2,6	2,5
RAPIDA	51,2	30,7	19,5	17,3
PRE-MIX	11,6	7,3	5,0	4,7
ACE-I	28,5	36,1	34,4	30,9
ARB	30,8	29,7	23,6	19,3
Beta-B	27,2	25,1	19,8	15,7
Ca-ANT	34,8	27,5	25,1	24,8
DIUR	64,3	53,6	39,4	30,3
STATINE	37,6	39,9	38,2	35,3
FIBRATI	2	2,1	1,1	0,6
OMEGA-3	7,7	5,5	3,6	2,6

L'analisi dell'uso delle diverse classi di farmaci in relazione alle fasce di età e di GFR documenta che in tutte le età è presente un elevato uso di sulfaniluree fra i pazienti con riduzione significativa del GFR. Paradossalmente, l'impiego di sulfaniluree fra i pazienti con GFR ≤ 60 aumenta con l'aumentare dell'età. Fra i trattamenti antipertensivi, all'aumentare dell'età cresce, fra i pazienti con GFR ridotto, la quota di

soggetti trattati con ACE-inibitori e diuretici, mentre si riduce la quota di pazienti trattati con sartani, beta-bloccanti e calcio-antagonisti.

Nella fascia di età superiore a 75 anni risulta più basso l'uso di statine, in tutte le fasce di GFR. Un uso più frequente di omega-3 nei pazienti con GFR ≤ 60 è riscontrabile in tutte le fasce di età, sebbene l'uso di questi farmaci si riduca all'aumentare dell'età.

Osservazioni

L'analisi del trattamento farmacologico di diabetici di tipo 2 rappresenta il setting assistenziale di circa un terzo dei Servizi di Diabetologia italiani in condizioni di real life, riproducendo quanto avviene durante l'attività clinica quotidiana. In questo senso si discosta da database raccolti con modalità differenti, quali quello dell'Osservatorio Arno Diabete o da Health-Search della Medicina Generale italiana ed è quindi in grado di fornire molte più informazioni di tipo clinico e sulla qualità dell'assistenza. Nel database di Health Search le valutazioni dedicate al diabete si esauriscono in poche pagine, essenzialmente dedicate al consumo di farmaci e senza riferimenti a parametri descrittivi della malattia e alle sue complicanze.

Nei database citati le informazioni sono derivate da contatti con il sistema sanitario (SSN) attraverso i codici delle prescrizioni (farmaceutiche o visite) o dagli accessi al SSN (essenzialmente ricoveri ospedalieri) e pertanto non consentono di correlare queste informazioni con aspetti più propriamente clinici, se non con alcuni esiti, essenzialmente di tipo cardiovascolare, soprattutto per dedurre il valore economico, sganciato dal qualsivoglia PDTA e dalla valutazione della complessità di cura del livello assistenziale che se ne fa carico.

Analogamente un database dei general practitioners inglesi (*BMJ* 2009; 339 doi: 10.1136/bmj.b4731) raccoglie gli interventi terapeutici di circa 5 milioni di soggetti ma presenta gli stessi limiti e in questo è simile a quelli italiani, non contenendo informazioni utili alla descrizione del profilo clinico e del percorso assistenziale delle varie tipologie di diabetici di tipo 2. Tuttavia questi grandi database hanno il pregio di descrivere l'atteggiamento terapeutico prevalente in varie fasce di popolazione di diabetici, con specifico riferimento a un setting di primary care.

Viceversa, i dati degli Annali consentono di valutare la relazione tra approccio terapeutico, non solo per il controllo glicemico, e i dati clinici come quelli relativi alla funzione renale e all'età dei soggetti, rappresentando egregiamente la realtà clinico-organizzativa complessa e multidisciplinare dei Servizi di Diabetologia italiani.

Le terapie ipoglicemicizzanti sono raggruppate in quattro macroaree (solo dieta, iporali, insulina e iporali + insulina), tra cui la più rappresentata in assoluto è

quella degli ipoglicemicizzanti orali il cui uso tende a diminuire in presenza di MAU e ancor più in presenza di riduzione del GFR, attestandosi al $21,2 \pm 9,5\%$ (da soli o in associazione con insulina, rispettivamente) in presenza di $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ e al $37,3 \pm 19\%$ (da soli o in associazione con insulina, rispettivamente) quando sono contemporaneamente presenti sia MAU sia $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Crediamo che questo dato debba rappresentare un momento importante di riflessione comune poiché è ancora molto elevata la percentuale di pazienti trattati con ipoglicemicizzanti orali anche in presenza di una consistente riduzione del GFR e questo rappresenta un comportamento non appropriato rispetto agli Standard di Cura italiani SID-AMD, per altro già ampiamente riportato in letteratura e che mette a rischio la salute dei pazienti.

Specularmente l'uso dell'insulina aumenta nei soggetti con MAU e soprattutto in quelli con riduzione del GFR, sia valutati separatamente sia associati: nel primo caso, quasi un paziente su 3 con $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ non è trattato con insulina, a cui si aggiunge un ulteriore 10% circa di soggetti trattati con ipoglicemicizzanti orali in associazione con insulina, evidenziando scelte terapeutiche ancora una volta non allineate agli Standard di Cura Italiani. Gli schemi di trattamento in presenza contemporanea di MAU e $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ confermano ancor più la distanza dalle linee guida per il fatto che solo il 37% dei soggetti è in terapia insulinica esclusiva e il 19% in terapia combinata.

L'approfondimento descrittivo per categorie di farmaci è stato analizzato con riferimento al solo GFR ed evidenzia alcuni aspetti rilevanti.

1. Il farmaco orale più usato in assoluto è la metformina, impiegata da sola o in associazione, in accordo con tutte le linee guida, seguita dalle sulfoniluree, laddove l'uso di glitazoni, inibitori dei DPP-IV e delle alfa-glicosidasi intestinali è molto modesto. La metformina viene utilizzata in circa il 44% dei pazienti con $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ e addirittura in circa il 5% dei pazienti con $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Soprattutto in questo ultimo caso siamo in una condizione di controindicazione assoluta per i possibili gravi rischi associati all'utilizzo di questa farmaco. Potrebbe essere utile sottolineare che l'analisi dei dati fa emergere anche un utilizzo



delle sulfaniluree non appropriato in oltre il 5% di una popolazione di pazienti ad alto rischio di ipoglicemia (cioè GFR <30 ml/min/1,73 m²). Se si esamina la prescrizione di metformina e sulfaniluree in relazione all'età si scopre che, in controtendenza alla riduzione dell'efficienza funzionale del rene, tipica dell'anziano, tanto la metformina che le sulfaniluree sono utilizzate da coorti crescenti di soggetti di età superiore a 75 anni anche in presenza di GFR <30 ml/min/1,73 m², nonostante che l'uso di questi farmaci sia sconsigliato anche per la concomitanza di compromissione cardiovascolare dell'anziano e per la tendenza spiccata all'insensibilità all'ipoglicemia.

2. La frequenza di utilizzo di inibitori dei DPP-IV, anche se i dati si riferiscono al 2009 e cioè a una fase iniziale di introduzione di questi farmaci nel mercato, evidenzia il diverso comportamento prescrittivo del diabetologo italiano rispetto a quello dei medici del resto d'Europa (che invece ne fanno un uso sensibilmente maggiore dal 20% al 60%), verosimilmente anche a causa di restrizioni prescrittive come i piani terapeutici cartacei o on-line o per tetti di spesa.
3. L'uso della repaglinide è invece maggiore di quello dei farmaci di più recente commercializzazione e cresce con la riduzione del GFR, verosimilmente per la doppia via di eliminazione del farmaco attraverso l'emuntorio renale e quello epatico.

Le formulazioni insuliniche sono aggregate in quattro macroaree e dal loro esame si può affermare quanto segue.

- La basalizzazione e il ricorso a insulina "rapida" crescono in modo rilevante con il ridursi del GFR, senza tuttavia raggiungere la totalità dei pazienti con GFR <30 ml/min/1,73 m². Questo dato farebbe pensare ancora una volta a una mancata aderenza alle linee guida, ma certamente altri fattori concorrono a determinarlo: inerzia terapeutica, bassa aderenza e/o accettazione da parte del paziente dell'insulina, scarsa comprensione dell'utilizzo di devices iniettabili e, verosimilmente, carenze strutturali nell'attuazione di un programma educativo all'uso dell'insulina, senza poter però escludere un problema di scarsa attenzione a valutare il GFR da parte del diabetologo. D'altra parte la maggior percentuale di pazienti in terapia con insulina "rapida" rispetto alla basale nelle fasi più avanzate

di riduzione del GFR potrebbe sottolineare sia la riduzione del fabbisogno totale di insulina, che si verifica generalmente in queste condizioni, sia la maggior appropriatezza dell'utilizzo di insulina "rapida" in condizioni di insufficienza renale avanzata.

- L'utilizzo di intermedia è piuttosto basso in tutte le classi di GFR, in accordo con il più alto rischio ipoglicemico rispetto agli analoghi basali. È complessivamente basso ma tende a crescere con la riduzione del GFR, raggiungendo la massima utilizzazione del 16,4% al di sotto di valori di GFR < 60 ml/min/1,73 m².
- Anche l'uso di premiscelate segue un comportamento abbastanza analogo a quello dell'intermedia, restando tuttavia a livelli all'incirca doppi rispetto a quest'ultima, nonostante esistano evidenze della maggiore efficacia e sicurezza di schemi insulinici tipo basal-bolus. Ancora una volta problemi di aderenza e di gestione dell'approccio educativo potrebbero essere alla base di questo andamento, tanto più evidente nei soggetti in fasce di età più avanzata.

Per quanto riguarda i farmaci antipertensivi, anche se il trattamento risulta più elevato in presenza di ridotto GFR, i dati sono alquanto preoccupanti perché ben il 25% dei pazienti con microalbuminuria non solo non risulta trattato, ma spesso, quando lo è, il trattamento è inappropriato, con elevata prevalenza di uso dei diuretici e basso utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS). Infatti, solo il 34% dei pazienti con MAU utilizza tale classe di farmaci antipertensivi in contrapposizione a tutte le raccomandazioni cliniche esistenti. Tra i pazienti che utilizzano farmaci bloccanti il RAS non vi è una grossa differenza di scelta tra ACE-inibitori e sartani (ARB), mentre la percentuale di pazienti con MAU che utilizza il doppio blocco è solo del 10%, in linea con la sostanziale carenza di dati a supporto dell'uso della combinazione.

Contrariamente alla situazione per la terapia antipertensiva, la terapia ipolipemizzante sembra essere meglio gestita. L'uso delle statine risulta maggiore in presenza di più elevato danno renale, espresso in termini sia di MAU sia di ridotto GFR e va rimarcato il fatto che la percentuale dei soggetti trattati è all'incirca del 50%.

Antonio Ceriello, Sandro Gentile

VARIABILITÀ
TRA I CENTRI

Ala
Reparti

B

Medicina Interna Day Hospital

Medicina Interna Ambulatori

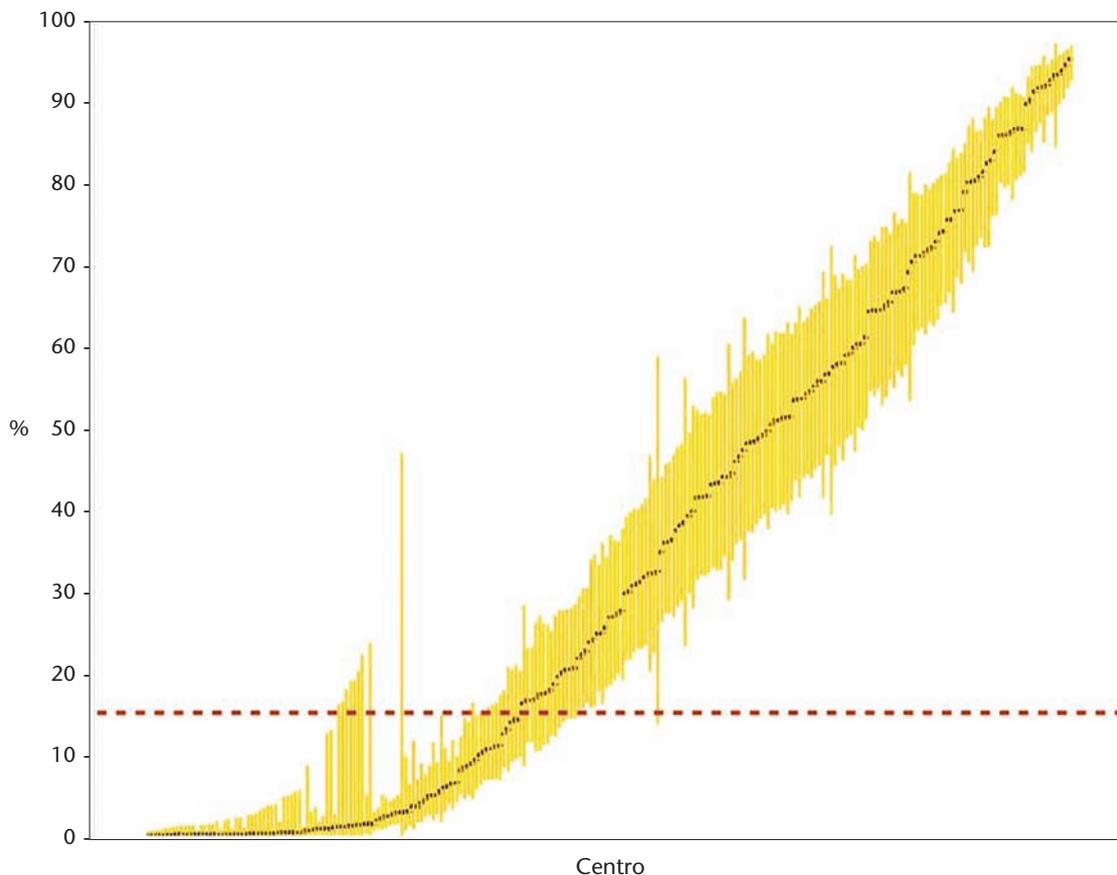
Diabetologia e Malattie Metabol.

AMD



Percentuale di pazienti monitorati per nefropatia nei Centri partecipanti

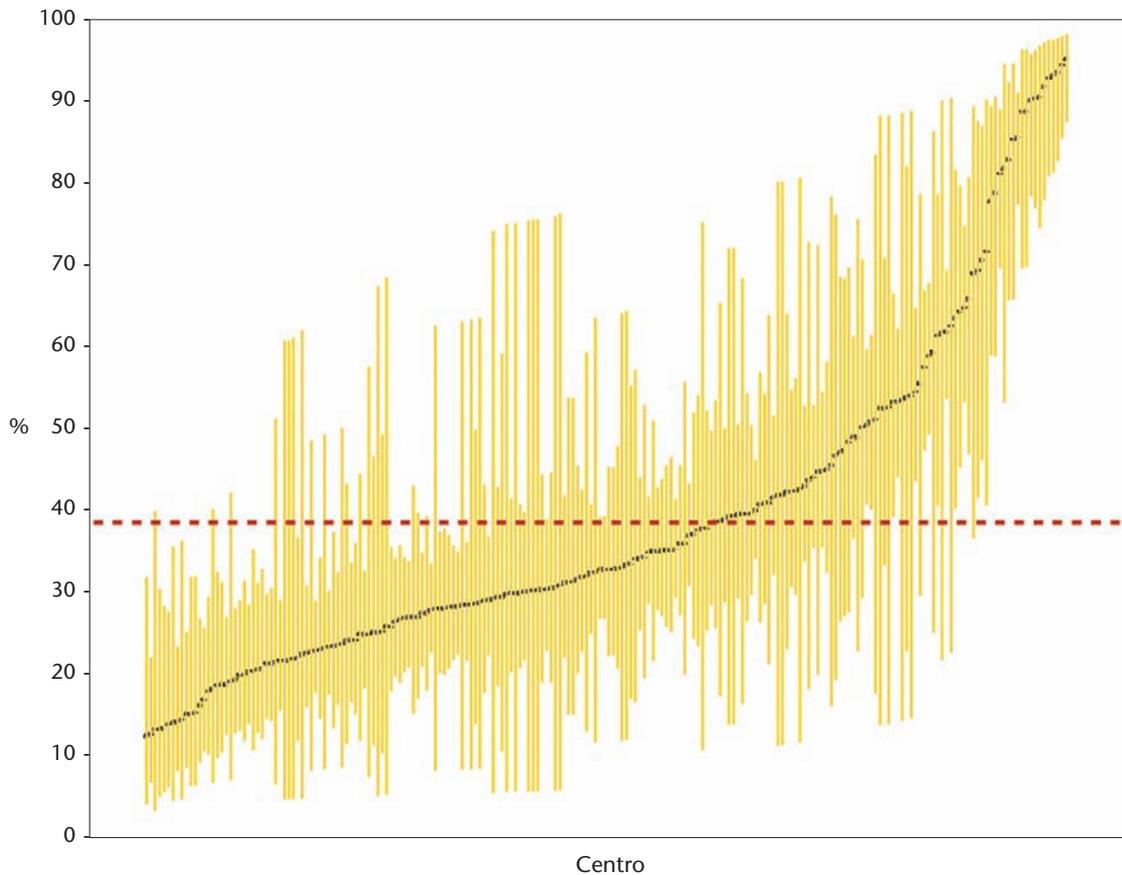
Analisi multilivello aggiustate per età, sesso, durata del diabete ed effetto di clustering



A fronte di una stima media di circa il 15%, esiste un'enorme variabilità nella percentuale di pazienti che hanno ricevuto nell'anno indice il monitoraggio della funzionalità renale. Il dato risulta infatti presen-

te in una percentuale di casi vicina allo zero in alcuni Centri e prossima al 100% in altri, con un'ampia variabilità all'interno di questi estremi.

Percentuale di pazienti con MAU non trattati con ACE-inibitori e/o sartani nei Centri partecipanti



A fronte di una stima media di circa il 39%, esiste un'enorme variabilità nella percentuale di pazienti non trattati con ACE-inibitori/sartani nonostante la presenza di microalbuminuria. La quota di pazienti

non trattati oscilla fra poco più del 10% a oltre il 90%, con un'ampia variabilità all'interno di questi estremi.



Osservazioni

La raccolta dati degli Annali ha consentito di valutare la percentuale di pazienti monitorati per nefropatia nei 236 Centri di Diabetologia italiani partecipanti. I dati mostrano come vi sia un'enorme variabilità nella misurazione della "funzionalità renale" tra i diversi Centri. Infatti, a fronte di una stima media di circa il 15%, tale percentuale risultava vicina allo zero in alcuni Centri e prossima al 100% in altri, con un'ampia variabilità all'interno di questi estremi.

Sono due i motivi di allarme che emergono da questa analisi. In prima istanza, la valutazione annuale della funzionalità renale viene eseguita solo da una minoranza dei Centri, anche se molti Centri si attestano sopra la media del 15%.

L'altro motivo è che la variabilità è massima anche all'interno di ciascun Centro, soprattutto nelle fasce centrali esaminate. Infatti, si evidenzia come gli intervalli di confidenza nei Centri che si approssimano a misurare la funzionalità renale nel 100% dei loro pazienti, siano piuttosto stretti, mentre nei Centri con percentuali più basse spesso gli intervalli di confidenza sono estremamente ampi. L'ampiezza dell'intervallo riflette la precisione della stima, quindi è un indice del volume dei pazienti seguiti dal Centro. Il grafico ci mostra in sostanza come i Centri che seguono un numero più ampio di pazienti siano anche quelli con una tendenza maggiore a garantire un monitoraggio regolare della funzionalità renale.

Quindi, nonostante la nefropatia sia una delle complicanze più frequenti e invalidanti del diabete, solo una minoranza dei Centri di Diabetologia italiani pratica lo screening annuale per questa patologia, discostandosi da quanto raccomandato dalle linee guida nazionali e internazionali. Infatti, gli Standard Italiani per la Cura del Diabete raccomandano di eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di MAU e, indipendentemente da essa, di misurare la creatinina serica per stimare il volume del filtrato glomerulare ed eseguire una stadiazione della malattia.

In seconda battuta, è stata valutata la percentuale di pazienti con MAU non trattati con ACE-inibitori (ACE-I) o sartani (ARB) nei Centri partecipanti. I dati mostrano come, in media, circa il 40% dei pazienti in cui sia già presente la MAU non è trattato con ACE-I/ARB. Anche in questo caso esiste un'enorme

variabilità nella percentuale di pazienti non trattati nonostante la presenza di MAU, dal momento che tale quota oscilla da poco più del 10% a oltre il 90%. I dati raccolti dagli Annali 2010 avevano consentito di analizzare l'uso dei farmaci sia in termini descrittivi, per valutarne le eventuali modifiche nel tempo, sia in relazione ai livelli di controllo dei parametri considerati. Tra i farmaci antipertensivi sono stati presi in considerazione ACE-I, ARB, diuretici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. La valutazione dell'uso dei farmaci antipertensivi e in particolare di ACE-I e ARB in relazione alla presenza di MAU fornisce delle importanti informazioni sull'appropriatezza prescrittiva e l'inerzia terapeutica nei confronti della nefropatia diabetica. I dati degli Annali 2010, inoltre, mostravano un moderato miglioramento della cura dell'ipertensione arteriosa nei Centri di Diabetologia italiani, documentato dall'aumento della quota di soggetti a target, pur riscontrando una grande variabilità nell'atteggiamento terapeutico tra i diversi Centri. Gli Annali mostravano inoltre, nell'arco di circa 5 anni, un progressivo incremento della prescrizione di tutti i farmaci antipertensivi, con una lieve riduzione nell'impiego di ACE-I, a vantaggio dell'aumento di prescrizione degli ARB.

Nonostante ciò, questi dati sulla terapia con ACE-I/ARB in pazienti con MAU mostrano che la percentuale di soggetti non trattati è ancora troppo elevata, con un'estrema variabilità tra i Centri esaminati. Le eventuali controindicazioni e/o limitazioni all'uso di questi farmaci, così come la vasta disponibilità di diversi farmaci antipertensivi non sembrano in grado di giustificare, da soli, queste percentuali. Al contrario, questo dato è probabilmente frutto dell'inerzia terapeutica nei confronti della prevenzione della nefropatia diabetica anche in pazienti con MAU. Infatti, la percentuale di pazienti con MAU trattati con ACE-I/ARB è ancora troppo bassa, e in generale "inadeguata" in relazione alle indicazioni delle linee guida, e degli Standard di Cura del Diabete in particolare, che raccomandano fortemente di trattare con ACE-I o ARB tutti i pazienti con micro- o macroalbuminuria a prescindere dai loro livelli pressori.

Infatti, mentre il possibile ruolo dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) nella prevenzione primaria della nefropatia

diabetica è a tutt'oggi dibattuto, ampie evidenze ne giustificano l'uso una volta che la presenza di MAU sia stata accertata.

La terapia con ACE-I ritarda la progressione dallo stato di micro- a quello di macroalbuminuria e può rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) nei pazienti con MAU. Nei pazienti con diabete di tipo 2, anche gli ARB hanno dimostrato di possedere effetti analoghi. Infine, gli ACE-I si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, ictus, morte) nei pazienti con MAU, mentre la terapia di associazione tra

ACE-I e ARB non si è dimostrata altrettanto efficace né scevra da rischi.

Quindi, a prescindere dalla cura del diabete, una percentuale elevata di pazienti non riceve un trattamento antipertensivo adeguato nonostante la presenza di MAU.

Anche questi dati suggeriscono come uno dei principali ostacoli nel raggiungere una gestione ottimale della nefropatia diabetica nei pazienti con diabete di tipo 2 sia l'inerzia terapeutica in termini sia di screening sia di trattamento.

Giuseppina T. Russo

Conclusioni

I dati degli Annali che hanno esplorato specificamente la funzionalità renale nella popolazione diabetica italiana hanno dato una fotografia della situazione estremamente interessante anche se allo stesso tempo molto preoccupante. Anche se possibilmente viziati da un bias di acquisizione dei dati (una maggiore attenzione a riportare il dato nei soggetti più a rischio), i risultati di questa analisi dimostrano una presenza di microalbuminuria e di diminuzione del filtrato glomerulare superiore a quella finora riportata dai dati epidemiologici fin qui disponibili. Questi dati comunque indicano, al di là dei dubbi interpretativi, che il problema della presenza di un danno renale nei pazienti diabetici italiani è forse superiore a quanto si potesse immaginare e che, verosimilmente, la diagnosi viene posta tardivamente o tardivamente i pazienti con breve storia di malattia vengono visti dai diabetologi, con tutte le implicazioni di ordine organizzativo e di sistema che ne conseguono.

Non sorprendentemente il danno aumenta con l'aumentare dell'età e della durata di malattia, suggerendo che il diabete col tempo impatta in modo significativo sulla funzionalità renale. Quello che però dovrebbe preoccupare è che nei pazienti con recente diagnosi circa il 15% già presenta danno renale e che un danno renale è comunque presente in circa metà della popolazione studiata.

C'è anche da chiedersi se il fatto che la MAU sia valutata solo nel circa 40% dei pazienti possa ritenersi un dato soddisfacente o viceversa suggerisca la necessità impellente di aumentare l'informazione e la formazione degli operatori sanitari su questo specifico problema del paziente diabetico. In questo senso è anche difficile spiegare perché il monitoraggio della MAU diminuisca con il diminuire del filtrato glomerulare, quasi a testimoniare che in presenza di

un danno renale già evidente il successivo approfondimento sia forse ritenuto superfluo.

È anche evidente che l'atteggiamento nei riguardi dell'ottimizzazione del controllo metabolico non venga influenzato dalla presenza di un danno renale. Il problema è che siamo ancora lontani da una percentuale accettabile di pazienti a target, per cui una possibile conclusione è che, anche in presenza di una complicanza in atto, non viene fatto nessuno sforzo aggiuntivo per migliorare la situazione del controllo glicemico.

Infine, è estremamente allarmante la tipologia di farmaci usati in presenza di danno renale, anche serio. Anche se, come c'è da aspettarsi, vi è una maggior prevalenza dell'uso dell'insulina, la percentuale di pazienti in terapia con metformina e/o con sulfaniluree è assolutamente inaccettabile, perché espone il paziente a numerosi rischi e lo è ancor più il fatto che la già alta frequenza d'uso di questi farmaci tende a crescere nei soggetti over 75 anni. Viceversa l'uso di farmaci ipoglicemizzanti innovativi e moderni come quelli dell'asse incretinico è risultato particolarmente basso, in quanto appena immessi sul mercato. Sarà interessante nei prossimi anni valutare l'impiego dei farmaci innovativi, soprattutto nei pazienti più fragili. Anche l'uso dell'insulina è complessivamente basso, particolarmente nei soggetti con MAU e riduzione del GFR.

In conclusione, quindi, la fotografia emersa da questa valutazione del danno renale nei pazienti diabetici italiani è allarmante. L'allarme riguarda non solo la presenza di danno renale in una percentuale molto elevata di pazienti, ma anche l'attenzione data al problema e la terapia ipoglicemizzante concomitante, che molto spesso risulta inadeguata.

Antonio Ceriello
Vice Presidente AMD



Realizzato con il contributo
incondizionato di



Copyright 2012 AMD
La riproduzione dei grafici e dei testi
è consentita citando la fonte.

ISBN 978-88-96489-06-2



9 788896 489062