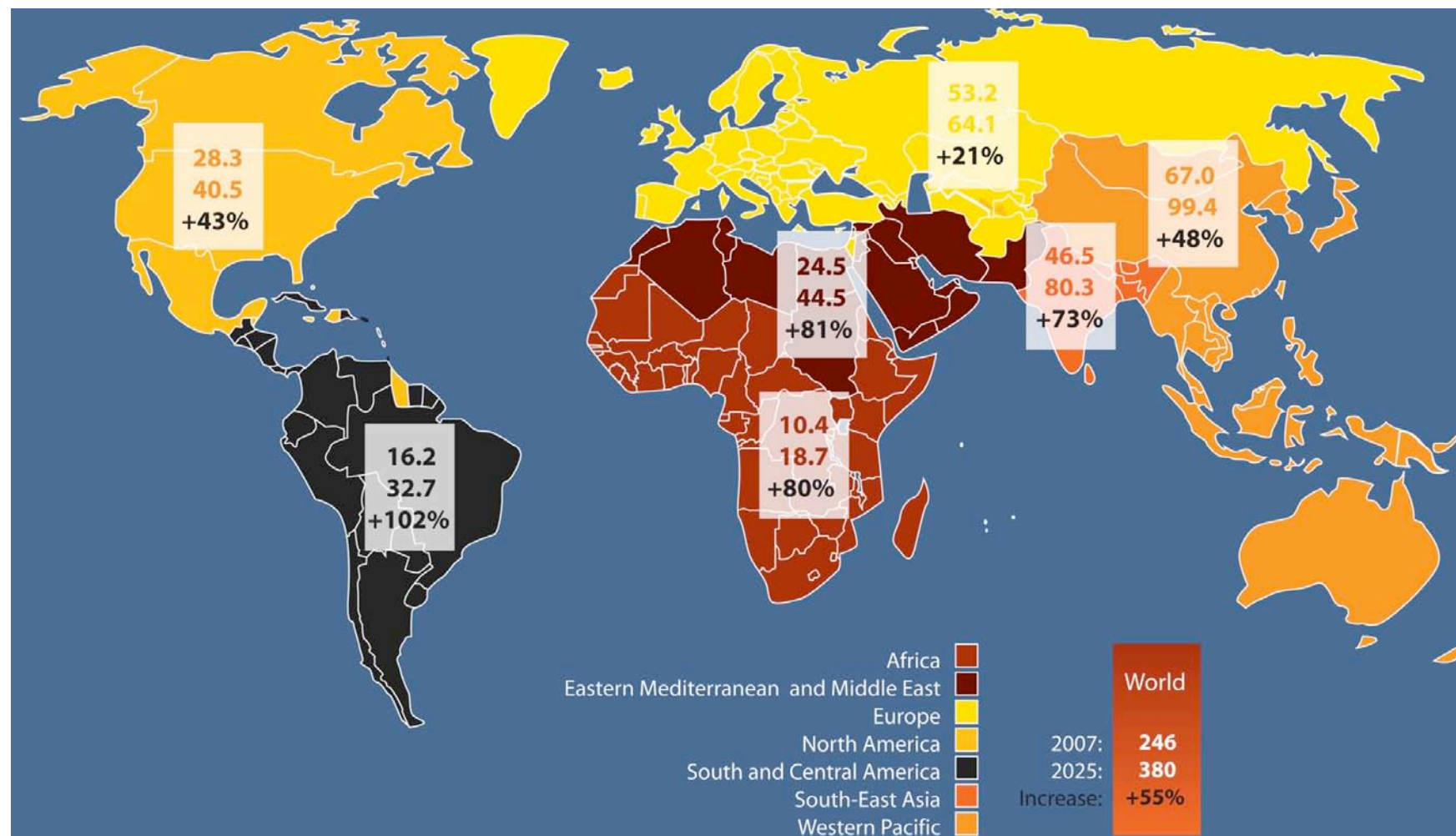


Aspetti medici: situazione attuale e prospettive future

Dottorssa Marina Scavini
Specialista in Diabetologia
Istituto Scientifico San Raffaele
Milano

Giornata di Formazione sull'Assunzione del Rischio e la Gestione dei Sinistri, 12 ottobre 2010

La Pandemia di Diabete nel Mondo



La diagnosi di diabete: il paziente sintomatico

- Poliuria
- Polidipsia
- Calo ponderale
- ... ma anche visione sfuocata, ripetute infezioni delle vie urinarie o candida dei genitali esterni, sonnolenza e sudorazione profusa post-prandiale

Diagnosi di Diabete

1. Sintomi classici (poliuria, polidipsia, calo ponderale) e glicemia casuale ≥ 200 mg/dl

OPPURE

2. Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl

OPPURE

3. Glicemia 2 h dopo OGTT 75 g ≥ 200 mg/dl

(in assenza di sintomi i dati di laboratorio sono da ripetere per conferma a pochi giorni di distanza)

Test diagnostici

- La American Diabetes Association (ADA) dal 1997 raccomanda l'uso della sola glicemia a digiuno (*Diabetes Care* 29(Suppl. 1):S43-S48, 2006)
- La World Health Organization (WHO) raccomanda il carico orale di glucosio (OGTT) con 75 grammi (*WHO 1999*)
- Valori diagnostici basati su criteri epidemiologici (aumentato rischio di complicanze o mortalita')

Programma di screening

Lo screening per una qualunque patologia e' giustificato quando:

- Rapporto costo-beneficio adeguato (prevalenza di malattia alta e trattamento o prevenzione efficace)
- Modalita' di screening sensibile/specifica, di costo contenuto e di limitata invasivita'
- Possibilita' di offrire diagnosi e trattamento ai soggetti che risultano positivi

Screening del diabete

	Diabete di Tipo 1	Diabete di Tipo 2	Diabete Gestazionale
Prevalenza	bassa	alta	alta
Prevenzione	poco efficace	molto efficace	molto efficace
Costo screening	alto	basso	basso
Specificita'	bassa	alta	media
Invasivita'	bassa	bassa	bassa
Efficacia diagnosi precoce	~no	si'	si'

Fattori di rischio per diabete di tipo 2

- Eta' >45 anni
- Familiarita' di primo grado
- Sovrappeso/obesita'
- Assente o minima attivita' fisica
- Pregresso GDM o figli nati di oltre 4.0 kg
- IGT o IFG
- Ipercolesterolemia o ipertensione
- Pregressa patologia cardiovascolare
- Sindrome dell'ovaio policistico

Screening in soggetti a rischio

- Glicemia a digiuno o OGTT ogni 3 anni
- Glicemia a digiuno o OGTT ogni anno se i fattori di rischio sono multipli
- La progressione attesa verso il diabete di soggetti con IGT e' del 6.5% per anno

Cause della pandemia

- **FATTORI GENETICI:**
 - Il genotipo risparmiatore (thrifty genotype)
- **FATTORI AMBIENTALI:**
 - Aumento della disponibilità di cibo
 - Riduzione dell'attività fisica quotidiana
 - Allungamento della vita media
 - Progressiva riduzione dell'età alla diagnosi
- **INTERAZIONI GENE-AMBIENTE**

Il genotipo risparmiatore (Thrifty Genotype)

- Teoria elaborata nel 1962 da James Neel
- Ipotizza l'esistenza di una selezione naturale basata sulla capacità di accumulare grasso nei periodi di abbondanza dei raccolti, aumentando la probabilità di sopravvivere ai periodi di carestia.
- Nel mondo moderno questa caratteristica predisporrebbe allo sviluppo di obesità.

Il paradigma degli Indiani Pima Arizona vs Mexico



Gila River Reservation (AZ)

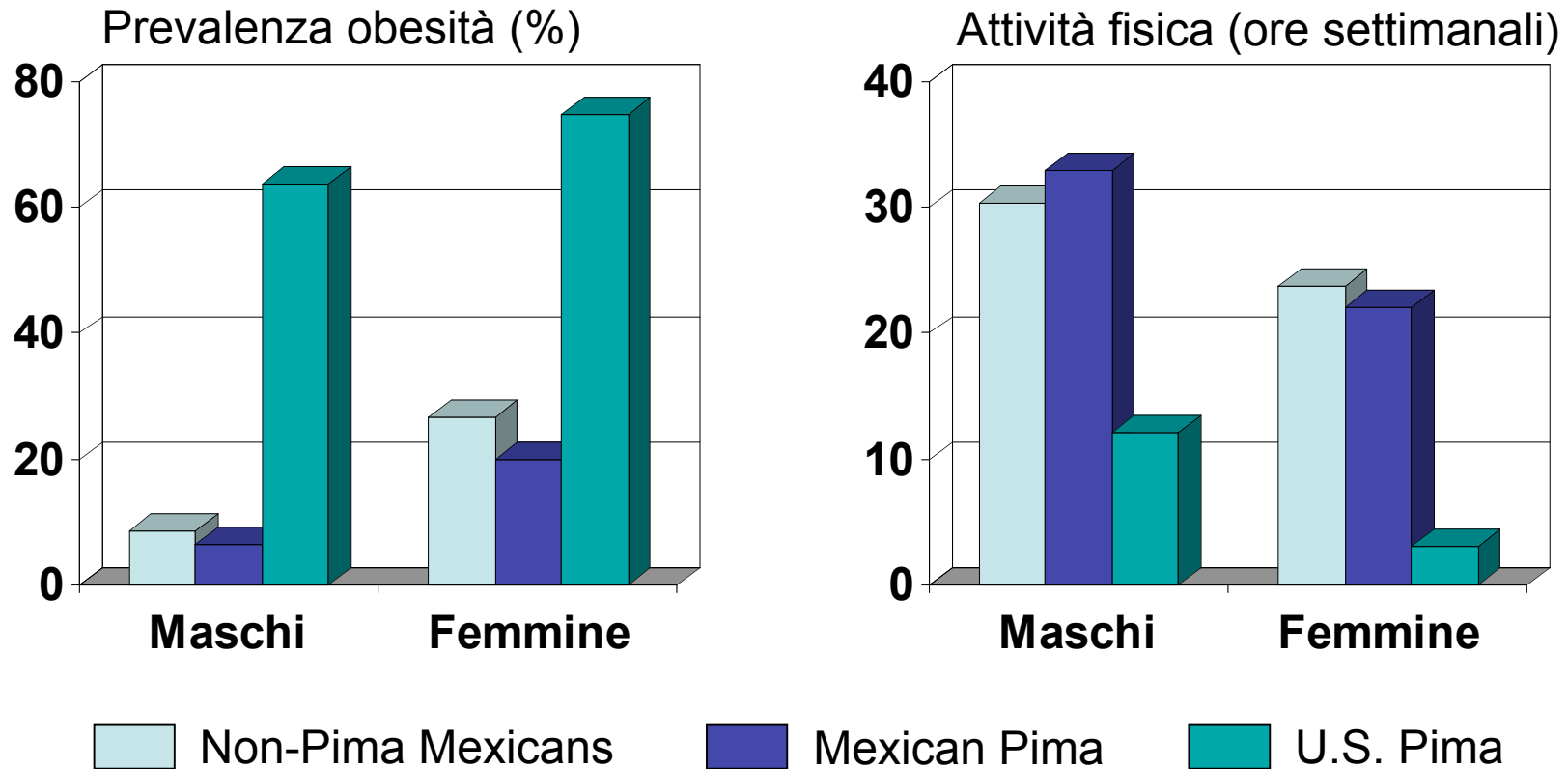


450 km

Maycoba (Mexico)

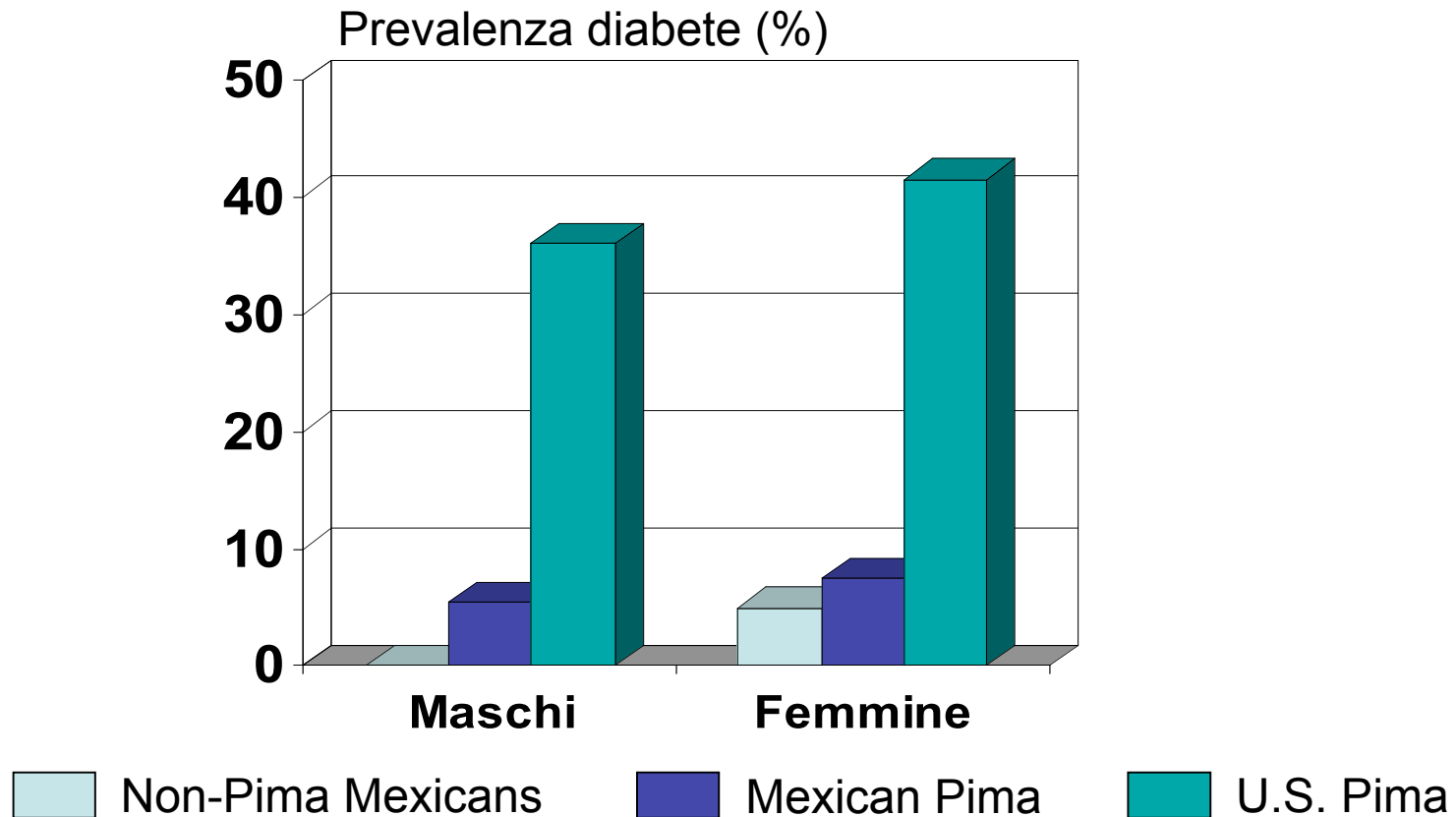


Fattori di rischio negli Indiani Pima Arizona vs Mexico



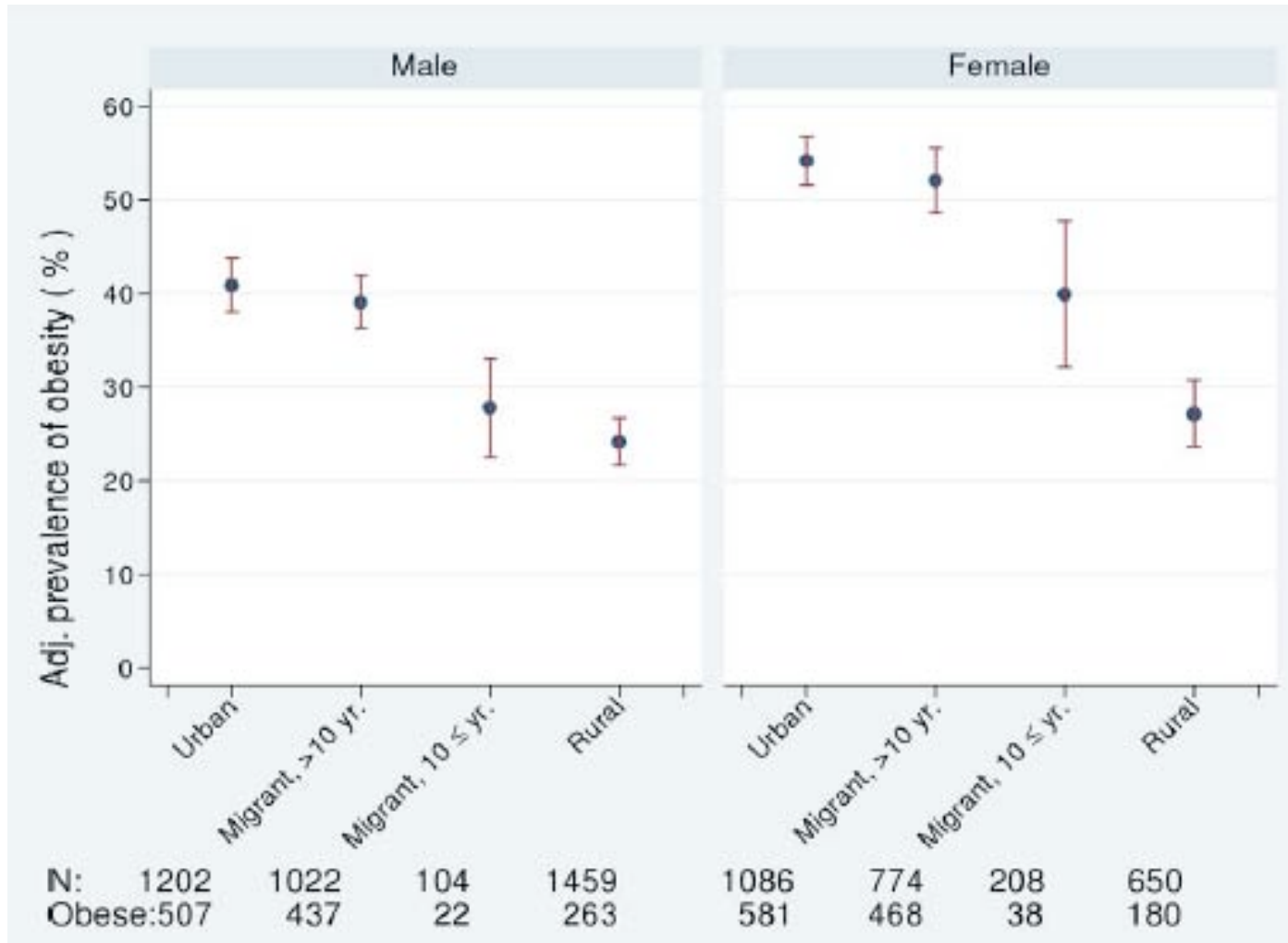
Schultz Lo et al Diabetes Care 29:1866-1871, 2006

Diabete negli Indiani Pima Arizona vs Mexico

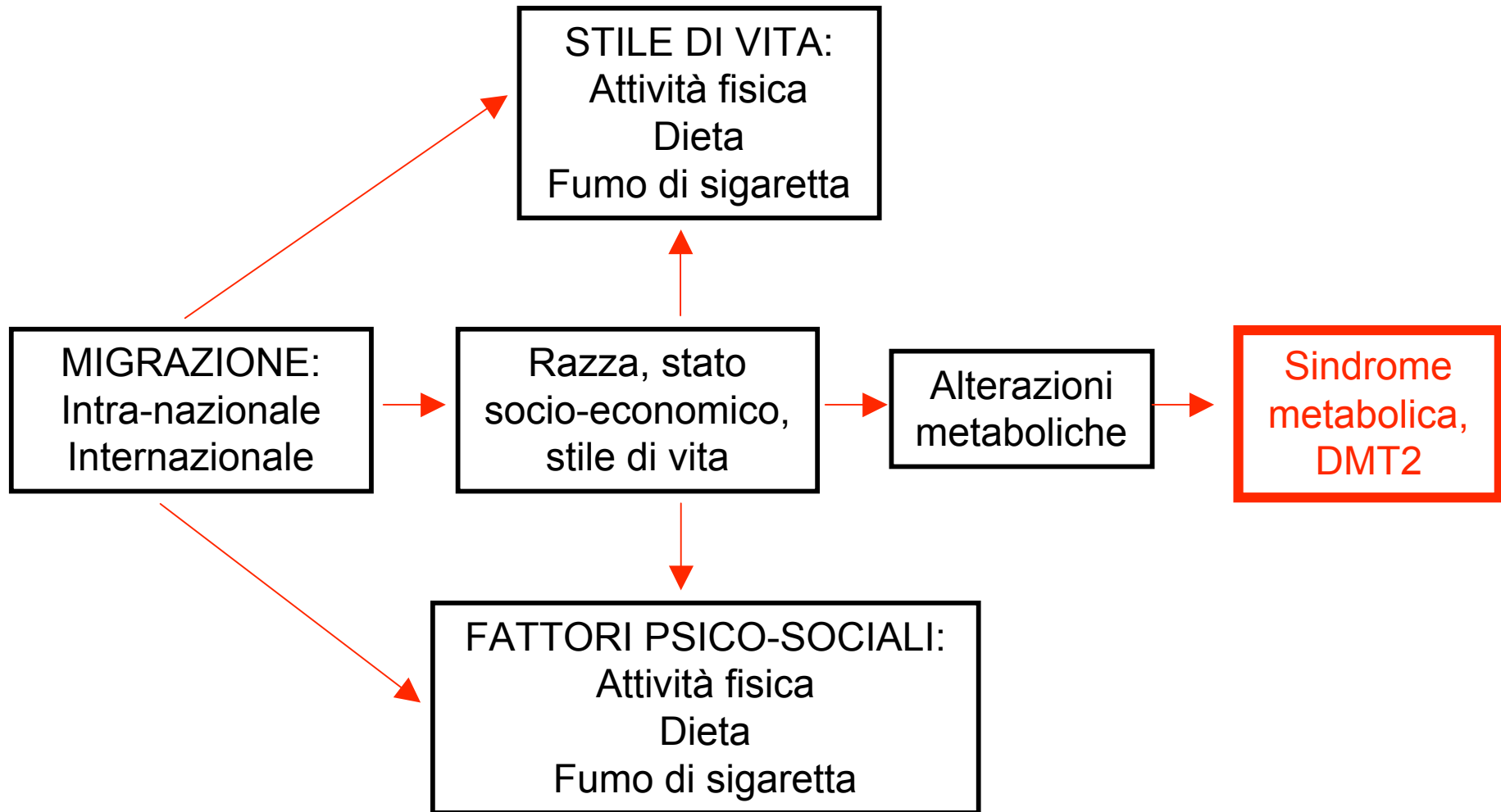


Schultz Lo et al Diabetes Care 29:1866-1871, 2006

Diabete e Migrazione



Diabete e Migrazione (2)

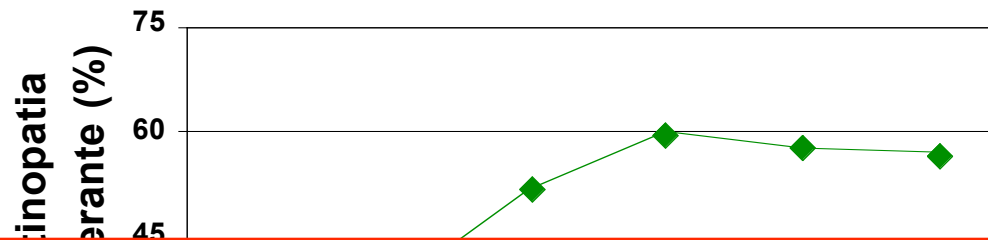


Le Complicanze del Diabete

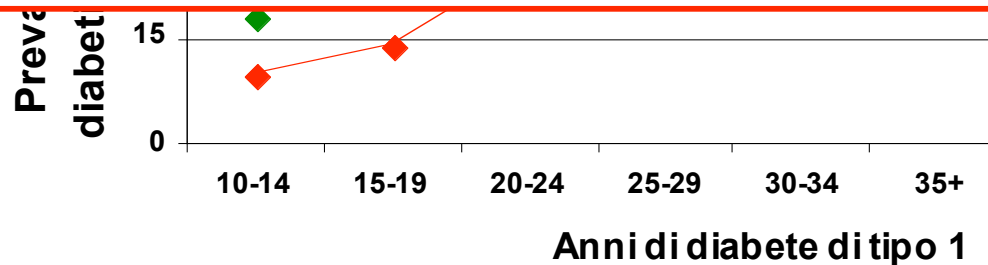
- SPECIFICHE:
 - Retinopatia diabetica
 - Nefropatia diabetica
 - Neuropatia diabetica
- NON SPECIFICHE:
 - Malattie cardiocerebrovascolari

Prevalenza retinopatia diabetica (diabete di tipo 1)

Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy



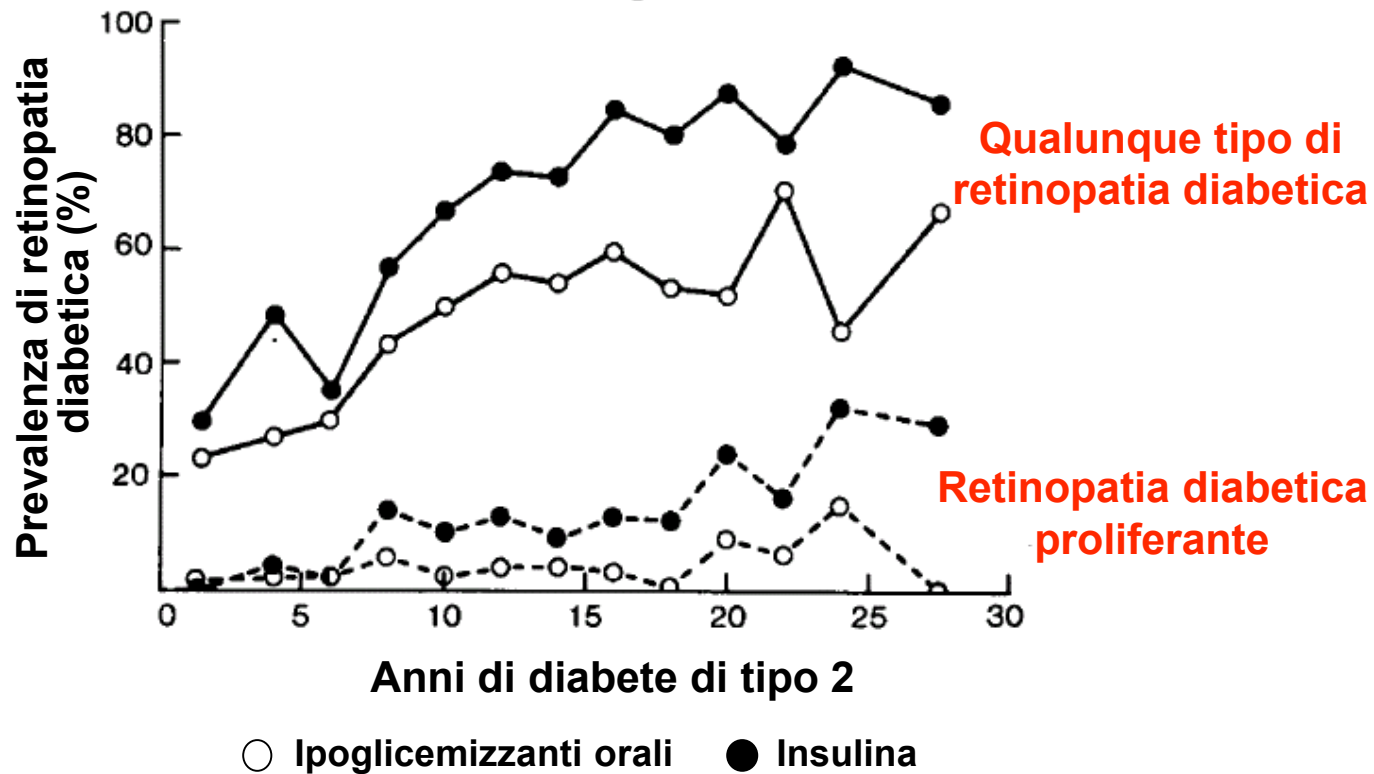
Nel mondo occidentale il diabete rappresenta la causa principale di cecità.



—◆— diagnosi 1975-1980 —◆— diagnosi 1960-1969

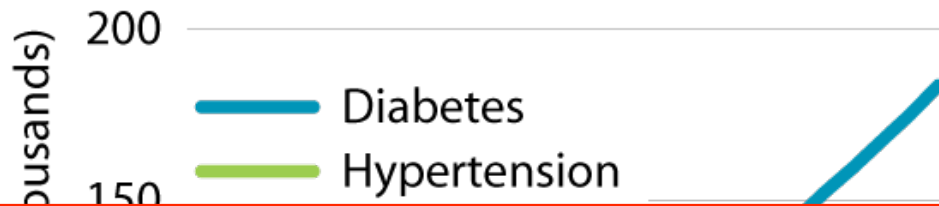
Prevalenza retinopatia diabetica (diabete di tipo 2)

Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy



Klein R et al Arch Ophthalmol 102:527-532, 1984

Prevalenza ESRD (dialisi o trapianto) (USA, popolazione generale)



Il diabete è la causa principale di ESRD negli USA, dove 200,000 persone sono in dialisi a causa del diabete

La sopravvivenza dei diabetici in dialisi è di circa 5 anni, ovvero la metà di quella di pazienti con ESRD per altre cause

80 84 88 92 96 00 04

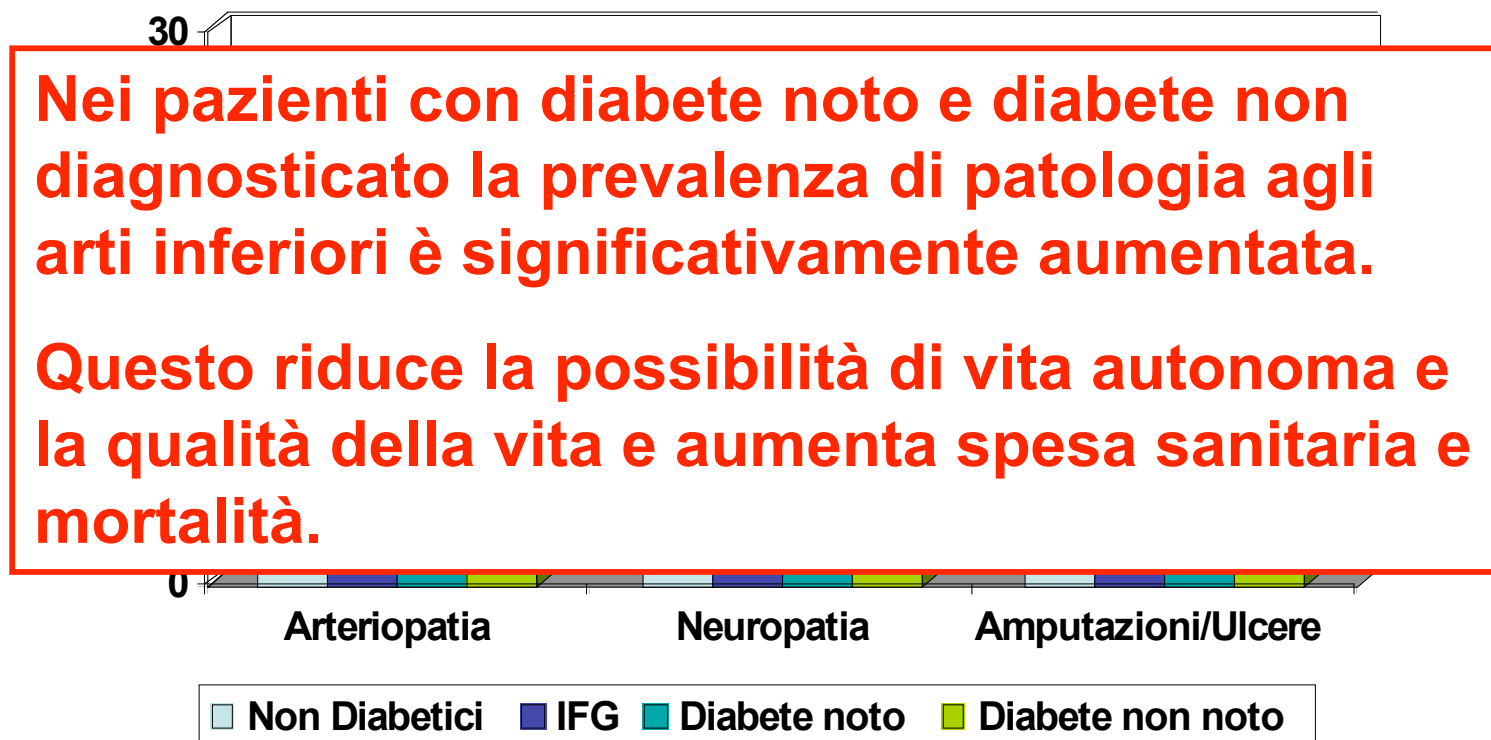
Prevalenze al 31 dicembre, corrette per età, sesso e gruppo etnico/razziale

ESRD in Europa

- In Europa la prevalenza di ESRD è inferiore rispetto agli USA (847* vs 1000 casi per milione di abitanti)
- In Europa il diabete causa il 10-30% dei casi prevalenti di ESRD (il 15% in Italia)
- Studi epidemiologici nei paesi nord europei suggeriscono una più lenta progressione verso ESRD in Europa rispetto agli USA

* Nei paesi dell'area che riporta all'ERA-EDTA Registry

Prevalenza Patologia Arti Inferiori (USA, età >40 anni)



Prevalenza corretta per età, sesso e gruppo etnico/razziale

Il Piede Diabetico (1)



Il Piede Diabetico (2)





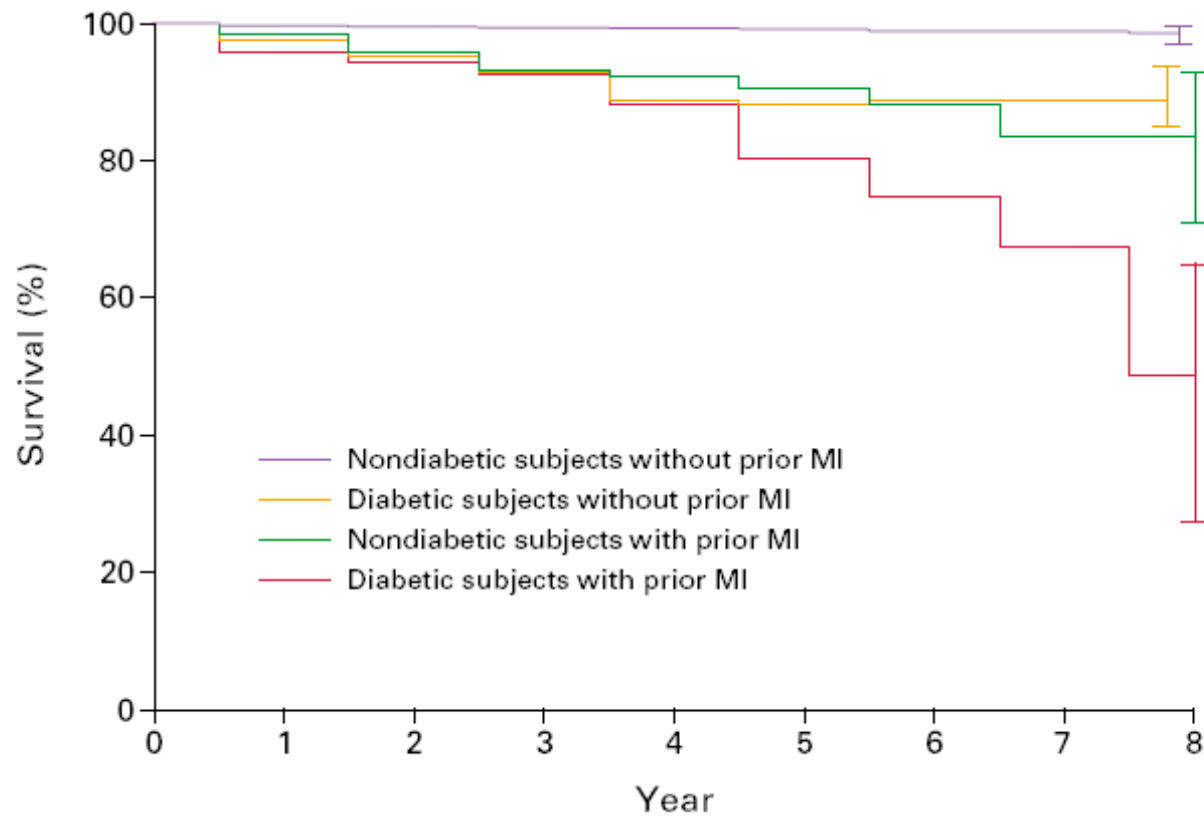
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

MORTALITY FROM CORONARY HEART DISEASE IN SUBJECTS WITH TYPE 2
DIABETES AND IN NONDIABETIC SUBJECTS WITH AND WITHOUT PRIOR
MYOCARDIAL INFARCTION

STEVEN M. HAFFNER, M.D., SEppo LEHTO, M.D., TAPANI RÖNNEMAA, M.D., KALEVI PYÖRÄLÄ, M.D.,
AND MARKKU LAAKSO, M.D.

Conclusions Our data suggest that diabetic patients without previous myocardial infarction have as high a risk of myocardial infarction as nondiabetic patients with previous myocardial infarction. These data provide a rationale for treating cardiovascular risk factors in diabetic patients as aggressively as in nondiabetic patients with prior myocardial infarction. (N Engl J Med 1998;339:229-34.)

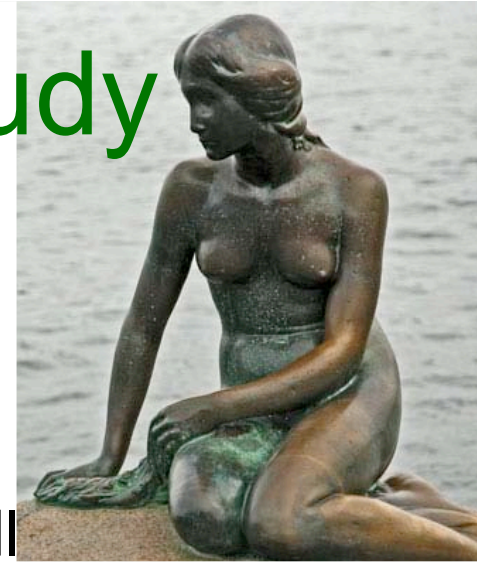
Il diabete come equivalente CV



N Engl J Med 339:229-234, 1998

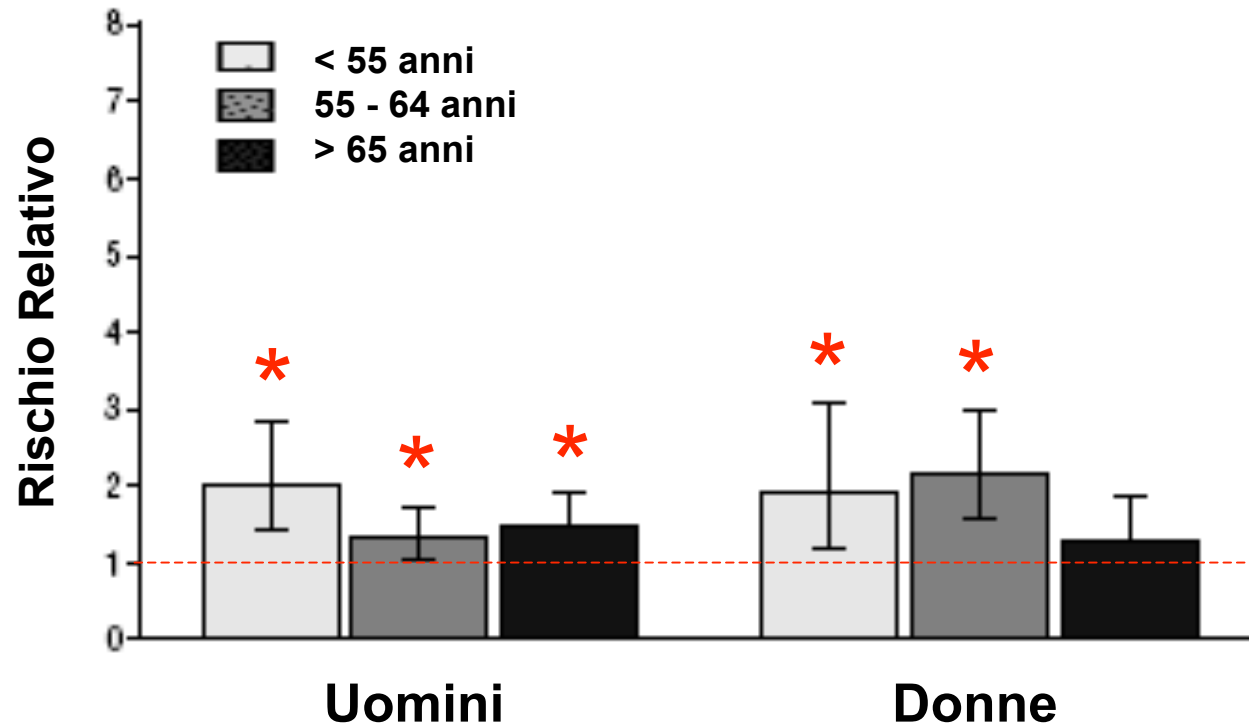
Copenhagen City Heart Study

- Condotta in Danimarca nel 1976-'78 su 19,698 partecipanti
- Tolleranza glucidica classificata come:
 - Normale: glicemia non a digiuno <120 mg/dl
 - Intermedia: glicemia non a digiuno 120-200 mg/dl
 - Diabete: diagnosi pregressa o glicemia non a digiuno >200 mg/dl
- Ospedalizzazioni e decessi registrati per 20 anni
- Esclusi pazienti diabetici in terapia insulinica
- Rischio Relativo corretto per fattori di rischio CV



Copenhagen City Heart Study

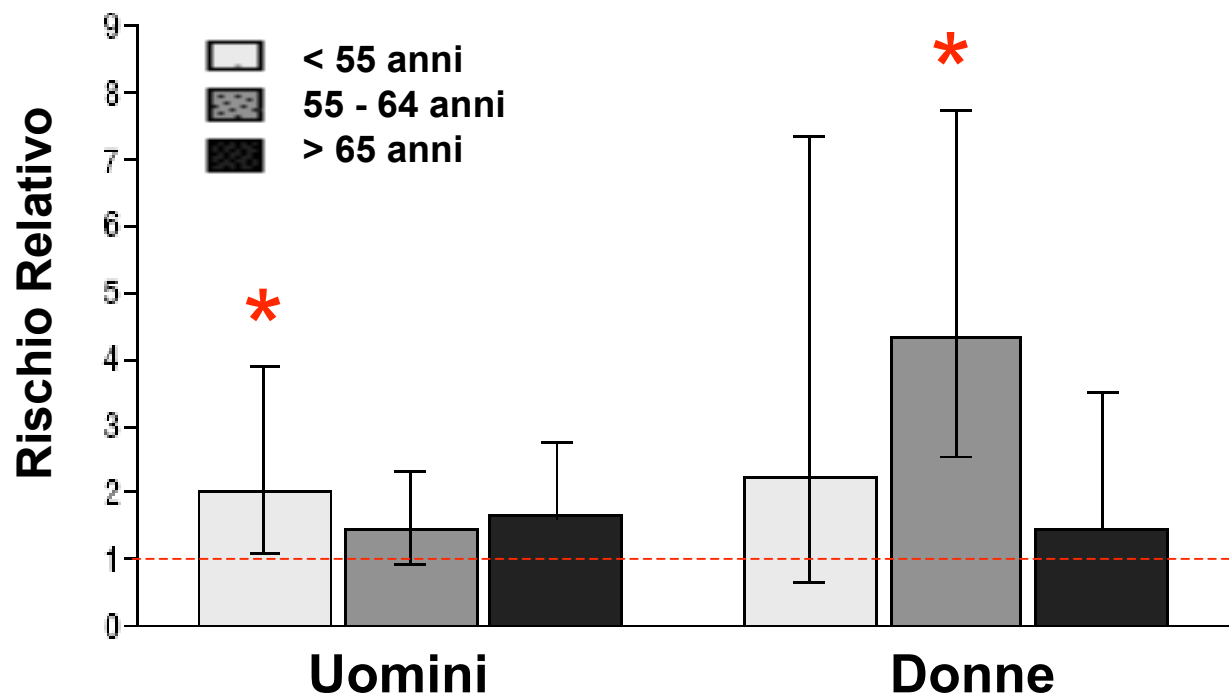
Mortalità per tutte le cause



RR corretto per fumo, alcool, attività fisica, BMI, COLtotale e TG

Copenhagen City Heart Study

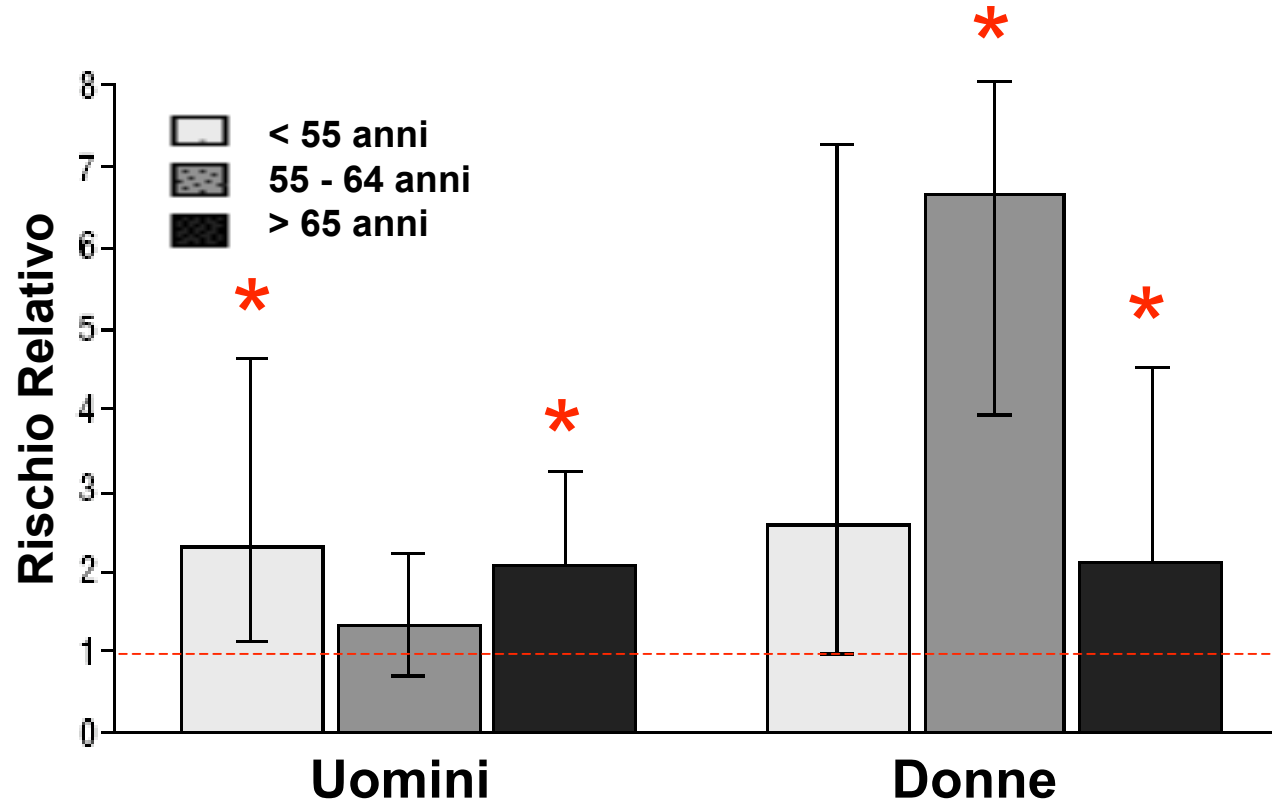
Infarto miocardico, primo evento



RR corretto per fumo, alcool, attività fisica, BMI, COLtotale e TG

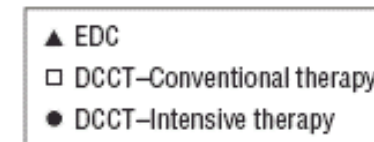
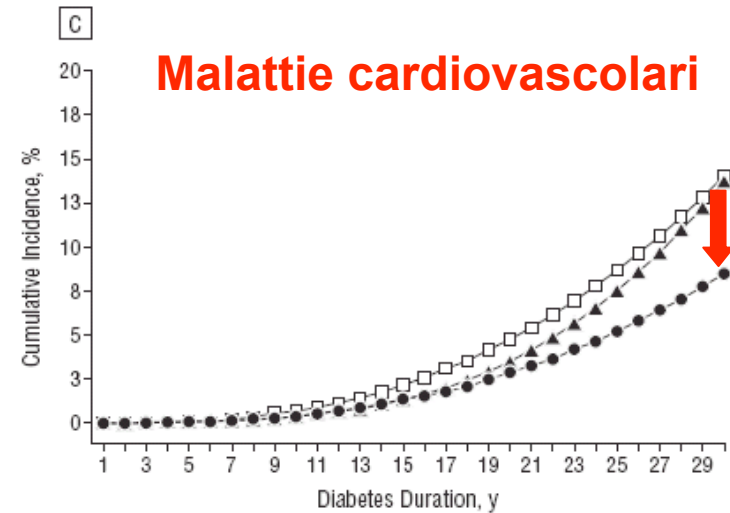
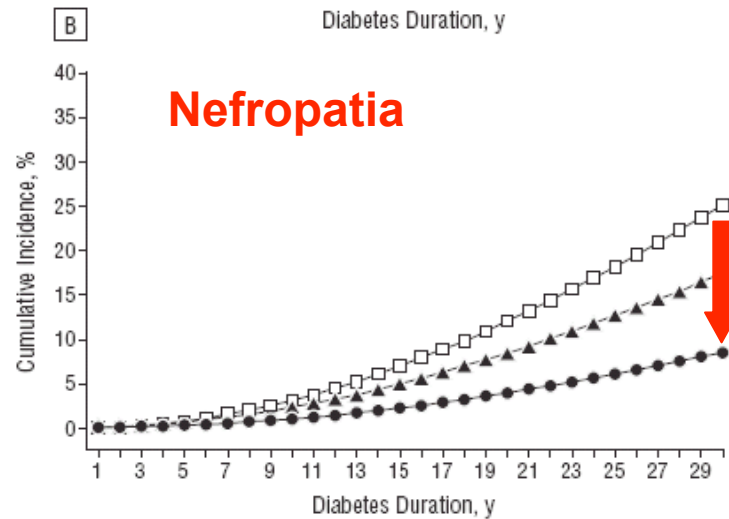
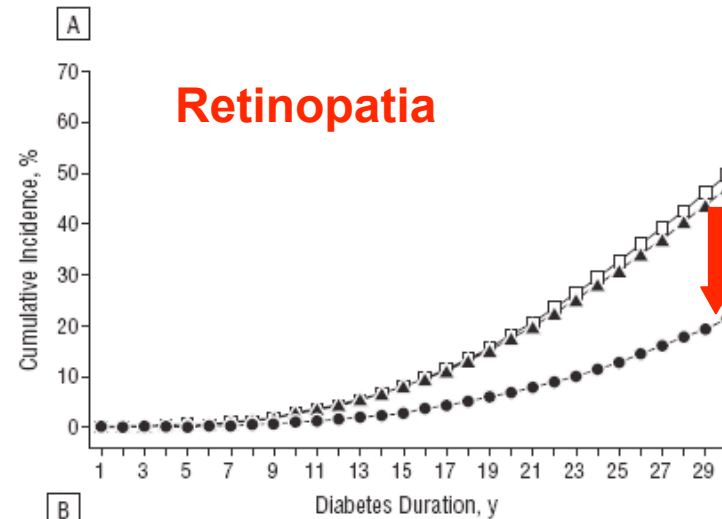
Copenhagen City Heart Study

Ictus cerebri, primo evento



RR corretto per fumo, alcool, attività fisica, BMI, COLtotale e TG

DCCT/EDIC (diabete di tipo 1)



UKPDS (diabete di tipo 2)

Per ogni riduzione dell'1% dell'emoglobina glicata media si osserva la diminuzione significativa del rischio di complicanze:

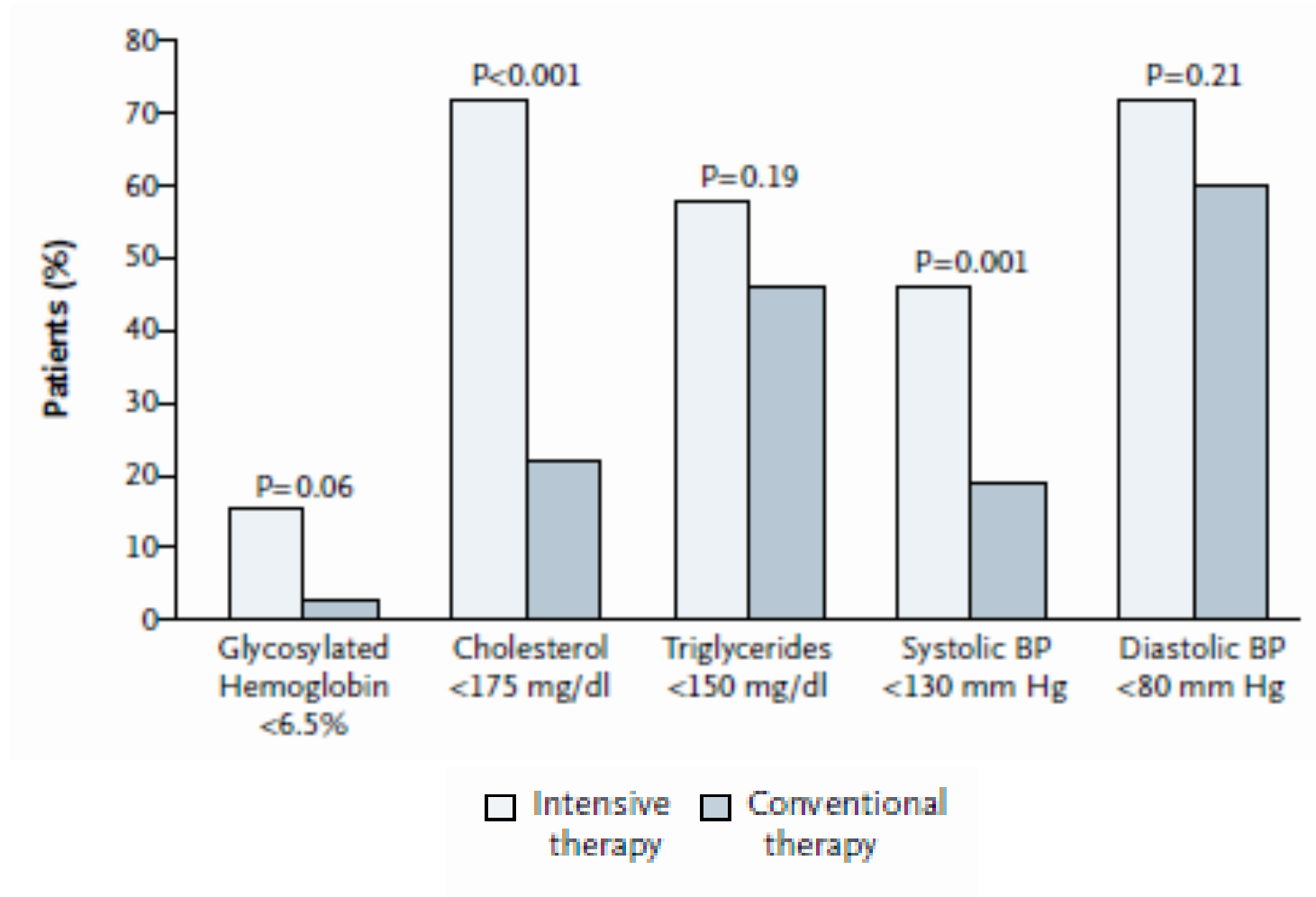
- 21% per qualunque end-point relativo al diabete di tipo 2
- 21% per la mortalità relativa al diabete di tipo 2
- 14% per nuovi casi di infarto miocardico
- 37% per complicanze microvascolari

Steno Study 2

- Pazienti con diabete di tipo 2 (n=160) in Danimarca
- Trattamento convenzionale vs trattamento intensivo (farmaci e modificazione dello stile di vita) di diabete, ipertensione, dislipidemia e microalbuminuria
- Endpoint composito (decesso per evento CV, infarto, ictus, rivascularizzazione, amputazioni per arteriopatia periferica)

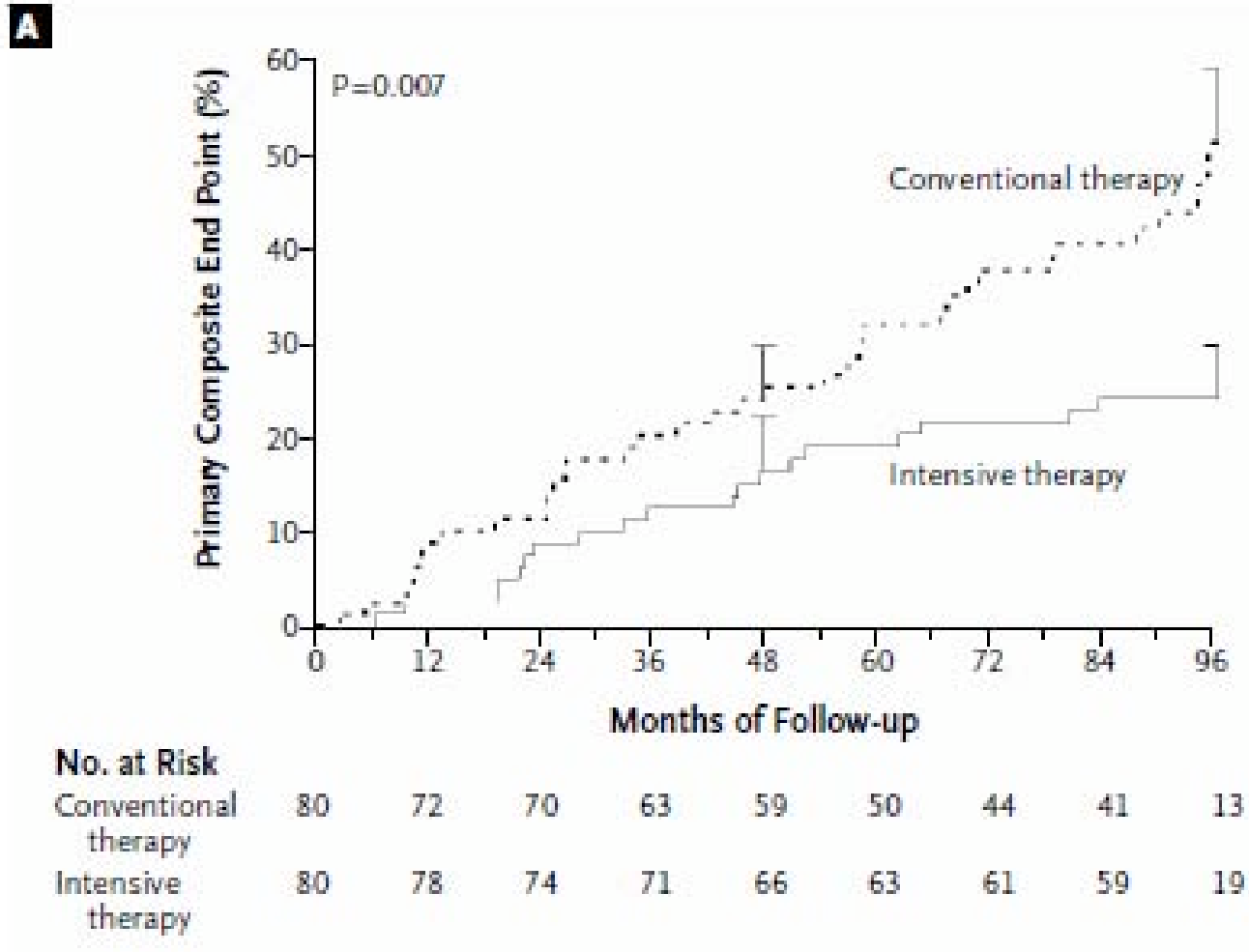
Gaede P et al, NEJM 348:383-393, 2003

Steno Study 2



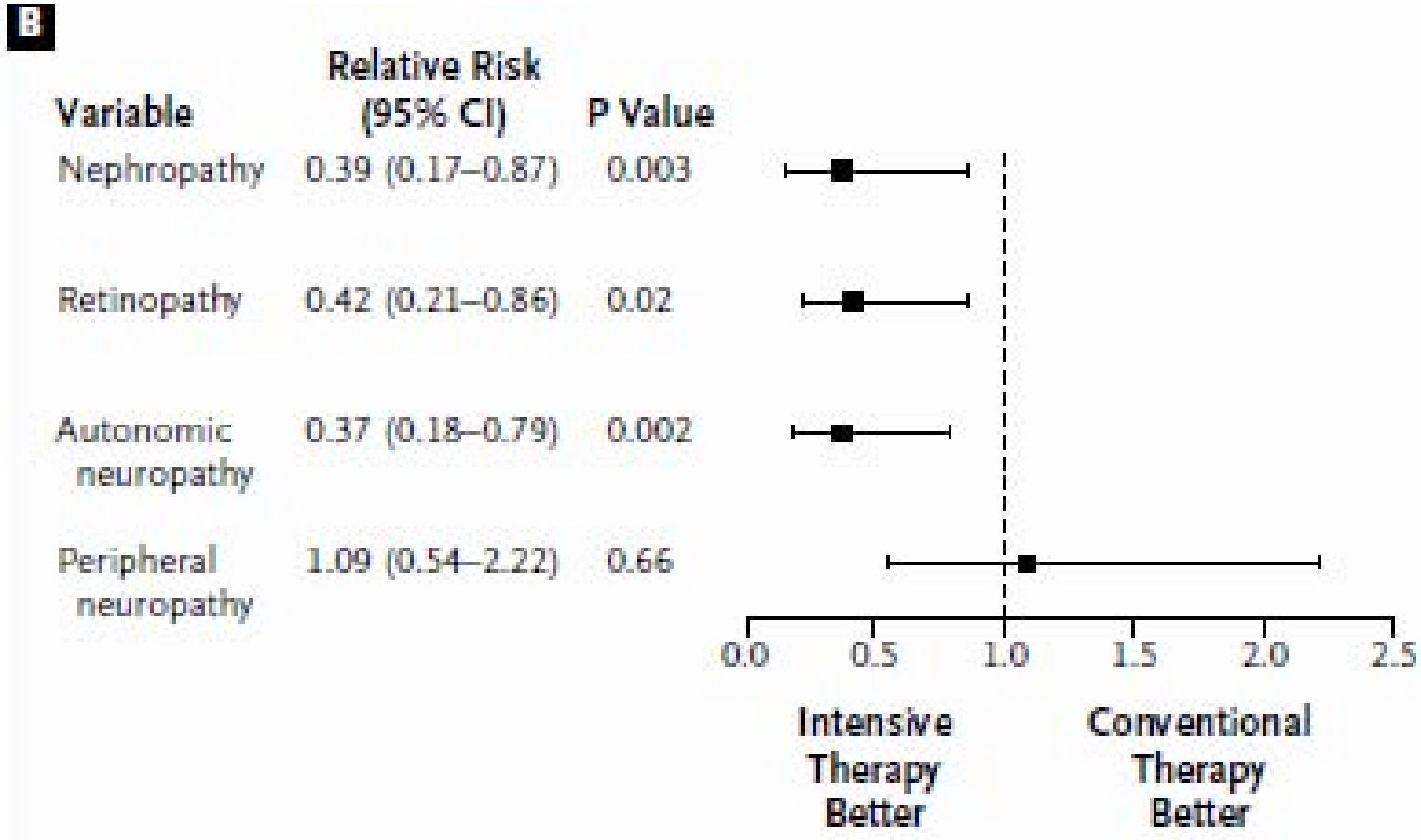
Gaede P et al, NEJM 348:383-393, 2003

Steno Study 2



Gaede P et al, NEJM 348:383-393, 2003

Steno Study 2

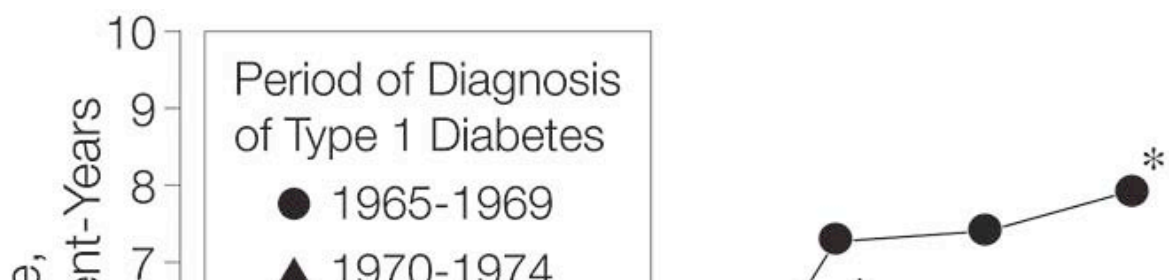


Gaede P et al, NEJM 348:383-393, 2003

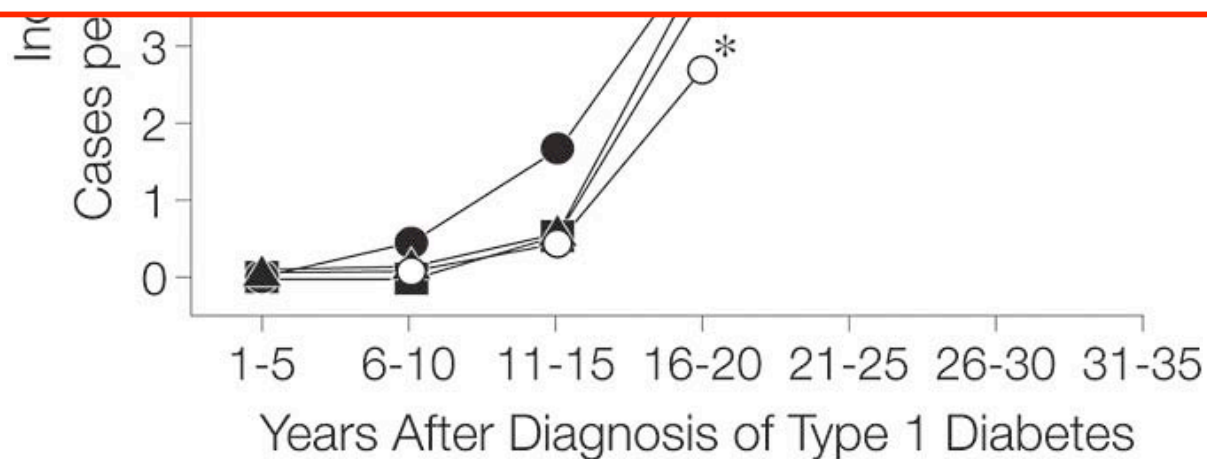
Diabetes Prevention Program

- 3234 pazienti con glicemia a digiuno tra 95-125 mg/dl o glicemia 2 ore post-OGTT tra 140-199 mg/dl.
- Gruppi di intervento:
 1. Raccomandazioni standard su corretto stile di vita + placebo
 2. Raccomandazioni standard su corretto stile di vita + metformina 850 mg x 2 die
 3. Programma intensivo di modificazione dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre il peso del 7% (~5 chili) e 150 minuti alla settimana di attività fisica (tipo cammino a passo veloce)

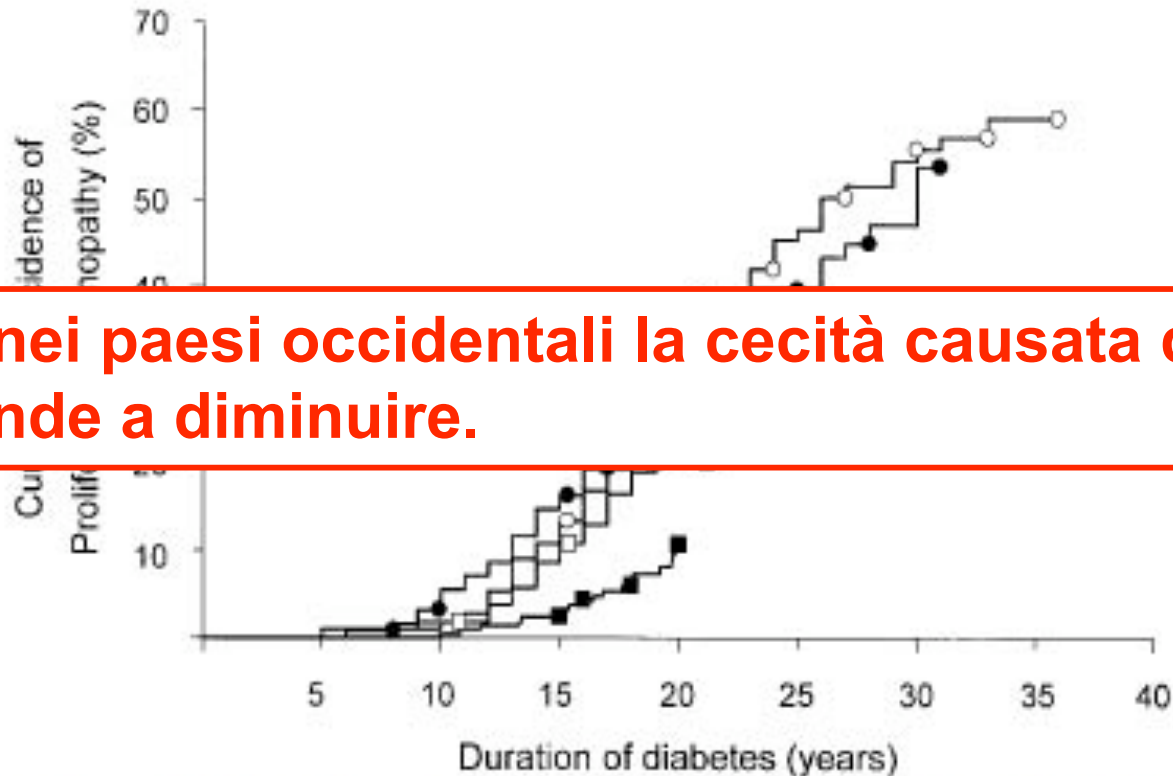
Rischio di nefropatia nel tempo



... ma negli Stati Uniti la prevalenza dei pazienti diabetici in dialisi continua ad aumentare con un raddoppio negli ultimi 20 anni.



Rischio di retinopatia nel tempo



... ma nei paesi occidentali la cecità causata dal diabete non tende a diminuire.

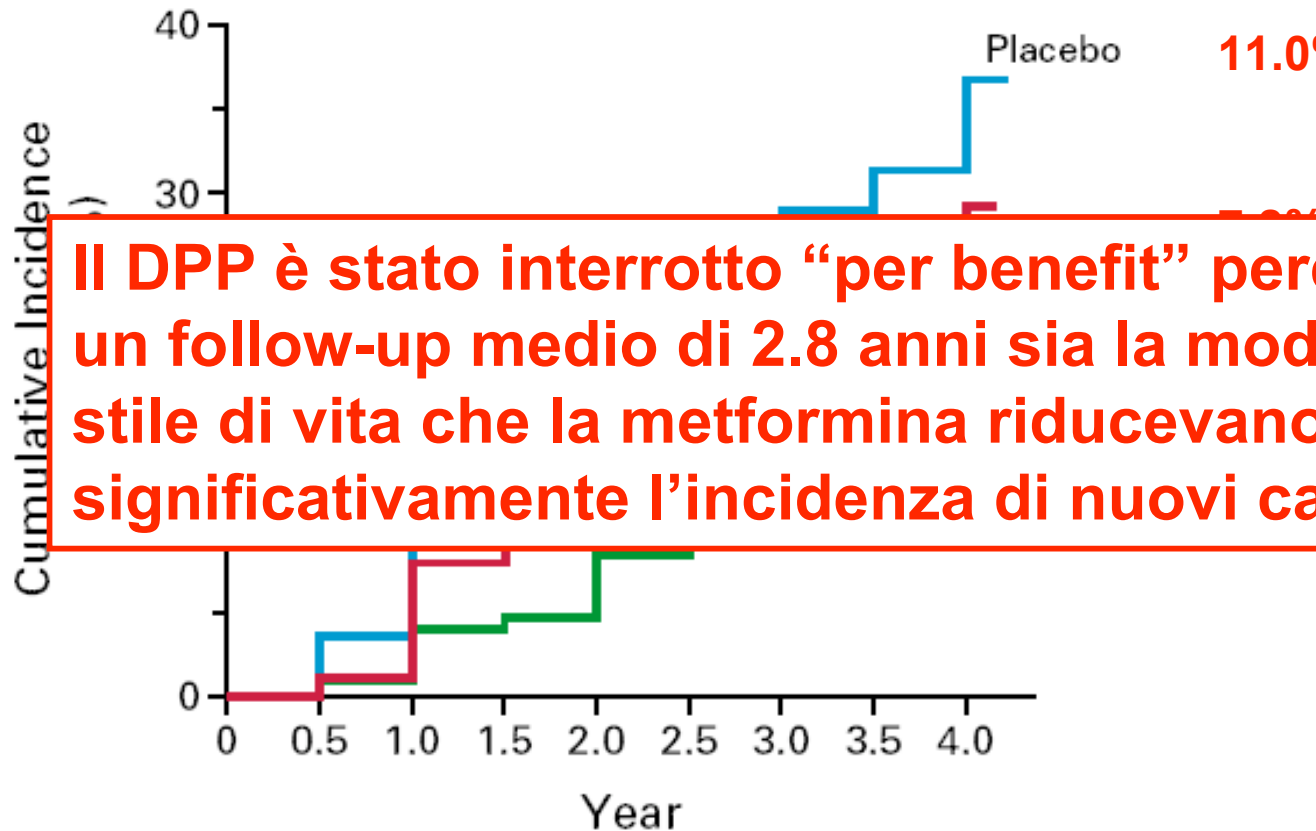
Figure 2—Cumulative incidence of proliferative retinopathy in 600 type 1 diabetic patients with onset of diabetes from 1965 to 1969 (n = 113, group A [○]), 1970 to 1974 (n = 130, group B [●]), 1975 to 1979 (n = 113, group C [□]), and 1979 to 1984 (n = 244, group D [■]). $P < 0.001$, log-rank test, pooled over strata. Not all patients in group D have yet been followed for 20 years. For pairwise log-rank test over strata after 20 years of diabetes, see RESULTS.

Riconciliare le discrepanze...

- La prevalenza del diabete aumenta, aumentando quindi il pool di pazienti suscettibili a sviluppare complicanze.
- Esiste un ritardo significativo nell'implementazione di linee guida per il trattamento intensivo del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolare.
- Esiste un ritardo tra il trattamento dei fattori di rischio e la riduzione delle complicanze.

Diabetes Prevention Program

Incidenza di diabete:
11.0% per anno



Diabetes Prevention Program, follow-up a 10 anni

Dopo la fine dell'intervento, l'incidenza di diabete ritorna a valori simili per placebo, metformina, modificazione dello stile di vita.

Tuttavia l'incidenza cumulativa di diabete rimane più bassa nei gruppi metformina e modificazione dello stile di vita rispetto al placebo, dimostrando che il beneficio si mantiene, almeno fino a 10 anni.

2

4

6

8

10

Years

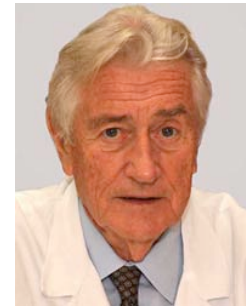
Perché allora non facciamo educazione?

- Perché in Italia non esiste la figura professionale dell'educatore sanitario in campo diverso da quello psichiatrico
- Perché esiste il misconcetto che un farmaco è meglio di “quattro chiacchiere”...
- Perché l'educazione (fatta da medici o infermieri) è rimborsata così poco da rendere svantaggioso implementare un programma educativo

Conclusioni

- La prevenzione è “il vaccino” per arginare la pandemia di diabete.
- Quando il diabete è stato diagnosticato, l’educazione del paziente e l’attenta gestione della malattia possono prevenire l’insorgenza o rallentare la progressione delle complicanze
- E’ necessario l’attivo contributo di tutti:
 - Personale medico e paramedico
 - Educatori
 - Amministratori
 - Politici
 - Opinione pubblica

Grazie al professor Guido Pozza per la
costruttiva discussione della letteratura



Grazie a voi per l'attenzione!

Interpretazione dell'OGTT

	Glicemia a digiuno (mg/dl)		Glicemia a 120 min (mg/dl)
Diabete	≥ 126	e/o	≥ 200
Alterata tolleranza (IGT)	< 126	e	≥ 140 ed < 200
Alterata glicemia a digiuno (IFG)	≥ 100 ed < 126	e	< 140

Glicemia a digiuno vs OGTT

- La sola glicemia a digiuno sottostima incidenza e prevalenza di diabete rispetto all'OGTT (non include casi con glicemia basale normale e glicemia da carico elevata)
- La sottostima e' maggiore negli obesi e nell'anziano
- La misurazione della sola glicemia a digiuno consente tuttavia lo screening di un maggior numero di persone, anche ripetuto nel tempo