

# Fattori implicati in una rapida ed efficace normalizzazione dell'HbA<sub>1c</sub> in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi

## L'AUDIT SUBITO!

### Studio osservazionale della Fondazione AMD

C. Suraci, M.F. Mulas, V. Manicardi, P. Guida, L. Marafetti, E. Nada, S. Gentile,  
C.B. Giorda, a nome di SUBITO! AUDIT Study Group\*

<sup>1</sup> Fondazione AMD onlus – Gruppo di lavoro SUBITO! AUDIT

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, gli obiettivi e le modalità di trattamento del diabete mellito sono andati incontro a una rapida evoluzione. Esistono oggi validate evidenze cliniche e di laboratorio riguardo alla “memoria metabolica”, o “memoria di danno”, vale a dire alla persistenza del danno vascolare anche dopo la normalizzazione della glicemia. Studi clinici randomizzati, come il DCCT-EDIC<sup>1</sup>, l'UKPDS 80<sup>2</sup> e lo STENO 2<sup>3</sup>, hanno riportato in modo univoco una prognosi migliore nei pazienti sottoposti a terapia intensiva subito dopo la diagnosi, rispetto ai pazienti nei quali il miglioramento dei livelli di HbA<sub>1c</sub> è stato raggiunto più tardi nel corso del trattamento. In aggiunta, evidenze provenienti dalle scienze di base supportano l'ipotesi che un'esposizione prolungata all'iperglicemia provochi danni irreparabili alle cellule a causa dello stress ossidativo<sup>4</sup>. Da queste osservazioni discende il messaggio clinico, riportato nelle linee guida e nelle raccomandazioni<sup>5,6</sup>, che il perseguimento di un compenso metabolico ottimale è indispensabile fin dall'insorgere della malattia.

Di conseguenza, fin dall'inizio il trattamento del diabete richiede un approccio non solo intensivo, ma anche precoce. “The earlier, the better”.

\* Acquati Silvia, Forlì; Agliarolo Alberto, Genova; Alfidi Pasquale, Avezzano; Angiulli Bruno, Napoli; Anichini Roberto, Pistoia; Antonelli Antonio, Agnone; Arlotta Vincenzo, Patti; Azzarone Vincenza, Monte Sant'Angelo; Blatto Alberto, Torino; Botta Amodio, Avellino; Buschini Marco, Borgomanero; Busciantella Ricci, Camerino; Calzolari Giovanna, Mirandola; Capobianco Giuseppe, Giugliano in Campania; Cartechini Maria Giulia, Camerino; Chierici Giuseppina, Reggio Emilia; Ciaravella Adolfo, Bologna; Clementi Lina, San Benedetto del Tronto; Cocca Angelo, Cerreto Sannita; Comoglio Marco, Moncalieri; Conti Antonio, Milano; Cossu Marina, Oristano; Costa Laia Laura, Ivrea; Cotti Luisella, Fano; De Ciochis Anita, Subiaco; De Marco Federica, Castel di Sangro; De Monte Ariella, Trieste; De Simone Giuseppina, San Giorgio A Cremano; Del Buono Andrea, Sessaurunca-Cellole; Derai Raffaella, San Gavino; Di Benedetto Antonino, Messina; Di Bernardino, Atri; Di Palo Mariarosaria, Napoli; Di Vieste Giacomina, Messina; Di Vincenzo Simonetta, Campobasso; Diodati Maria Bruna, Sulmona; Disoteco Olga Eugenia, Milano; Finardi Lorenzo, Montecchio; Forlani Gabriele, Bologna; Fornengo Riccardo, Chivasso; Forte Elisa, Iavoli; Fraticelli Emanuele, Bra; Fusetti Patrizio, Legnano; Gagliardi Roberto, Roma; Gamba Concetta, Garofalo Arcangela, Vittoria; Garrapa Gabriella, Fano; Giovannini Celestino, Reggio Calabria; Grosso Juliette, Castel di Sangro; Guarino Giuseppina, Napoli; Iannarelli Rossella, L'Aquila; La Penna Giuliana, Pescara; Lacasella Raffaele, Canosa di Puglia; Laffi Gilberto, Bologna; Lai Alessio, Cagliari; Laudato Mario, Maddaloni; Leotta Sergio, Roma; Lesina Annelisa, Carmagnola; Lo Presti Antonino, Marsala; Macerola Barbara, Sulmona; Madau Gianfranco, Oristano; Magro Giampaolo, Cuneo; Malci Francesco, Subiaco; Manfrini Silvana, Senigallia; Manicardi Ivana, Montecchio; Manti Roberta, Moncalieri; Marelli Giuseppe, Vimercate; Massafra Cinzia, Milano; Melandri Piero, Lugo; Meloncelli Illidio, San Benedetto del Tronto; Michelini Massimo, Montecchio; Modugno Monica, Gioia del Colle; Monesi Marcello, Ferrara; Nogara Andrea, Chioggia; Origlia Carla, Chieri; Paciotti Vincenzo, Avezzano; Pagano Adalberto, Albano Laziale; Parini Stefano, Budrio; Pascal Giancarlo, Mantova; Pualetto Natalino, Verona; Pellicano Francesca, Ravenna; Perrone Giovanni, Reggio Calabria; Pisanu Paola, Muravera; Pizzi Gianluigi, Milano; Pocciati Sergio, Foligno; Ponziani Paola, Arenzano; Ponziani Maria Chantal, Novara; Portolan Federica, Cles; Pozzuoli Giuseppe, Caserta; Pucci Achiropita, Cosenza; Ramunni Maria Isabella, Foggia; Rapisardi Riccardo, Catania; Ricciardi Grazia Pia, Aprilia; Richini Donata, Esine; Ridola Giovanni, Palermo; Romeo Francesco, Carmagnola; Saglietti Giuseppe, Omegna; Saitta Giovanni, Messina; Santantonio Graziano, Civitavecchia; Santilli Enrico, Velletri; Scarpitta Antonietta Maria, Marsala; Sciangula Luigi, Mariano Comense; Serra Rosalia, Lecce; Sforza Alessandra, Bologna; Sica Vincenzo, San Gavino Monreale; Sposito Silvio, Velletri; Strollo Felice, Roma; Tondini Sergio, Castel del Piano; Trabacca Maria Stella, Genova; Vaccaro Maria, Palermo; Velussi Mario, Aurisina; Venezia Angelo, Matera; Verdecchia Bruno, Avezzano; Vetrini Giulietta, Val Vibrata; Zavaroni Donatella, Piacenza; Zavaroni Ivana, Parma; Zocca Alfredo, Milano.

Ben poco è noto sulle dinamiche di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e sui fattori, clinici e organizzativi, implicati in un rapido raggiungimento di un buon controllo metabolico nei pazienti di nuova diagnosi. Scopo di questa ricerca era valutare come viene affrontata la glicemia alla diagnosi e identificare i fattori utili per elaborare il miglior approccio al diabete scompensato nei primi mesi di insorgenza della malattia.

## MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio multi-centrico, retrospettivo, osservazionale (SUBITO! AUDIT) sul trattamento del diabete alla diagnosi nel contesto della rete dei Servizi di diabetologia italiani.

Sono stati arruolati consecutivamente 960 pazienti con diabete tipo 2, con durata di malattia inferiore a 12 mesi, che avevano avuto la loro prima visita in una delle 126 Strutture di diabetologia partecipanti allo studio. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a una breve valutazione preliminare e a inquadramento dal loro medico di base e quindi inviati a un servizio convenzionato. A ogni visita presso il servizio, a tutti i pazienti sono state prestate le cure strutturate di routine per il diabete, in accordo con le linee guida validate, compresa l'educazione all'autogestione del diabete. Informazioni di base sui medici (specializzazione, età, posizione) e caratteristiche organizzative del servizio (in particolare risorse umane) sono state registrate nel database dello studio. Come standard di minima per un team diabetologico è stata considerata una presenza di non meno di 36 ore/settimana per il personale medico e di non meno di 72 ore/settimana per il personale infermieristico.

I parametri inerenti allo stato del paziente, controllo metabolico e pressorio, e altri ancora, sono stati estratti dalle cartelle cliniche al momento dell'arruolamento (prima visita) e a sei mesi (visita di follow-up). Sono state raccolte informazioni dettagliate sul diabete, sulle terapie ipolipemizzanti e antipertensive al momento dell'ammissione/arruolamento e su quelle prescritte alla prima visita e alla visita di follow-up. Misure antropometriche (circonferenza vita (BMI), pressione arteriosa, parametri di laboratorio (HbA<sub>1c</sub>, lipidi sierici, micro e macro albuminuria), storia clinica come le co-morbilità, sono stati i principali dati dello studio. Tutti i test considerati nell'analisi erano quelli forniti dai laboratori certificati dei servizi ed erano stati registrati in cartelle cliniche informatizzate.

La retinopatia è stata riportata come background o avanzata secondo la valutazione fornita dall'oftalmologo.

I dati sono stati raccolti via web tra i mesi di marzo e settembre 2010. Il trattamento del diabete è stato diviso in quattro categorie: insulinico (qualsiasi uso di insulina), con incretine (qualsiasi uso di incretine eccetto che con insulina), con secretagoghi (qualsiasi uso di sulfaniluree o glinidi eccetto che con insulina) e Sensitizers (qualsiasi uso di metformina o glitazoni ad eccezione delle altre 3 categorie).

Lo studio rientra nel progetto SUBITO! (Safe\_Uniform\_Behavioral and drug\_Intensive\_Treatment for\_Optimal\_control), un progetto a più livelli, basato sulla formazione e la ricerca per migliorare il trattamento del diabete alla diagnosi in Italia. Lo studio è stato condotto in accordo con le regole etiche in vigore in Italia, le quali autorizzano e sostengono l'analisi di dati aggregati per finalità scientifiche.

Esame dei dati e analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  deviazione standard e le variabili discrete come numeri e percentuali. I dati dei pazienti sono stati analizzati utilizzando un modello generico lineare con i medici di base scelti con modalità random. Per valutare l'associazione tra il numero di pazienti responders e i dati dei medici di base sono stati utilizzati modelli di regressione binomiale. Le associazioni sono state valutate in modalità odd ratio (OR) con intervallo di confidenza (IC) al 95%.

Alla visita di follow-up nei pazienti con HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  7% alla prima visita abbiamo considerato:

- 1) l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> < 7%;
- 2) come misura dell'efficienza, la percentuale ratio tra la riduzione di HbA<sub>1c</sub> e l'HbA<sub>1c</sub> > 7% alla prima visita (REI, *Reduction Efficiency Indicator*; normalizzata a 0% nei pazienti senza riduzione di HbA<sub>1c</sub> e al 100% per i pazienti con riduzione sotto al 7%).

Le analisi statistiche sono state realizzate con R (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Sono stati considerate significativi i valori di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

Le caratteristiche dei medici e alcuni indicatori dell'organizzazione dei Servizi sono indicati in Tabella I. La specialità prevalente era quella di diabetologia, e la maggior parte dei Servizi si trovava all'interno di un ospedale. Un vero e proprio team diabetologico era presente in un terzo dei Servizi. Nella Tabella II sono riportate le caratteristiche di base dei pazienti arruolati, globalmente e secondo valori di HbA<sub>1c</sub> alla prima visita. Al

**Tab. I.** Caratteristiche dei medici e dei Servizi.

	N = 123
Age (years)	51 ± 8
Males	65 (53)
Head of unit	40 (33)
In-hospital clinics	93 (76)
<b>Specialty</b>	
Diabetologist/Endocrinologist	107 (87)
Internist	15 (12)
Geriatrician	1 (1)
<b>Clinics' Resources</b>	
Medical attendance ≥ 36 hours/week	81 (66)
Nurse presence ≥ 72 hours/week	43 (35)
Dietician presence ≥ 20 hours/week	44 (36)
Presence of a diabetes team	41 (33)

Media ± DS e frequenza assoluta (percentuale).

Team diabetologico: almeno 36 ore/settimana di presenza di personale medico e di 72 ore/settimana personale infermieristico

**Tab. II.** Caratteristiche di tutti i pazienti e concordanze di HbA<sub>1c</sub> al baseline.

	N = 930	HbA <sub>1c</sub> < 7% N = 231	HbA <sub>1c</sub> ≥ 7 N = 699	p
Age (years)	60 ± 11	62 ± 9	60 ± 11	0,007
Gender (male)	549 (59)	126 (55)	423 (61)	0,11
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,6 ± 2,2	6,3 ± 0,5	9,4 ± 2,0	-
Total cholesterol (mg/dl)	212 ± 49	203 ± 42	216 ± 51	0,001
HDL cholesterolo (mg/dl)	46 ± 13	49 ± 14	45 ± 13	< 0,001
Triglycerides (mg/dl)	199 ± 183	154 ± 109	213 ± 199	< 0,001
SBP (mmHg)	139 ± 18	138 ± 20	139 ± 17	0,94
DBP (mmHg)	82 ± 9	81 ± 10	83 ± 9	0,45
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 5	30 ± 5	30 ± 5	0,64
Waist circumference (cm)	103 ± 13	102 ± 13	103 ± 13	0,24
Chronic renal failure (GFR < 30 mg/min)	22 (2)	3 (1)	19 (3)	0,23
Liver disease with impaired synthesis	25 (3)	3 (1)	22 (3)	0,30
<b>Proteinuria</b>				
Microalbuminuria	131 (14)	17 (7)	114 (16)	0,002
Macroalbuminuria	15 (2)	5 (2)	10 (1)	0,59
<b>Retinopathy</b>				
Background	74 (8)	6 (3)	68 (10)	0,006
Advanced	10 (1)	2 (1)	8 (1)	0,84
Cardiovascular events	139 (15)	31 (13)	108 (15)	0,45
Antihypertensive therapy	496 (53)	154 (67)	342 (49)	< 0,001
One medication	254 (27)	72 (31)	182 (26)	0,06
More than one medication	242 (26)	82 (35)	160 (23)	0,001
Lipid-lowering	222 (24)	74 (32)	148 (21)	0,002
Statin	199 (21)	67 (29)	132 (19)	0,003
Fibrates	16 (2)	4 (2)	12 (2)	0,99
Other	7 (0,8)	3 (1)	4 (1)	0,35
Diabetes treatment	389 (42)	82 (35)	307 (44)	0,006
Insulin	39 (4)	7 (3)	32 (5)	0,27
Incretin	4 (0,4)	1 (0)	3 (0)	NA
Secretagogues	176 (19)	28 (12)	148 (21)	0,024
Sensitizers	170 (18)	46 (20)	124 (18)	0,96

AMI, Stroke, Angina, TIA, Lower extremity arterial disease

momento della presa in carico del Servizio un quarto dei pazienti risultava già a target, grazie all'intervento del medico di medicina generale (MG). I pazienti non a target erano più giovani, presentavano peggiori livelli di colesterolo HDL e trigliceridi, mostravano più spesso microproteinuria e retinopatia. Dal punto di vista del trattamento del diabete, facevano più spesso uso di farmaci e di secretagoghi. Nonostante il peggior profilo lipidico, questi pazienti ricevevano meno trattamenti ipolipemizzanti, mentre risultavano maggiormente trattati per l'ipertensione.

La Tabella III mostra il cambiamento dopo intervento nei 699 soggetti che non erano sotto controllo, separando i pazienti che avevano raggiunto un buon controllo metabolico (responders,  $HbA_{1c} < 7\%$ ) da quelli che non avevano raggiunto un buon controllo (non-responders,  $HbA_{1c} \geq 7\%$ ). Nel gruppo dei responders, oltre alla riduzione dell' $HbA_{1c}$ , compresa tra  $3,1 \pm 2,2\%$  punti, l'intervento del Servizio aveva indotto una marcata riduzione di tutti i parametri del controllo metabolico (lipidi, pressione, BMI circonferenza della vita). Nel gruppo dei non-responder la riduzione media dell' $HbA_{1c}$  ( $-1,8 \pm 1,9\%$ ) coincideva con il ridotto impatto su colesterolo totale, trigliceridi, BMI e circonferenza vita. In questo gruppo è stato incrementato l'utilizzo di insulina e secretagoghi, mentre è stato ridotto quello dei sensitizers.

La probabilità di essere responder rispetto a non responder era negativamente correlate con:  $HbA_{1c}$  alla prima visita ( $p = 0,010$ ), presenza di microalbuminuria ( $p = 0,049$ ), storia di retinopatia ( $p = 0,003$ ), insulina ( $p = 0,036$  e  $p = 0,007$ , rispettivamente, prima e dopo l'arruolamento), e secretagoghi ( $p < 0,001$  e  $p = 0,005$ , rispettivamente, prima e dopo l'arruolamento). La terapia per il diabete con sensitizers era associate con un

**Tab. III.** Valori al follow-up, modifiche rispetto ai valori al baseline e terapie prescritte.

	Responders $HbA_{1c} < 7\%$ N = 436	Non-Responders $HbA_{1c} \geq 7\%$ N = 263	p
$HbA_{1c}$ (%) at follow-up	$6,2 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,8$	-
Difference $HbA_{1c}$ (%)	$-3,1 \pm 2,2$	$-1,8 \pm 1,9$	-
Total cholesterol (mg/dl)	$181 \pm 37$	$191 \pm 39$	0,001
Total cholesterol (mg/dl) variation	$-36 \pm 54$	$-25 \pm 43$	0,001
HDL cholesterol (mg/dl)	$47 \pm 11$	$47 \pm 11$	0,85
HDL cholesterol (mg/dl) variation	$2,1 \pm 9,3$	$2,3 \pm 6,9$	0,80
Triglycerides (mg/dl)	$134 \pm 66$	$154 \pm 64$	$< 0,001$
Triglycerides (mg/dl) variation	$-91 \pm 229$	$-46 \pm 95$	0,003
SBP (mmHg)	$131 \pm 13$	$132 \pm 14$	0,24
DBP (mmHg)	$79 \pm 8$	$79 \pm 7$	0,82
SBP (mmHg) variation	$-7,1 \pm 16,5$	$-8,1 \pm 15,6$	0,43
DBP (mmHg) variation	$-3,5 \pm 9,3$	$-4,7 \pm 8,9$	0,12
BMI ( $kg/m^2$ )	$29 \pm 5$	$29 \pm 5$	0,57
Difference BMI ( $kg/m^2$ )	$-1,3 \pm 1,9$	$-0,5 \pm 1,5$	$< 0,001$
Waist circumference (cm)	$101 \pm 12$	$100 \pm 13$	0,87
Waist circumference (cm) variation	$-2,9 \pm 4,5$	$-1,9 \pm 3,4$	0,005
Prescribed antihypertensive therapy	256 (59)	160 (61)	0,58
One medication	136 (31)	88 (33)	0,66
More than one medication	120 (28)	72 (27)	0,99
Prescribed lipid-lowering therapy	184 (42)	135 (51)	0,11
Statin	160 (37)	118 (45)	0,12
Fibrates	13 (3)	12 (5)	0,49
Other	11 (3)	5 (2)	0,58
Prescribed diabetes treatment	395 (91)	249 (95)	0,09
Insulin	70 (16)	64 (24)	0,009
Incretin	18 (4)	19 (7)	0,54
Secretagogues	92 (21)	69 (26)	0,021
Sensitizers	215 (49)	97 (37)	$< 0,001$

**Tab. IV.** Analisi multivariate per gli esiti di HbA<sub>1c</sub> < 7% (Responder) al follow-up e per l'indicatore di efficienza di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (REI).

	Responder HbA <sub>1c</sub> < 7%	REI
	Odds Ratio (95% CI)	Regression coefficient (± SE)
<b>Doctor Data</b>		
Head of unit	0,64 (0,39-1,04) p = 0,074	-1,81 ± 2,59 p = 0,484
Presence of a diabetes team	1,94 (1,17-3,22) p = 0,010	7,39 ± 2,57 p = 0,005
<b>Patient Data</b>		
HbA <sub>1c</sub> (%) at enrollment	0,93 (0,85-1,03) p = 0,149	1,49 ± 0,50 p = 0,003
Microalbuminuria	0,85 (0,52-1,4) p = 0,526	-0,5 ± 2,54 p = 0,844
Background Retinopathy	0,53 (0,29-0,98) p = 0,041	-4,01 ± 3,12 p = 0,199
<b>Diabetes treatment at enrollment</b>		
Insulin	0,46 (0,19-1,10) p = 0,08	-12,7 ± 4,64 p = 0,006
Secretagogues	0,40 (0,25-0,64) p < 0,001	-10,42 ± 2,51 p < 0,001
Prescribed diabetes treatment		
Insulin	0,81 (0,40-1,63) p = 0,553	-2,08 ± 3,60 p = 0,564
Secretagogues	0,86 (0,45-1,64) p = 0,64	-1,58 ± 3,30 p = 0,632
Sensitizers	1,30 (0,73-2,30) p = 0,367	1,43 ± 2,84 p = 0,615

REI: la percentuale ratio tra la riduzione di HbA<sub>1c</sub> e l'HbA<sub>1c</sub> > 7% alla prima visita (normalizzata a 0% nei pazienti con riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e al 100% per i pazienti con riduzione < 7%).

maggior numero di pazienti responder all'HbA<sub>1c</sub> (p = 0,001). Tra le caratteristiche del personale medico, la presenza di medici e infermieri correlava con la risposta all'HbA<sub>1c</sub> (OR: 1,38; IC 95%: 1,12-1,69; p = 0,002, e OR: 1,21; IC 95%: 1,06-1,39; p = 0,006, rispettivamente per le ore di presenza dei medici e infermieri elaborate sulla scala logaritmica naturale). La presenza di un team diabetologico era significativamente associata con la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dei pazienti al di sotto del 7% (Fig. 1, p = 0,001).

Infine, i risultati del miglior modello multivariabile che esplorava i fattori associati alla probabilità di raggiungere il target desiderato di HbA<sub>1c</sub> e all'efficienza nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> (REI) sono riportati nella Tabella IV. La presenza di un team diabetologico ha dimostrato avere un effetto favorevole sulla riduzione e sulla normalizzazione di HbA<sub>1c</sub>. Al contrario, precedente retinopatia, uso di secretagoghi e insulina all'arruolamento (prima dell'invio al Servizio) erano associati con esiti meno favorevoli. Come previsto, elevati livelli di HbA<sub>1c</sub> alla prima visita e l'uso conseguente di insulina sono emersi come fattori di complessità nel perseguire una rapida normalizzazione metabolica.

## DISCUSSIONE

Come enunciato nell'introduzione, un rapido e sicuro conseguimento di buon controllo metabolico all'inizio è cruciale per la prognosi a lungo termine del paziente. Alcune osservazioni suggeriscono che i valori di HbA<sub>1c</sub> dei primi mesi/anni successivi all'insorgenza della malattia hanno un maggior effetto in termini di prevenzione delle complicanze<sup>7,8</sup>. Un risultato positivo di questo studio è che l'intervento messo in atto dai Servizi di diabetologia ha avuto come esito una riduzione media dell'HbA<sub>1c</sub> di 2,0 punti in 6 mesi, consentendo di portare a target il 62% dei pazienti non a target. Nel gruppo dei best responders la discesa dell'HbA<sub>1c</sub> era di circa 3,2 punti, un risultato davvero sorprendente. In altre serie era stata vista la medesima riduzione a seguito di un approccio intensivo<sup>9</sup>, ma in questi studi l'insulina rappresentava l'unica terapia. Nella coorte da noi

analizzata, il risultato è stato raggiunto grazie ad approcci diversi e integrati, tra cui la dieta, l'educazione, i farmaci orali, e solo parzialmente con l'insulina.

Un altro risultato positivo sta nell'impatto dell'intervento su quasi tutti i parametri di buon controllo metabolico in senso più ampio. L'abbassamento di colesterolo HDL, trigliceridi, BMI circonferenza vita può ridurre in modo significativo il rischio globale di questi pazienti ciò potrebbe essere attribuito a modifiche nello stile di vita, e non solo ai farmaci.

Nel 38% dei pazienti l'obiettivo di  $HbA_{1c} < 7\%$  non è stato raggiunto (non responders), anche se è possibile ravvisare una significativa riduzione di 1,7 punti. È interessante rilevare che gli stessi risultati limitati sono stati rinvenuti per BMI, circonferenza vita, e lipidi. Confrontando i pazienti non-responders con i responders, è possibile notare che l' $HbA_{1c}$  di partenza era lievemente peggiore, ma la differenza di maggior rilievo era la prevalenza significativamente aumentata di complicanze microvascolari (retina e microalbuminuria). A un primo sguardo sembra di riscontrare in questi pazienti un effetto più negativo della malattia. Si potrebbe avanzare l'ipotesi che la durata di esposizione all'iperglicemia (per via di diabete non diagnosticato) sia stata più lunga e le difficoltà incontrate nel raggiungere un rapido controllo metabolico potrebbero essere dovute a una diagnosi ritardata. Questa spiegazione concorda con una mole consistente di letteratura indicante che spesso la diagnosi di diabete di tipo 2 avviene in ritardo, quando si sono già instaurate complicanze importanti<sup>10-12</sup>.

Anche un uso significativamente maggiore di insulina e di secretagoghi, unitamente a una ridotta prescrizione di sensitizer nei pazienti non responders, può essere interpretato come un indicatore di un peggior status glicemico, che avrebbe richiesto terapie più potenti per riportare rapidamente l' $HbA_{1c}$  a valori accettabili.

Nel modello multivariato, il ruolo di un team diabetologico nel conseguimento di un rapido controllo metabolico si rende evidente. Il trattamento del diabete di tipo 2 è complesso e impegnativo, specialmente riguardo ai tempi richiesti dall'educazione del paziente. L'effetto positivo della presenza di un team diabetologico nel trattamento del diabete è stato evidenziato in numerosi lavori<sup>13-17</sup>, da cui sembra risultare come un fattore determinante nella normalizzazione dell' $HbA_{1c}$  nei primi mesi che seguono alla diagnosi.

Ancora, il possibile ruolo di una diagnosi ritardata come un ostacolo a una rapida normalizzazione, suggerito dall'analisi univariata, è confermato dal ruolo negativo che retinopatia e precedente ricorso ai secretagoghi assumono nel modello multivariato.

Tenendo a mente il ben noto impatto del richiamo periodico sul miglioramento del controllo metabolico, un possibile limite di questo lavoro è il non disporre di informazioni su visite ulteriori avvenute tra la prima visita e la valutazione a sei mesi.

Un secondo limite è che non siamo in presenza di una fotografia reale del trattamento del diabete, in particolare nella medicina di base<sup>10 18 19</sup>: mediamente l'approccio è stato intenso e il risultato raggiunto a sei mesi piuttosto buono. In questa serie, non è stato possibile individuare comportamenti di inerzia clinica. Tuttavia, l'aver condotto l'analisi nell'ambito di un servizio specialistico e dell'intervento potrebbe essere anche visto come un vantaggio nell'esplorare i fattori reali che contrastano con una rapida normalizzazione dell' $HbA_{1c}$ , dal momento che gli specialisti hanno maggiore dimestichezza con le linee guida e l'educazione, e iniziano più precocemente terapie efficaci<sup>13-15</sup>. Da questi dati è ragionevolmente possibile concludere che il rapido conseguimento di un buon controllo metabolico, unitamente a un considerevole impatto su BMI, circonferenza vita, lipidi e pressione arteriosa, è realizzabile. Tuttavia, per ottenere i migliori risultati è necessario compiere uno sforzo per individuare il diabete il più presto possibile, probabilmente prima del deterioramento della funzione delle beta cellule e dell'esposizione ai danni dell'iperglicemia. Inoltre, i dati raccolti sottolineano il ruolo cruciale svolto dalle risorse umane e organizzative, che in questa analisi sono risultate più importanti delle differenze di categorie tra i farmaci.

Per prevenire l'effetto della memoria metabolica e per migliorare la prevenzione delle complicanze a lungo termine, una proposta efficace, in particolare nella fase iniziale dell'impostazione terapeutica, potrebbe essere quella di un percorso di cura basato su una gestione integrata del paziente da parte di entrambe le figure coinvolte, lo specialista diabetologo e il MG.

### **Ringraziamenti**

Il progetto SUBITO! (Safe\_Uniform\_Behavioral and drug\_Intensive\_Treatment for\_Optimal\_control) dell'AMD, Associazione Medici Diabetologi, è stato interamente sostenuto dalla Fondazione AMD, Viale delle Milizie, 96 Roma, una istituzione no-profit per la ricerca in malattie metaboliche e diabete. Il comitato editoriale desidera ringraziare i singoli diabetologi che con la loro partecipazione hanno reso possibile questo studio. Si ringrazia inoltre il dott. Piero Guida che ha fornito il supporto statistico all'analisi dei risultati dello studio.