



Annali AMD 2020



PROFILI ASSISTENZIALI NEI PAZIENTI CON DM1 E DM2 IN RELAZIONE ALLA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

rischio	definizione
molto alto (>10% a 10 anni)	Uno dei seguenti • presenza di malattia cardio-vascolare conclamata • presenza di altri danni d'organo (proteinuria, GFR <30 mL/min/1.73 m ² , ipertrofia del ventricolo sinistro, retinopatia) • tre o più fattori di rischio maggior (età, ipertensione dislipidemia, fumo, obesità) • diabete tipo 1 ad esordio precoce (1-10 anni) o lunga durata (>20 anni)
alto (5-10% a 10 anni)	Diabete da almeno 10 anni, senza danni agli organi bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio
moderato	Pazienti giovani (tipo 1 < 35 anni, tipo 2 < 50 anni) con diabete da meno di 10 anni senza altri fattori di rischio

NB: in presenza di diabete il genere femminile non rappresenta un fattore protettivo



A cura di:

**Basilio Pintaudi (coordinatore),
Salvatore Corrao, Paolo Di Bartolo,
Vera Frison, Marco Gallo,
Valeria Manicardi, Domenico Mannino,
Antonio Nicolucci, Gabriella Piscitelli,
Maria Chiara Rossi, Alessia Scatena**

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2020

Le **Monografie**
degli **Annali**
AMD 2020

Profili assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2
in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare

Monografia realizzata con il contributo non condizionante di



Numero speciale JAMD

Proprietà della Testata
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>

2021 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl - Editori dal 1908
Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite
Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli
Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991
E-mail: info@idelsongnocchi.it

seguici su  [@IdelsonGnocchi](https://twitter.com/IdelsonGnocchi)

visita la nostra pagina **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

Comitato Editoriale

Comitato Editoriale: Basilio Pintaudi (coordinatore), Salvatore Corrao, Paolo Di Bartolo, Vera Frison, Marco Gallo, Valeria Manicardi, Domenico Mannino, Antonio Nicolucci, Gabriella Piscitelli, Maria Chiara Rossi, Alessia Scatena.



AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo AMD: Paolo Di Bartolo (Presidente), Graziano Di Cianni (Vice presidente), Alberto Aglialoro, Maurizio Di Mauro, Riccardo Fornengo, Annalisa Giancaterini, Giacomo Guaita, Paola Ponzani, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Maria Chantal Ponziani (Coordinatore della Consulta), Marco Gallo (Segretario), Lelio Morviducci (Tesoriere).

Fondazione AMD: Domenico Mannino (Presidente), Nadia Aricò, Amodio Botta, Riccardo Candido, Roberta Celleno, Domenico Cucinotta, Valeria Manicardi, Nicoletta Musacchio, Maria Antonietta Pellegrini.

Gruppo Annali AMD: Valeria Manicardi (Coordinatore), Valerio Adinolfi, Alberto Aglialoro, Massimiliano Cavallo, Elena Cimino, Gennaro Clemente, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Emanuela Lapice, Elisa Manicardi, Roberta Manti, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Paola Orsini, Paola Pisanu, Pamela Piscitelli, Alberto Rocca, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico.

Referenti CDN: Alberto Aglialoro, Graziano Di Cianni, Franco Tuccinardi.

Consulenti: Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi, Concetta Suraci, Giacomo Vespasiani.

Gruppo Real Word Evidence: Basilio Pintaudi (coordinatore), Salvatore Corrao, Vera Frison, Marco Gallo, Gabriella Piscitelli, Alessia Scatena



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology

Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Michele Sacco, Eliseo Serone.

Indice

Introduzione	9
<i>a cura di Valeria Manicardi e Domenico Mannino</i>	
Razionale	10
Obiettivi	11
Materiali e metodi	12
Selezione dei centri e della popolazione	12
Descrizione delle variabili utilizzate	12
Analisi statistiche	15
<i>a cura di Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi</i>	
Risultati	16
Diabete mellito di tipo 1	16
Commento ai dati relativi al Diabete mellito di tipo 1	23
<i>a cura di Alessia Scatena e Vera Frison</i>	
Diabete mellito di tipo 2	25
Commento ai dati relativi al Diabete mellito di tipo 2	33
<i>a cura di Salvatore Corrao e Gabriella Piscitelli</i>	
Conclusioni	35
<i>a cura di Basilio Pintaudi e Paolo Di Bartolo</i>	
Referenze	36

Introduzione

La European Society of Cardiology (ESC) ha presentato, in occasione del congresso ESC 2019 di Parigi, le nuove linee guida* sulla gestione e la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD) nei pazienti con diabete e prediabete, aggiornando così quelle del 2013 e tenendo conto delle tante evidenze scientifiche prodotte negli ultimi 5 anni sui nuovi farmaci, che hanno un effetto di protezione cardio-renale. Le nuove raccomandazioni, redatte in collaborazione con la European Association for the Study of Diabetes (EASD), hanno definito una nuova classificazione del rischio cardiovascolare (CV) nelle persone con diabete. Il rischio viene suddiviso, in base alla durata della malattia e alle comorbidità, agli eventi CV e ai fattori di rischio presenti, in moderato, alto e altissimo, piuttosto che considerare semplicemente la presenza o meno di diabete, o distinguere solo i pazienti tra quelli in prevenzione primaria o secondaria, riportando l'attenzione alla storia di malattia delle persone con diabete. Non c'è dubbio che non ci sia il basso rischio CV nelle persone con diabete, per la presenza di per se del diabete, ma in base ai fattori espressi in Fig.1 – può essere a rischio moderato, alto e molto alto.

Fig. 1 – Linee Guida ESC

Rischio molto alto	Pazienti con diabete e pregresso evento cardiovascolare maggiore o danno d'organo o tre o più fattori di rischio cardiovascolare
Rischio alto	Pazienti con diabete senza danno d'organo e durata del diabete ≥ 10 anni o con almeno un fattore di rischio cardiovascolare
Rischio moderato	Pazienti giovani (per DM1 con età < 35 anni; per DM2 con età < 50 anni) o durata del diabete < 10 anni e nessun fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo

Nelle nuove Linee Guida ESC, la metformina non appare più come terapia di prima linea per tutti i pazienti con diabete di tipo 2, mentre vengono consigliati come terapia di prima linea i nuovi farmaci, quali gli inibitori SGLT2 (cotrasportatore sodio-glucosio) e gli agonisti del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide 1), che sulla base degli studi sugli esiti CV, hanno mostrato cardio-protezione, per i pazienti con malattia CV accertata o ad alto e altissimo rischio, anche se nella quasi totalità dei pazienti dei CVOT i risultati sono stati ottenuti in add on a Metformina.

Questa stratificazione ha suscitato grande interesse nella comunità scientifica dei diabetologi e di conseguenza il progetto del Gruppo Real World Evidence di testare nel mondo reale questa stratificazione è stato subito accolto e portato avanti da AMD, producendo questa monografia, che ci permette di capire quanta parte della popolazione, seguita nei servizi di diabetologia italiani, si posiziona nelle diverse classi di rischio e fornisce ad ogni diabetologo la possibilità di fare scelte terapeutiche più appropriate ed efficaci.

*<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890>

A cura di Valeria Manicardi e Domenico Mannino

Razionale

È noto che il diabete di tipo 2 (DM2) è associato ad un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare [1]. I pazienti con DM2 hanno un aumento da due a quattro volte del rischio di malattia coronarica e di ictus ischemico e un aumento della mortalità da 1,5 a 3,6 volte [1]. Il DM2 è anche un importante fattore di rischio per insufficienza cardiaca, insufficienza arteriosa periferica e complicanze microvascolari, con impatto negativo sulla qualità e l'aspettativa di vita. È stimato che, in generale, i pazienti con diabete abbiano una riduzione della aspettativa di vita di circa 4-8 anni, rispetto agli individui senza diabete [2].

Il rischio di malattia cardiovascolare è aumentato anche nei soggetti con DM1, ed è tanto maggiore quanto più precoce è l'insorgenza del diabete. Dati del Registro Nazionale Svedese del Diabete documentano infatti che, rispetto a controlli senza diabete, il rischio di morte cardiovascolare è 3,6 volte superiore se la diagnosi di DM1 è stata posta fra i 26 e i 30 anni, mentre è di 7,4 volte maggiore se l'insorgenza del DM1 è avvenuta nei primi 10 anni di vita [3].

Sebbene i grandi progressi nella prevenzione e terapia abbiano determinato riduzioni rilevanti della mortalità cardiovascolare correlata al diabete, la morbilità e la mortalità cardiovascolare rimangono ancora elevate nella maggior parte dei pazienti con diabete. Considerando il numero crescente di sopravvissuti ad eventi cardiovascolari e l'epidemia globale di DM2, si prevede che aumenterà il numero di pazienti con DM2 a rischio cardiovascolare più elevato, ponendo una grande sfida per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Pertanto, urge la implementazione di strategie costo-efficaci per la riduzione del rischio cardiovascolare in questa popolazione [4].

Il diabete è stato a lungo considerato un "equivalente del rischio cardiovascolare". Questa affermazione si basava sui risultati di uno studio finlandese [5], in cui i pazienti con DM2 senza malattia coronarica (CHD) mostravano una mortalità coronarica simile a quella dei pazienti non diabetici che avevano avuto un precedente evento coronarico. Il diabete aumenta anche i tassi di mortalità coronarica conferendo al paziente una prognosi peggiore dopo aver avuto il primo evento di malattia coronarica [6]. Questi argomenti hanno portato in passato a raccomandare che i pazienti diabetici fossero trattati come una categoria separata ad alto rischio, senza necessità di stratificazione [7].

Tuttavia, evidenze recenti indicano che il rischio di CHD nel DM2 non è universalmente simile al rischio di pazienti con precedente malattia cardiovascolare, ma è altamente eterogeneo. Una meta-analisi di 13 studi epidemiologici, tra cui 45.108 pazienti con e senza diabete, ha osservato che, nel DM2 senza CHD precedente, il rischio di CHD era inferiore del 43% rispetto a quando gli individui senza diabete con un precedente infarto del miocardio [8]. In una grande coorte di popolazione [9] che includeva 1.586.061 adulti di età compresa tra 30 e 90 anni, seguiti per 10 anni, il rischio di coronaropatia era molto più basso tra i soggetti con DM2 senza CHD rispetto ai pazienti con CHD senza diabete: HR: 1,70 (IC 95% 1,66–1,74) vs. 2,80 (IC 95% 2,70–2,85).

In un'altra meta-analisi di studi osservazionali su pazienti con DM2 [10], il rischio cardiovascolare è stato valutato attraverso lo score del calcio coronarico (CAC) al basale. Gli autori hanno

riscontrato una prevalenza del 28,5% dei pazienti con punteggio CAC pari a zero, indicante un tasso di sopravvivenza a 5 anni simile a quello dei pazienti senza diabete [11]. Pertanto è probabile che esista un sottogruppo con rischio di CHD più basso, in particolare i pazienti di età inferiore ai 40 anni con durata della malattia più breve.

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

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

La stratificazione proposta ha importanti implicazioni sia sui target terapeutici da raggiungere, che per la scelta del trattamento. Ad esempio, i valori target di colesterolo LDL sono posti a <100 mg/dl in caso di rischio moderato, a <70 mg/dl in caso di rischio elevato e a <55 mg/dl in caso di rischio molto elevato. Sul versante terapeutico, alla luce dei risultati dei trial di safety cardiovascolare che hanno documentato un importante effetto protettivo cardiovascolare associato all'utilizzo degli SGLT2-i e dei GLP1-RA, le linee guida ESC suggeriscono di utilizzare come prima scelta un farmaco appartenente ad una di queste due classi nel caso di pazienti a rischio alto/molto alto, riservando la metformina ai casi a rischio moderato [12].

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

Obiettivi

Considerando la crescente attenzione degli ultimi anni agli aspetti di safety ed efficacia cardiovascolare dei trattamenti per il diabete si intende fornire una fotografia accurata delle caratteristiche cliniche e dei bisogni inascolti dei soggetti ad alto rischio.

In particolare, questa analisi mira a valutare:

- qualità di cura
- approcci terapeutici
- outcome raggiunti

nei soggetti con DM1 e DM2 stratificati in base al livello di rischio cardiovascolare (moderato, alto, molto alto).

Materiali e metodi

Selezione dei centri e della popolazione

Questa monografia degli Annali AMD si basa sui dati utilizzati negli Annali 2020, che include i pazienti attivi nell'anno 2018.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 258 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano.

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

Le due coorti di pazienti con DM1 o DM2 sono state stratificate in base al rischio cardiovascolare. Sono state considerate le seguenti fasce di rischio in conformità alle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) (12):

Rischio molto alto	Pazienti con diabete e pregresso evento cardiovascolare maggiorea o danno d'organo ^b o tre o più fattori ^c di rischio cardiovascolare
Rischio alto	Pazienti con diabete senza danno d'organo e durata del diabete ≥10 anni o con almeno un fattore di rischio cardiovascolare
Rischio moderato	Pazienti giovani (per DM1 con età < 35 anni; per DM2 con età <50 anni) o durata del diabete <10 anni e nessun fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo

^aAlmeno una delle seguenti diagnosi: infarto, ictus (generico, ischemico, emorragico), bypass coronarico, bypass periferico, angioplastica coronarica, angioplastica periferica.

^bIl danno d'organo è stato definito come presenza di proteinuria, eGFR <30 ml/min/1.73 m², retinopatia o ipertrofia ventricolare sinistra.

^cI fattori di rischio CV comprendono età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità.

Descrizione delle variabili utilizzate

Sono stati valutati ai fini dell'analisi gli indicatori descrittivi generali, di processo, di esito intermedio, di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico per il diabete e per i fattori di rischio cardiovascolare, presenza di altre complicanze e qualità di cura complessiva.

Indicatori descrittivi generali

Fra gli indicatori descrittivi generali, sono stati valutati i seguenti:

- Numero primi accessi
- Numero nuove diagnosi
- Distribuzione per sesso della popolazione assistita
- Età media della popolazione assistita
- Distribuzione della popolazione assistita per 9 classi di età (<=18.0, 18.1-25.0, 25.1-35.0, 35.1-45.0, 45.1-55.0, 55.1-65.0, 65.1-75.0, 75.1-85.0, > 85)

Indicatori di volume di attività

Sono stati valutati:

- Numero medio di visite nel periodo per gruppo di trattamento

Indicatori di processo

Fra gli indicatori di processo, sono stati valutati i seguenti:

- Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c
- Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico
- Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA)
- Soggetti monitorati per albuminuria
- Soggetti monitorati per creatininemia
- Soggetti monitorati per il piede
- Soggetti monitorati per retinopatia diabetica
- Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo

Indicatori di outcome intermedio

Gli indicatori, favorevoli e sfavorevoli, utilizzati per descrivere gli esiti della cura sono stati i seguenti:

- HbA1c media e deviazione standard (d.s.)
- HbA1c per gruppo di trattamento
- Andamento per 8 classi della HbA1c (≤ 6.0 , 6.1-6.5, 6.6-7.0, 7.1-7.5, 7.6-8.0, 8.1-8.5, 8.6-9.0, $> 9.0\%$) (≤ 42 , 43-48, 49-53, 54-58, 60-64, 65-69, 70-75, > 75 mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c $\leq 7.0\%$ (53 mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c $> 8.0\%$ (64 mmol/mol)
- Colesterolo totale medio e d.s.
- Colesterolo LDL (C-LDL) medio e d.s.
- Colesterolo HDL (C-HDL) medio e d.s.
- Trigliceridi medi e d.s.
- Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (< 70.0 , 70.0-99.9, 100.0-129.9, 130.0-159.9, ≥ 160 mg/dl)
- Soggetti con C-LDL < 100 mg/dl
- Soggetti con C-LDL ≥ 130 mg/dl
- Pressione arteriosa sistolica (PAS) media e d.s.
- Pressione arteriosa diastolica (PAD) media e d.s.
- Andamento per 7 classi della PAS (≤ 130 , 131-135, 136-140, 141-150, 151-160, 161-199, ≥ 200 mmHg)
- Andamento per 6 classi della PAD (≤ 80 , 81-85, 86-90, 91-100, 101-109, ≥ 110 mmHg)
- Soggetti con PA $\geq 140/90$ mmHg
- Soggetti con HbA1c $\leq 7.0\%$ (53 mmol/mol) e con C-LDL < 100 e con PA $\leq 140/90$
- Andamento per 7 classi del BMI (< 18.5 ; 18.5-25.0, 25.1-27.0, 27.1-30.0, 30.1-34.9, 35.0-39.9, ≥ 40.0 Kg/m²);
- Soggetti con BMI ≥ 30 Kg/m²

- Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (<30.0; 30.0-59.9; 60.0-89.9; >=90.0 ml/min/1.73m²)
- Soggetti con proteinuria
- Soggetti fumatori

Per tutti gli indicatori considerati il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, per la valutazione degli indicatori di esito intermedio sono state valutate le rilevazioni più recenti.

Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Gli indicatori utilizzati sono stati i seguenti:

- Distribuzione dei pazienti per regime terapeutico
- Distribuzione dei pazienti per classe di farmaco
- Soggetti con valori di HbA1c <=7.0% (53 mmol/mol) in sola dieta
- Soggetti in sola dieta nonostante valori di HbA1c >8.0% (64 mmol/mol)
- Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c >= 9.0% (75mmol/mol)
- Soggetti con HbA1c >=9.0% (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina
- Soggetti trattati con ipolipemizzanti
- Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL >=130 mg/dl
- Soggetti con C-LDL >=130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti
- Soggetti trattati con antiipertensivi
- Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA >=140/90 mmHg
- Soggetti con PA >= 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi
- Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria)
- Soggetti con evento CV pregresso (infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico) in terapia antiaggregante piastrinica

Inoltre, sono stati valutati il BMI medio e d.s. e l'uso delle singole classi di ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3 ed ezetimibe) ed antiipertensivi (ACE-Inibitori, sartani, diuretici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti).

Le diverse classi di farmaci sono state identificate sulla base dei codici ATC.

Indicatori di esito

Tali indicatori, di grande rilevanza per questo tipo di iniziativa, includono:

- Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica su totale monitorati per retinopatia (assente, non proliferante, preproliferante, proliferante, laser-trattata, oftalmopatia diabetica avanzata, cecità da diabete; maculopatia)
- Soggetti con ulcera / gangrena / osteomielite del piede verificatasi nel periodo
- Soggetti con storia di infarto del miocardio
- Soggetti con storia di amputazione minore
- Soggetti con storia di amputazione maggiore
- Soggetti con storia di ictus

- Soggetti in dialisi
- Soggetti con malattia cardiovascolare accertata

Tali patologie sono classificate utilizzando i codici ICD9-CM.

Indicatori di qualità di cura complessiva

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q (14-16), un punteggio sintetico già introdotto negli Annali dal 2010. Lo score Q è stato sviluppato nell'ambito dello studio QuED (14) e successivamente applicato nello studio QUASAR (15). 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). Per ogni paziente viene calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze 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 <15 e del 17% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25.

Analisi statistiche

Tutti i dati sono stati riportati separatamente per DM1 e DM2.

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

A cura di Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi

Risultati

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

Diabete mellito di tipo 1

La coorte di soggetti con DM1 utilizzata nelle analisi include 1.987 (6,8%) pazienti con rischio cardiovascolare moderato, 8.381 (28,5%) pazienti con rischio cardiovascolare alto e 19.000 (64,7%) pazienti con rischio cardiovascolare molto alto.

Le caratteristiche socio-demografiche (Indicatori descrittivi generali) sono confrontate tra le tre classi di rischio e riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Indicatori descrittivi generali

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	p-value
N		1.987	8.381	19.000	
Numero primi accessi (%)		17,5	9,6	5,1	
Numero nuove diagnosi (%)		12,2	3,5	0,9	
Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%)	Donne	44,4	46,4	45	0,08
	Uomini	55,6	53,6	55	
Età (anni) (media±ds)		22,4±7,1	38,9±14,3	52,6±14,7	<0,0001
Distribuzione per classi di età della popolazione assistita (anni) (%)	0,0-18,0	25,2	2,3	0,3	<0,0001
	18,1-25,0	36,5	17,4	2,4	
	25,1-35,0	38,3	23,6	9,5	
	35,1-45,0	0	24	18,7	
	45,1-55,0	0	19,5	26,1	
	55,1-65,0	0	8,2	21,5	
	65,1-75,0	0	3,5	14,4	
	75,1-85,0	0	1,3	6,2	
	> 85	0	0,2	0,8	
Durata del diabete (anni) (media±ds)		4,3±2,9	10,9±5,7	27,0±13,5	<0,0001

I soggetti a rischio moderato sono risultati marcatamente più giovani. In una percentuale più elevata di casi si trattava di pazienti all'esordio di malattia. Non emerge alcuna differenza nella distribuzione per sesso. La durata media di malattia era marcatamente diversa nelle tre classi di rischio.

Gli Indicatori di volume di attività sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Indicatori di volume di attività

Indicatore	Rischio			p-value
	Moderato	Alto	Molto alto	
N	1.987	8.381	19.000	
N. medio visite/anno in Microinfusore	3,1±2,6	3,1±2,5	3,1±2,4	0,95
N. medio visite/anno in Basal-bolus	3,0±2,3	2,6±1,8	2,6±1,6	<0,0001
N. medio visite/anno in Schemi insulina premiscelata	3,0±1,7	2,7±2,1	2,2±1,1	0,0008

Il numero medio di visite fra i soggetti trattati con microinfusore non varia in base al livello di rischio cardiovascolare. Di converso, per i soggetti in terapia multiniettiva, la frequenza delle visite sembra ridursi all'aumentare del rischio.

Gli Indicatori di processo sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 3.

Tabella 3. Indicatori di processo

Indicatore	Rischio			p-value
	Moderato	Alto	Molto alto	
N	1.987	8.381	19.000	
Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c (%)	95,8	96,8	98,1	<0,0001
Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico (%)	57,6	70,7	78,9	<0,0001
Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA) (%)	86,5	90,0	92,3	<0,0001
Soggetti monitorati per albuminuria (%)	55,9	64,8	75,0	<0,0001
Soggetti monitorati per creatininemia (%)	60,5	76,2	85,0	<0,0001
Soggetti monitorati per il piede (%)	14,5	19,2	25,6	<0,0001
Soggetti monitorati per retinopatia diabetica (%)	32,9	37,7	50,9	<0,0001
Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo (%)	39,8	49,6	60,6	<0,0001

Per tutti gli indicatori di processo la percentuale di esecuzione aumenta marcatamente all'aumentare del rischio. Questi dati denotano una maggiore attenzione al monitoraggio dei parametri considerati nei soggetti a rischio cardiovascolare più elevato.

Gli Indicatori di outcome intermedio sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 4.

Tabella 4. Indicatori di outcome intermedio

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		1.987	8.381	19.000	
HbA1c % (ultimo valore) (media±ds)		7,7±1,6	7,7±1,4	7,8±1,2	0,002
HbA1c % in Microinfusore		7,4±1,4	7,5±1,2	7,6±1,1	0,01
HbA1c % in Basal-bolus		7,7±1,7	7,8±1,4	7,8±1,2	0,008
HbA1c % in Schemi insulina pre-miscelata		7,6±1,1	7,5±1,1	7,4±1,1	0,52
Andamento per 8 classi della HbA1c (%)	≤6,0	10,0	6,9	4,8	<0,0001
	6,1-6,5	12,2	9,9	8,1	
	6,6-7,0	16,3	15,8	14,5	
	7,1-7,5	16,9	18,9	19,6	
	7,6-8,0	14,0	15,5	17,9	
	8,1-8,5	10,6	12,2	13,4	
	8,6-9,0	6,2	8,0	9,7	
	> 9	13,7	12,8	11,9	
Soggetti con HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol) (%)		38,6	32,6	27,4	<0,0001
Soggetti con HbA1c > 8,0% (64 mmol/mol) (%)		30,5	33,0	35,1	<0,0001
Colesterolo Totale (mg/dl) (media±ds)		163,2±28,0	179,8±33,1	179,3±35,2	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl) (media±ds)		89,2±20,3	101,8±27,5	100,3±29,6	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl) (media±ds)		58,6±13,9	61,1±15,4	60,3±15,9	<0,0001
Trigliceridi (media±ds)		73,6±53,7	81,1±50,9	91,0±58,1	<0,0001
Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (%)	<70,0	18,2	10,7	13,8	<0,0001
	70,0-99,9	50,0	39,8	39,0	
	100,0-129,9	31,8	35,5	31,9	
	130,0-159,9	0	11,3	11,8	
	≥160	0	2,8	3,5	
Soggetti con C-LDL < 100 mg/dl (%)		68,2	50,5	52,8	<0,0001
Soggetti con C-LDL ≥ 130 mg/dl (%)		0	14,0	15,3	<0,0001
PAS (mmHg) (media±ds)		111,6±12,5	119,5±15,3	129,5±18,9	<0,0001
PAD (mmHg) (media±ds)		69,4±8,5	73,2±9,1	74,9±9,7	<0,0001

segue

segue: Tabella 4. Indicatori di outcome intermedio

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
Andamento per 7 classi della PAS (%)	<=130	97,3	84,0	61,3	<0,0001
	131-135	1,9	3,2	3,8	
	136-139	0,8	1,0	1,1	
	140-150	0	9,2	23,3	
	151-160	0	1,5	6,2	
	161-199	0	1,1	4,1	
	>=200	0	0	0,3	
Andamento per 6 classi della PAD (%)	<=80	96,2	88,2	83,8	<0,0001
	81-85	2,9	5,8	5,9	
	86-89	0,8	1,0	1,1	
	90-100	0,1	4,8	8,7	
	101-109	0	0,1	0,2	
	>=110	0,1	0,1	0,2	
Soggetti con PA >= 140/90 mmHg (%)		0	13,8	36,1	<0,0001
Soggetti con HbA1c <= 7,0% (53 mmol/mol) e con C-LDL < 100 e con PA < 140/90 (%)		26,6	15,2	10,5	<0,0001
BMI (media±ds)		22,2±3,2	23,9±3,6	25,4±4,4	<0,0001
Andamento per 7 classi del BMI (%)	0-18,4	12,8	3,8	2,3	<0,0001
	18,5-25	67,6	62,6	49,2	
	25,1-27	12,2	15,7	17,9	
	27,1-30	7,3	13,1	16,6	
	30,1-34,9	0	3,9	11,1	
	35,0-39,9	0	0,7	2,4	
	>=40	0	0,2	0,6	
Soggetti con BMI >= 30 Kg/m ² (%)		0	4,8	14,0	<0,0001
Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (eGFR) (ml/min/1,73 m ²) (%)	<30,0	0	0	8,6	<0,0001
	30,0-59,9	0,3	1,4	7,3	
	60,0-89,9	4,0	17,1	28,4	
	>=90,0	95,7	81,5	55,7	
Pazienti con proteinuria (%)		0	0	29,0	<0,0001
Soggetti fumatori (%)		0	25,5	28,8	<0,0001

La tabella mostra valori medi più elevati per tutte le variabili considerate nei soggetti a rischio alto/molto alto. Parallelamente si riduce la quota di soggetti a target metabolico, pressorio, lipidico. La prevalenza di obesità raggiunge il 14% nei soggetti a rischio molto alto e la presenza di abitudine al fumo raggiunge il 28,8%.

Fra i pazienti a rischio molto alto l'8,6% presenta un eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73m² e il 29% presenta albuminuria.

Gli Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 5.

Tabella 5. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		1.987	8.381	19.000	
Regime terapeutico (%)	Microinfusore	16,4	19,4	17,8	<0,0001
	Basal bolus	82,6	79,1	79,3	
	Premiscelata	1,0	1,5	2,9	
Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)		0	10,4	45,7	<0,0001
Di cui:					
statine (%)		0	92,2	94,0	0,03
fibrati (%)		0	1,7	1,2	0,21
omega-3 (%)		0	2,4	4,2	0,01
ezetimibe (%)		0	13,0	18,2	0,0001
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL >= 130 mg/dl (%)		0	79,4	59,2	<0,0001
Soggetti con C-LDL >= 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)		0	23,0	13,1	<0,0001
Soggetti trattati con antiipertensivi (%)		0	6,4	40,8	<0,0001
Di cui:					
Diuretici (%)		0	22,7	32,4	<0,0001
ACE-Inibitori (%)		0	47,6	52,5	0,03
Sartani (%)		0	29,4	34,8	0,01
Beta-bloccanti (%)		0	27,5	33,1	0,008
Calcio antagonisti (%)		0	16,5	26,1	<0,0001
Antiadrenergici (%)		0	0,9	1,4	0,34
Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA >= 140/90 mmHg (%)		0	80,9	46,4	<0,0001
Soggetti con PA >= 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi		0	40,6	46,8	0,008
Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)		0	0	58,9	-
Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)		0	0	79,3	-

La percentuale di soggetti trattati con microinfusore è lievemente maggiore tra i pazienti a rischio alto.

Per quanto riguarda gli ipolipemizzanti, la percentuale di soggetti trattati è 4 volte maggiore nei soggetti a rischio molto alto rispetto al rischio alto (45,7% vs. 10,4%). Gli indicatori di appropriatezza del trattamento ipolipemizzante mostrano risultati più soddisfacenti nei soggetti a rischio molto alto rispetto a quelli a rischio alto. In generale, mentre fra i soggetti trattati solo una bassa percentuale presenta ancora valori di colesterolo LDL ben al di sopra del target, di converso una percentuale elevata fra coloro con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl non risulta in trattamento.

Per quanto riguarda il trattamento antiipertensivo, la percentuale di soggetti trattati è 6,5 volte maggiore nei soggetti a rischio molto alto rispetto al rischio alto (40,8% vs. 6,4%). Gli indicatori di appropriatezza mostrano risultati non soddisfacenti né per i soggetti a rischio alto né per quelli a rischio molto alto.

Gli Indicatori di esito sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 6.

Tabella 6. Indicatori di esito

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		1.987	8.381	19.000	
Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica (%)	Assente	100	100	45,3	<0,0001
	Retinopatia non proliferante	0	0	37,3	
	Retinopatia pre-proliferante	0	0	3,8	
	Retinopatia proliferante	0	0	6,3	
	Cecità	0	0	0,3	
	Retinopatia laser-trattata	0	0	6,3	
	Retinopatia non specificata	0	0	0	
	Oftalmopatia	0	0	0,7	
Maculopatia (%)		0,1	0,4	6,1	<0,0001
Soggetti con ulcera del piede verificata nel periodo (%)		0	0,2	1,3	<0,0001
Soggetti con storia di amputazione minore (%)		0,1	0,1	0,8	<0,0001
Soggetti con storia di amputazione maggiore (%)		0	0	0,2	<0,0001
Soggetti in dialisi da malattia diabetica (%)		0	0	0,5	<0,0001
Soggetti con storia di infarto del miocardio (%)		0	0	3,3	<0,0001
Soggetti con storia di ictus (%)		0	0	1,2	<0,0001
Malattia cardiovascolare accertata (%)		0	0	7,3	<0,0001

Fra i soggetti a rischio molto alto, oltre la metà (54,7%) presenta retinopatia diabetica.

La prevalenza di complicanze cardiovascolari maggiori risulta del 7,3%, con l'infarto del miocardio come evento più frequente.

Gli Indicatori di qualità di cura complessiva sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 7.

Tabella 7. Indicatori di qualità di cura complessiva

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		1.987	8.381	19.000	
Score Q medio nella popolazione assistita		31,7±6,9	30,4±7,6	27,7±8,8	<0,0001
Soggetti con Score Q < 15 (%)		0	1,3	6,0	<0,0001
Soggetti con Score Q > 25 (%)		73,9	67,9	57,2	<0,0001

I punteggi medi di score Q si riducono all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare. La quota di soggetti con valore ottimale (>25) si riduce dal 73,9% fra i soggetti a rischio moderato al 57,2% fra quelli a rischio molto alto.

Commento ai dati relativi al Diabete mellito di tipo 1

Le linee guida ESC del 2019 definiscono a rischio moderato i soggetti con DM1 di età inferiore a 35 anni con durata di malattia <10 anni e senza fattori di rischio. Sono invece a rischio alto soggetti con durata di malattia superiore a 10 anni anche in assenza di danno d'organo e a rischio molto alto soggetti con DM1 da oltre 20 anni.

Il 64,7% dei soggetti DM1 qui descritti è rappresentato da persone con rischio cardiovascolare molto alto. Il 28,5% sono pazienti con rischio cardiovascolare (CV) alto e 6,8% pazienti con rischio cardiovascolare moderato. L'età media differisce significativamente nei tre sottogruppi sopra descritti, essendo i soggetti a rischio CV moderato giovani con età media $22,4 \pm 7,1$ anni e quelli a rischio CV molto alto avendo una età media di $52,6 \pm 14,7$ anni.

I soggetti a rischio moderato sono prevalentemente soggetti di età compresa tra i 25 e i 35 anni.

I soggetti a rischio molto alto sono prevalentemente soggetti di età compresa tra i 45 e i 55 anni.

Questi dati sottolineano come sia fondamentale stratificare i soggetti con DM1, anche se mediamente più giovani dei soggetti con DM2, per rischio CV, tenendo conto e valorizzando, in particolare, la durata di malattia (>10) anche in assenza di danno d'organo.

Per quanto riguarda i volumi di attività, i dati mostrano che, nei soggetti in terapia multiniettiva, la frequenza delle visite sembra ridursi all'aumentare del rischio, contrariamente a quanto avviene, invece, nei soggetti in terapia con microinfusore. Questo dato potrebbe rivelare, se correlato all'età e alla presenza di comorbidità associate, una minor "intensità di cura", che si traduce in un minor numero di visite, in pazienti più anziani, con pluripatologie, nei quali, seppur a fronte di un alto rischio CV, si adottano target meno stretti e non si ricorre alla tecnologia (microinfusore).

Per tutti gli indicatori di processo, vi è una maggiore attenzione al monitoraggio dei parametri considerati nei soggetti a rischio cardiovascolare più elevato, nei quali ci si prefigge target più stringenti e il loro mantenimento nel tempo.

Nei soggetti a rischio alto/molto alto gli indicatori di outcome intermedio sono mediamente più elevati, mettendo in luce la stretta interdipendenza tra mancato raggiungimento dei target glicemici, pressori e lipidici e rischio CV. Allo stesso modo, la prevalenza di obesità raggiunge il 14% nei soggetti a rischio molto alto e la presenza di abitudine al fumo raggiunge il 28,8%, confermando ancora una volta il peso dei fattori di rischio convenzionali.

Fra i pazienti a rischio molto alto l'8,6% presenta un eGFR inferiore a $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e il 29% presenta albuminuria sottolineando come la nefropatia sia, non solo un indicatore di danno microvascolare, ma un fattore di rischio indipendente per malattia CV.

Gli indicatori di intensità/appropriatezza mostrano un utilizzo delle tecnologie ancora inferiore al 20% nelle tre classi di rischio cardiovascolare e uno scarso trattamento degli altri fattori di rischio di malattia cardiovascolare con oltre il 50% dei pazienti con valori di LDL $> 130 \text{ mg/dl}$ senza alcuna terapia ipolipemizzante e fino ad 1/4 dei pazienti non a target nonostante la terapia; per quanto riguarda poi la terapia antipertensiva, pazienti senza terapia farmacologica nonostante elevati livelli pressori raggiunge l'80% nella classe di rischio elevato e in oltre il 40% dei casi i pazienti ipertesi non ricevono alcuna terapia farmacologica. Nella classe di rischio molto elevato la presenza di albuminuria nel 58,9% non è trattata con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Per ciò che riguarda gli indicatori di esito, la retinopatia diabetica è la complicanza più rappresentata, sebbene nella sua forma meno severa. Complessivamente la prevalenza di complicanze cardiovascolari maggiori è del 7.3% con l'infarto del miocardio come evento più frequente.

La misura di qualità complessiva della cura ricevuta, individuata dallo score Q può dare una previsione del rischio di eventi cardiovascolari a 3 anni. I soggetti con score Q <15 hanno, rispetto a quelli con score Q >25, un rischio cardiovascolare nei successivi tre anni incrementato dell'80%, mentre quelli con rischio compreso tra 15 e 25 un eccesso di rischio del 20% rispetto a quelli con score Q >25. I punteggi medi di score Q si riducono all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare. La quota di soggetti con valore ottimale (>25) si riduce dal 73,9% fra i soggetti a rischio moderato al 57,2% fra quelli a rischio molto alto. I target terapeutici indicati nelle ultime linee guida sono raggiunti in proporzione minore nella classi a rischio cardiovascolare molto elevato, come ad indicare una tendenza al ridurre progressivamente l'intensità del trattamento al crescere della durata della malattia e della presenza di altri fattori di rischio o di danno d'organo.

A cura di Alessia Scatena e Vera Frison

Diabete mellito di tipo 2

La coorte di soggetti con DM2 utilizzata nelle analisi include 2.819 (0,6%) pazienti con rischio cardiovascolare moderato, 98.781 (20,8%) pazienti con rischio cardiovascolare alto e 372.140 (78,6%) pazienti con rischio cardiovascolare molto alto.

Le caratteristiche socio-demografiche (Indicatori descrittivi generali) sono confrontate tra le tre classi di rischio e riportate in Tabella 8.

Tabella 8. Indicatori descrittivi generali

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		2.819	98.781	372.140	
Numero primi accessi (%)		27,1	15,6	9,8	<0,0001
Numero nuove diagnosi (%)		25,3	9,9	4,9	<0,0001
Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%)	Donne	42,4	43,5	42,8	0,0003
	Uomini	57,6	56,5	57,2	
Età (anni) (media±ds)		41,6±6,8	66,7±13,1	70,0±10,2	<0,0001
Distribuzione per classi di età della popolazione assistita (anni) (%)	0,0-18,0	0,5	0	0	<0,0001
	18,1-25,0	2,4	0,1	0	
	25,1-35,0	13,7	0,9	0,1	
	35,1-45,0	44,8	4,9	1,0	
	45,1-55,0	38,6	14,0	6,9	
	55,1-65,0	0	21,7	21,6	
	65,1-75,0	0	28,6	36,4	
	75,1-85,0	0	23,4	28,4	
> 85	0	6,3	5,6		
Durata del diabete (anni) (media±ds)		3,0±2,8	10,1±8,9	12,9±9,5	<0,0001

I soggetti a rischio moderato sono risultati marcatamente più giovani. In un quarto dei casi si trattava di pazienti di nuova diagnosi. Non emerge alcuna differenza nella distribuzione per sesso tra le tre classi di rischio (differenze percentuali molto piccole possono risultare statisticamente significative a causa della elevata numerosità del campione). La durata media di malattia era marcatamente diversa nelle tre classi di rischio.

Gli indicatori di volume di attività sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 9.

Tabella 9. Indicatori di volume di attività

Indicatore	Rischio			p-value
	Moderato	Alto	Molto alto	
N	2.819	98.781	372.140	
N. medio visite/anno in Solo Dieta	1,4±0,9	1,3±0,6	1,3±0,6	<0,0001
N. medio visite/anno in Iporali	1,7±1,1	1,6±0,9	1,6±0,9	<0,0001
N. medio visite/anno in Iporali+Insulina	3,5±3,2	2,3±1,8	2,2±1,4	<0,0001
N. medio visite/anno in Insulina	2,6±1,6	2,3±1,4	2,3±1,4	<0,0001

Il numero medio di visite è maggiore fra i soggetti trattati con insulina e non varia o addirittura si riduce al crescere del livello di rischio cardiovascolare.

Gli indicatori di processo sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 10.

Tabella 10. Indicatori di processo

Indicatore	Rischio			p-value
	Moderato	Alto	Molto alto	
N	2.819	98.781	372.140	
Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c (%)	92,6	94,7	97,3	<0,0001
Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico (%)	58,6	67,2	78,1	<0,0001
Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa (PA) (%)	85,3	87,3	92,5	<0,0001
Soggetti monitorati per proteinuria (%)	52,2	53,8	70,8	<0,0001
Soggetti monitorati per creatinemia (%)	74,5	79,9	88,1	<0,0001
Soggetti monitorati per il piede (%)	15,6	17,5	22,4	<0,0001
Soggetti monitorati per retinopatia diabetica (%)	26,3	27,8	39,0	<0,0001
Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c e del profilo lipidico e della microalbuminuria e una misurazione della PA nel periodo (%)	35,7	39,7	56,3	<0,0001

Per tutti gli indicatori di processo la percentuale di esecuzione aumenta marcatamente all'aumentare del rischio. Questi dati denotano una maggiore attenzione al monitoraggio dei parametri considerati nei soggetti a rischio cardiovascolare più elevato.

Gli indicatori di outcome intermedio sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 11.

Tabella 11. Indicatori di outcome intermedio

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		2.819	98.781	372.140	
HbA1c % (ultimo valore) (media±ds)		7,3±1,7	7,1±1,3	7,2±1,2	<0,0001
HbA1c % - Solo dieta		6,0±0,8	6,2±0,6	6,3±0,6	<0,0001
HbA1c % - Iporali		7,0±1,4	6,9±1,0	6,9±0,9	<0,0001
HbA1c % - Insulina+Iporali		7,9±2,3	7,7±1,7	7,7±1,4	0,008
HbA1c % - Solo insulina		8,6±2,1	8,0±1,5	7,9±1,3	<0,0001
Andamento per 8 classi della HbA1c (%)	<=6,0	21,3	15,8	11,4	<0,0001
	6,1-6,5	19,9	21,0	18,9	
	6,6-7,0	16,2	21,1	21,3	
	7,1-7,5	11,7	16,3	18,5	
	7,6-8,0	8,6	9,7	11,6	
	8,1-8,5	5,1	5,9	7,2	
	8,6-9,0	3,6	3,6	4,5	
	> 9	13,6	6,6	6,7	
Soggetti con HbA1c <= 7.0% (53 mmol/mol) (%)		57,4	58,0	51,6	<0,0001
Soggetti con HbA1c > 8.0% (64 mmol/mol) (%)		22,3	16,1	18,4	<0,0001
Colesterolo Totale (mg/dl) (media±ds)		175,1±31,2	174,0±33,9	167,1±38,8	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl) (media±ds)		97,8±20,6	97,2±27,8	91,0±32,7	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl) (media±ds)		48,5±13,2	51,1±13,7	48,1±12,7	<0,0001
Trigliceridi (media±ds)		135,8±106,0	125,8±78,1	141,1±81,6	<0,0001
Andamento per 5 classi del colesterolo LDL (C-LDL) (%)	<70,0	10,0	16,0	28,3	<0,0001
	70,0-99,9	39,8	38,7	37,4	
	100,0-129,9	50,2	36,3	21,2	
	130,0-159,9	0	6,7	9,8	
	>=160	0	2,4	3,3	
Soggetti con C-LDL < 100 mg/dl (%)		49,8	54,7	65,6	<0,0001
Soggetti con C-LDL >= 130 mg/dl (%)		0	9,1	13,1	<0,0001
PAS (mmHg) (media±ds)		116,4±11,2	130,1±17,0	136,5±18,3	<0,0001
PAD (mmHg) (media±ds)		73,3±7,7	75,9±9,2	76,9±9,7	<0,0001

segue

segue: Tabella 11. Indicatori di outcome intermedio

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
Andamento per 7 classi della PAS (%)	<=130	95,9	64,7	46,2	<0,0001
	131-135	3,2	4,8	3,8	
	136-139	0,8	1,2	1	
	140-150	0	20,1	32,4	
	151-160	0	5,2	9,1	
	161-199	0	3,9	7	
	>=200	0	0,2	0,4	
Andamento per 6 classi della PAD (%)	<=80	92,4	84,1	79,8	<0,0001
	81-85	6,6	5,9	6,3	
	86-89	0,9	1,2	1,2	
	90-100	0	8,2	12,1	
	101-109	0	0,2	0,3	
	>=110	0	0,3	0,4	
Soggetti con PA >= 140/90 mmHg (%)		0	31,0	50,8	<0,0001
Soggetti con HbA1c <= 7.0% (53 mmol/mol) e con C-LDL < 100 e con PA < 140/90 (%)		31,0	24,3	18,6	<0,0001
BMI (media±ds)		25,6±2,8	27,0±4,5	30,0±5,5	<0,0001
Andamento per 7 classi del BMI (%)	0-18,4	1,2	1,0	0,4	<0,0001
	18,5-25	38,0	31,6	17,5	
	25,1-27	25,1	21,4	13,7	
	27,1-30	35,7	31,4	21,9	
	30,1-34,9	0	9,2	30,2	
	35,0-39,9	0	3,5	11,4	
	>=40	0	1,9	4,9	
Soggetti con BMI >= 30 Kg/m ² (%)		0	14,7	46,6	<0,0001
Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (GFR) (ml/min/1.73 m ²) (%)	<30,0	0	0	8,8	<0,0001
	30,0-59,9	0,5	15,5	23,6	
	60,0-89,9	12,3	46,1	43,4	
	>=90,0	87,1	38,4	24,1	
Pazienti con proteinuria (%)		0	0	39,5	<0,0001
Soggetti fumatori (%)		0	7,6	19,2	<0,0001

Per quanto riguarda il controllo metabolico, i soggetti a rischio cardiovascolare più elevato tendono a presentare valori di HbA1c più bassi.

Per quanto riguarda il controllo lipidico, la tabella mostra percentuali di soggetti con LDL <100 mg/dl più elevati all'aumentare della classe di rischio.

Di converso, il controllo pressorio peggiora al crescere del rischio cardiovascolare.

La prevalenza di obesità raggiunge il 46,6% nei soggetti a rischio molto alto e la presenza di abitudine al fumo raggiunge il 19,2%. Fra i pazienti a rischio molto alto l'8,8% presenta un eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73m² e il 39,5% presenta albuminuria.

Gli indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 12.

Tabella 12. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		2.819	98.781	372.140	
Distribuzione dei pazienti per gruppo di trattamento ipoglicemizzante (%)	Solo dieta	9,6	7,6	4,7	<0,0001
	Iporali e/o GLP1-RA	62,9	68,0	60,7	
	Insulina	14,5	10,9	14,2	
	Insulina+Iporali e/o GLP1-RA	13,0	13,4	20,3	
Regime terapeutico (DM2) (%)	Solo dieta	9,6	7,6	4,7	<0,0001
	Schemi con GLP1-RA	2,4	3,9	6,4	
	Mono OHA	38,1	35,7	27,4	
	Dual oral	19,2	23,0	21,7	
	>=triple oral	3,3	6,0	6,5	
	Insulina+Iporali	12,8	12,8	19,1	
	Insulina	14,5	10,9	14,2	
Iporali (%)		75,9	81,4	81,1	<0,0001
Metformina (%)		72,0	71,1	69,0	<0,0001
Sulfanilurea (%)		7,7	15,9	16,3	<0,0001
Glinide (%)		1,2	3,6	3,7	<0,0001
Glitazone (%)		3,1	4,0	4,4	<0,0001
Acarbose (%)		1,1	2,0	2,5	<0,0001
DPPIVi (%)		13,3	19,8	21,5	<0,0001
GLP1-RA (%)		2,4	3,9	6,4	<0,0001
SGLT2i (%)		8,5	7,7	10,0	<0,0001
Insulina (%)		27,6	24,4	34,5	<0,0001
Rapida (%)		18,0	14,5	22,0	<0,0001
Intermedia (%)		0,1	0,1	0,1	0,58
Premix (%)		0,2	1,0	1,4	<0,0001
Basale (%)		24,8	21,4	31,1	<0,0001
Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c >= 9.0% (75 mmol/mol) (%)		39,2	38,4	25,5	<0,0001

segue

segue: Tabella 12. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
Soggetti con HbA1c \geq 9.0% (75 mmol/mol) nonostante il trattamento con insulina (%)		31,6	18,2	15,7	<0,0001
Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)		0	18,0	72,6	<0,0001
Di cui:					
statine (%)		0	89,7	92,9	<0,0001
fibrati (%)		0	7,0	5,1	<0,0001
omega3 (%)		0	7,8	10,7	<0,0001
ezetimibe (%)		0	10	12,1	<0,0001
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL \geq 130 mg/dl (%)		0	60,1	45,5	<0,0001
Soggetti con C-LDL \geq 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)		0	16,9	9,7	<0,0001
Soggetti trattati con antiipertensivi (%)		0	32,9	80,4	<0,0001
Di cui:					
Diuretici (%)		0	46,0	51,1	<0,0001
ACE-Inibitori (%)		0	40,8	43,2	<0,0001
Sartani (%)		0	37,3	40,0	<0,0001
Beta-bloccanti (%)		0	36	46,4	<0,0001
Calcio antagonisti (%)		0	27,0	32,0	<0,0001
Antiadrenergici (%)		0	0,9	1,3	<0,0001
Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA \geq 140/90 mmHg (%)		0	48,2	22,5	<0,0001
Soggetti con PA \geq 140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi		0	46,8	48,8	<0,0001
Soggetti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)		0	0	36,2	-
Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)		0	0	76,1	-

La percentuale di soggetti trattati con le diverse classi di farmaci antiiperglicemici, eccetto la metformina, aumenta al crescere del livello di rischio. Gli indicatori di appropriatezza del trattamento antiiperglicemico mostrano risultati più soddisfacenti nei soggetti a rischio molto alto.

Per quanto riguarda gli ipolipemizzanti, la percentuale di soggetti trattati è 4 volte maggiore nei soggetti a rischio molto alto rispetto al rischio alto (72,6% vs. 18,0%). Gli indicatori di appropriatezza del trattamento ipolipemizzante mostrano risultati più soddisfacenti nei soggetti a rischio molto alto rispetto a quelli a rischio alto. In generale, mentre fra i soggetti trattati solo una bassa percentuale (< 10%) presenta ancora valori di colesterolo LDL al di sopra del target nei soggetti a rischio molto alto, di converso quasi la metà dei pazienti ad alto rischio CV con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl non risulta in trattamento.

Per quanto riguarda il trattamento antiipertensivo, la percentuale di soggetti trattati è 2,5 volte maggiore nei soggetti a rischio molto alto rispetto al rischio alto (80,4% vs. 32,9%). Gli indicatori di appropriatezza mostrano risultati non soddisfacenti né per i soggetti a rischio alto né per quelli a rischio molto alto.

Gli indicatori di esito sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 13.

Tabella 13. Indicatori di esito

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
N		2.819	98.781	372.140	
Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica (%)	Assente	100	100	73,8	<0,0001
	Retinopatia non proliferante	0	0	19,5	
	Retinopatia pre-proliferante	0	0	1,9	
	Retinopatia proliferante	0	0	1,8	
	Cecità	0	0	0,3	
	Retinopatia laser-trattata	0	0	2,6	
	Retinopatia non specificata	0	0	0	
	Oftalmopatia	0	0	0,2	
Maculopatia (%)		0,1	1,0	3,1	<0,0001
Soggetti con ulcera del piede verificata nel periodo (%)		0,1	0,4	1,2	<0,0001
Soggetti con storia di amputazione minore (%)		0	0,2	0,7	<0,0001
Soggetti con storia di amputazione maggiore (%)		0	0	0,2	<0,0001

Indicatore	Categoria	Rischio			p-value
		Moderato	Alto	Molto alto	
Soggetti in dialisi da malattia diabetica (%)		0	0	0,3	<0,0001
Soggetti con storia di infarto del miocardio (%)		0	0	9,5	<0,0001
Soggetti con storia di ictus (%)		0	0	3,3	<0,0001
Malattia cardiovascolare accertata (%)		0	0	18,7	<0,0001

Fra i soggetti a rischio molto alto, quasi i tre quarti presentano retinopatia diabetica.

La prevalenza di complicanze cardiovascolari maggiori risulta del 18,7%, con l'infarto del miocardio come evento più frequente.

Gli indicatori di qualità di cura complessiva sono confrontati tra le tre classi di rischio e riportati in Tabella 14.

Tabella 14. Indicatori di qualità di cura complessiva

Indicatore	Rischio			p-value
	Moderato	Alto	Molto alto	
N	2.819	98.781	372.140	
Score Q medio nella popolazione assistita	32,2±6,8	30,1±7,6	28,2±8,3	<0,0001
Soggetti con Score Q < 15 (%)	0	1,6	4,1	<0,0001
Soggetti con Score Q > 25 (%)	74,0	66,1	59,4	<0,0001

I punteggi medi di score Q si riducono all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare. La quota di soggetti con valore ottimale (>25) si riduce dal 74,0% fra i soggetti a rischio moderato al 59,4% fra quelli a rischio molto alto.

Commento ai dati relativi al Diabete mellito di tipo 2

Come per il diabete mellito tipo 1, anche i pazienti con diabete tipo 2 ricadono nella fascia di rischio molto alto in elevata percentuale: il 78% di tutto il campione. In letteratura non ci sono ancora studi che abbiano affrontato l'impatto dei diversi livelli di rischio cardiovascolare sulla popolazione con diabete nel real world e questa monografia rappresenta una istantanea epidemiologica in questo senso, che utilizza le più recenti linee guida (ESC 2019) sulla stratificazione del rischio cardiovascolare applicate ad oltre 450.000 persone con diabete T2 in Italia. Un dato interessante è rappresentato dall'assenza di differenze di genere nella stratificazione del rischio Cardiovascolare, il che conferma che il diabete elimina il vantaggio delle donne in età fertile nei confronti della malattia cardiovascolare. La giovane età associata a un rischio cardiovascolare più basso è coerente con la storia naturale del diabete di Tipo 2. Emergono alcune criticità, quali ad esempio il numero di visite che – come nel Diabete T1 - si riduce proprio nei soggetti a più elevato rischio cardiovascolare, mentre gli indicatori di processo attestano una maggiore attenzione nei confronti delle fasce di rischio più elevato. Questa maggiore attenzione al monitoraggio dei soggetti a rischio elevato riflette l'attenzione dei diabetologi al controllo di tutti i fattori di rischio cardio-vascolari soprattutto nei pazienti più complessi. Mentre l'HbA1c media è sostanzialmente sovrapponibile nei tre gruppi, solo la metà dei soggetti a rischio molto elevato ha livelli < a 7%, ma i valori pressori più elevati rappresentano una criticità su cui porre tutta l'attenzione dei diabetologi, così come una prevalenza elevata di obesità (46,6%) e di abitudine al fumo (19,2%) deve spingere ad azioni mirate per migliorare gli stili di vita ed il controllo globale del rischio cardiovascolare.

L'analisi degli indicatori di intensità/appropriatezza mostrano ambiti di riflessione: l'utilizzo delle classi di farmaci con le migliori evidenze di protezione cardiovascolare e renale, quali gli GLP1-RA e gli SGLT2-i, sebbene in crescita, risulta ancora troppo basso. Alcuni aspetti richiedono una riflessione collettiva: - perché gli SGLT2-i vengono prescritti in maggiore misura dei GLP1-RA? forse perché non sono iniettivi, o perché hanno convinto maggiormente i diabetologi della loro efficacia. L'utilizzo di sulfoniluree/glinidi è in netto e costante calo dal 2011 ad oggi, ma continuano a preoccupare gli elevati livelli prescrittivi, (quasi il 20%), proprio nei soggetti a più elevato rischio cardio vascolare.

Il controllo dei livelli di colesterolo-LDL, migliorato negli anni grazie all'uso sempre più diffuso delle statine, rappresenta un'altra area di miglioramento di fondamentale importanza, per lo stretto legame con gli eventi cardiovascolari: pur essendo bassa la % di pazienti con LDL-Col > 130 mg/dl (assente nel rischio moderato, < 10% nel rischio alto, e 13% nel rischio molto alto), è troppo elevata e preoccupante la quota di questi pazienti non trattati con ipolipemizzanti (il 60% dei soggetti a rischio cardiovascolare alto e il 45% di quelli a rischio molto alto). Per quanto riguarda gli indicatori di esito non stupisce che il rischio cardiovascolare molto alto si associ ad una frequenza elevata di retinopatia (26%). Park SJ et al (J Lipid Atheroscler 2020;3:406-418) hanno infatti evidenziato come livelli di colesterolo alto influenzino un aumento di incidenza di retinopatia per danno diretto sull'apparato corio-retinale. Queste osservazioni rendono mandatorio un atteggiamento più attento ed aggressivo sul profilo lipidico dei nostri pazienti.

Per quanto riguarda il controllo della pressione arteriosa ben il 30% dei soggetti a rischio alto, ed il 50% di quelli a rischio molto alto non sono a target, e quasi la metà dei pazienti con PA > 140/90 non è in trattamento sia nel gruppo ad alto rischio che in quello a rischio molto elevato e in questi ultimi la metà dei pazienti in trattamento non raggiunge il target desiderato dei valori pressori.

Da tutte queste considerazioni non sorprende che i punteggi medi di Q score si riducano in modo rilevante con l'aumentare della classe di rischio cardiovascolare..

In conclusione, sono molte le aree di miglioramento da affrontare per migliorare appropriatezza e qualità delle cure anche in rapporto alla classe di rischio dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, e certamente la stratificazione proposta da ESC ed EASD permette di identificare meglio i pazienti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare, su cui intensificare i trattamenti di tutti i fattori di rischio per modificarne la storia di malattia.

A cura di Salvatore Corrao e Gabriella Piscitelli

Conclusioni

Questa Monografia AMD si inserisce a pieno titolo nel panorama internazionale che con un approccio real world evidence è rivolto alla sempre più fine personalizzazione delle cure. Essa ci riporta con estremo realismo alla considerazione che le persone da noi quotidianamente assistite sono purtroppo contrassegnate dalla presenza di un rischio cardiovascolare alto o molto alto. Sfruttando l'enorme potenzialità del database degli Annali AMD, per la realizzazione del quale si ringrazia il costante impegno di tutti i Soci partecipanti all'iniziativa, sono state descritte le caratteristiche della popolazione affetta da diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2, prendendo come punto di osservazione la recente proposta di stratificazione del rischio cardiovascolare promossa da ESC ed EASD. I risultati osservati ci consentono di puntualizzare ancora una volta quanto sia importante superare la staticità che condiziona l'inerzia clinica. Il troppo basso livello di utilizzo di farmaci ad impatto protettivo sul sistema cardiovascolare, in particolare GLP-1 RA ed SGLT2-i, è il segno di un ancora non completo processo di rivoluzione culturale da parte della classe diabetologica. Offrire l'assistenza migliore per ottenere risultati di salute migliore, compresi quelli legati agli aspetti cardiovascolari, è un obiettivo più facilmente raggiungibile se si passa da un approccio di cura "neutro" ad uno "proattivo". La Monografia approfondisce inoltre gli aspetti riguardanti il livello di qualità di assistenza offerto, evidenziando possibili ambiti di miglioramento e sottolineando un andamento lineare dell'indicatore di cura complessivo (score Q) ed il livello di rischio cardiovascolare. I punteggi medi di score Q si riducono infatti all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare documentando così un livello di cura complessivamente più basso nei soggetti a rischio alto o molto alto. Un'altra peculiarità della presente Monografia è rappresentata dalla valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione di soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1. Per questa categoria di soggetti, forse per la più bassa età media, si tende molto spesso a concentrarsi sull'ottimizzazione dei profili glicemici, forse non focalizzandosi abbastanza sugli aspetti legati alla prevenzione cardiovascolare. Tuttavia i risultati dell'analisi condotta ci spingono a riconsiderare la nostra attività clinica alla luce di un rischio cardiovascolare aumentato che contraddistingue anche le persone con diabete di tipo 1. I risultati descrittivi lasciano ampio spazio per approfondimenti ulteriori che esplorino più da vicino i fattori che determinano un eccesso di rischio e le caratteristiche che predispongono ad un passaggio di livello di rischio cardiovascolare da alto a molto alto. L'obiettivo finale deve essere quello di mettere in atto azioni efficaci e precoci al fine di evitare complicanze maggiori, costi associati e ridotta qualità di vita delle persone affette da diabete sia di tipo 1 che di tipo 2.

A cura di Basilio Pintaudi e Paolo Di Bartolo

Referenze

1. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies, *Lancet*, 2010;375(9733):2215–22,
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI, Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U,S, population, 1971–1993, *Diabetes Care*, 1998;21(7):1138–45,
3. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al, Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study, *Lancet*, 2018;392(10146):477–486,
4. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KM, Thompson TJ, Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014;2(11):867–74,
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, *N Engl J Med*, 1998;339(4):229–34,
6. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report, *Circulation*, 2002;106(25):3143–421,
7. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A, Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III), *JAMA*, 2001;285(19):2486–97,
8. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I, Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis, *Diabet Med*, 2009;26(2):142–8,
9. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ, Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events, *J Gen Internal Med*, 2016;31(4):387–93,
10. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al, Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, *BMJ (Clinical research ed)*, 2013;346:1654,
11. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ, Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes, *J Am Coll Cardiol*, 2004;43(9):1663–9,
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *Eur Heart J*, 2020;41:255–323.
13. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care*. 2008;31:2166–8.
14. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development

- of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:57-65.
15. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A; AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care.* 2011;34:347-52.
 16. Ceriello A, Rossi MC, De Cosmo S, Lucisano G, Pontremoli R, Fioretto P, Giorda C, Pacilli A, Viazzi F, Russo G, Nicolucci A; AMD-Annals Study Group. Overall Quality of Care Predicts the Variability of Key Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetes: An Observational, Longitudinal Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2019;42:514-519.
 17. Park SJ et al. *J Lipid Atheroscler.* 2020 Sep;9(3):406-418

