

## Dalla Letteratura

### Valutazione della glicemia mediante automonitoraggio glicemico e misurazione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>)

JAMA 2006;295:1688-97

Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md

**Premessa.** Con l'aumentare della prevalenza del diabete è diventato sempre più importante controllare in modo efficace la glicemia. Gli approcci correnti per la valutazione della glicemia includono l'utilizzo dell'automonitoraggio (SMBG) e dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>).

**Obiettivi.** Verificare l'evidenza che è alla base dell'utilizzo di queste due metodiche, valutare i fattori di distorsione e le sorgenti di errore di ognuno dei due test, descrivere gli sviluppi futuri e raggiungere delle conclusioni basate su evidenze riguardo il loro uso ottimale.

**Sorgenti dei dati, selezione degli studi ed estrazione dei dati.** Attraverso la scelta di termini appropriati sono stati identificati gli articoli presenti in MEDLINE (1976-2005) e sono stati selezionati i lavori più rappresentativi in base alla qualità e alla rilevanza rispetto ai quesiti iniziali. È stata posta particolare attenzione agli studi di coorte di maggiori dimensioni, ai trial clinici, alle metanalisi e alle raccomandazioni consolidate.

**Sintesi dei dati.** Quando usato appropriatamente, l'SMBG dà una valutazione accettabilmente accurata della glicemia istantanea. I risultati degli studi variano, ma in generale indicano un effetto positivo di un regolare SMBG sul miglioramento della glicemia, particolarmente negli individui trattati con insulina. Gli orari ottimali e la frequenza dello SMBG sono tuttora argomento aperto alla discussione, ma la raccomandazione è di monitorizzare regolarmente, con frequenza variabile in base al trattamento e alla instabilità glicemica. Nei prossimi anni lo SMBG potrebbe essere gradualmente rimpiazzato dal monitoraggio continuo della glicemia. HbA<sub>1c</sub> misura il controllo glicemico a lungo termine, riflettendo la media integrata dei precedenti 3-4 mesi. Esiste un certo numero di distorsioni di natura fisiologica e metodologica che influenzano l'HbA<sub>1c</sub>, ma la standardizzazione del test è ormai ben consolidata. Il principale valore di HbA<sub>1c</sub> consiste nel suo utilizzo come predittore delle complicanze diabetiche e nel provato effetto di un migliore controllo di HbA<sub>1c</sub> sul rischio di complicanze. Un traguardo ragionevole è un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7%. Un nuovo metodo per misurare l'HbA<sub>1c</sub> può produrre variazioni significative riguardo ai valori di riferimento raccomandati e ai numeri riportati oltre che alla stessa denominazione del test.

**Conclusione.** La valutazione della glicemia nel diabete può costituire una sfida, ma sono disponibili approcci che promuovono un controllo efficace e che possono perciò condurre a una significativa riduzione della morbilità e della mortalità correlate al diabete.

### La relazione nell'arco di 33 anni tra livello glicemico e mortalità coronarica nello studio Whitehall

Diabetes Care 2006;29:26-31

Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG

Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK, e.brunner@ucl.ac.uk

**Scopo del lavoro.** La ridotta tolleranza al glucosio è un fattore di rischio per coronaropatia, ma sussiste incertezza riguardo al tipo di curva dose/risposta del rischio di mortalità coronarica in funzione della glicemia. Questa relazione è stata esaminata in uno studio prospettico della durata di 33 anni che ha confrontato i valori glicemici a 2 ore dopo un carico di glucosio (2hBG) e la mortalità per malattia coronarica (CHD) o per altre cause.

**Disegno dello studio e metodi.** All'inizio dello studio (1967-'69) è stato effettuato un test da carico con 50 g di glucosio (OGTT) in 17.869 dipendenti pubblici di sesso maschile di età compresa tra 40 e 64 anni.

**Risultati.** Ci sono state 3561 morti coronariche durante i 451.787 anni/persona di osservazione. La mortalità generale, quella per cause cardiovascolari e quella per cause respiratorie è risultata elevata tra i soggetti con intolleranza al glucosio. Il rischio di mortalità coronarica è salito a partire da un livello glicemico a 2 ore pari a 4,6 mmol/L (83 mg/dl [CI-95% 4,2-5,3]). La relazione dose/risposta risulta meglio rappresentata da una curva a inclinazione singola al di sopra di questo livello, con nessuna evidenza di non linearità, piuttosto che da modelli tipo Cox che usavano altri livelli di soglia o a quelli contenenti il logaritmo dei valori glicemici a 2 ore. Non è emersa evidenza di una relazione dose/risposta al di sotto di un valore glicemico a 2 ore pari a 4,6 mmol/L. Tra questo livello e 11,1 mmol/L (200 mg/dl) il fattore di rischio aggiustato per età è stato pari a 3,62 (CI-95% 2,3-5,6). La relazione è risultata ridotta del 45% dopo aggiusta-

### L'effetto della variabilità glicemica sul rischio di complicanze microvascolari nel diabete tipo 1

Diabetes Care 2006;29:1486-90

Kilpatrick ES, Rigby AS<sup>1</sup>, Atkin SL<sup>2</sup>

Department of Clinical Biochemistry, Hull Royal Infirmary, Hull, UK; <sup>1</sup>Academic Department of Cardiology, University of Hull, Hull, UK; <sup>2</sup>Department of Diabetes, Hull York Medical School, Hull, UK, eric.kilpatrick@hey.nhs.uk

mento all'inizio dello studio per fattori quali CHD, indice di massa corporea (IMC/BMI), pressione arteriosa sistolica, colesterolo, fumo, attività fisica, funzionalità respiratoria e qualifica professionale.

**Conclusioni.** Un modello a soglia con funzione lineare descrive bene la relazione dose/risposta tra glicemia post-carico e rischio di mortalità coronarica.

**Scopo del lavoro.** Non è noto quanto l'instabilità glicemica possa costituire un rischio di complicanze microvascolari in aggiunta a quello calcolato sulla base della glicemia media. Questo studio ha analizzato i dati provenienti dal Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) per valutare l'effetto della variabilità glicemica sul rischio di retinopatia e di nefropatia in pazienti con diabete di tipo 1.

**Disegno dello studio e metodi.** Nel corso del DCCT sono stati raccolti con cadenza quadrimestrale i profili glicemici a 7 punti pre- e post-prandiali di 1441 soggetti. La media dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia e la deviazione standard (DS) della variabilità glicemica nelle 24 ore tra 2 visite sono state confrontate con il rischio di retinopatia e di nefropatia dopo aggiustamenti per età, sesso, durata della malattia, gruppo di trattamento, coorte di prevenzione e fase del trattamento.

**Risultati.** Una regressione multivariata secondo Cox ha mostrato che la variabilità intra- e intergiornaliera della glicemia intorno al valore medio del singolo paziente non ha influenza sullo sviluppo o sulla progressione della retinopatia ( $p = 0,18$  e  $0,72$  rispettivamente) e della nefropatia ( $p = 0,32$  e  $0,57$  rispettivamente). Né le concentrazioni glicemiche pre-prandiali ( $p = 0,18$ ) né quelle post-prandiali ( $p = 0,31$ ) contribuiscono preferenzialmente al rischio di sviluppare retinopatia.

**Conclusioni.** Secondo questo studio la variabilità glicemica non sembra essere un fattore addizionale nello sviluppo delle complicanze microvascolari. Inoltre, i valori glicemici pre- e post-prandiali sono egualmente predittivi delle complicanze microvascolari del diabete tipo 1.

### L'insulina migliora la perfusione miocardica in pazienti con diabete tipo 2 e coronaropatia

Diabetes 2006;55:511-6

Lautamäki R<sup>1</sup>, Airaksinen KEJ<sup>2</sup>, Seppänen M<sup>1,3</sup>, Toikka J<sup>3</sup>, Härkönen R<sup>3</sup>, Luotolahti M<sup>3</sup>, Borra R<sup>1</sup>, Sundell J<sup>1,2</sup>, Knuuti J<sup>1</sup>, Nuutila P<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Turku PET Centre, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland; <sup>2</sup>Department of Medicine, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland; <sup>3</sup>Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland, rimala@utu.fi

L'infusione di insulina migliora la perfusione miocardica (MBF) nei soggetti normali. Fino a oggi non è stato verificato l'effetto dell'insulina sulla MBF in soggetti con diabete tipo 2 e con coronaropatia (CAD). In 43 soggetti (età  $63 \pm 7$  anni) con diabete tipo 2 ( $HbA_{1c} 7,1 \pm 0,9\%$ ) sono stati studiati gli effetti dell'insulina sul flusso miocardico, in aree ischemiche e non ischemiche, valutandoli con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) e con angiografia coronarica. Il flusso miocardico è stato misurato a digiuno e durante un clamp euglicemico-iperinsulinemico a riposo ( $n = 43$ ); inoltre, in condizioni di iperperfusione indotta con adenosina ( $140 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{minuto}^{-1}$  per 7 minuti) usando la tomografia a emissione positronica (PET) e acqua marcata con O-15 ( $n = 26$ ). La MBF è risultata significativamente ridotta nelle regioni ischemiche rispetto a quelle non ischemiche ( $p < 0,0001$ ) ed è aumentata, rispetto ai valori registrati a digiuno, con l'insulina ( $p < 0,0001$ ). A riposo, l'infusione di insulina ha aumentato la perfusione del 13% nelle regioni ischemiche ( $p = 0,043$ ) e del 22% nelle regioni non ischemiche ( $p = 0,003$ ). Durante l'infusione di adenosina, l'insulina ha aumentato la perfusione del 20% nelle regioni ischemiche ( $p = 0,018$ ) e del 18% nelle regioni non ischemiche ( $p = 0,045$ ). In conclusione, l'infusione di insulina ha migliorato l'irrorazione miocardica in modo analogo nelle regioni ischemiche e in quelle non ischemiche nei soggetti con diabete tipo 2 e CAD. Conseguentemente, in aggiunta ai suoi effetti metabolici, l'infusione di insulina sembra migliorare la funzionalità endoteliale e quindi elevare la soglia ischemica, contribuendo agli effetti positivi osservati nei trial clinici in questa categoria di soggetti.

### Storia naturale di 30 anni delle complicanze del diabete tipo 1

Diabetes 2006;55:1463-9

In Europa è stata recentemente segnalata la riduzione dell'incidenza di nefropatia conclamata e di retinopatia proliferativa, nonché della mortalità nei pazienti con diabete tipo 1. Mancano tuttavia dati paragonabili per gli Stati Uniti così come i dati di andamento per la neuropatia e le complicanze macrovascolari. Per affrontare questo problema si sono valutati i risultati dello studio prospettico osservazionale Pittsburgh

Pambianco G, Costacou T, Ellis D<sup>1</sup>, Becker DJ<sup>1</sup>, Klein R<sup>2</sup>, Orchard TJ

Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>1</sup> Division of Nephrology and Endocrinology, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>2</sup> Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin, glp@pitt.edu

Epidemiology of Childhood-Onset Diabetes Complications Study. I partecipanti sono stati stratificati in 5 coorti secondo l'anno della diagnosi: 1950-'59, 1960-'64, 1965-'69, 1970-'74, 1975-'80. Sono stati determinati sulla coorte completa (n = 906) i dati relativi alla mortalità, all'insufficienza renale e alla coronaropatia a 20, 25 e 30 anni. La nefropatia conclamata, la retinopatia proliferativa e la neuropatia sono state valutate a 20 e 25 anni su un sottogruppo di partecipanti attraverso esame clinico. È stata osservata una tendenza decrescente secondo l'anno della diagnosi per mortalità, insufficienza renale e neuropatia per tutti gli intervalli temporali considerati ( $p < 0,05$ ), con la coorte 1950-'59 che ha mostrato una mortalità 5 volte più alta a 25 anni delle coorti degli anni '70. La retinopatia proliferativa e la nefropatia conclamata hanno mostrato riduzioni non significative a 20 anni ( $p < 0,16$  e  $p < 0,13$  rispettivamente) e nessun cambiamento a 25 anni. I dati di incidenza di coronaropatia, che erano più bassi delle altre complicanze, non hanno mostrato alcuna variazione tendenziale. Benché alcuni tipi di complicanze di diabete di tipo 1 (mortalità, insufficienza renale, neuropatia) siano in calo, altre (coronaropatia, nefropatia conclamata e retinopatia proliferativa) mostrano tendenze meno favorevoli a 30 anni.

### Diagnosi di coronaropatia in pazienti asintomatici con diabete mellito tipo 2

J Am Coll Cardiol 2006;3:47(1):65-71

Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A

Cardiologia Metabolica, Divisione di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova, r.scognamiglio@unipd.it

**Contesto.** Nei pazienti con diabete tipo 2 (DM2) la malattia arteriosa coronarica (CAD) è generalmente diagnosticata in uno stadio avanzato, mentre passa comunemente inosservata quando essa si trova in uno stadio ancora asintomatico.

**Obiettivi.** Abbiamo cercato di verificare l'efficacia delle attuali linee guida di screening dell'American Diabetes Association nell'identificare pazienti con DM2, portatori di CAD asintomatica.

**Metodi.** Sono stati esaminati 1899 pazienti DM2 asintomatici (età  $\geq 60$  anni). Di questi, 1121 avevano  $\geq 2$  fattori di rischio associati (gruppo A) mentre i rimanenti 778 avevano  $\leq 1$  fattore di rischio per CAD (gruppo B). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un test da stress con dipiridamolo e valutati mediante ecocardiografia miocardica con contrasto (MCE): in quelli con alterazioni della perfusione miocardica è stata condotta un'angiografia coronarica selettiva per studiare l'anatomia dei vasi coronarici.

**Risultati.** Nei due gruppi studiati la prevalenza di test MCE alterato è risultata simile (59,4% vs 60%,  $p = 0,96$ ); lo stesso è stato per la presenza di una significativa coronaropatia (64,6% vs 65%,  $p = 0,92$ ) a prescindere dal profilo dei fattori di rischio presenti. Differenze sono state invece documentate per l'anatomia dei vasi coronarici: il gruppo B aveva una minore prevalenza di malattia dei 3 vasi (7,6% vs 33,3%,  $p < 0,001$ ), di malattia diffusa (18,0% vs 54,9%,  $p < 0,001$ ) e di occlusioni dei vasi (3,8% vs 31,2%,  $p < 0,001$ ), mentre la malattia di un singolo vaso era più frequente in questo gruppo (70,6% vs 46,3%,  $p < 0,001$ ). La situazione anatomica delle arterie coronariche non ha consentito alcuna procedura di rivascolarizzazione nel 45% dei pazienti del gruppo A.

**Conclusioni.** Un approccio diagnostico "aggressivo", consistente in un'angiografia coronarica in pazienti DM2 asintomatici con  $\leq 1$  fattore di rischio associato a coronaropatia e con MCE alterato, ha consentito di identificare pazienti con coronaropatia subclinica caratterizzati da un'anatomia angiografica più favorevole. Il criterio di  $\geq 2$  fattori di rischio non è stato di aiuto per identificare pazienti asintomatici con più elevata prevalenza di coronaropatia ed è apparso correlato esclusivamente a una forma più severa di coronaropatia con anatomia coronarica sfavorevole.

### Trattamento intensivo del diabete e patologie cardiovascolari in pazienti con diabete tipo 1

N Engl J Med 2005;22:353(25):2643-53

**Premessa.** Il trattamento intensivo del diabete finalizzato al raggiungimento di una condizione di quasi normoglicemia riduce il rischio di complicanze microvascolari e neurologiche nel diabete di tipo 1. Abbiamo voluto verificare se l'uso del trattamento intensivo in confronto con quello di tipo convenzionale nel corso dello studio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) avesse modificato l'incidenza a lungo termine di patologie cardiovascolari.

**Metodi.** Il DCCT ha assegnato con procedure di casualità 1441 pazienti con diabete tipo 1 a trattamento intensivo o a trattamento convenzionale per una durata media di

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group,  
dnathan@partners.org

6,5 anni nel periodo compreso tra il 1983 e il 1993. Il 93% di questi soggetti è stato seguito successivamente fino al 1° febbraio 2005 all'interno di uno studio osservazionale denominato EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Le patologie cardiovascolari (infarto miocardico non letale, ictus, morte per causa cardiovascolare, angina pectoris o necessità di rivascolarizzazione coronarica) sono state valutate attraverso misurazioni standardizzate e classificate da un gruppo indipendente di osservatori.

**Risultati.** Durante un follow-up medio di 17 anni si sono verificati 46 eventi cardiovascolari in 31 pazienti che avevano ricevuto un trattamento intensivo durante il DCCT, in confronto a 98 eventi in 52 pazienti che avevano ricevuto un trattamento convenzionale. Il trattamento intensivo ha ridotto il rischio di un qualsiasi evento cardiovascolare in ragione del 42% (CI 95% 9-63%  $p = 0,02$ ) e il rischio di infarto miocardico non letale, ictus o morte da causa cardiovascolare del 57% (CI 95% 12-79%  $p = 0,02$ ). La riduzione dell'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) durante il DCCT è risultata significativamente associata con la maggior parte degli effetti positivi del trattamento intensivo sul rischio cardiovascolare. La micro- e la macroalbuminuria sono risultate associate con un significativo aumento del rischio cardiovascolare, ma le differenze fra i due gruppi di trattamento sono comunque rimaste significative ( $p \leq 0,05$ ) dopo aggiustamento per questi fattori.

**Conclusioni.** Il trattamento intensivo del diabete ha effetti favorevoli a lungo termine sul rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 1.