

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

U.O Malattie del Metabolismo

Direttore: Prof. Angelo Avogaro

TESI DI LAUREA

**RUOLO PREDITTIVO DELLO SCORE DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE MELLITO TIPO 1.
STUDIO DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFERENTI AL
SERVIZIO DI DIABETOLOGIA DELL'AZIENDA OSPEDALE-
UNIVERSITÀ PADOVA.**

RELATORE: Prof.ssa Saula Vigili de Kreutzenberg

CORRELATORE: Dott. Riccardo Maria Pollis

LAUREANDO: Edoardo Fabris

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1.INTRODUZIONE	5
1.1 Diabete mellito di tipo 1	5
1.1.1	5
1.1.2 Epidemiologia del diabete di tipo 1	6
1.1.3 Mortalità e complicanze cardiovascolari del diabete di tipo 1	6
1.1.4. Fisiopatologia della malattia aterosclerotica nel diabete mellito	8
1.2. Principali fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nel diabete mellito tipo 1	10
1.2.1. Iperglicemia	10
1.2.2. Dislipidemia	11
1.2.3. Ipertensione arteriosa	12
1.2.4. Malattia renale cronica	13
1.2.5. Differenze tra i sessi nelle complicanze croniche del DMT1	15
1.3. Il rischio cardiovascolare nel diabete	16
1.3.1. Il rischio cardiovascolare nel diabete e Linee guida della European Society of Cardiology (ESC)	16
1.3.2. Valutazione del rischio cardiovascolare: score e calcolatori di rischio	18
1.3.3. Calcolatori del rischio per i pazienti con diabete mellito di tipo 1	20
1.3.4 Steno T1 Risk engine	21
1.3.5 Steno T1 risk engine e Linee guida ESC	22
1.3.5 Q-RISK	24
1.3.6 Modello scozzese e la ricalibrazione dei calcolatori	25
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	26
2.1. Obiettivo primario	26
2.2. Obiettivi secondari	26
3. MATERIALI E METODI	27
3.1. Popolazione in studio	27
3.2. Comitato etico	27

3.1. Raccolta dati	28
3.3.1. Informazioni di carattere generale e principali parametri antropometrici e biumorali raccolti al basale	28
3.3.3 Valutazione del rischio cardiovascolare al basale	29
3.3.4. Valutazione delle complicanze microangiopatiche e dell'aterosclerosi al basale	29
3.3.5 Parametri e caratteristiche della popolazione raccolti al follow-up	30
3.4. Analisi statistica	32
4. RISULTATI	33
4.1. Descrizione delle caratteristiche della popolazione di studio al basale	33
4.1.2 Prevalenza delle complicanze microangiopatiche nella popolazione al basale	33
4.1.3. Aterosclerosi subclinica carotidea	35
4.2. Follow up: eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni e parametri biumorali	35
4.2.1 Parametri biumorali	35
4.2.2. Eventi cardiovascolari	35
4.2.3 Valutazione del rischio cardiovascolare	37
4.2.4 Ospedalizzazioni	38
4.3 Confronto tra gruppi in base al sesso	38
4.3.1. Frequenze di microangiopatia in base al sesso	41
4.4 Confronto tra gruppi tra soggetti con evento e soggetti senza evento	42
4.4.1 Confronto della prevalenza di microangiopatie tra soggetti con e senza evento cardiovascolare.	46
4.5. Associazione tra gli outcomes cardiovascolari e il rischio stimato	47
4.6. Eventi attesi	48
4.6.1 Confronto tra frequenze di eventi attesi ed eventi stimati	48
4.6.2 AUC e curva ROC dello Steno T1 risk engine a 10 anni nella discriminazione degli eventi	48
4.7 Associazione tra Steno T1 risk engine e microangiopatie e aterosclerosi subclinica.	49
4.8 Predittori di eventi cardiovascolari.	50

5. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA	58

RIASSUNTO

Introduzione

La malattia cardiovascolare resta la principale complicanza, in termini di mortalità e morbilità, del diabete mellito di tipo 1. Il diabete tipo 1 è caratterizzato da un più profondo effetto dell'iperglicemia e da una durata di malattia solitamente maggiore, rispetto al tipo 2 e questi sono i determinanti principali del danno cardiovascolare e del danno d'organo. È fondamentale, nella gestione clinica del paziente, identificare precocemente i soggetti a maggior rischio di complicanza cardiovascolare, che necessitano pertanto di un più aggressivo approccio preventivo. Le modalità per la valutazione del rischio cardiovascolare comprendono, tra l'altro, l'utilizzo di carte e calcolatori del rischio. Questi ultimi considerano solitamente il diabete come una variabile dicotomica e non distinguono tra diabete tipo 1 e tipo 2. Esistono pochi calcolatori specifici per il diabete tipo 1; tra questi si annovera il calcolatore del rischio Steno T1 risk engine, che è stato convalidato in una popolazione danese.

Obiettivi

L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare l'incidenza degli eventi cardiovascolari e il ruolo predittivo dello score di rischio cardiovascolare calcolato utilizzando lo Steno T1 risk engine, in una coorte di pazienti diabetici di tipo 1 seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova da Gennaio 2019 a Maggio 2023. Inoltre, sono state indagate le differenze tra i profili di rischio tra gli uomini e le donne diabetiche tipo 1 in relazione anche agli outcomes cardiovascolari.

Materiali e metodi

Sono state raccolte retrospettivamente le informazioni riguardanti gli eventi cardiovascolari maggiori e le ospedalizzazioni di 329 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1, in prevenzione primaria, a partire da gennaio 2019, durante un follow up medio di $3,7 \pm 1,14$ anni. Utilizzando i dati della cartella clinica informatizzata, è stato stimato il rischio cardiovascolare con il calcolatore Steno T1 risk engine inserendo le caratteristiche basali clinico-biumorali dei pazienti. Sono state registrate anche le complicanze microangiopatiche e la presenza di eventuali placche carotidee. Mediante una regressione logistica univariata è stata valutata

l'associazione tra il rischio cardiovascolare stimato e gli eventi osservati ed è stata calcolata la differenza tra eventi attesi ed eventi osservati. Infine, sono stati eseguiti i confronti tra i soggetti con e senza evento e tra uomini e donne e sono stati valutati i possibili predittori di eventi in una regressione logistica multivariata.

Risultati

Durante il periodo di follow-up si sono osservati 10 eventi (2 NSTEMI, 5 rivascolarizzazioni coronariche, 1 rivascolarizzazione periferica 1 scompenso cardiaco, 1 ictus ischemico), di cui 7 negli uomini e 3 nelle donne (p=0,476). Il rischio stimato con lo Steno T1 risk engine non è risultato differente tra uomini (17.7%) e donne (20.00%; p=0,237). Lo Steno T1 risk engine era significativamente associato agli eventi osservati (OR 1.06 [IC 95% 1.026-1.102]) con una buona capacità di discriminazione (AUC 0.833 [IC 95%, 0.776-0.990]). Tuttavia, la differenza tra gli eventi osservati e gli eventi attesi è risultata significativa (10 vs 26, p <0.01) dimostrando una sovrastima degli eventi attesi, utilizzando questo calcolatore. Tra uomini e donne non si sono osservate differenze significative per quanto riguarda il rischio stimato o gli eventi osservati. Le donne presentavano un eGFR minore, un'albuminuria più elevata e svolgevano meno attività fisica rispetto agli uomini. La durata di malattia era più elevata nelle donne, al limite della significatività statistica. Non si sono osservate differenze di trattamento al basale tra uomini e donne. L'albuminuria è risultato il predittore più importante degli eventi cardiovascolari osservati, insieme alla durata di malattia.

Conclusioni

La presente tesi conferma l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, senza differenze significative tra uomini e donne, anche se il profilo di rischio nella popolazione studiata risulta leggermente peggiore nella donna rispetto all'uomo, in assenza di differenze di trattamento. Lo Steno T1 risk engine presenta una buona performance nella discriminazione dei pazienti con eventi, ma tende a sovrastimare il rischio e il numero di eventi attesi. Potrebbe essere valutata una ricalibrazione dello Steno T1 risk engine sulla popolazione italiana di pazienti con diabete mellito tipo 1.

ABSTRACT

Background

Cardiovascular disease remains the main cause of mortality and morbidity in type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes is characterized by a more profound effect of hyperglycemia and usually longer disease duration, than type 2 diabetes; these represent the most important determinants of cardiovascular and organ damage. It is essential in the clinical management of patients to early identify those at higher risk of cardiovascular complications, who therefore need a more aggressive preventive approach. To this purpose, individual patient cardiovascular risk assessment is a highly desirable approach. Methods for cardiovascular risk assessment include, among others, the use of risk charts and calculators. The latter usually consider diabetes as a dichotomous variable and do not discriminate between type 1 and type 2 diabetes. Few specific calculators exist for type 1 diabetes; these include the Steno T1 risk engine calculator, which has been validated in a Danish.

Objectives

The primary objective of this study is to evaluate the incidence rate of cardiovascular events and the predictive role of the cardiovascular risk score calculated using the Steno T1D Risk Engine, in a cohort of type 1 diabetic patients attending the Diabetes Clinic in Azienda Ospedale-Università Padova between January 2019 and May 2023. In addition, differences in risk profiles between men and women were investigated.

Methods and materials

Major cardiovascular events and hospital admissions were retrospectively collected in 329 type 1 diabetic patients in primary prevention, from January 2019, during an average follow-up of 3.7 ± 1.14 years. Using digital medical record data, cardiovascular risk was estimated with the Steno T1 risk engine calculator by entering the patients' baseline clinical and laboratory characteristics. Microangiopathic complications and the presence of any carotid plaque were also recorded. The association between estimated cardiovascular risk and observed events was evaluated applying an univariate logistic regression, and the difference

between expected and observed events was calculated. Finally, comparisons were made between subjects with and without events and between men and women, and possible predictors of events were evaluated in a multivariate logistic regression.

Results

During the follow-up period, 10 events were observed (2 NSTEMI, 5 coronary revascularizations, 1 peripheral revascularization, 1 heart failure, 1 ischemic stroke), of which 7 in men and 3 in women ($p=0.426$). The Steno T1 risk estimation was significantly associated with the observed events (OR 1.06 [CI 95% 1.026-1.102]) with a good discrimination ability (AUC 0.833 [CI 95%, 0.776-0.990]). However, the difference between observed and expected events was significant (10 vs 26, $p<0.01$), demonstrating the Steno T1 risk engine overestimates the risk in our population. No significant differences in estimated risk nor in observed events were detected between men and women. Women had lower eGFR, higher albuminuria and were less physically active than men. Disease duration was higher in women but not statistically significant. No differences in treatment were observed between men and women. Albuminuria was the most important predictor of cardiovascular events, along with disease duration.

Conclusions

This thesis confirms the high incidence of cardiovascular events in patients with type 1 diabetes mellitus, without significant differences between men and women; however, the risk profile appears to be slightly worse in women than in men, despite similar treatment. The Steno T1 risk engine performs well in discriminating patients with events but tends to overestimate the risk and the number of expected events. A recalibration of the Steno T1 risk engine on the Italian type 1 diabetic patients is recommended.

1.INTRODUZIONE

1.1 Diabete mellito di tipo 1

1.1.1 Definizione di diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito definisce un gruppo di sindromi caratterizzate dalla presenza di iperglicemia ed altre alterazioni metaboliche, che porta allo sviluppo di complicanze croniche micro-macroangiopatiche.

La classificazione del diabete mellito comprende: il diabete di tipo 1, il diabete di tipo 2, il diabete gestazionale e altre forme di diabete secondarie e genetiche.

Il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) rappresenta meno del 10 % di tutte le forme di diabete ed è una condizione patologica caratterizzata dalla distruzione autoimmune completa delle cellule β pancreatiche, cui segue una rapida carenza assoluta di produzione insulinica. Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è caratterizzato invece da una progressiva riduzione di secrezione insulinica e da insulino-resistenza, ovvero, da una ridotta risposta delle cellule periferiche all'azione ormonale. Esiste inoltre una condizione intermedia, il Latent Autoimmune Diabetes of the Adults (LADA), che descrive quel sottogruppo di pazienti in cui la malattia esordisce in età adulta (età ≥ 35 anni), con caratteristiche del diabetico di tipo 2, senza chetoacidosi o calo ponderale, ma autoanticorpi anti-insulari positivi (1).

Nel diabete mellito tipo 1, l'iperglicemia cronica svolge il ruolo principale nello sviluppo della complicanza croniche, mentre nel diabete di tipo 2, le concomitanti alterazioni metaboliche, quali l'obesità, l'insulino-resistenza, la dislipidemia aumentano il rischio cardiovascolare in modalità indipendente. Tuttavia anche nel DMT1 la malattia cardiovascolare rappresenta la prima causa di mortalità e morbidità (2). È quindi importante identificare precocemente i soggetti più a rischio, in modo da intervenire in maniera efficace a scopo preventivo.

1.1.2 Epidemiologia del diabete di tipo 1

L'International Diabetes Federation (IDF) stima una prevalenza di diabete (considerando sia il diabete di tipo 1 che di tipo 2) a livello globale, pari al 10.5 % della popolazione mondiale (3). La prevalenza globale di DMT1 riconosce circa 651,700 soggetti di età inferiore a 19 anni con 149,500 nuove diagnosi ogni anno tra 0 e 19 anni (3).

L'incidenza del diabete di tipo 1 sta aumentando nella popolazione di tutto il mondo, con un aumento annuale del 3-4% (4). Anche il diabete mellito di tipo 2 ad esordio precoce sta aumentando a livello globale.

In Italia, secondo i dati Istat del 2020, si stima una prevalenza di diabete del 5.9% con un trend in lieve aumento (tale stima riguarda entrambe le forme di diabete).

In un recente studio italiano sono stati valutati il tasso di incidenza e la prevalenza del diabete mellito di tipo 1 in soggetti di età compresa tra 0 e 18 anni, in Veneto, tra il 2015 e il 2020 (5). La prevalenza di pazienti con DMT1 tra 0 e 18 anni è passata da 149.4/100000 nel 2015 a 158/100000 nel 2020, senza differenze tra i due sessi con un aumento globale del 6.4% (5).

1.1.3 Mortalità e complicanze cardiovascolari del diabete di tipo 1

I tassi di mortalità e degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 sono 2 o 3 volte più elevati rispetto a quelli della popolazione non diabetica. In uno studio condotto in una coorte scozzese di 21.789 pazienti con DMT1, l'IRR (*incidence rate ratio*) per il primo evento cardiovascolare aggiustato per età, tra soggetti con diabete e soggetti senza diabete è risultato pari a 3.0 (IC 95%, 2.4-3.8) per le donne e pari a 2.3 per gli uomini (IC 95%, 2.0-2.7). L'IRR della mortalità per tutte le cause è stato circa di 2.6 sia per gli uomini che per le donne. Il tasso di incidenza assoluto non standardizzato per il primo evento cardiovascolare nella coorte con diabete è stato 12.45 per 1000 persone-anno, nella popolazione di controllo invece, è stato di 8.57 su 1000 persone-anno. Questi valori sono stati osservati tra il 2005 e il 2007; i tassi sono scesi dal 1990 al 2015 come descritto più avanti (6).

In un altro studio condotto in una coorte americana di soggetti con DMT1 di età inferiore ai 44 anni (seguiti dal 1996 al 2012), lo SMR (*standardized mortality ratio*) era circa 5 (IC 95% 3.4-7.8) e lo SMR per cause cardiovascolari variava da

19 (IC 95%, 11-32) a 33 (IC 95%, 17-59). Il rischio è più elevato anche in giovani adulti con diabete rispetto ai controlli della stessa età (7).

Nei decenni più recenti si è osservata una riduzione dei tassi di incidenza delle complicanze associate al diabete, inclusi gli eventi e le patologie cardiovascolari. Il calo dei tassi è attribuibile ad un generale miglioramento delle terapie, della gestione e dell'educazione dei pazienti; la riduzione del tasso degli eventi cardiovascolari si è osservata anche nella popolazione generale (2).

L'attenzione ai fattori di rischio cardiovascolari e i progressi dei sistemi di monitoraggio glicemico potrebbero aver contribuito ad un grado maggiore di riduzione dei tassi nei soggetti diabetici rispetto a quelli della popolazione generale. In uno studio sulla popolazione americana di pazienti diabetici, dal 1990 al 2010 si è osservata la riduzione dei tassi di incidenza di 5 complicanze maggiori del diabete: amputazione dell'arto inferiore, infarto del miocardio, morte per crisi iperglicemica, stroke e malattia renale terminale (8).

Il trend in riduzione è stato confermato anche dagli studi sui dati provenienti dal Registro Nazionale svedese del Diabete (2). Dal 1998 al 2014, 36.869 pazienti con DMT1 e 457.473 pazienti con DMT2 sono stati inclusi nello studio insieme ai corrispettivi controlli e seguiti in un follow-up medio rispettivamente di 11.2 anni per i pazienti con DMT1 e 6.5 anni per i pazienti con DMT2.

La mortalità generale, la mortalità per causa cardiovascolare, la mortalità per malattia coronarica e le ospedalizzazioni per CVD si sono ridotte significativamente dal 1998 al 2014.

La riduzione degli outcomes cardiovascolari è stata del 40% più elevata nei pazienti con DMT1 rispetto ai controlli, sebbene la riduzione dei tassi di eventi fatali non sia risultata significativa rispetto ai controlli nei i pazienti con DMT1. Nei pazienti con DMT2 la riduzione è stata del 20% più elevata rispetto ai controlli (2).

1.1.4. Fisiopatologia della malattia aterosclerotica nel diabete mellito

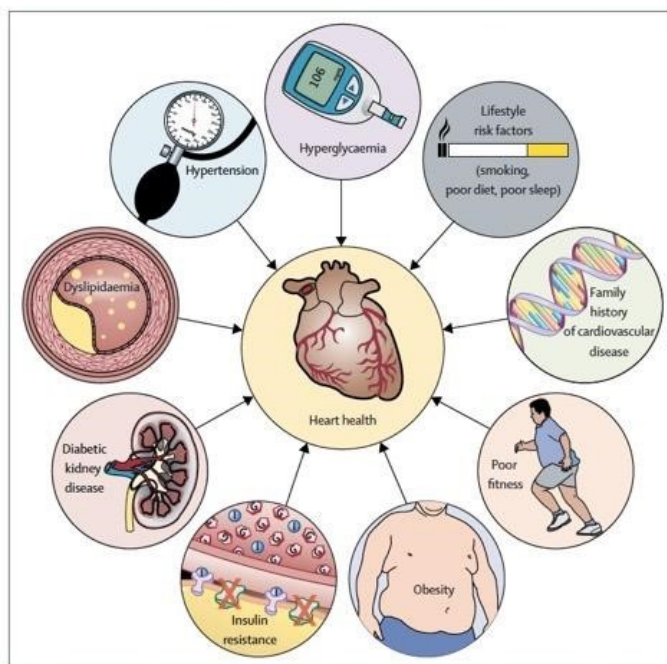
La prevalenza della malattia aterosclerotica è più elevata e si manifesta più precocemente nei pazienti con diabete mellito rispetto alla popolazione generale (9).

Il principale fattore implicato nella patogenesi e nell'accelerazione del danno vascolare nel diabete è l'iperglicemia.

Altri fattori che favoriscono il processo aterosclerotico sia nel DMT1 che nel DMT2 sono l'ipertensione, la dislipidemia e l'infiammazione sistemica.

Nel diabete di tipo 2 anche l'insulino-resistenza e l'obesità viscerale concorrono al processo aterosclerotico come fattori di rischio indipendenti (10). L'obesità, l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica non sono fattori di rischio tradizionali per il DMT1, ma sono sempre più frequentemente riscontrati anche in questi pazienti, a causa soprattutto di uno scorretto stile di vita e negli ultimi anni la loro prevalenza sta significativamente aumentando anche tra i soggetti DMT1 (figura 1).

Figura 1. Fattori di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 1 (11).



L'andamento in crescita è verosimilmente attribuibile oltre che all'aumento della prevalenza dell'obesità e della sindrome metabolica nella popolazione generale,

anche a fattori specifici del diabete, come il trattamento insulinico intensivo e l'ipoglicemia. (11)

L'insulino-resistenza è comunque presente nei soggetti con diabete di tipo 1 in maggior misura rispetto ai soggetti non diabetici e si associa al processo aterosclerotico contribuendo alla disfunzione endoteliale (12,13).

L'iperglicemia agisce sia come fattore indipendente nel determinare un danno endoteliale sia nel tempo, tramite un effetto indiretto, aumentando la prevalenza e il peso relativo degli altri fattori di rischio come l'ipertensione e la dislipidemia (14).

I meccanismi con cui l'iperglicemia determina il danno vascolare sono ampiamente studiati e in letteratura sono descritte molteplici pathways verosimilmente implicate nel danno endoteliale indotto dall'iperglicemia, tra cui: la formazione di AGE (advanced glycosylation end products), la glicosilazione di proteine intra ed extracellulari, l'induzione di alterazioni epigenetiche associate ad una modifica dell'espressione genica delle cellule endoteliali, una ridotta sintesi di ossido nitrico, l'aumento del metabolismo del glucosio intracellulare e dunque dello stress ossidativo (15,16). Tutti questi meccanismi concorrono a determinare disfunzione e al danno endoteliale, che rappresenta il *primum movens* per l'insorgenza del processo aterosclerotico.

Il diabete inoltre si associa ad un profilo lipidico pro-aterogeno con un aumento delle sdLDL, delle IDL, e delle HDL disfunzionali (17). La dislipidemia contribuisce direttamente all'accelerazione della formazione della placca aterosclerotica, ma anche ad un maggior grado di infiammazione sistemica conseguente a modifiche qualitative delle lipoproteine, in particolare delle HDL (18).

Un altro importante determinante di aterosclerosi nel DMT1 è l'infiammazione sistemica, prevalentemente indotta dalla condizione iperglicemica. L'iperglicemia, la dislipidemia, l'ipertensione e l'infiammazione sistemica subclinica associata sono quindi i fattori principali coinvolti nella formazione e nella progressione della placca aterosclerotica, nei pazienti diabetici, sia tipo 1 che tipo 2.

Nei prossimi paragrafi sarà approfondito il ruolo dei diversi fattori di rischio nel DMT1.

1.2. Principali fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nel diabete mellito tipo 1

1.2.1. Iperglicemia

Come già accennato, l'iperglicemia ha un ruolo centrale nello sviluppo delle complicanze cardiovascolari a breve e lungo termine nel diabete mellito ed è un importante predittore di eventi cardiovascolari e di microangiopatie.

Nello studio DCCT/EDIC si è dimostrato per la prima volta come il controllo glicemico intensivo portasse ad una significativa riduzione delle complicanze associate alla malattia diabetica, sia in termini di microangiopatie sia in termini di eventi cardiovascolari e di mortalità (19).

Nello studio DCCT una coorte di pazienti con DMT1 veniva randomizzata a ricevere una terapia intensiva per il controllo glicemico o una terapia tradizionale, per un periodo di 6.5 anni, dal 1986 al 1993. Successivamente i pazienti venivano ulteriormente seguiti in un follow-up pluritrentennale.

Nel 2016 sono state pubblicati i risultati aggiornati dopo 30 anni di follow-up (19): il trattamento intensivo aveva significativamente ridotto del 30% l'incidenza di qualsiasi patologia cardiovascolare e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus, o morte cardiovascolare) del 32% ($P = 0.07$). Le analisi di Bebu et al. sui dati dello studio DCCT/EDIC hanno evidenziato come l'effetto dell'emoglobina glicata fosse mediato nel tempo indirettamente da altri fattori di rischio ed in particolare dal colesterolo (20%), dalla pressione sistolica elevata (18.7%), dalla frequenza cardiaca (15.2%) e in minor misura dai trigliceridi (14). Nel tempo, quindi se il rapporto tra controllo glicemico ed outcomes cardiovascolari rimane stabile, aumenta invece l'effetto degli altri fattori di rischio all'aumentare dell'età e dell'esposizione all'iperglicemia.

D'altra parte è stato ampiamente dimostrato che esiste una relazione diretta tra il livello di emoglobina glicata e l'estensione della malattia aterosclerotica (20,21).

In particolare, in uno studio condotto in pazienti con DMT1 si è osservato come l'aumento dell'emoglobina glicata sia correlato direttamente ad un maggior grado di stenosi coronarica (20). Inoltre, l'effetto dell'iperglicemia sul danno vascolare si manifesta precocemente anche nei pazienti più giovani. Nello studio SEARCH

CVD il peggioramento del controllo glicemico era associato ad una maggiore stiffness arteriosa in giovani pazienti DMT1 (22,23).

L'iperglicemia inoltre aumenta il rischio di sviluppare microangiopatie, come la retinopatia, la malattia renale cronica e la neuropatia che a loro volta amplificano il rischio cardiovascolare (24–27).

1.2.2. Dislipidemia

La dislipidemia associata al diabete è pro-aterogena. Un profilo lipidico con normali concentrazioni di lipidi può comunque essere associato ad un aumentato rischio cardiovascolare in virtù di una aumentata numero di sdLDL, IDL e di HDL disfunzionali (9,17).

In letteratura esistono dati contrastanti per quanto riguarda il ruolo del colesterolo LDL come predittore di rischio cardiovascolare nel DMT1. Da una parte lo Studio DCCT/EDIC (19) e la metanalisi Cholesterol Treatment Trialists Collaboration's (28) individuano nel Col-LDL un importante fattore e predittore di rischio cardiovascolare, dall'altra, uno studio condotto utilizzando i dati del Registro Nazionale Svedese (29), lo studio EURODIAB (30) e uno studio osservazionale sulla coorte del più ampio studio Finn Diane (31) non hanno individuato nel Col-LDL un buon predittore di rischio in questa popolazione di pazienti e hanno invece suggerito l'utilizzo di marker lipidici diversi, come per esempio il rapporto Col Totale/HDL, in linea con il profilo lipidico pro-aterogeno tipico del diabete.

Dalla metanalisi CTTs è emerso che per ogni mmol/L di riduzione del colesterolo LDL si otteneva in media una riduzione del rischio pari al 21% nei pazienti con DMT1, in confronto alla popolazione generale (28).

Nello studio di Hero et al. (29), che ha utilizzato i dati del Registro Nazionale Svedese, in pazienti seguiti dal 2003-2006 al 2011, il colesterolo LDL, in generale, non è risultato un predittore significativo degli outcomes nel modello di regressione. Questa frazione del colesterolo è risultata un fattore di rischio significativo solo nel gruppo di pazienti senza terapia ipolipidica, con un HR pari a 1.09 (IC 1.01-1.18).

L'HR del rapporto TC/HDL è risultato essere pari ad 1.12 (IC 1.05-1.20) nel gruppo di pazienti senza terapia ipolipidica quindi maggiore rispetto a quello del

colesterolo LDL. Il rapporto Col-Totale/HDL manteneva la significatività anche quando veniva diviso in ottili, nel gruppo di pazienti senza terapia ipolipidica e nel sottogruppo con età maggiore di 40 anni, con fattori di rischio cardiovascolari ma senza precedenti eventi cardiovascolari. In questo studio il rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL è risultato quindi un predittore e un possibile marker più efficace del Col-LDL. In base ai risultati ottenuti, gli Autori sottolineano anche come non esistano studi che stabiliscano di iniziare una terapia a 2.6 mmol/L nei pazienti con DMT1 come suggerito invece da molte linee guida (25).

In un altro studio invece più recente condotto sempre utilizzando i dati del Registro Nazionale Svedese con pazienti seguiti dal 1998 al 2014, il colesterolo LDL è risultato essere uno dei più forti predittori indipendenti di rischio cardiovascolare nei pazienti con DMT1, in particolare per l'ictus, l'infarto miocardico e lo scompenso cardiaco e si è rilevato un aumento del 35-50% di rischio cardiovascolare per ogni mmol/L di aumento di LDL-C (32).

Il Col-LDL è risultato un fattore di rischio significativamente associato agli outcomes cardiovascolari nelle analisi eseguite sulla coorte dello Steno Center di Copenhagen ed è stato quindi inserito come variabile nel calcolatore di rischio Steno T1 risk engine (33).

Infine, è interessante notare come in un modello di predizione del rischio sviluppato recentemente in una coorte scozzese di 27000 pazienti con DMT1 sia stato inserito il rapporto TC/HDL con un HR di 1.6 (IC95% 1.405, 1.917) come variabile nel modello finale e non il Col-LDL (34).

1.2.3. Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è un fattore di rischio cardiovascolare molto frequente nel diabete che contribuisce al danno endoteliale e alla progressione dell'aterosclerosi.

Il rimodellamento vascolare indotto dall'iperglicemia e dall'insulino-resistenza a sua volta promuove l'insorgenza di ipertensione nel paziente diabetico (35,36).

Se il paziente presenta anche la nefropatia avrà un rischio ancora più alto di sviluppare ipertensione, mostrando un calo del eGFR e un aumento dell'albuminuria strettamente associati. In questi pazienti aumenta anche la prevalenza di forme di ipertensione resistente (36,37).

Nel contesto del DMT1, nello studio EURODIAB (38), l'ipertensione arteriosa era presente nel 25% dei soggetti; nello studio CACTI (Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes) (39) era presente invece nel 45% dei pazienti e molto più frequente rispetto ai soggetti senza diabete in cui era presente nel 15%.

Nello studio DCCT/EDIC si è osservato che l'iperglicemia è strettamente correlata allo sviluppo di ipertensione: nei pazienti sottoposti ad un controllo intensivo della glicemia per 6.5 anni il rischio di sviluppare ipertensione si è ridotto del 24% (40). Quindi il grado di ipertensione è correlato alla durata di malattia, alla gravità dell'iperglicemia e alla progressione del danno renale (36,38).

1.2.4. Malattia renale cronica

Tra i principali fattori di rischio cardiovascolare nel diabete va annoverata la malattia renale cronica. La malattia renale cronica (CKD, acronimo inglese di Chronic Kidney Disease) è una complicanza cronica del diabete e oltre che importante fattore di rischio è predittore di rischio cardiovascolare. Si manifesta in circa il 30% dei pazienti con DMT1 e nel 40% dei pazienti con DMT2 con albuminuria e/o ridotta filtrazione glomerulare (41).

La microalbuminuria è considerata lo stadio iniziale della nefropatia diabetica nel contesto del diabete di tipo 1 e un marcatore di danno renale nel diabete mellito di tipo 2 (42,43).

I fattori di rischio che concorrono allo sviluppo della malattia renale cronica nel diabete mellito sono quelli precedentemente citati, ovvero l'iperglicemia, l'ipertensione, la dislipidemia, l'insulino-resistenza e l'infiammazione sistemica (44).

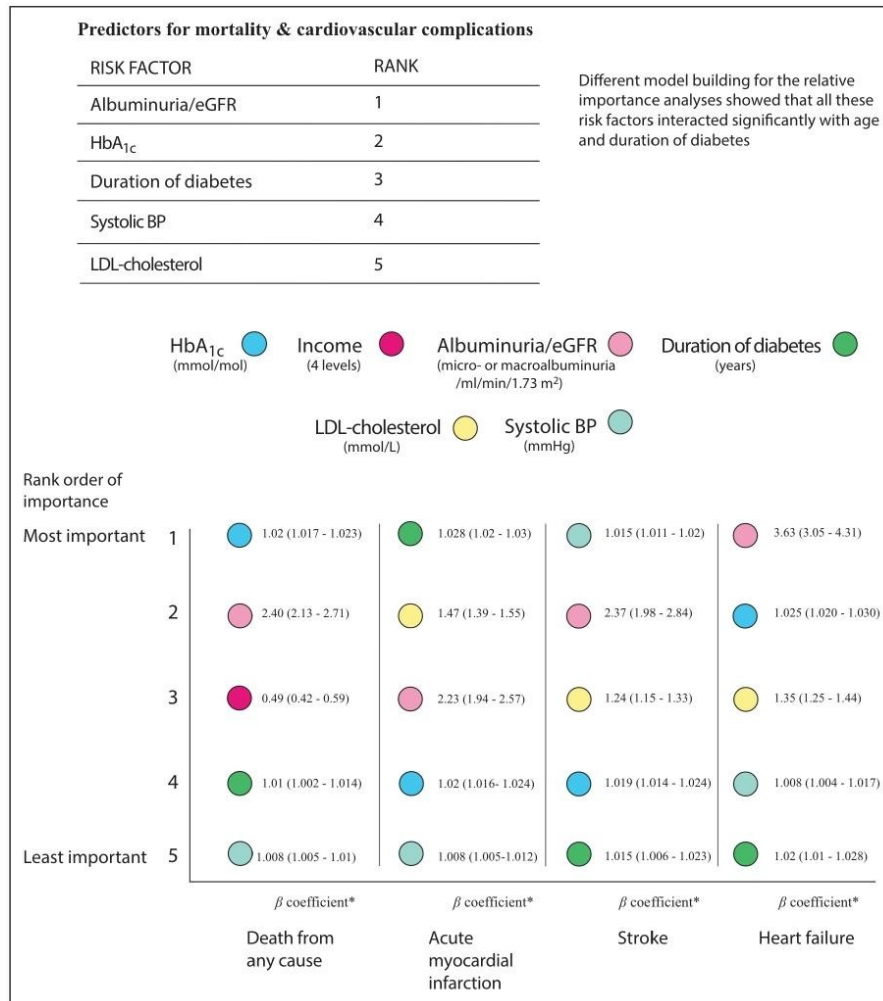
Lo studio DCCT/EDIC nel contesto del DMT1 (come peraltro l'UKPDS nel contesto del DMT2) ha dimostrato che, dopo 18 anni di follow up, un controllo glicemico più intensivo si associava ad un rallentamento della progressione verso la ESRD e ad una riduzione dell'incidenza di albuminuria; i soggetti con una CKD moderata, ovvero con eGFR inferiore ai 60 ml/min per 1.73m², mostravano una riduzione del rischio generale del 44% (45).

Lo studio FinnDian ha dimostrato che l'emoglobina glicata, insieme al colesterolo, predice lo sviluppo di ESRD nei pazienti macroalbuminurici (46)

La CKD dal punto di vista fisiopatologico e clinico peggiora il profilo lipidico, l'ipertensione e, nel diabete, il controllo glicemico, accelerando il processo aterosclerotico.

La figura 2 illustra i principali predittori di rischio cardiovascolare da uno studio di Rawshani et al. (32) in base all'outcomes; l'albuminuria si trova al primo posto.

Figura 2. Predittori di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 1 (32).



Nel diabete mellito di tipo 1, l'albuminuria è un fattore di rischio indipendente che aumenta il rischio cardiovascolare di circa 2-4 volte rispetto ai soggetti con diabete ma senza nefropatia (24,25,32). L'albuminuria interagisce significativamente con altri fattori di rischio in particolare con la glicemia, l'ipertensione e la dislipidemia. Può essere considerata un marcatore che integra l'effetto di questi fattori di rischio nel tempo e che quindi rispecchia l'efficacia degli interventi terapeutici impiegati (32). Per prevenire e rallentare la malattia renale cronica nei pazienti diabetici gli Standard Italiani del Diabete (47) indicano un adeguato controllo glicemico, pressorio e della dislipidemia; vi sono infatti studi che hanno dimostrato un effetto

protettivo dell'utilizzo dei fibrati e del complesso statine-ezetimibe sulla nefropatia diabetica (48,49).

1.2.5. Differenze tra i sessi nelle complicanze croniche del DMT1

La donna diabetica tipo 1 in moltissimi studi ha mostrato un eccesso di rischio relativo per le complicanze macrovascolari rispetto all'uomo diabetico tipo 1.

In una metanalisi del 2015, il rapporto tra l'SMR della mortalità per tutte le cause delle donne e l'SMR degli uomini era di 1.37, con un eccesso di rischio delle donne pari al 40%. Il rapporto tra l'SMR degli eventi coronarici delle donne e quello degli uomini era ancora più alto pari a 2.54. L'eccesso di rischio delle donne si è osservato soprattutto per la cardiopatia ischemica (50).

Questo eccesso è stato attribuito tendenzialmente o ad un peggiore controllo glicemico o ad un effetto maggiore del diabete in sé nel sesso femminile nella progressione della malattia vascolare (50,51). Dati simili si sono osservati anche nel DMT2 (52), in cui sembra esservi una riduzione di questo eccesso di rischio negli ultimi anni, anche se il dato dovrà essere confermato da ulteriori ricerche (53–55).

Per quanto riguarda la nefropatia diabetica i dati presenti in letteratura sull'effetto del sesso sullo sviluppo della DKD non sono al momento conclusivi (52,56).

Il sesso maschile nel diabete in generale sembra essere correlato ad un'accelerata progressione del danno renale verso la malattia renale terminale, alla presenza di albuminuria e a un maggior rischio di sviluppare la DKD; il sesso femminile invece sembra essere protettivo sulla progressione della malattia renale diabetica e sembra associarsi ad una maggiore prevalenza di malattia renale cronica non albuminurica con ridotta eGFR (52,56,57). In uno studio su circa 20000 pazienti con DMT1 di una coorte italiana seguita dal 2004 al 2011, il sesso maschile è risultato un fattore di rischio per l'albuminuria e il femminile un fattore di rischio per un ridotto eGFR (57). In un altro recente studio italiano, che ha arruolato 2000 pazienti con DMT1, la CKD era più frequente nelle donne (51).

I dati in letteratura sono contraddittori per quanto riguarda la retinopatia diabetica; sebbene il sesso maschile sembri associato ad una progressione più rapida del danno (58).

Sembrano invece non esserci differenze tra uomo e donna per la neuropatia autonoma, ma gli studi a riguardo sono scarsi (52).

La neuropatia periferica invece sembra più frequente nelle donne (59,60).

1.3. Il rischio cardiovascolare nel diabete

1.3.1. Il rischio cardiovascolare nel diabete e Linee guida della European Society of Cardiology (ESC)

Il rischio cardiovascolare quantifica la probabilità di un individuo di ammalare e/o morire per causa cardiovascolare, in base alla presenza dei fattori di rischio.

Il rischio cardiovascolare di un individuo viene convenzionalmente classificato in diverse classi di rischio (lieve, moderato, elevato, molto elevato) in base al valore del rischio assoluto stimato, individuale, di eventi cardiovascolari fatali e non fatali a 10 anni).

I valori soglia suggeriti dalle linee guida ESC per i pazienti diabetici di tipo 2, che sono traslabili anche ai pazienti diabetici tipo 1 di età superiore ai 40 anni, sono i seguenti:

- se il rischio assoluto individuale supera il 30% per gli uomini e il 40 % per le donne a 10 anni il rischio è molto elevato;
- se il rischio assoluto individuale è compreso tra il 15% e il 30% per gli uomini e tra il 20% e il 40% per le donne il rischio è elevato;
- se il rischio assoluto individuale è inferiore al 15% per gli uomini al 20% per le donne il rischio è moderato.

Non vi è una categoria di rischio lieve, per i pazienti diabetici, che quindi sono considerati o a rischio moderato, o a rischio elevato o molto elevato.

Queste categorie sono classificate secondo specifici criteri clinici, riportati di seguito (secondo le ultime linee guida ESC/EASD del 2021) (61):

- rischio moderato: diabete mellito ben controllato di durata inferiore ai 10 anni, senza evidenza di danno d'organo e senza fattori di rischio per la malattia aterosclerotica;
- rischio elevato: diabete mellito senza evidenza di patologia aterosclerotica e/o grave danno d'organo e che non rientra nei criteri di rischio moderato;

- rischio molto elevato: diabete mellito con evidenza di malattia aterosclerotica o severo danno d'organo:
 - eGFR <45 mL/min/1.73 m² indipendentemente dall'albuminuria
 - eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² e microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g);
 - proteinuria (ACR >300 mg/g);
 - la presenza di microangiopatia in almeno tre diverse sedi (per esempio microalbuminuria più retinopatia più neuropatia).

Le linee guida ESC invitano a classificare i pazienti con DMT1 con un'età maggiore di 40 anni come i pazienti di DMT2.

L'identificazione del rischio assoluto del singolo individuo permette di agire preventivamente su chi ne ha più bisogno e di ridurre il numero di persone da trattare per prevenire 1 evento cardiovascolare in un certo intervallo di tempo (41).

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) come le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA), o del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) descrivono e suggeriscono le modalità per effettuare una valutazione del rischio corretta e adeguata alle evidenze scientifiche più aggiornate. I principali fattori di rischio modificabili per la malattia aterosclerotica (ASCVD) definiti dalle linee guida ESC sono: le lipoproteine contenenti apo B (di cui la maggior parte sono le LDL), l'ipertensione, il fumo, il diabete mellito e l'obesità.

Nella valutazione del rischio individuale oltre ai fattori di rischio classici sopracitati si deve tenere in considerazione la presenza di modificatori del rischio e di specifiche condizioni cliniche che possono influenzare il rischio cardiovascolare.

I modificatori di rischio sono fattori che possono aumentare o ridurre il rischio assoluto del singolo individuo agendo in maniera indipendente o modificando l'effetto dei fattori di rischio convenzionali.

La tabella I riassume gli amplificatori del rischio nel paziente diabetico, secondo le ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease 2019 (62):

Tabella I. Moltiplicatori di rischio cardiovascolari nel diabete mellito tipo 1.

Diabetes-Specific Risk Enhancers That Are Independent of Other Risk Factors in Diabetes Mellitus	
Risk Enhancers in Diabetic Patients	
Long duration (≥ 10 years for T2DM ^{54.3-61} or ≥ 20 years for type 1 diabetes mellitus ^{54.3-16})	
Albuminuria ≥ 30 mcg albumin/mg creatinine ^{54.3-62}	
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² ^{54.3-62}	
Retinopathy ^{54.3-63}	
Neuropathy ^{54.3-64}	
ABI < 0.9 ^{54.3-65,54.3-66}	

Più in generale, le linee guida ESC inseriscono tra i modificatori di rischio i seguenti parametri: l'etnia, familiarità, l'imaging (la presenza di placche a livello carotideo, lo score del calcio coronarico (CAC), l'angioTC coronarica) fattori psicosociali e socioeconomici, il BMI o la circonferenza addominale, le condizioni di fragilità. Per quanto riguarda nello specifico il paziente DMT1 adulto, non esistono studi specifici cui riferirsi per l'utilizzo di livelli soglia decisionali per i diversi trattamenti e ci si avvale abitualmente dei criteri suggeriti per il DMT2.

1.3.2. Valutazione del rischio cardiovascolare: score e calcolatori di rischio

Le linee guida suggeriscono, dove presenti, l'utilizzo di score o di calcolatori specifici per aiutare il clinico nella valutazione del rischio cardiovascolare individuale. Esistono carte del rischio e calcolatori del rischio dedicati sia alla popolazione generale sia a specifici sottogruppi di soggetti, come per esempio i soggetti affetti da diabete mellito.

Le carte del rischio sono meno precise dei calcolatori, in quanto considerano meno variabili e sono in un certo senso meno duttili. Le carte del rischio del progetto cuore costruite sulla popolazione italiana, permettono il calcolo del rischio anche nei pazienti diabetici, in quanto la variabile diabete è inserita come dicotomica. Più precisi sono i calcolatori del rischio dedicati al paziente diabetico che considerano caratteristiche peculiari come innanzitutto il tipo di diabete, la durata di malattia, il compenso glicemico e altro.

Esistono decine di calcolatori del rischio cardiovascolare, costruiti con diverse popolazioni, di differenti aree geografiche e la maggior parte di questi includono la

presenza/assenza di diabete come una variabile dicotomica, ma non discriminano tra DMT1 e DMT2 (Tabella II).

Le linee guida ESC (61), per esempio, suggeriscono l'utilizzo delle carte del rischio SCORE per le persone appartenenti alla popolazione generale e lo score di rischio ADVANCE per i pazienti affetti da DMT2. Un altro noto calcolatore di rischio per il DMT2 è l'UKPDS risk score engine, mentre il calcolo del rischio nel diabete tipo 1 è possibile applicando lo score proposto dallo Steno Hospital. Per i pazienti diabetici, le linee guida NICE del Regno Unito suggeriscono l'utilizzo del Q-RISK calculator (63,64) che considera il diabete come una variabile dicotomica, ma ha però il pregio di poter discriminare tra DMT1 e DMT2.

I calcolatori di rischio possono aiutare non solo il clinico a comprendere in maniera più oggettiva il rischio del paziente e aiutarlo nella decisione se intraprendere o meno un trattamento, ma anche facilita la comunicazione con il paziente (comunicare un rischio assoluto a breve o a lungo termine potrebbe essere più efficace che comunicare un rischio relativo, in determinati contesti) (61).

I calcolatori di rischio non sono tutti uguali, in quanto possono stimare diversi outcomes, considerare diverse variabili e, come già accennato, essere stati derivati in diverse popolazioni. Inoltre, alcuni calcolatori sono stati costruiti in uno spazio temporale ormai lontano dalla realtà attuale, come per esempio l'UKPDS risk engine, che si è avvalso della popolazione dello studio UKPDS, iniziato negli anni '70 del 1900. Quindi ci sono molte ragioni per cui un calcolatore di rischio può dare un risultato differente se applicato a popolazioni diverse, in tempi diversi (65).

Uno studio del 2013 di Allan et al. ha valutato il livello di concordanza tra i rischi assoluti stimati da 24 differenti calcolatori applicati ad una ipotetica popolazione di 128 pazienti. Sulla base di 3 categorie fisse di rischio assoluto (inferiore al 10%, compreso tra il 10% e il 20% e superiore al 20%) i risultati di ogni calcolatore per i 128 pazienti sono stati confrontati in coppia con quelli di ogni altro calcolatore. Il livello di concordanza nella classificazione tra i calcolatori è stato valutato sia nei

Tabella II Principali caratteristiche di alcuni calcolatori di rischio cardiovascolare (65).

Table 1. Characteristics of Included Risk Calculators

Code	Risk Calculator	Composite Outcome	Time Frame	Numbers/Ranges	Include Diabetes Mellitus	Design	Country	Cohort Data Used	Risk Categorization
A	Edinburgh (BNF)	CVD	10	Numbers	No	Web	UK	BNF	<10%, 10% to <20%, ≥20%
B	Edinburgh (Framingham CVD)	CVD	10 (can choose)	Numbers	Yes	Web	UK	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
C	Edinburgh (ASSIGN)	CVD	10	Numbers	Yes	Web	UK	ASSIGN	<10%, 10% to <20%, ≥20%
D	Primary CVD Risk Calculator	CVD	10	Numbers	Yes	Web	UK	Framingham	Not available†
E	Reynolds Risk Score	CVD	10	Numbers	No	Web	US	Reynolds	Not available†
F	JBS Assessor	CVD	10	Numbers	No	Download	UK	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
G	JBS Risk Charts Assessment	CVD	10	Ranges	No	Chart	UK	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
H	Framingham Heart Study (CVD)	CVD	10	Numbers	Yes	Web	US	Framingham	Not available†
I	Q-RISK2-2011	CVD	10	Numbers	Yes	Web	UK	GP data in UK	<20% low risk, ≥20% high risk
J	American Heart Association CVD Risk	CVD	10	Mixed	Yes	Paper	US	Framingham	<20%, ≥20%
K, L*	Total CVD Risk*	CVD	10	Mixed	Yes	Paper	Canada	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
M	CVD Risk Check	CVD	10	Mixed	Yes	Web	Canada	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
N	Progetto CUORE	CVD	10	Numbers	Yes	Web	Italy	Longitudinal Italian studies	5% increments up to ≥20%
O	SCORE	CVD Mortality	10	Numbers	No	Web	Europe	Data from 12 European cohorts	<5%, ≥5%
P	Australian Absolute CVD Risk	CVD	5	Mixed	Yes	Web	Australia	National Vascular Disease Prevention Alliance	<10%, 10% to <15%, ≥15%
Q	New Zealand CVD Risk Charts	CVD	5	Ranges	Yes	Chart	New Zealand	Framingham	<10%, 10% to <15%, 15% to <20%, ≥20%
R	Australian CVD Risk Charts	CVD	5	Ranges	Yes	Chart	Australia	National Vascular Disease Prevention Alliance	<10%, 10% to <15%, ≥15%
S	New Zealand Know Your Numbers	CVD	5	Numbers	Yes	Web	New Zealand	Framingham	<10%, 10% to <15%, 15% to <20%, ≥20%
T	UKPDS Risk Engine	CHD	10	Numbers	Yes	Download	UK	UKPDS	<15%, ≥15% to <20%, ≥20% to <30%, ≥30%
U	Edinburgh (Framingham CHD)	CHD	10	Numbers	Yes	Web	UK	Framingham	<15%, 15% to <30%, ≥30%
V	Framingham Heart Study (CHD)	CHD	10	Mixed	Yes	Paper	US	Framingham	Not available†
W	PROCAM (Health Check)	CHD	10	Numbers	Yes	Web	Germany	German data	<10%, 10% to 20%, ≥20%
X	iPhone STAT ATP III Lipid Management	CHD	10	Numbers	No	iPhone	US	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%
Y	National Cholesterol Education Program	CHD (MI)	10	Numbers (2 ranges)	No	Web	US	Framingham	<10%, 10% to <20%, ≥20%

ATP III indicates Adult Treatment Panel III; BNF, British National Formulary; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; GP, general practitioner; JBS, Joint British Societies; MI, myocardial infarction; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UK, United Kingdom; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study; and US, Unites States.

soggetti non diabetici sia nei soggetti diabetici (9 calcolatori potevano essere utilizzati nei soggetti diabetici).

Il livello medio di concordanza nella classificazione dei 128 pazienti tra i diversi calcolatori è stato del 64% per i soggetti non diabetici e del 73% per i soggetti diabetici; questo perché i soggetti diabetici sono in media più frequentemente appartenenti alla categoria di rischio elevato. Il 39 % dei pazienti sono stati assegnati da calcolatori diversi a tutte e 3 le categorie di rischio. Questi risultati fanno capire come il livello di non concordanza può essere molto elevato tra diversi calcolatori e ogni centro dovrebbe possibilmente applicare un calcolatore derivato da una popolazione il più possibile simile alla propria.

A prova di ciò, riporto l'esempio dell'UKPDS risk engine e dei modelli di predizione del rischio derivati dagli studi Framingham, applicati ad una popolazione di pazienti con DMT1; questi calcolatori non hanno mostrato una buona performance nell'individuare i pazienti ad alto rischio nella coorte di pazienti DMT1 dello studio Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) (66). Entrambi sottostimavano la probabilità di eventi cardiovascolari nella popolazione diabetica tipo 1. In particolare, si è osservata una ridotta calibrazione ($P < 0.00001$) per entrambi i modelli al test di Hosmer e Lemeshow, nonostante una moderata capacità di discriminazione. Il difetto di calibrazione è stato osservato soprattutto nei decili di rischio più elevato (66).

L'UKPDS risk engine è stato derivato da una popolazione di pazienti con DMT2 all'esordio di malattia, con una fisiopatologia e fattori di rischio che agiscono diversamente dal DMT1 e un'età media più elevata. Le equazioni di Framingham sono state derivate dalla popolazione generale, con un'età media sempre elevata; applicate ad una popolazione di pazienti con DMT1 con un'età media spesso inferiore, in prevenzione primaria finisce per sottostimare il rischio perché l'età e le sue interazioni con gli altri fattori di rischio sono calibrate diversamente nell'equazione con un "peso specifico" inferiore. È quindi fondamentale utilizzare per ogni specifico sottogruppo di popolazione un calcolatore appropriato.

1.3.3. Calcolatori del rischio per i pazienti con diabete mellito di tipo 1

I calcolatori di rischio derivati e validati specificatamente in popolazioni con DMT1 sono pochissimi. Quando preso in considerazione, il DMT1 viene solitamente

inserito come una modalità della variabile “diabete”, senza considerare gli specifici fattori di rischio del diabete tipo 1, il loro specifico peso e le loro interazioni con gli altri fattori di rischio convenzionali, come avviene per il calcolatore Q-RISK (30). E' noto che i fattori di rischio tradizionali agiscono diversamente tra i pazienti con DMT1 e i pazienti con DMT2: nel diabete tipo 1 vi è una maggiore durata di malattia, un'età di esordio più precoce e un effetto più importante e radicato dell'iperglicemia (2,9,67). Inoltre, le interazioni tra i diversi fattori di rischio nel DMT1 e la relazione tra i fattori di rischio e gli eventi cardiovascolari non sono ancora chiaramente definiti (32).

I calcolatori del rischio validati per i pazienti con DMT2 o per la popolazione generale sottostimano il rischio nei soggetti con DMT1. I calcolatori di rischio per il diabete di tipo 1 più conosciuti sono lo Steno T1 risk engine e il Q-risk 3 sebbene siano disponibili anche altri modelli sviluppati, come lo Swedish T1 risk score (68) e un modello più recente derivato da una coorte scozzese (34).

1.3.4 Steno T1 Risk engine

Lo Steno Type 1 risk engine è uno dei calcolatori del rischio più utilizzato per i pazienti con DMT1 e stima il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali a 5 e a 10 anni.

È stato sviluppato su una coorte di 4306 pazienti con diabete di tipo 1 seguiti in un follow-up mediano di 6.8 anni presso lo Steno Diabetes Center in Gentofte, Danimarca, dal Gennaio 2001 al Settembre 2013 (33).

Sono stati inizialmente identificati i fattori di rischio maggiormente associati agli outcomes attraverso algoritmi di machine learning quali random forest analysis e survival tree analysis. Successivamente le variabili più significative sono state inserite in un modello di regressione di Poisson, da cui è stata poi derivata l'equazione per la stima del rischio.

Il calcolatore stima il rischio di eventi CV fatali e non fatali secondo le definizioni dell'International Classification of Disease (ICD); si tratta quindi di eventi associati ad ictus ischemico, scompenso cardiaco, arteriopatia periferica e cardiopatia ischemica.

Il modello include le seguenti variabili: età, sesso, durata del diabete, pressione arteriosa sistolica, LDL-c, emoglobina glicata, albuminuria, velocità di filtrazione glomerulare.

In una fase successiva, il modello è stato poi validato su una popolazione di 2118 pazienti con T1DM, senza un precedente evento cardiovascolare, provenienti dal registro Funen Diabetes Database in Danimarca. La coorte è stata seguita per un tempo di follow-up mediano di 6.6 anni. La validazione del modello è stata effettuata solo per la stima del rischio a 5 anni, a causa della piccola quota di pazienti con un follow-up di 10 anni.

Il test della capacità di discriminazione del modello per la stima a 5 anni è risultato buono, con un C-statistico di 0.826 (IC95%, 0.807–0.845) nella popolazione di derivazione e una C-statistico 0.803 (IC95%, 0.767–0.839) nella coorte di validazione. Il test di Hosmer e Lemeshow è risultato adeguato con una buona calibrazione ($P>0.05$) in entrambe le coorti. La C-statistica per la stima a 10 anni è stata anch'essa pari a 0.818 (IC95%, 0.802–0.833).

È interessante notare come nel processo di selezione delle variabili significative siano stati esclusi il BMI oltre che il numero di unità di insulina somministrate/die. La survival tree analysis ha evidenziato una ragionevole interazione dell'età con vari altri fattori di rischio, tra cui eGFR, lipidi, albuminuria e durata del diabete.

Nella popolazione dello Steno Diabetes Center l'applicazione dello Swedish T1D risk score, dell'UKPDS, e dell'ASCVD equation ha prodotto delle C-statistico molto inferiori rispetto a quello dello STENO T1 risk engine e una ridotta calibrazione ($P<0.0001$). Secondo gli Autori questi risultati sono attribuibili alla differenza degli outcome tra i diversi calcolatori (33).

In uno studio italiano di 223 pazienti è stato osservato che lo Steno T1 risk engine tenderebbe a sovrastimare il rischio cardiovascolare e quindi il numero di eventi predetti (69).

1.3.5 Steno T1 risk engine e Linee guida ESC

Uno studio recente ha confrontato la classificazione del rischio secondo lo Steno T1 risk engine e la classificazione del rischio secondo i criteri delle linee guida ESC in una popolazione italiana (70).

Gli autori hanno osservato una tendenza alla sovrastima del rischio utilizzando i criteri delle linee guida ESC, soprattutto nei pazienti giovani e ad alto rischio: il 99% dei pazienti classificati dalle Linee guida ESC come rischio molto elevato di età inferiore ai 35 anni e il 59% dei pazienti ad elevato rischio con età maggiore di 35 anni sono stati riclassificati nella categoria di rischio moderato dallo Steno T1 risk engine.

Lo stesso gruppo di studio ha successivamente dimostrato una migliore capacità predittiva e discriminativa degli eventi cardiovascolari dello Steno T1 risk engine rispetto alle linee guida ESC. Le linee guida hanno mostrato una buona performance solo nella categoria ad elevato rischio con un'alta sensibilità ma una bassa specificità (71). Lo Steno T1 risk engine ha permesso di differenziare meglio le 3 classi di rischio anche nel tempo, come si può osservare dalle curve di sopravvivenza riportate: le 3 curve di sopravvivenza, una per ogni classi di rischio, tendono a sovrapporsi se si utilizzano le linee guida ESC, in particolare la curva della classe di rischio elevato si sovrappone a quella del rischio molto elevato; invece le 3 curve sono ben differenziate nel tempo se si utilizza lo Steno T1 risk engine per classificare il rischio dei pazienti (Fig.3)

Figura 3. Curve di sopravvivenza in base alla classificazione del rischio proposta dall'ESC e applicando lo Steno T1 risk engine (71).

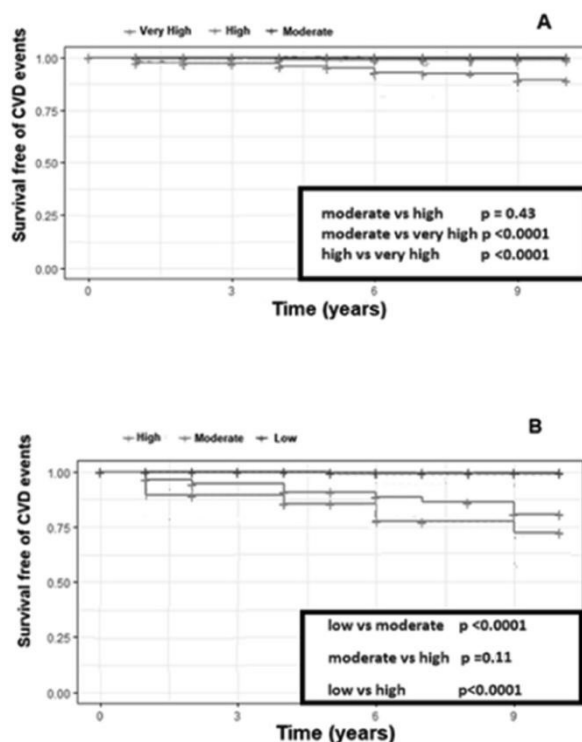


Fig. 2. Survival curve free of CV events using 2019 ESC classification (A) and the STIRE algorithm (B).

1.3.5 Q-RISK

Il modello di predizione del rischio Q-Risk stima il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari ed è stato derivato e validato nel Regno Unito, elaborando dati provenienti dai registri dei medici di Medicina Generale e quindi su un'ampia coorte di pazienti.

Il 75 % dei pazienti sono stati inclusi nella coorte di derivazione, la restante percentuale nella coorte di validazione (63). Il Q-Risk è stato sviluppato per la prima volta nel 2007 ed è stato aggiornato e migliorato negli anni successivi, con l'aggiunta di nuove variabili che potessero perfezionare la predizione del rischio e che rendessero il calcolatore applicabile ad una popolazione sempre più ampia.

Le variabili della versione più aggiornata del Q-Risk 3 sono riportate nella figura 4.

Sono incluse condizione cliniche come l'artrite reumatoide, la disfunzione erettile e anche la terapia con steroidi o antipsicotici e altre. Tuttavia, in un recente studio il Q-Risk sottostimava il rischio in una popolazione con DMT1 in Scozia (34).

Figura 4. Variabili incluse nel Q-Risk (63).

Box 1: Variables used in QRISK algorithms

Existing variables from QRISK2-2017

Age at study entry (baseline)
Ethnic origin (nine categories)
Deprivation (as measured by the Townsend score, where higher values indicate higher levels of material deprivation)
Systolic blood pressure
Body mass index
Total cholesterol: high density lipoprotein cholesterol ratio
Smoking status (non-smoker, former smoker, light smoker (1-9/day), moderate smoker (10-19/day), or heavy smoker (≥20/day))
Family history of coronary heart disease in a first degree relative aged less than 60 years
Diabetes (type 1, type 2, or no diabetes)
Treated hypertension (diagnosis of hypertension and treatment with at least one antihypertensive drug)
Rheumatoid arthritis (diagnosis of rheumatoid arthritis, Felty's syndrome, Caplan's syndrome, adult onset Still's disease, or inflammatory polyarthropathy not otherwise specified)
Atrial fibrillation (including atrial fibrillation, atrial flutter, and paroxysmal atrial fibrillation)
Chronic kidney disease (stage 4 or 5) and major chronic renal disease (including nephrotic syndrome, chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis, renal dialysis, and renal transplant)

New or amended risk factors considered

Expanded definition of chronic kidney disease (to include general practitioner recorded diagnosis of chronic kidney disease stage 3 in addition to stages 4 and 5 as well as major chronic renal disease)
Measure of systolic blood pressure variability (standard deviation of repeated measures)
Diagnosis of migraine (including classic migraine, atypical migraine, abdominal migraine, cluster headaches, basilar migraine, hemiplegic migraine, and migraine with or without aura)
Corticosteroid use (*British National Formulary* (BNF) chapter 6.3.2 including oral or parenteral prednisolone, betamethasone, cortisone, depo-medrone, dexamethasone, deflazacort, ef cortisol, hydrocortisone, methylprednisolone, or triamcinolone)
Systemic lupus erythematosus (including diagnosis of SLE, disseminated lupus erythematosus, or Libman-Sacks disease)
Second generation "atypical" antipsychotic use (including amisulpride, aripiprazole, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, sertindole, or zotepine)
Diagnosis of severe mental illness (including psychosis, schizophrenia, or bipolar affective disease)
Diagnosis of HIV or AIDS
Diagnosis of erectile dysfunction or treatment for erectile dysfunction (BNF chapter 7.4.5 including alprostadil, phosphodiesterase type 5 inhibitors, papaverine, or phentolamine)

1.3.6 Modello scozzese e la ricalibrazione dei calcolatori

Uno studio recente di McGurnahan et al. (34) ha sviluppato un nuovo modello di predizione del rischio cardiovascolare per i soggetti con DMT1, con l'obiettivo di renderlo il più possibile generalizzabile anche ad altre popolazioni. Un calcolatore del rischio, infatti può essere anche ricalibrato come è stato fatto per le equazioni di Framingham in diverse popolazioni di etnie diverse (72).

Il modello è stato costruito attraverso un'equazione di regressione di Poisson su 27527 pazienti con DMT1, pari al 99% della popolazione scozzese con una diagnosi confermata di diabete dal 2004 al 2019, con un follow-up totale di 199,552 persone-anno. Il tasso di incidenza standardizzato per età è stato di 4070 e 3429 rispettivamente uomini e donne per 100.000 persone-anno (che divise per 100 corrisponderebbero a 40,70 per 1000 persone-anno e 34 per 1000 persone-anno). Sono stati osservati 2790 eventi cardiovascolari 51% correlati a coronaropatia, 11% cerebrovascolari, 38 % correlati ad arteriopatia periferica.

Il modello finale comprende un numero di variabili superiore a quello dello Steno T1 risk engine e alcune differenze: è presente il rapporto tra Col-totale/HDL invece che il Col-LDL ed è presente la retinopatia oltre che l'albuminuria. Le variabili considerate sono riportate nella figura 5.

Il modello sviluppato dalla coorte scozzese è stato poi validato sui dati di una coorte svedese, provenienti dal Registro Nazionale Svedese. Nella coorte svedese il modello scozzese sottostimava il rischio.

L'equazione è stata quindi ricalibrata attraverso un fattore moltiplicativo pari a 0.06 che corrisponde al 6% di eccesso di rischio cardiovascolare presente nella popolazione svedese rispetto a quella scozzese ottenendo un modello applicabile anche alla popolazione svedese (34).

La presente tesi indaga gli eventi cardiovascolari a lungo termine in una coorte di pazienti con DMT1 e la predizione del rischio cardiovascolare mediante l'applicazione di un calcolatore a lungo termine, confrontando inoltre le differenze tra i sessi.

Figura 5. Variabili considerate nel modello di rischio cardiovascolare scozzese (34).

Table 4 Predictor variables and coefficients for risk prediction of CVD in type 1 diabetes

Predictor	Coefficient
(Intercept)	-4.03403744
Current age (years)	0.32483759
Current age ² (years ²)	-0.00389356
Current age ³ (years ³)	1.993×10^{-5}
Sex male	0.00000000
Sex female	-0.91153788
Diabetes duration (years)	0.0201993
Deprivation quintile 1 (most deprived)	0.00000000
Deprivation quintile 2	-0.11366821
Deprivation quintile 3	-0.28641292
Deprivation quintile 4	-0.38497544
Deprivation quintile 5 (least deprived)	-0.55777639
HbA _{1c} (mmol/mol)	0.01071311
Mean HbA _{1c} (last 3 years) (mmol/mol)	0.02712284
log BMI (kg/m ²)	-1.9247447
Height (m)	-2.84393889
Weight (kg)	0.00802065
Systolic BP (mmHg)	0.0041725
log total cholesterol:HDL-cholesterol ratio (mmol/l)	0.49545924
log eGFR (ml min ⁻¹ 1.73 m ⁻²)	-0.34828245
Albuminuric grade normal	0.00000000
Albuminuric grade micro	0.34128044
Albuminuric grade macro	0.91835596
Retinopathy none	0.00000000
Retinopathy non-referable	0.09832872
Retinopathy referable or eye clinic	0.40705123
Never smoked	0.00000000
Tobacco smoking	0.34002647
Treated for hypertension	0.30504081
Treated for dyslipidaemia	0.14012891
Ever atrial fibrillation	0.61882651
Interaction: Sex × log total cholesterol:HDL-cholesterol ratio	0.39282042
Interaction: Age × weight	0.00023665
Interaction: Sex × HbA _{1c}	0.00355224

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1. Obiettivo primario

L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare l'incidenza degli eventi cardiovascolari e il ruolo predittivo dello score di rischio cardiovascolare calcolato utilizzando lo Steno T1D Risk Engine, in una coorte di pazienti diabetici di tipo 1 seguiti per un follow-up medio di 3,7 anni presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova.

2.2. Obiettivi secondari

Come obiettivi secondari, lo studio si propone di studiare l'associazione tra gli eventi cardiovascolari ed eventuali caratteristiche predittive e le differenze tra i sessi.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Popolazione in studio

Sono stati arruolati in uno studio retrospettivo longitudinale pazienti periodicamente seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera - Università di Padova, con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 secondo la definizione dell'*American Diabetes Association* ADA (73) condivisa dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete-2018. Tutti i pazienti hanno partecipato ad uno studio basale in cui venivano raccolte le principali caratteristiche demografiche, antropometriche, anamnestiche e cliniche, con particolare riguardo ai fattori di rischio della malattia cardiovascolare. Tale studio è stato concluso nel 2019. In questa tesi sono presentati i dati relativi allo studio di follow-up di questa coorte, a cui hanno partecipato tutti i soggetti che hanno effettuato regolari visite di controllo presso il Servizio di Diabetologia nel periodo da giugno 2018 a maggio 2023.

I criteri di inclusione dello studio basale sono stati:

- Età ≥ 18 anni
- Diagnosi di DMT1
- Presenza di tutti i dati necessari al calcolo del rischio mediante l'algoritmo *Steno T1 Risk Engine*
- Anamnesi negativa per pregressi eventi cardiovascolari

Criteri di esclusione sono stati:

- Età < 18 anni
- Gravidanza
- Diagnosi di DMT2
- Diagnosi di DM secondario
- Precedenti eventi cardiovascolari (ictus, IMA, amputazioni)
- Test diagnostici per ischemia silente
- Precedenti procedure di rivascolarizzazione
- Precedente diagnosi di scompenso cardiaco

3.2. Comitato etico

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.1. Raccolta dati

Come già specificato, la presente tesi rappresenta lo studio di follow-up di una più ampia coorte di pazienti esaminata in un precedente studio osservazionale trasversale.

Lo studio basale si proponeva di valutare in una popolazione di 439 soggetti con DMT1 la prevalenza della patologia cardiovascolare pregressa e attuale e di analizzare le caratteristiche cliniche e biumorali associate alla malattia cardiovascolare (CVD).

Della coorte iniziale di 439 soggetti, nel presente studio sono stati arruolati 329 pazienti con DMT1 in prevenzione primaria; in tutti i soggetti è stata valutata l'incidenza degli eventi cardiovascolari in un periodo di follow up medio di 3,7 anni ed è stato indagato il ruolo predittivo del rischio cardiovascolare determinato al basale con lo Steno T1 risk engine.

Gli eventi sono stati definiti secondo la 9^a edizione dell'International Classification Codes ovvero come un outcome composito che include eventi fatali e non fatali associati a cardiopatia ischemica, ictus ischemico, scompenso cardiaco e arteriopatia periferica. Questa definizione degli outcomes coincide con quella utilizzata nello studio di derivazione dello Steno T1 Risk Engine (1).

L'acquisizione delle informazioni necessarie allo studio è stata realizzata ricavando i dati presenti nella cartella clinica informatizzata dei pazienti.

3.3.1. Informazioni di carattere generale e principali parametri antropometrici e biumorali raccolti al basale

Di ogni paziente al basale erano disponibili i seguenti dati: sesso (M o F), età anagrafica (anni), età all'esordio di diabete (anni), durata di diabete (anni), pressione arteriosa sistolica (PAS, mmHg), pressione arteriosa diastolica (PAD, mmHg), frequenza cardiaca (FC, bpm), peso corporeo (kg), altezza (m), BMI (indice di massa corporea, kg/m^2), circonferenza addominale (cm).

Inoltre, erano disponibili i seguenti dati biumorali:

- colesterolo totale; frazione HDL del colesterolo; trigliceridi; frazione LDL del colesterolo, calcolata con la formula di Friedewald;
- emoglobina glicata (HbA1c) al basale e media dei precedenti 3 anni, espressa in % e mmol/mol;

- valore di eGFR calcolato secondo CKD-EPI;
- microalbuminuria (ACR) (mg/g di creatinina).

3.3.3 Valutazione del rischio cardiovascolare al basale

Il rischio cardiovascolare è stato stimato allo studio basale in tutti i soggetti della coorte mediante il calcolatore Steno T1 risk engine, sia a 5 che a 10 anni ed estrapolato al periodo di follow-up (3,7 anni). Riportiamo di seguito le variabili comprese nell'equazione del calcolatore: età, sesso, durata del diabete, pressione arteriosa sistolica, colesterolo LDL, emoglobina A_{1c}, albuminuria, eGFR, fumo, ed esercizio fisico.

Il numero di eventi attesi è stato valutato in base al rischio medio degli eventi a 3,7 anni e al numero di pazienti

Erano disponibili, inoltre, i dati riguardante le terapie dei pazienti al basale, in particolare relativamente all'utilizzo di: beta bloccanti, ACE inibitori o sartani, diuretici, calcio antagonisti, statine, fibrati e aspirina.

3.3.4. Valutazione delle complicanze microangiopatiche e dell'aterosclerosi al basale

La nefropatia diabetica è stata valutata mediante gli indici di funzionalità renale: creatinina sierica ($\mu\text{mol/L}$ e mg/dL); eGFR calcolato con formula CKD-EPI (mL/min/1,73m^2); albuminuria, espressa come ACR (mg/g di creatinina). L'ACR è stata classificata come normoalbuminuria se $< 30 \text{ mg/g}$ creatinina, microalbuminuria se valori compresi tra $30\text{-}299 \text{ mg/g}$ creatinina e macroalbuminuria se valori $\geq 300 \text{ mg/g}$ creatinina.

Per la retinopatia diabetica e la maculopatia diabetica è stato utilizzato il referto dell'esame del fondo oculare.

La valutazione della neuropatia diabetica autonoma (DAN), in particolare di neuropatia cardiovascolare autonoma (CAN) è stata indagata utilizzando i 5 test non invasivi proposti da Ewing, ovvero: risposta alla manovra di Valsalva; variabilità della frequenza cardiaca al *deep breathing*; risposta della frequenza cardiaca all'ortostatismo (*lying to standing test*); risposta della pressione arteriosa sistolica all'ortostatismo; risposta della pressione arteriosa diastolica all'*handgrip*

sostenuto; la diagnosi di CAN veniva confermata se almeno 2 test cardiovascolari risultavano patologici.

La neuropatia diabetica periferica (DPN) è stata valutata tramite il *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) che prevede un questionario di 15 domande sulla sensazione personale di piedi e gambe (per esempio la sensazione di piedi addormentati, di bruciore, di crampi) e un esame obiettivo su 5 differenti aree di valutazione (tra cui i riflessi achillei, la presenza di ulcerazioni, la percezione vibratoria, alterazioni della cute e del piede).

Benché i pazienti fossero in prevenzione primaria e quindi esenti da eventi cardiovascolari, abbiamo comunque voluto indagare la presenza di aterosclerosi subclinica. Per lo studio dell'aterosclerosi subclinica sono stati utilizzati i dati relativi alla valutazione ecocolor-doppler dei tronchi sovraortici, che permette di indagare la morfologia dei vasi (calibro e decorso), lo spessore dello strato medio-intimale della parete carotidea (IMT, *Intima Media Thickness*) e di riconoscere eventuali lesioni aterosclerotiche (placche), la loro composizione, il grado di stenosi.

Tutte le valutazioni demografiche, cliniche, bioumorali sono state eseguite nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio basale e la raccolta delle complicanze croniche entro i 12 mesi precedenti.

3.3.5 Parametri e caratteristiche della popolazione raccolti al follow-up

Sono stati ricercate informazioni riguardo:

- gli eventi cardiovascolari: infarto del miocardio, ictus ischemico o TIA, rivascolarizzazione coronarica o periferica, scompenso cardiaco;
- numero e cause delle ospedalizzazioni (ricoveri e accessi in PS);
- valore di eGFR calcolato con formula CKD-EPI
- ACR (mg/g di creatinina).

Infine, di ogni paziente arruolato, è stato calcolato il periodo di durata del follow-up libero o meno da eventi cardiovascolari espresso in anni.

Dal numero degli eventi osservati è stato poi calcolato il tasso di incidenza e il numero di eventi attesi secondo il calcolatore Steno T1 risk engine è stato confrontato con il numero di eventi osservati.

Le caratteristiche antropometriche, cliniche e biumorali dei soggetti con eventi sono state poi confrontate con quelle dei soggetti senza eventi per identificare le differenze più importanti ed eventuali fattori predittivi.

È stato eseguito anche un confronto tra i sessi.

3.4. Analisi statistica

Le variabili di tipo quantitativo sono espresse come media (M) e deviazione standard (DS) o errore standard (ES), quando indicato.

Le variabili di tipo categorico sono espresse come frequenze e percentuali.

Per il confronto tra medie nei due gruppi è stato applicato il test t di Student per campioni indipendenti per le variabili continue e normali e il test chi-quadrato per le variabili categoriche. Le variabili non normali sono state trasformate in logaritmo per applicare il test t di Student.

Per l'analisi di correlazione tra variabili è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson.

Per stimare l'associazione tra il rischio stimato e gli eventi cardiovascolari è stata utilizzata una regressione logistica univariata. Il modello è stato calibrato con il test di Hosmer e Lemenshow.

Per analizzare la differenza tra la frequenza degli eventi attesi e la frequenza degli eventi osservati è stato applicato il test del Chi quadrato.

Per valutare l'associazione tra gli eventi ed eventuali fattori di rischio predittivi è stata utilizzata una regressione logistica multivariata.

Per valutare l'associazione tra rischio stimato e le complicanze microangiopatiche e/o l'aterosclerosi subclinica è stata utilizzata una regressione logistica univariata.

Per tutte le analisi la significatività è stata definita da un valore $p < 0,05$ bilaterale.

Le analisi sono state effettuate con SPSS versione 29.0.1.0.

4. Risultati

4.1. Descrizione delle caratteristiche della popolazione di studio al basale

La popolazione esaminata è costituita da 329 pazienti di cui 190 uomini (58%) e 139 donne (42%). I valori medi e le deviazioni standard dei principali parametri antropometrici, clinici e bioumorali raccolti al basale sono riportati nella tabella IV a pagina seguente.

L'età media dell'intero campione è di 50 anni con un minimo di 20 e un massimo di 86 anni. La durata media del diabete è di $22.7 \pm 13,9$ anni con un minimo di 1 anno e un massimo di 65 anni. Il valore medio del BMI, della pressione arteriosa sistolica e del colesterolo LDL sono rispettivamente 25 kg/m^2 , 136 mmHg e 96,6 mg/dl.

Il valore medio dell'emoglobina glicata media degli ultimi tre anni è di 7,8% (o di 62,48 mmol/mol).

4.1.2 Prevalenza delle complicanze microangiopatiche nella popolazione al basale

Le frequenze e le percentuali delle microangiopatia sono riportate nella tabella III. Il 53,8% della popolazione presenta una complicanza microangiopatica all'entrata nello studio. La retinopatia diabetica (sia background che proliferante) è la complicanza più frequente, presente nel 36% dei soggetti, seguita dalla neuropatia periferica (15,8%). La microalbuminuria e la macroalbuminuria sono presenti rispettivamente nel 10,6% e nel 2,1% dei soggetti. La neuropatia autonoma è presente nel 12,8% della popolazione.

Tabella III. Frequenze e percentuali delle microangiopatie al basale.

Complicanza	Frequenze	Percentuali
Microangiopatia (sì / no)	152/177	46,2/53,8
Albuminuria (normo / micro / macro)	287/35/7	87,2/10,6/2,1
RD (RDP e RDNP / assente)	119/210	36,2/63,8

MD (si / no)	28/301	8,5/91,5
Neuropatia autonoma (si / no)	69/260	21/79
Neuropatia periferica (si / no)	52/277	15,8/84,2

RD: retinopatia diabetica; RDP: retinopatia diabetica proliferante; RDNP: retinopatia diabetica non proliferante; MD: maculopatia diabetica.

Tabella IV. Parametri antropometrici, biumorali e clinici al basale.

Parametro	Media \pm SD	Minimo	Massimo
Età (anni)	50,2 \pm 15,2	20	86
Età all'esordio (anni)	27,5 \pm 16,1	1	71
Durata di malattia (anni)	22,8 \pm 13,9	0	65
Peso (kg)	75,4 \pm 14,6	41,5	133
Altezza (m)	1,71 \pm 0,09	1,46	2
BMI (kg/m ²)	25,5 \pm 4,2	16,2	52
WC (cm)	89,7 \pm 11,4	66	130
PAS (mmHg)	136,4 \pm 18,5	90	200
PAD (mmHg)	77,9 \pm 9,2	50	110
FC (bpm)	78,7 \pm 12,5	54	118
Colesterolo Tot (mg/dl)	176,0 \pm 30,9	93	315
Col-HDL (mg/dl)	61,4 \pm 14,8	31	113
Trigliceridi (mg/dl)	90,1 \pm 58,8	26	706
Col-LDL (mg/dl)	96,6 \pm 25,9	34,8	184,6
HbA1c (%)	7,9 \pm 1,3	4,6	14,8
HbA1c (% medio ultimi 3 anni)	7,9 \pm 1,2	4,7	13,2
HbA1c (mM/M)	62,6 \pm 14,1	26,8	138,3
HbA1c (mM/M valore medio ultimi 3 anni)	62,5 \pm 12,9	27,3	121,5
Albuminuria (mg/g/creat)	30,5 \pm 120,7	0,2	1734,4
Creatinina (mg/dl)	0,82 \pm 0,21	0,4	2,7
eGFR (mL/min/1.73m ²)	97,3 \pm 18,2	16,9	139,5

WC= circonferenza vita, FC=frequenza cardiaca, PAS pressione arteriosa sistolica, PAD pressione arteriosa diastolica.

Tabella V. Terapie farmacologiche frequenze e percentuali.

Terapia	Frequenze	Percentuali
ASA (sì / no)	51/278	15,5/84,5
Statina/Ezetimibe (sì / no)	147/182	44,7/55,3
Fibrati (sì / no)	2/327	0,6/99,4
ACEi/ARBS (sì / no)	113/216	34,3/65,7
Beta bloccanti (sì / no)	31/298	9,4/90,6
Diuretici (sì /no)	50/279	15,2/84,8
Calcio antagonisti (sì/no)	34/295	10,4/89,7

4.1.3. Aterosclerosi subclinica carotidea

La prevalenza di aterosclerosi subclinica al basale, considerando un livello di placca carotidea superiore al 20 %, è del 29,9 % (75 soggetti) della popolazione in cui erano disponibili i dati dell'ecocolordoppler dei vasi carotidei (251 pazienti).

4.2. Follow up: eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni e parametri biomorali

4.2.1 Parametri biomorali al follow-up

La tabella VI riassume i risultati relativi al dosaggio della micralbuminuria e all'eGFR, parametri valutati anche al follow-up.

Tabella VI. Parametri biomorali eGFR e albuminuria.

Parametro	Media ± DS	Minimo	Massimo
Albuminuria (mg/g/creat)	48,0±250,0	0,01	3397
eGFR (mL/min/1.73m ²)	94,6±19,1	7,8	142,7

4.2.2. Eventi cardiovascolari

Nel corso di un follow-up medio di $3,7 \pm 1,14$ anni, 10 soggetti su 329, pari al 3 % della popolazione, hanno sviluppato un primo evento cardiovascolare secondo le definizioni riportate sopra.

L'incidenza è stata espressa come eventi per persone-anno: 8,0 (IC95%, 4,4-14,9) eventi per 1000 persone-anno.

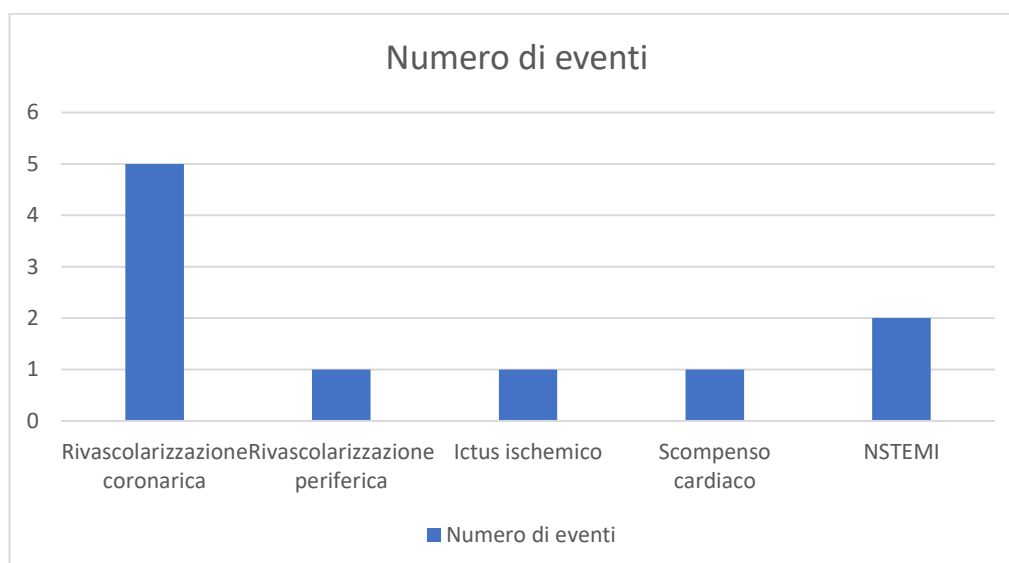
I 10 eventi cardiovascolari comprendono: 5 rivascolarizzazioni coronariche, 1 rivascolarizzazione periferica, 1 scompenso cardiaco, 2 NSTEMI e 1 ictus ischemico (fig. 6). Nel dettaglio, tra i 5 soggetti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica 3 sono stati sottoposti a stent medicato, 2 a bypass aortocoronarico; la rivascolarizzazione è stata svolta in un quadro di angina instabile, o di ischemia inducibile, o nel contesto di un intervento chirurgico concomitante per valvulopatia aortica.

I 2 pazienti che hanno sviluppato l'NSTEMI includono 1 uomo di 82 anni, iperteso con una durata di malattia di 34 anni e una donna di 47 anni, ipertesa con una durata di malattia di 39 anni.

Il paziente che ha sviluppato scompenso cardiaco è un uomo di 78 anni con una normale frazione di eiezione ($FE = 57\%$) e un'insufficienza renale cronica moderata con un eGFR di 57 ml/min.

Il soggetto con rivascolarizzazione periferica è un uomo di 52 anni con scarso controllo glicemico (HbA1c media degli ultimi 3 anni all'inizio del follow-up pari a 12,9 %) che è stato sottoposto a PTCA + stent dell'arteria femorale in un quadro di ischemia critica degli arti inferiori.

Il paziente che ha sviluppato un ictus ischemico è un uomo di 82 anni con emoglobina glicata media degli ultimi 3 anni all'inizio del follow-up pari a 9,1 % e una durata di malattia di 46 anni.

Figura 6. Eventi cardiovascolari registrati durante il follow-up.

4.2.3 Valutazione del rischio cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare è stato stimato attraverso lo Steno T1 risk engine a 3,7, a 5 e a 10 anni; i valori medi con gli errori standard sono riportati nella tabella VII. È stato valutato il rischio a 3,7 anni cioè il rischio al tempo medio di follow-up della popolazione in esame in quanto utile per stimare il numero di eventi cardiovascolari attesi.

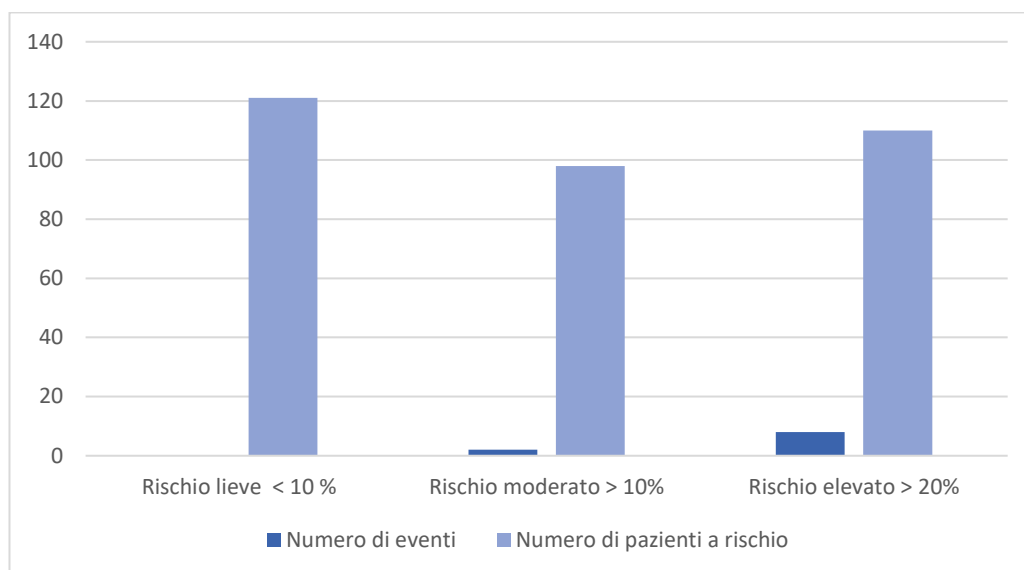
Tabella VII. Rischio cardiovascolare a 3,7, a 5 e a 10 anni.

	Minimo	Massimo	Media ± ES
STENO a 5 aa (%)	0,7	71,5	10,5 ± 0,5
STENO a 10 aa (%)	1,4	91,9	18,7 ± 0,9
STENO a 3.7 aa (%)	0,5	60,5	8,0 ± 0,4

Secondo le classi di rischio proposte dagli autori dello Steno T1 risk engine (elevato > 20 %, moderato tra il 10 e il 20 % e lieve < al 10%) il 33,4 % dei soggetti della nostra popolazione aveva un rischio elevato (superiore al 20% a 10 anni) di eventi fatali e non fatali. Il 29,8 % aveva un rischio moderato (compreso tra il 10 e il 20 %). Solo il 36,8% dei pazienti era a rischio lieve.

L'80 % degli eventi si sono verificati nella classe ad alto rischio (fig. 7) e il 20 % nella classe di rischio moderato.

Figura 7. Numero di pazienti per ogni classe di rischio e distribuzione degli eventi.



4.2.4 Ospedalizzazioni

Nel corso di 3,7 anni di follow-up medio, abbiamo registrato 136 ricoveri complessivi e 242 accessi complessivi al Pronto Soccorso.

Tra i 136 ricoveri complessivi 16 erano dovuti a patologie cardiovascolari, 28 a complicanze del diabete o infezioni, i restanti casi ad altre patologie.

Tra i 242 accessi al Pronto Soccorso, 20 erano dovuti a complicanze acute del diabete con crisi ipoglicemiche o chetoacidosi.

I soggetti che hanno avuto uno o più ricoveri sono stati 76; questi soggetti presentavano un rischio medio a 10 anni pari a $26,48 \pm 18,82$, significativamente più elevato rispetto ai soggetti che non hanno avuto ricoveri ospedalieri ($16,33 \pm 15,29$; $p=0,003$).

4.3 Confronto tra gruppi in base al sesso

La tabella VIII riassume le differenze tra uomini e donne relativamente al rischio cardiovascolare stimato. La tabella IX riporta le differenze per tutti gli altri parametri.

Tabella VIII. Differenze del rischio stimato tra uomini e donne.

Rischio	Uomini (n 190)	Donne (n 139)	p
STENO a 5 anni (%)	9,7±9,3	11,4±12,3	0,187
STENO a 10 anni (%)	17,7±15,1	20,0±18,6	0,237
STENO a 3,7 anni (%)	7,4±7,2	8,7±10,0	0,175

Non ci sono differenze in termini assoluti tra uomo e donna per quanto riguarda il rischio cardiovascolare assoluto stimato sia a 5 che a 10 anni.

Tabella IX. Differenze tra i sessi delle variabili antropometriche, cliniche e bioumorali, valutate al basale.

Variabile	Uomini (n 190)	Donne (n 139)	p
Età (anni)	49,4±14,3	51,6±16,3	0,180
Età al follow-up (anni)	52,6±14,2	54,5±16,23	0,263
Età Esordio (anni)	27,7±14,5	27,2±17,9	0,785
Durata Malattia (anni)	21,4±13,1	24,5±14,8	0,053
Peso (kg)	80,9±12,6	67,7±13,5	<0,001
Altezza (m)	1,7±0,0	1,6±0,0	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,7±4,0	25,0±4,4	0,144
WC (cm)	91,7±10,0	87,0±12,3	<0,001
PAS (mmHg)	136,1±17,5	136,7±19,7	0,755
PAD (mmHg)	78,8±8,9	76,6±9,3	0,03
FC (bpm)	78,5±12,1	78,0 ±13,0	0,778
Colesterolo Totale (mg/dl)	172,6±30,2	180,6±31,2	0,02
Colesterolo HDL (mg/dl)	57,1±13,3	67,25±14,7	<0,001
Trigliceridi (mg/dl)	94,5±67,8	84,0±43,0	0,111

Colesterolo LDL (mg/dl)	96,6±25,6	96,5±26,4	0,976
HbA1c (%)	7,7±1,3	8,0±1,2	0,085
HbA1c (% medio ultimi 3 anni)	7,7±1,1	7,9±1,1	0,126
HbA1c (mM/M valore alla raccolta dati)	61,4±14,3	64,1±13,6	0,085
HbA1c (mM/M valore medio ultimi 3 anni)	61,5±12,8	63,7± 13,0	0,126
Creatinina (umol/l)	63,7±13,0	69,1 ± 23,8	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,8±0,1	0,7±0,2	<0,001

WC= circonferenza vita, PAS=pressione arteriosa sistolica, PAD=pressione arteriosa diastolica

Nella tabella X sono riportati i risultati dei confronti tra i due sessi per quanto riguarda attività fisica, abitudine al fumo, assunzione di alcool, presenza di ipertensione e terapia farmacologica.

Tabella X. Confronto tra i sessi dei parametri relativi allo stile di vita e alle terapie.

		Donne	Uomini	Totale	p
Esercizio regolare (>3.5 ore/settimana)	sì	85	143	101	0,006
	no	54	47	228	
Ipertensione	sì	57	68	125	0,355
	no	82	122	204	
Alcool (1 bicchiere die o più)	sì	10	20	30	0,300
	no	129	170	299	
Fumatore attuale al basale	sì	12	17	29	0,921
	no	127	173	300	
ASA	sì	21	30	51	0,086
	no	118	160	278	
Fibrati	sì	0	2	2	0,511
	no	139	188	327	
Acei/Arbs	si	49	64	113	0,767
	no	90	126	216	

Beta-bloccanti	sì	12	19	31	0,638
	no	126	171	296	
Diuretici	sì	25	25	50	0,228
	no	114	165	279	
Ca-antagonisti	si	14	20	34	0,894
	no	125	170	295	
Statina	sì	63	84	147	0,841
	no	76	106	182	
Totale		139	190	329	

4.3.1. Frequenze di microangiopatia in base al sesso

Nella tabella XI sono inserite le frequenze divise per sesso e per tipo di microangiopatia.

Tabella XI Frequenze di microangiopatie tra i due sessi.

		F	M	Totale	p
Microangiopatia	sì	85	92	177	0,022
	no	54	98	152	
Maculopatia	sì	12	14	28	0,358
	no	125	176	301	
Retinopatia diabetica	si	59	60	119	0,043
	no	80	130	210	
Normoalbuminuria		119	168	287	0,284
Microalbuminruia		15	20	35	
Macroalbuminuria		5	2	7	
Neuropatia Periferica	sì	27	25	52	0,124
	no	112	165	277	
	sì	20	22	42	0,451

Neuropatia Autonomica	no	119	168	287	
Total		139	190	329	

In generale, nella nostra popolazione, le complicanze microangiopatiche sono più frequenti nel sesso femminile. La retinopatia è relativamente più frequente nelle donne. Non c'è differenza per quanto riguarda le frequenze di albuminuria (come variabile categorica), la neuropatia o la maculopatia).

Come precedentemente descritto, in tutti i soggetti i parametri renali sono stati valutati oltre che al basale, anche durante il periodo di follow-up. La tabella XII riassume i dati ottenuti.

Tabella XII. Parametri renali al basale e al follow-up.

Parametro	Uomini	Donne	p
eGFR T0 (ml/min)	100,5 ± 14,2	92,8 ± 21,7	<0,001
eGFR FUP (ml/min) ^a	97,4 ± 15,8	90,8 ± 22,3	<0,001
Albuminuria T0 (mg/g/creat)	25,9 ± 130,7	36,8 ± 130,7	0,039
Albuminuria FUP (mg/g/creat) ^b	35,0 ± 256,7	67,1 ± 280,3	0,083

T0=studio basale; FUP=valutazione eseguita al follow-up

^a l'eGFR era disponibile al follow-up su 8 pazienti con evento e su 307 pazienti senza evento

^b l'albuminuria era disponibile al follow-up per 10 pazienti con evento e per 305 pazienti senza evento.

Le differenze che sono risultate statisticamente significative tra uomo e donna, tra le variabili continue sono: la pressione arteriosa diastolica (minore nelle donne), il colesterolo totale e il colesterolo HDL (entrambi maggiori nelle donne), la creatinina (maggiore negli uomini), la eGFR stimata con la formula CDK-EPI sia al baseline sia al follow-up (inferiore nelle donne). L'albuminuria è risultata più elevata nelle donne al basale rispetto agli uomini.

Non si sono osservate invece differenze per quanto riguarda il BMI.

4.4 Confronto tra gruppi tra soggetti con evento e soggetti senza evento

La tabella XIII riassume i valori del rischio cardiovascolare calcolato a 3,7, a 5 e a 10 anni, nei soggetti che hanno presentato un evento e nei soggetti che non hanno presentato un evento.

Tabella XIII. Rischio cardiovascolare in base all'evento.

	Evento	Non evento	p
Steno a 5 anni (%)	28,3 (\pm 14,8)	10,1 (\pm 11,0)	<0,001
Steno a 10 anni (%)	46,5 (\pm 21,5)	18,0 (\pm 16,2)	<0,001
Steno a 3,7 anni (%)	22,1 (\pm 11,9)	7,8 (\pm 9,1)	<0,001

Come atteso, il rischio stimato con lo Steno T1 risk engine è maggiore nei soggetti con eventi rispetto ai pazienti senza eventi.

La tabella XIV riassume i risultati dei confronti tra i soggetti che hanno presentato un evento e coloro che non hanno presentato eventi, per tutti gli altri parametri indagati.

Tabella XIV. Differenze delle variabili antropometriche, cliniche e bioumorali, valutate al basale, tra i sessi.

Variabile	Evento	Non evento	p
Età al basale (anni)	66,9 \pm 12,4	49,7 \pm 15,0	<0,001
Età al follow-up (anni)	70,5 \pm 12,2	52,8 \pm 14,8	<0,001
Età Esordio (anni)	26,7 \pm 18,0	27,5 \pm 16,0	0,436
Durata Malattia (anni)	40,2 \pm 16,0	22,2 \pm 13,5	0,001
Peso (kg)	73,2 \pm 13,4	75,4 \pm 14,6	0,321
Altezza (m)	1,6 \pm 0,0	1,7 \pm 0,0	0,066
BMI (kg/m ²)	26,0 \pm 3,2	25,4 \pm 4,2	0,354

WC (cm)	92,5 ± 9,8	89,5 ± 11,4	0,22
PAS (mmHg)	148,7 ± 17,9	135,9 ± 18,3	0,016
PAD (mmHg)	75,1 ± 9,6	78,0 ± 9,1	0,162
FC (bpm)	69,7 ± 11,8	78,9 ± 12,4	0,011
Colesterolo Totale (mg/dl)	149,1 ± 35,9	176,8 ± 30,3	0,02
Colesterolo HDL (mg/dl)	59,7 ± 14,0	61,4 ± 14,8	0,356
Trigliceridi (mg/dl)	78,8 ± 12,7	90,4 ± 59,6	0,269
Colesterolo LDL (mg/dl)	73,6 ± 27,4	97,3 ± 25,5	0,002
HbA1c alla raccolta (%)	8,5 ± 2,3	7,8 ± 1,2	0,18
HbA1c ultimi 3 anni (%)	8,47 ± 1,6	7,8 ± 1,6	0,051
HbA1c (mM/M valore alla raccolta dati)	70,1 ± 25,5	62,3 ± 13,5	0,18
HbA1c (mM/M valore medio ultimi 3 anni)	69,0 ± 17,9	62,2 ± 12,7	0,051
Creatinina al basale (umol/l)	80,6 ± 18,8	73,7 ± 18,7	0,125
Creatinina al basale (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,81 ± 0,2	0,23

WC= circonferenza vita; PAS= pressione arteriosa sistolica, PAD= pressione arteriosa diastolica; FC= frequenza cardiaca

Il gruppo di soggetti con eventi presenta un'età media più elevata, una maggior durata di malattia, valori di pressione arteriosa sistolica più elevati rispetto ai soggetti senza eventi; al contrario, i pazienti che hanno manifestato un evento, presentavano una frequenza cardiaca inferiore, e inferiori valori di colesterolo totale e LDL, probabilmente secondari alle terapie.

La differenza dell'emoglobina glicata tra i due gruppi è risultata tendenzialmente più elevata nei pazienti con evento, ma al limite della significatività statistica.

Tabella XV Parametri renali al basale e al follow-up

Parametro	Evento (10)	Non evento (319)	p-value
eGFR al basale (ml/min)	83,6 ± 21,6	97,6 ± 17,9	0,008
eGFR al FUP ^a (ml/min)	82,4 ± 20,6	94,9 ± 18,0	0,492
Albuminuria (mg/g/creat)	42,6 ± 42,4	30,1 ± 122,3	<0,001
Albuminuria FUP ^b	29,4 ± 34,0	49,2 ± 271,1	0,018

FUP= valutazione eseguita al follow up

^a l'eGFR al follow-up era disponibile in 8 pazienti con evento e 307 pazienti senza evento

^b l'albuminuria al follow-up era disponibile su 10 pazienti con evento e 305 pazienti senza eventi

L'eGFR è inferiore nel gruppo con gli eventi. Anche l'albuminuria al basale e l'albuminuria al follow-up sono risultati significativi.

Abbiamo inoltre indagato le possibili differenze relative a attività fisica, abitudine al fumo, assunzione di alcool, presenza di ipertensione arteriosa e terapia farmacologica, tra gruppo con evento e gruppo senza evento (Tabella XIV).

Tabella XIV. Confronto dei parametri relativi allo stile di vita e alle terapie tra soggetti con evento e soggetti senza evento.

Parametro		NE	E	Total	p
Esercizio regolare (>3.5 ore/settimana)	sì	223	5	228	0,183
	no	96	5	101	
Ipertensione	sì	117	8	125	0,008
	no	202	2	204	
Alcool (1 bicchiere die o più)	sì	30	0	30	0,309
	no	289	10	299	
Fumatore attuale al basale	sì	28	1	29	0,608
	no	291	9	300	

ASA	sì	47	4	51	0,053
	no	272	6	278	
Fibrati	sì	2	0	2	0,802
	no	317	10	327	
Acei/Arbs	si	106	7	113	0,035
	no	213	3	216	
Beta bloccanti	sì	27	4	31	0,006
	no	292	6	296	
Diuretici	sì	46	4	50	0,049
	no	273	6	279	
Ca antagonisti	si	31	3	34	0,073
	no	288	7	295	
Statina	sì	141	6	147	0,351
	no	178	4	182	
Total		139	190	329	

I soggetti con eventi sono trattati più frequentemente con beta bloccanti, ASA, Acei/ARB, e diuretici rispetto ai soggetti senza evento. Non c'è differenza per quanto riguarda la terapia con fibrati o statina/ezetimibe.

4.4.1 Confronto della prevalenza di microangiopatie tra soggetti con e senza evento cardiovascolare.

La tabella XV riporta la prevalenza delle complicanze microangiopatiche nei 2 sottogruppi di pazienti con e senza evento cardiovascolare durante il follow.

Tabella XV. Differenze delle frequenze di microangiopatie tra i soggetti con evento e i soggetti senza evento.

		E	NE	Total	p
Microangiopatia	sì	9	168	177	0,023
	no	1	151	152	

Maculopatia	sì	0	28	28	0,327
	no	10	291	301	
Retinopatia diabetica	sì	7	112	119	0,040
	no	3	207	210	
Normoalbuminuria		4	283	287	<0,0001
Microalbuminuria		6	29	35	
Macroalbuminuria		0	7	7	
Neuropatia Periferica	sì	4	48	52	0,056
	no	6	271	277	
Neuropatia Autonomica	sì	3	39	42	0,097
	no	7	280	287	
Sesso	M	7	183	190	0,426
	F	3	136	139	
Totale		139	190	329	

Vi è una maggiore prevalenza di microangiopatie in particolare di albuminuria nei soggetti con eventi.

4.5. Associazione tra gli outcomes cardiovascolari e il rischio stimato

Per verificare l'associazione tra outcomes cardiovascolari e il rischio calcolato con lo score è stata eseguita una regressione logistica univariata associata al test di calibrazione di Hosmer e Lemeshow.

L'associazione risulta significativa per il rischio stimato a 3.7 anni, a 5 anni, e a 10 anni (tabella XVI).

Tabella XVI. Associazione tra rischio stimato ed eventi osservati.

		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	I.C.95 % per EXP(B)	
Step 1 ^a	STENO a 3.7 %	0,06	0,01	<,001	1,06	1,03	1,10
	Constant	-4,22	0,45	<0,001	0,02		

L' OR per lo Steno a 5 anni 1,086 (IC 95%, 1,045-1,128).

L' OR per lo Steno a 10 anni 1,069 (IC 95%, 1,038-1,100).

4.6. Eventi attesi

Per stimare il numero di eventi attesi nell'intero campione dalle stime dei rischi individuali calcolate con lo Steno T1 risk engine, è stato valutato il rischio medio individuale a 3.7 anni tramite l'equazione del rischio (8,0%) ed è stato moltiplicato per il numero dei soggetti nella popolazione (329).

Il risultato ottenuto è di 26 eventi attesi dopo un follow-up medio di 3,7 anni in una popolazione di 329 soggetti con un rischio medio individuale di 8,0%.

4.6.1 Confronto tra frequenze di eventi attesi ed eventi stimati.

Il confronto tra gli eventi attesi (n. 26) e gli eventi osservati (n 10) è risultato altamente significativo ($p=0.006$).

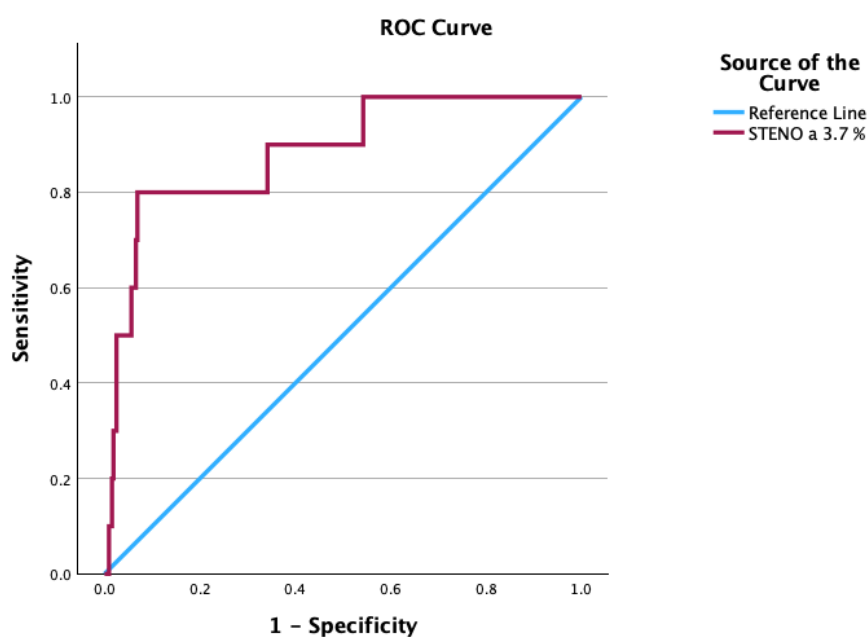
4.6.2 AUC e curva ROC dello Steno T1 risk engine a 10 anni nella discriminazione degli eventi.

La capacità discriminativa dello Steno T1 risk engine è risultata buona, con AUC pari a 0,883 (IC95%, 0,776-0,99) (tabella XVII). La curva ROC è rappresentata in Fig. 8.

Tabella XVII. Valore dell'AUC e intervallo di confidenza.

Area	E. S. ^a	p	Intervallo di confidenza 95%
0,88	0,05	0,001	0,77-0,99
a. Sotto l'ipotesi non parametrica			
b. Ipotesi nulla: area = 0,5			

Figura 8. Curva ROC tra rischio stimato ed eventi osservati.



4.7 Associazione tra Steno T1 risk engine e microangiopatie e aterosclerosi subclinica.

Nella tabella XVIII sono riportati gli odds ratio delle associazioni tra il rischio stimato con lo Steno T1 risk engine a 10 anni e le microangiopatie e le placche carotidee. Lo Steno risk risulta associato significativamente alla presenza di tutte le microangiopatie.

Tabella XVIII. Associazione tra rischio stimato e macroangiopatie

	OR	CI 95%	p
Maculopatia diabetica	1,03	1,01-1,05	<0,001
Neuropatia periferica	1,04	1,03-1,06	<0,001
Neuropatia autonoma	1,02	1,01-1,04	0,005
Retinopatia diabetica	1,04	1,02-1,05	<0,001
Microangiopatia	1,05	1,03-1,07	<0,001
Aterosclerosi carotidea	1,06	1,03-1,07	<0,001
Microalbuminuria	1,07	1,05-1,09	<0,001

4.8 Predittori degli eventi cardiovascolari.

Abbiamo applicato il modello di analisi di regressione multipla per identificare i principali predittori di evento cardiovascolare nella nostra coorte (Tabella XIX).

Tabella XIX. Predittori degli eventi cardiovascolari.

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% (Exp(B))
Durata Malattia(anni)	0,06	0,02	< 0,01	1,067	1.02-1,15
Normo/MicroMacro	2.142	0.725	< 0,01	8.513	2.05-35,28
LDL (mg/dl)	-0,04	0,02	0,02	0,96	0,92-0,99
Constant	-2,514	1,70	0,140	0,081	

I predittori di evento cardiovascolare più forti e significativi nella nostra popolazione sono stati l'albuminuria e la durata di malattia. Risultavano significativi anche i valori del colesterolo LDL, che peraltro si associano all'evento per i valori inferiori; questo risultato è probabilmente da imputare ad una più intensiva terapia ipolipidemizzante nei pazienti a maggior rischio.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel presente studio abbiamo registrato l'incidenza di eventi cardiovascolari in una coorte di pazienti diabetici tipo 1 durante un follow-up medio di $3,7 \pm 1,14$ anni, valutando la capacità predittiva dello score di rischio cardiovascolare, calcolato applicando lo Steno T1 Risk Engine.

Il rischio assoluto medio stimato con lo Steno T1 risk engine della nostra coorte predice, nei limiti delle approssimazioni effettuate, un numero di eventi attesi pari a 26, che risulta significativamente maggiore rispetto agli eventi osservati, che sono stati 10 ($p=0,006$), permettendo di affermare quindi che lo score di rischio proposto dallo Steno Diabetes Center di Copenhagen per il DMT1 applicato ad una coorte italiana sovrastima il numero di eventi.

Il 3,0% dei soggetti affetti da DMT1 ha sviluppato un evento (10 eventi su 329); ciò equivale ad un tasso di incidenza di 8,0 eventi per 1000 persone-anno, che, per gli eventi coronarici, corrisponde a 5,6. Come atteso, questa incidenza è superiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale, che l'Istituto Superiore di Sanità (con gli studi di Progetto Cuore) riporta pari ad 1,96 per gli eventi coronarici (73).

Il rischio assoluto medio stimato con lo Steno T1 risk engine dell'intera popolazione a 10 anni è del 18.7%. Pertanto, la coorte da noi studiata, secondo le soglie suggerite dalle Linee guida ESC è identificabile come una popolazione a rischio elevato, ovvero del 20-40 % per le donne e del 15-30% per gli uomini (41). Il rischio stimato è risultato essere significativamente associato agli eventi osservati con un OR di 1,06 (IC 95%, 1,026-1,102) che aumenta se si considera il rischio a 5 anni e il rischio a 10 anni.

La maggior parte degli eventi, 8 su 10, si sono verificati nei soggetti ad alto rischio; gli eventi rimanenti nella classe a rischio moderato.

La capacità discriminatoria del modello è risultata significativa, con un'AUC di 0.833 (IC95%, 0,776-0,99) e un valore $p < 0,001$; tuttavia bisogna considerare che il risultato di tale analisi è limitato dal numero degli eventi che è molto piccolo, pari a 10.

Il rischio stimato con il calcolatore Steno T1 risk engine nella popolazione in esame assegnerà quindi, nei limiti dell'analisi evidenziati, nell'80% circa dei casi un

rischio assoluto maggiore ad un soggetto con evento scelto a caso nel campione rispetto ad un soggetto senza evento scelto a caso nel campione.

Il rischio stimato è risultato anche significativamente associato a tutte le microangiopatie (in particolare con la nefropatia) e alla presenza di aterosclerosi subclinica a livello carotideo; questi risultati sono del tutto concordi con quanto già osservato in altri studi (51,69).

Il calcolatore Steno T1 risk engine è stato derivato in una popolazione danese di 4306 pazienti distribuiti tra i 18 e i 90 anni. Questa ampia distribuzione di età è presente anche nella nostra coorte. Peraltro, la popolazione da noi studiata mostra alcune differenze importanti rispetto alla popolazione danese e queste differenze potrebbero spiegare un rischio di base differente. La nostra coorte ha un'età maggiore (50 vs 42,2 anni), una durata mediana di malattia maggiore (20 vs 16,6 anni) e un numero maggiore di pazienti maschi (59 % vs 54 %) rispetto alla popolazione di derivazione danese.

D'altra parte, però la coorte danese presenta un più elevato valore di emoglobina glicata media (8,4 % vs 7,95%) e la proporzione di soggetti fumatori e alcolisti è decisamente maggiore rispetto a quella riscontrata nella nostra popolazione (rispettivamente 64,1 vs 8,8% e 78,8 vs 9,1 %). È ipotizzabile quindi che l'insieme di queste differenze possa determinare un minor rischio nella nostra popolazione e un diverso profilo di rischio generale.

In ogni caso si tratta di variabili contenute nell'equazione e il loro peso, in altre parole i loro coefficienti all'interno della equazione di regressione, dovrebbe tenere conto della diversa distribuzione delle variabili in due popolazioni differenti. Per questo motivo, il rischio assoluto medio calcolato dovrebbe essere verosimilmente inferiore nella nostra popolazione.

L'eccesso di rischio assoluto calcolato che si è osservato in questo studio è comunque in parte limitato dal periodo di follow-up (3,7 anni) e dalla numerosità (n 329 soggetti) e quindi dal piccolo numero di eventi, nonché dai bias propri di qualsiasi studio retrospettivo.

A rafforzare la bontà dei nostri risultati, va però riportato che l'eccesso del rischio assoluto stimato con lo score conferma i risultati ottenuti anche in un precedente studio, che ha osservato una coorte italiana di 223 pazienti con DMT1. In tale studio il numero di eventi attesi risultava significativamente maggiore rispetto agli eventi

osservati (13 vs 3, sebbene il risultato fosse limitato anche in questo contesto dal piccolo numero di eventi verificatisi (69).

Nella nostra coorte abbiamo osservato una buona capacità discriminatoria dello Steno T1 risk engine nell'identificare gli eventi cardiovascolari. Anche un altro studio condotto in una coorte italiana di 575 pazienti conferma la buona capacità discriminatoria di questo calcolatore e la sua associazione con gli outcomes (71). In tale studio in un follow up medio di 8,5 anni, 24 pazienti (4,1 %) sono andati incontro ad un evento cardiovascolare con un'incidenza di 5 casi su 1000 persone-anno. L'obiettivo di questo studio esulava dal determinare se vi fosse una differenza tra eventi attesi o stimati ma gli Autori evidenziano nella discussione la differenza tra l'incidenza osservata nella loro popolazione italiana e quella osservata invece in diverse coorti di pazienti di altri paesi: in uno studio scozzese l'incidenza è stata di 14 su 1000 persone anno, in una coorte di pazienti svedesi di 13 su 1000 persone-anno, nella popolazione danese di derivazione dello Steno T1 risk engine è stata di circa 30 su 1000 persone-anno. Gli Autori sottolineano anche però come il fatto che il 58 % dei loro soggetti avesse una durata di follow-up inferiore a 10 anni possa aver determinato una sottostima degli eventi osservati (71).

Confrontando la capacità predittiva dello Steno T1 risk engine in diverse popolazioni, un recente studio mette in luce come la popolazione danese e la popolazione svedese abbiano un rischio in media più elevato rispetto alla popolazione scozzese; lo Steno T1 Risk engine sembra sovrastimare gli eventi attesi, oltre che nella popolazione italiana, anche nella popolazione scozzese (34).

Ci sono moltissimi fattori che possono spiegare il fatto che lo stesso calcolatore applicato a due popolazioni diverse non riesca a prevedere il rischio osservato correttamente in entrambe (65). Per esempio, nel contesto della valutazione del rischio della nostra popolazione utilizzando il calcolatore di rischio derivato e validato in una popolazione danese, se l'ipotesi della sovrastima dovesse essere confermata da altri studi con un numero maggiore di soggetti e una durata maggiore di follow-up, l'eccesso di rischio potrebbe essere attribuibile a qualche fattore non identificato presente nella nostra popolazione rispetto alla popolazione di derivazione danese o viceversa.

Una prima ipotesi potrebbe essere che vi sia qualche fattore caratteristico della popolazione italiana che determini una riduzione del rischio assoluto e che quindi agisca su tutti o alcuni dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Viceversa,

potrebbe esserci un fattore caratteristico della popolazione danese che potrebbe aumentare il rischio in Danimarca.

Queste ipotesi sono plausibili, in quanto avvalorate anche dal fatto che, come detto precedentemente, il tasso di incidenza di eventi cardiovascolari osservato è tendenzialmente maggiore, rispetto all'Italia, in Svezia, in Danimarca e in Scozia (34,71).

Il fattore implicato potrebbe essere associato alla dieta o allo stile di vita, ma anche ad una caratteristica intrinseca della popolazione italiana, su base genetica o multifattoriale. Nonostante sia più verosimile che si tratti di un fattore tra quelli sopracitati, il ventaglio di ipotesi possibili è ampio: potrebbe trattarsi di una caratteristica del singolo campione specifico, della popolazione regionale o della gestione dei pazienti da parte del sistema sanitario locale o nazionale.

Ai pazienti della nostra popolazione potrebbero essere stati suggeriti percorsi terapeutici tali da determinare un fattore indipendente dagli altri fattori di rischio tradizionali associato ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Infine, il fatto che sono passati 10 anni dallo sviluppo dello Steno T1 risk engine (la coorte di derivazione è stata osservata dal 2001 al 2013) potrebbe rendere questo calcolatore inadatto alla popolazione contemporanea, in considerazione degli importanti miglioramenti nella gestione e nella prevenzione del diabete e delle sue complicanze avvenuti in quest'ultimo decennio.

Un calcolatore di rischio che sia in grado di classificare il rischio individuale in maniera corretta e quindi che suggerisca di intraprendere una terapia precoce ed efficace in chi è ad alto rischio dovrebbe essere derivato e validato nella popolazione in cui poi verrà utilizzato. Non esiste ancora un modello che tenga conto di tutte le variabili con cui possa essere spiegata la variabilità del rischio tra diverse popolazioni e soprattutto un modello di questo genere sarebbe poco applicabile nel contesto della pratica clinica. Soprattutto, non esiste al momento attuale un calcolatore derivato dalla popolazione italiana o almeno del Sud Europa, per il DMT1.

Un altro importante risultato del nostro studio è che lo score di rischio non è differente tra i 2 sessi, come ci si potrebbe aspettare, in considerazione dell'età dei soggetti. Infatti, dividendo la coorte in base al sesso, il rischio medio a 10 anni è

risultato pari al 17,76 % nella sottopopolazione maschile e pari al 20,0 %, nel sottogruppo femminile, senza peraltro una differenza statisticamente significativa. Non si è osservata nessuna differenza nemmeno in termini di distribuzione del sesso tra gruppo con eventi e senza eventi e viceversa della distribuzione di eventi e non eventi tra i due sessi.

Sebbene il tasso di incidenza osservato degli uomini sia 10 su 1000 persone-anno e il tasso di incidenza delle donne sia 5,5 su 1000 persone-anno, il ridotto numero di eventi (7 eventi negli uomini e 3 nelle donne) e la relativamente ridotta durata di follow-up non permettono di concludere in maniera definitiva che gli eventi si verificano più frequentemente in un sesso o nell'altro.

Nella popolazione generale, il rischio cardiovascolare è più elevato negli uomini rispetto alle donne e l'analisi dei tassi di incidenza degli eventi cardiovascolari in Europa conferma la differenza tra i sessi a sfavore dell'uomo anche negli anni più recenti (74).

D'altra parte, però, è noto che le donne diabetiche hanno un rischio relativo, rispetto alle donne non diabetiche, del 40 % più elevato in confronto al rischio relativo degli uomini diabetici rispetto ai non diabetici, sia per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause sia per quanto riguarda la mortalità correlata a causa cardiovascolare (50). L'eccesso di rischio relativo nella donna è evidente soprattutto per la cardiopatia ischemica, mentre non sembra esserci una significativa differenza tra uomo e donna per quanto riguarda la malattia cerebrovascolare (17,16).

L'eccesso di rischio relativo osservato nelle donne è stato ipoteticamente attribuito a diverse ragioni, essenzialmente o ad un peggior controllo glicemico e degli altri fattori di rischio nella donna diabetica tipo 1, correlato sia ad una minor aderenza alle terapie, sia a un ridotto accesso alle cure (76,77), o in alternativa alla presenza di un fattore non determinato genetico e/o endocrinologico e/o clinico associato alla perdita dell'effetto protettivo degli ormoni femminili in premenopausa, o ancora ad un diverso peso dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali nella donna DMT1 (20,16).

È importante ricordare però che le differenze tra i rischi relativi nei confronti della popolazione generale tra donna diabetica e uomo diabetico tendono a non essere più significativi quando si confrontano i rischi assoluti come i tassi di incidenza (7). Nel nostro studio l'eccesso di rischio relativo nella donna diabetica potrebbe essere imputabile ad una ridotta eGFR, a una minor tendenza all'attività fisica, a

un'albuminuria mediamente un po' più elevata e a una durata di malattia leggermente maggiore, al limite della significatività statistica, rispetto all'uomo.

Anche in un recente studio multicentrico italiano che ha arruolato una coorte di 2041 pazienti con DMT1 non si è osservata differenza tra il rischio stimato mediante lo Steno T1 risk engine, tra gli uomini e le donne (51).

In tale studio le donne avevano un'età significativamente maggiore e presentavano una durata di diabete più lunga rispetto agli uomini; inoltre, come nella nostra popolazione erano meno attive fisicamente e presentavano un eGFR ridotto.

Va sottolineato che, in studi recenti, l'eGFR e l'albuminuria si sono dimostrati i predittori più importanti di eventi e morte cardiovascolari, attribuendo alla nefropatia diabetica il ruolo più rilevante tra le altre complicanze microangiopatiche (24,25). L'albuminuria è risultata il più forte predittore di eventi anche nella nostra popolazione assieme alla durata di malattia. In uno studio di Rawshani et al. (32) del 2019 sono state applicate diverse modalità di analisi dei dati per valutare l'importanza relativa e le interazioni tra i diversi fattori di rischio: l'albuminuria e l'eGFR sono risultati al primo posto come predittori di eventi e morte cardiovascolare, seguiti in ordine di rilevanza dall'emoglobina glicata, dalla durata di malattia, dalla pressione sistolica e dal colesterolo LDL.

In un recente studio, condotto però in pazienti diabetici tipo 2, non si è confermata la differenza del rischio cardiovascolare tra uomini e donne, suggerendo un possibile cambiamento delle differenze di rischio tra i sessi. Secondo gli Autori, ciò potrebbe essere ascrivibile al miglioramento delle terapie e soprattutto alla migliore gestione dei fattori di rischio, di aderenza alle terapie e accesso alle cure nelle donne DMT2 (53). Tuttavia, anche in questo studio, nonostante la non significatività del RRR permane un peggior profilo di rischio nel sesso femminile, con una maggior tendenza alla ipercolesterolemia, all'obesità e all'ipertensione e un numero minore di donne in trattamento antipertensivo o ipolipidico rispetto agli uomini, indicando che c'è ancora margine per migliorare la gestione della malattia nelle donne diabetiche.

Nella nostra coorte non si sono osservate differenze per quanto riguarda le terapie tra uomini e donne; ciò conferma l'assenza di una differente gestione clinico-terapeutica tra i due sessi in Italia nel diabete, già riportata anche in altri studi (52,78–80).

Questo studio presenta alcune limitazioni e punti di forza. Il numero relativamente esiguo di soggetti arruolati e il ridotto periodo di follow-up rappresentano i principali limiti di questo studio.

I punti di forza più importanti sono invece la completezza dei dati per il profilo di rischio dei pazienti registrati al basale e il fatto che i pazienti sono stati seguiti longitudinalmente nel tempo con la possibilità di misurare un indicatore come l'incidenza.

Riassumendo, la presente tesi conferma l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, senza differenze significative tra uomini e donne; lo Steno T1 risk engine presenta una buona performance nella discriminazione dei pazienti con eventi, ma tende a sovrastimare il rischio e il numero di eventi attesi; la malattia renale cronica appare essere il più forte predittore di eventi cardiovascolari, nella nostra coorte di soggetti DMT1; il profilo di rischio nella popolazione studiata risulta leggermente peggiore nella donna rispetto all'uomo, sebbene non vi siano differenze importanti in termini di trattamento tra uomini e donne.

In conclusione, l'applicazione di un calcolatore per la determinazione del rischio cardiovascolare, nel diabete mellito tipo 1, rappresenta un valido strumento per l'identificazione dei pazienti maggiormente bisognosi di terapia preventiva. Peraltro, ogni popolazione dovrebbe avere uno specifico calcolatore del rischio e in tal senso potrebbe essere valutata una ricalibrazione dello Steno T1 risk engine sulla popolazione italiana di pazienti con diabete mellito tipo 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmet PZ. The Pathogenesis and Prevention of Diabetes in Adults: Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*. 1 luglio 1995;18(7):1050–64.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 13 aprile 2017;376(15):1407–18.
3. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
4. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 30 marzo 2020;10(2):98–115.
5. Maffei C, Mancioffi V, Piona C, Avossa F, Fedeli U, Marigliano M. Type 1 diabetes prevalence and incidence rates in the pediatric population of Veneto Region (Italy) in 2015–2020. *Diabetes Res Clin Pract*. settembre 2021;179:109020.
6. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Total Mortality in Adults with Type 1 Diabetes: Scottish Registry Linkage Study. Lehman R, curatore. *PLoS Med*. 2 ottobre 2012;9(10):e1001321.
7. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, Orchard TJ. A Contemporary Estimate of Total Mortality and Cardiovascular Disease Risk in Young Adults With Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 1 dicembre 2016;39(12):2296–303.
8. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 17 aprile 2014;370(16):1514–23.
9. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. giugno 2019;10(3):773–89.
10. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dicembre 2003;32(4):805–22.
11. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. ottobre 2018;6(10):809–20.
12. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin Resistance, Defective Insulin-Mediated Fatty Acid Suppression, and Coronary Artery Calcification in Subjects With and Without Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 1 gennaio 2011;60(1):306–14.

13. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* settembre 2009;297(3):E568–77.
14. the DCCT/EDIC Research Group, Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, et al. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia.* ottobre 2017;60(10):2084–91.
15. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism.* febbraio 2000;49(2):9–13.
16. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res.* 27 maggio 2016;118(11):1808–29.
17. Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. ‘Lipoproteins, glycooxidation and diabetic angiopathy’. *Diabetes Metab Res Rev.* settembre 2004;20(5):349–68.
18. Smith JD. Dysfunctional HDL as a Diagnostic and Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* febbraio 2010;30(2):151–5.
19. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 1 maggio 2016;65(5):1370–9.
20. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent Coronary Atheromatosis in Type 1 Diabetic Patients and Its Relation to Long-Term Glycemic Control. *Diabetes.* 1 agosto 2002;51(8):2637–41.
21. Aguilera E, Serra-Planas E, Granada ML, Alonso N, Pellitero S, Pizarro E, et al. Low Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Patients With Type 1 Diabetes in a European Mediterranean Population. *Diabetes Care.* 11 febbraio 2014;37(3):814–20.
22. Dabelea D, Talton JW, D’Agostino R Jr, Wadwa RP, Urbina EM, Dolan LM, et al. Cardiovascular Risk Factors Are Associated With Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes Care.* 13 novembre 2013;36(12):3938–43.
23. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al. Measures of Arterial Stiffness in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care.* 12 gennaio 2010;33(4):881–6.
24. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jørgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia.* aprile 2019;62(4):633–43.

25. Gubitosi-Klug R, Gao X, Pop-Busui R, de Boer IH, White N, Aiello LP, et al. Associations of Microvascular Complications With the Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 12 maggio 2021;44(7):1499–505.
26. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes - a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 5 febbraio 2001;44(2):259–66.
27. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population: AUTONOMIC NEUROPATHY IN DIABETES. *J Intern Med*. 7 luglio 2008;248(6):483–91.
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet*. gennaio 2008;371(9607):117–25.
29. Hero C, Svensson A, Gidlund P, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. marzo 2016;33(3):316–23.
30. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 1 febbraio 2004;27(2):530–7.
31. Tolonen N, Forsblom C, Mäkinen VP, Harjutsalo V, Gordin D, Feodoroff M, et al. Different Lipid Variables Predict Incident Coronary Artery Disease in Patients With Type 1 Diabetes With or Without Diabetic Nephropathy: The FinnDiane Study. *Diabetes Care*. 12 luglio 2014;37(8):2374–82.
32. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 16 aprile 2019;139(16):1900–12.
33. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*. 15 marzo 2016;133(11):1058–66.
34. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson AM, Colombo M, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia*. settembre 2021;64(9):2001–11.
35. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. novembre 2021;78(5):1197–205.
36. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA, Murillo J, Benaiges D, Castells I, et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. luglio 2011;25(4):232–6.

37. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia JA. Resistant Hypertension in Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* agosto 2014;14(8):516.
38. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, et al. Prevalence and management of hypertension in Type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* gennaio 1999;16(1):41–8.
39. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in an Adult Type 1 Diabetes Population and a Comparable General Population. *Diabetes Care.* 1 febbraio 2005;28(2):301–6.
40. de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Insulin Therapy, Hyperglycemia, and Hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus. *ARCH INTERN MED.* 2008;168(17).
41. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* maggio 2020;73(5):404.
42. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very Low Levels of Microalbuminuria Are Associated With Increased Risk of Coronary Heart Disease and Death Independently of Renal Function, Hypertension, and Diabetes. *Circulation.* 6 luglio 2004;110(1):32–5.
43. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet.* giugno 2010;375(9731):2073–81.
44. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* agosto 2018;117(8):662–75.
45. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* ottobre 2014;2(10):793–800.
46. Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Moran JL, Thomas MC, Groop PH. FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* marzo 2011;22(3):537–44.
47. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
48. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et

al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. giugno 2011;377(9784):2181–92.

49. The FIELD Study Investigators. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol*. dicembre 2005;4(1):13.

50. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. marzo 2015;3(3):198–206.

51. Dei Cas A, Aldigeri R, Mantovani A, Masulli M, Palmisano L, Cavalot F, et al. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Estimation in Patients With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 7 marzo 2023;dgad127.

52. Russo GT, Manicardi V, Rossi MC, Orsi E, Solini A. Sex- and gender-differences in chronic long-term complications of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. ottobre 2022;32(10):2297–309.

53. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, et al. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study Assessing Sex Disparities. *Circulation*. 11 giugno 2019;139(24):2742–53.

54. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1–9.

55. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care*. 10 luglio 2020;43(9):2050–9.

56. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, Cucinotta D, Squadrito G, Santoro D, et al. Gender Differences in Diabetic Kidney Disease: Focus on Hormonal, Genetic and Clinical Factors. *Int J Mol Sci*. 28 maggio 2021;22(11):5808.

57. Pacilli A, Viazzi F, Fioretto P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, et al. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1 diabetes in Italy: The AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab Res Rev*. maggio 2017;33(4):e2873.

58. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1 settembre 1994;112(9):1217–28.

59. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely

- diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. dicembre 2018;159(12):2658–66.
60. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia.
61. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 settembre 2021;42(34):3227–337.
62. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 10 settembre 2019 [citato 11 giugno 2023];140(11). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
63. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 23 maggio 2017;j2099.
64. National Institute for Health and Care Excellence (2016): Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. *Cardiovasc Dis*.
65. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement Among Cardiovascular Disease Risk Calculators. *Circulation*. 14 maggio 2013;127(19):1948–56.
66. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of Cardiovascular Risk Prediction Models for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 agosto 2006;29(8):1860–5.
67. Rosengren A, Dikaiou P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. marzo 2023;66(3):425–37.
68. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, on behalf of the Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR): Cardiovascular disease risk prediction in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. ottobre 2011;28(10):1213–20.
69. Boscari F, Morieri ML, Amato AML, Vallone V, Uliana A, Baritussio A, et al. Performance of the Steno type 1 risk engine for cardiovascular disease prediction in Italian patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. settembre 2020;30(10):1813–9.
70. Tecce N, Masulli M, Lupoli R, Della Pepa G, Bozzetto L, Palmisano L, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovasc Diabetol*. dicembre 2020;19(1):166.
71. Tecce N, Masulli M, Palmisano L, Gianfrancesco S, Piccolo R, Pacella D,

et al. Performance of 2019 ESC risk classification and the Steno type 1 risk engine in predicting cardiovascular events in adults with type 1 diabetes: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* agosto 2022;190:110001.

72. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA.* 11 luglio 2001;286(2):180.

73. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 7 dicembre 2018;42(Supplement_1):S13–28.

74. Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. Istituto superiore di sanità.

75. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 21 febbraio 2022;43(8):716–99.

76. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, 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. *The Lancet.* agosto 2018;392(10146):477–86.

77. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, Andrews JS, Dabelea D, Imperatore G, et al. Glycemic Control in Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* novembre 2009;155(5):668-672.e3.

78. Kim H, Elmi A, Henderson CL, Cogen FR, Kaplowitz PB. Characteristics of Children with Type 1 Diabetes and Persistent Suboptimal Glycemic Control. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 15 aprile 2012;4(2):82–8.

79. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med.* agosto 2013;274(2):176–91.

80. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, Miccoli R, Rivellese AA, Trovati M, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: Results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* marzo 2013;23(3):235–41.

81. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V, Mulas MF, et al. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care.* 14 settembre 2013;36(10):3162–8.

