

LO SCREENING PER IL DIABETE MELLITO 2: A CHI, COME E QUANDO?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Negli ultimi anni, in considerazione delle allarmanti previsioni relative alla diffusione mondiale del diabete, è stato, ed è tuttora, molto acceso il dibattito sull'utilità e sulle modalità di attuazione dei programmi di *screening* del diabete. **Le principali società scientifiche internazionali si sono progressivamente allineate verso uno screening selettivo rivolto a persone con elevato rischio di sviluppare diabete.**

Sono attualmente in *progress* gli aggiornamenti della *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) sullo *screening* del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto (1). In quest'ultimo documento '*Draft Recommendation Statement on Screening for Abnormal Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus*' la USPSTF sembra aver recepito l'importanza di individuare, mediante *screening* precoce, anche le altre condizioni di disglucemia (IGT e IFG) che espongono il paziente a un elevato rischio di diabete. Tali condizioni asintomatiche precedono l'esordio clinico del diabete anche di diversi anni, durante i quali l'iperglicemia può danneggiare i tessuti bersaglio. Da qui l'utilità di un riconoscimento precoce di tali condizioni e di un loro adeguato trattamento.

Nell'affrontare la questione dello *screening* di popolazione è opportuno porsi alcune domande:

1. quali sono i rischi e i benefici attesi del programma di *screening*? (migliora gli esiti di salute?)
2. quale popolazione sottoporre allo *screening*? (*screening* di massa? popolazione a rischio?)
3. come quantificare il rischio? (modelli di rischio? quali fattori di rischio includere?)
4. quali test di *screening* utilizzare? (il test è semplice da eseguire? è accurato? è dotato di un rapporto costi/benefici favorevole?)
5. quale intervallo di *screening* adottare?

A oggi non esistono evidenze chiare che favoriscano lo screening in termini di esiti cardiovascolari e mortalità.

Due studi europei, entrambi limitati da un *follow-up* relativamente breve, hanno recentemente valutato il beneficio dello *screening* (vs non *screening*) in una popolazione asintomatica:

- lo studio ADDITION (2), condotto su una popolazione di 20.000 partecipanti, non ha mostrato una differenza di mortalità tra i 2 gruppi;
- uno studio di coorte inglese (3) mostra una moderata, ma non statisticamente significativa, riduzione della mortalità per ogni causa a favore del gruppo sottoposto a *screening*.

Al contrario, esistono molteplici evidenze, che dimostrano l'efficacia di un intervento farmacologico o sullo stile di vita nel prevenire l'evoluzione del diabete e delle sue complicanze (4,5). Questi dati sembrano suggerire l'opportunità di uno *screening* precoce di malattia, anche se un suo trattamento all'atto dello *screening* non mostra un chiaro beneficio rispetto a un trattamento iniziato al momento della diagnosi.

Le evidenze di cui si dispone a tutt'oggi **non giustificano uno screening di massa; la strategia raccomandata è quella di uno screening mirato su sottogruppi a rischio elevato** di diabete. Tale impostazione necessita, però, di un'adeguata **stratificazione del rischio**. Non sempre è chiaro, infatti, quali fattori di rischio considerare e quanti di questi occorre siano soddisfatti per definire un paziente a basso o alto rischio. Se l'età superiore a 45 anni, il BMI o la presenza di IFG rappresentano fattori di rischio maggiore per diabete, sono molteplici i fattori di rischio che possono e devono essere presi in considerazione. Un maggior numero di fattori di rischio, implica un maggior sforzo sul versante diagnostico ed economico e potenzialmente un maggiore numero di soggetti individuati e quindi da trattare. Sebbene siano stati proposti diversi modelli per la valutazione del rischio, l'USPSTF non ne raccomanda l'utilizzo.

Di seguito la valutazione del rischio proposta dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 (6), recentemente pubblicati.



Soggetti ad alto rischio di diabete	
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ + una o più tra le seguenti condizioni:	<ul style="list-style-type: none"> • inattività fisica; • familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli); • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio; • ipertensione arteriosa ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) o terapia anti-ipertensiva in atto; • bassi livelli di colesterolo HDL ($< 35 \text{ mg/dL}$) e/o elevati valori di trigliceridi ($> 250 \text{ mg/dL}$); • evidenza clinica di malattie cardiovascolari; • HbA1c $\geq 39 \text{ mmol/mol}$ (5.7%), IGT o IFG in un precedente test di <i>screening</i>; • nella donna: parto di un neonato di peso $> 4 \text{ kg}$ o pregresso diabete gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'<i>acanthosis nigricans</i>.
In assenza del criterio precedente lo <i>screening</i> dovrebbe iniziare all'età di 45 anni	
Ragazzi/e di età > 10 anni (o all'inizio della pubertà se questa accade a un'età più giovane) con sovrappeso (BMI $> 85^\circ$ percentile per età e sesso, peso per altezza $> 85^\circ$ percentile, o peso $> 120\%$ del peso ideale per l'altezza) + due dei seguenti fattori di rischio:	<ul style="list-style-type: none"> • familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2; • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio; • segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (<i>acanthosis nigricans</i>, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale); • storia materna di diabete o diabete gestazionale.

Ai **test di screening** classici, basati su glicemia a digiuno e OGTT, è stato affiancato ultimamente anche l'utilizzo dell'emoglobina glicata (7,8). La stessa USPSTF si è allineata a quanto raccomandato dalle principali società scientifiche, suggerendone l'utilizzo. Il fatto che **HbA1c** sia un test di facile esecuzione che non richiede il digiuno, lo rende generalmente ben accettato dal paziente, il che potrebbe condurre a un suo utilizzo preferenziale rispetto agli altri test. Nel caso venga adottato, occorre tener conto dei fattori che ne possono influenzare l'esito (anemia, anomalie dell'emoglobina, malattie renali), come della sua scarsa correlazione con la glicemia media in alcune etnie minori (9). L'HbA1c è un test scarsamente predittivo di una condizione di pre-diabete, alla cui positività dovrebbe far seguito, come proposto dall'AACE, un test glicemico di conferma.

Per quanto concerne gli **intervalli di screening**, non c'è uniformità di pensiero. Viene generalmente ritenuto congruo un periodo di tre anni per ripetere il test di *screening* dopo un primo test risultato negativo in un soggetto a rischio. Nella bozza dell'USPSTF recentemente pubblicata si fa una distinzione tra soggetti a basso rischio (*screening* ogni tre anni) e soggetti ad alto rischio (*screening* annuale), pur non chiarendo su che base distinguere tra basso e alto rischio. Gli Standard di cura 2014 definiscono ad alto rischio con necessità di *screening* annuale i soggetti con una condizione di disglicemia (IFG, IGT o HbA1c compresa tra 5.7 e 6.4%). L'AACE propone uno *screening* annuale per i pazienti che presentano due o più fattori di rischio.

In **conclusione**, l'identificazione precoce dei pazienti diabetici consente un miglior trattamento della patologia e delle sue complicanze; al contempo, però, non sono ancora ben definiti i benefici di uno *screening* precoce dei casi di diabete asintomatico. La scelta della popolazione da sottoporre a *screening*, del tipo di test da adottare e dei fattori di rischio influenza la *performance* del programma di *screening*. La scelta, per esempio, di adottare più test di *screening* contemporaneamente (glicemia e HbA1c) potrebbe condurre all'individuazione di un maggior numero di pazienti con diabete, con un'inevitabile ricaduta sui costi a carico del sistema sanitario. Occorre, infine, considerare che le azioni correttive messe in atto per l'ottenimento di un buon compenso glicemico fin dalle fasi precoci di malattia consentirebbero verosimilmente di agire almeno in parte su altri fattori di rischio normalmente associati al diabete, ottenendo un beneficio complessivo sul rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: systematic review to update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 117. AHRQ Publication No. 13-05190-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; [2014](#).
2. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [2012](#), **380**: [1741-8](#).
3. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia* [2011](#), **54**: [312-9](#).
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [2002](#), **346**: [393-403](#).
5. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* [2009](#), **4**: [e5656](#).
6. AMD – SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2014](#).
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* [2009](#), **32**: [1327-34](#).
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [2010](#), **33** (suppl 1): [S62-9](#).
9. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2010](#), **95**: [2832-5](#).