

Diabete e Aterosclerosi

MIND.IT – Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes – Italy

Studio di intervento multifattoriale, multicentrico, randomizzato con applicazione delle linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete tipo 2 elaborate dal Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi

Stato di avanzamento e risultati preliminari del follow-up a 2 anni

Mariella Trovati, Diego Ardigò, Roberto Miccoli, Angela Albarosa Rivellesse, Olga Vaccaro, Franco Cavalot, Massimo Boemi, Pier Paolo De Feo e Ivana Zavaroni

A nome del gruppo di lavoro dello Studio MIND.IT:

Centri partecipanti - Bari: A. Damato, R. Giorgino; Carrara: R. Trifirò; La Spezia: L. Dreni, L. De Giorgio; Perugia: P. De Feo, C. Di Loreto; Pescara: E. Devangelio, A. Consoli; Pisa: R. Miccoli, C. Bianchi; Piacenza: D. Zavaroni; Pavia: G. De Rosa, L. Ciccarello; Roma: G. Ghirlanda, C. Collina, A. Astori; Torino: F. Cavalot, A. De Salve, M. Trovati

Controllo di qualità e monitoraggio dati - C. Di Loreto, L. Franzini, D. Ardigò, L. Patti

Ringraziamenti

Lo studio è finanziato da Fo.ri.SID con un grant non-condizionato da Astrazeneca.

Ringraziamo il prof. Riccardo Giorgino, il prof. Michele Mugge e il prof. Riccardo Vigneri per il continuo supporto e sostegno fornito.

Background e razionale

Il rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare maggiore è di circa 4 volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici (1, 2). Questo fenomeno è in buona parte spiegato dalla maggiore prevalenza nella popolazione diabetica di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (FRC) (dislipidemia, ipertensione, iperfibrinogenemia) e in parte dalla presenza di FRC più intimamente connessi con la malattia diabetica (iperglicemia, insulino-resistenza, obesità, microalbuminuria). L'efficacia di interventi monofattoriali in prevenzione secondaria è stata dimostrata sia nei soggetti non diabetici sia nei pazienti diabetici (3, 4). Tuttavia, poiché la

presenza di molteplici FRC esercita un effetto sinergico con un incremento esponenziale dell'incidenza di eventi cardiovascolari, come ben dimostrato dallo studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) (5), si ritiene che la strategia ideale per la prevenzione della malattia cardiovascolare nel diabete sia rappresentata da un approccio multifattoriale mirato alla correzione contemporanea di tutti i FRC (6). Il Gruppo di Studio Diabete ed Aterosclerosi della Società Italiana di Diabetologia, insieme ad altre società scientifiche, ha elaborato le raccomandazioni per la valutazione e la riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete nel 1996 e in forma aggiornata nel 1999 (7).

Tuttavia non è noto:

1. in che misura queste raccomandazioni siano real-

- mente applicate nella pratica clinica ambulatoriale;
2. in che misura esse siano efficaci nel raggiungere gli obiettivi terapeutici desiderati;
 3. in che misura l'intervento multifattoriale sia efficace nella prevenzione primaria delle complicanze macrovascolari nel diabete tipo 2.

Per questo, il Gruppo di Studio Diabete ed Aterosclerosi della SID si è fatto promotore di uno studio italiano multicentrico denominato "MIND.IT", come acronimo di *Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes-Italy*, che è stato in parte finanziato dalla Fo.ri.SID e che è tutt'ora in corso. Il MIND.IT è uno studio di intervento multifattoriale, multicentrico, randomizzato con applicazione delle linee guida SID per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete tipo 2.

Obiettivi dello studio MIND.IT

1. Valutare l'entità del raggiungimento nella pratica clinica degli obiettivi proposti dalle linee guida per la riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2 elaborate dal Gruppo di Studio Diabete ed Aterosclerosi della SID con l'apporto delle altre società scientifiche;
2. Valutare quanto sia attuabile un trattamento intensivo multifattoriale secondo le linee guida indicate

- sopra nella pratica clinica quotidiana;
3. Valutare in una popolazione italiana di diabetici tipo 2 in prevenzione primaria l'impatto di un trattamento intensivo multifattoriale condotto secondo le linee guida sopra ricordate rispetto a un trattamento convenzionale: a. sui maggiori FRC, b. sull'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e c. sul bilancio costo/beneficio.

Disegno dello studio, management e controllo di qualità

Lo studio MIND.IT è articolato in due fasi: una valutazione *cross-sectional* osservazionale (terminata) e una successiva fase di intervento multi-fattoriale (in corso) nel sottogruppo di pazienti arruolati considerati ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di almeno due fattori di rischio. I criteri di inclusione a ciascuna delle due fasi dello studio sono riportati in Tabella 1.

Dopo la valutazione osservazionale, i pazienti che presentavano i criteri di arruolamento per l'intervento hanno iniziato il follow-up. I Centri partecipanti, prima dell'inizio dell'arruolamento, sono stati assegnati con procedura randomizzata a due bracci paralleli: trattamento convenzionale (*Usual*) e trattamento intensivo (*Intensive*). Nel gruppo *Usual* i Centri sono stati invitati a proseguire il follow-up clinico dei pazienti arruola-

Tabella 1 **Criteri di inclusione allo studio MIND.IT**

Fase osservazionale trasversale (*baseline*)

- Entrambi i sessi, età 50–70 anni
- Diabete tipo 2 da almeno due anni (età alla diagnosi > 40 anni con eventuale inizio di terapia insulinica dopo almeno 2 anni)
- Assenza di:
 - eventi cardiovascolari pregressi documentati (infarto miocardico, by-pass coronarico, riperfusione endovascolare, ictus, *transient ischemic attack* (TIA), arteriopatia obliterante, ecc.)
 - insufficienza renale cronica con valori di creatinemia > 1,7 mg/dL
 - epatopatia cronica attiva con transaminasi > 2 volte i valori normali
 - malattie neoplastiche e/o altre malattie croniche che limitano l'aspettativa di vita

Fase di intervento multi-fattoriale (*follow-up*)

Positività a tutti i criteri di inclusione per la fase osservazionale e presenza di due o più di due tra i seguenti FRC:

- Colesterolo LDL > 130 mg/dL
- Trigliceridi ≥ 200 mg/dL oppure colesterolo HDL ≤ 35 mg/dL per gli uomini e ≤ 45 mg/dL per le donne
- Pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg
- Fumo: > 10 sigarette/giorno

ti secondo le procedure e modalità abituali, registrando almeno una visita annuale nella cartella dello studio. Nel braccio *Intensive*, invece, gli sperimentatori dei Centri sono stati invitati a intervenire in modo intensivo e multifattoriale sui principali fattori di rischio cardiovascolare con un approccio *treat-to-target* per raggiungere gli obiettivi raccomandati dalle linee guida SID: HbA_{1c} < 7%, LDL colesterolo < 100 mg/dL, pressione arteriosa < 130/85 mmHg e impiego di terapia antiaggregante. Gli sperimentatori dei Centri hanno anche effettuato incontri di training centralizzati prima dell'inizio dello studio per omogeneizzare le procedure relative all'intervento sullo stile di vita e per la definizione degli step raccomandati per l'intervento farmacologico secondo manuali operativi messi a punto per lo studio. Il protocollo intensivo prevedeva una visita ogni 3 mesi circa.

Un Centro di coordinamento logistico ha provveduto a fornire ai Centri partecipanti tutto il materiale dello studio e a recuperare i campioni biologici. La banca biologica dello studio comprende campioni di plasma e siero per eventuali analisi biochimiche e di sangue per analisi genetiche. Tutte le procedure dello studio sono state sottoposte a verifica di qualità, nel rispetto della normativa vigente sulla sicurezza e sulla privacy. Il monitoraggio dello studio è stato effettuato periodicamente tramite visite sul campo e via web.

I dati sono stati raccolti utilizzando procedure validate (EURODIAB-NIDDM *complications study*). A tale proposito, è stato implementato un sistema informatizzato via web (INRCA, Ancona). I dati raccolti dal sistema possono essere recuperati e analizzati centralmente sia per verificare l'andamento dello studio, sia per procedere ad analisi statistiche. Sono stati impiegati, inoltre, questionari validati per rilevare le informazioni relative alle abitudini alimentari, all'attività fisica e alle complicanze cardiovascolari.

I laboratori dei Centri partecipanti sono sottoposti a controllo di qualità dei parametri relativi al controllo glicemico (glicemia, HbA_{1c}) e al profilo lipidico da parte di un laboratorio centrale (Ospedale San Raffaele, Milano). Per HbA_{1c}, colesterolo totale e HDL è stato necessario attuare verifiche metodologiche e allineare alcuni laboratori ai criteri di accuratezza previsti.

Lo studio prevede un monitoraggio clinico attivo *on-site* con visite periodiche ai Centri partecipanti per valutare la qualità e correttezza dei dati affiancato da un controllo di qualità centralizzato con invio di *queries* ai Centri periferici in caso di dati anomali.

Fase di reclutamento dei pazienti

Il reclutamento dei pazienti per la valutazione osservazionale trasversale e per l'arruolamento alla successiva fase di follow-up si è concluso nel Dicembre 2004. I Centri che si sono dimostrati disponibili a effettuare lo studio, avendo preso visione del protocollo da seguire, sono stati randomizzati a trattamento intensivo o convenzionale come già descritto. Per essere "arruolati" i pazienti dovevano essere esenti da progressi eventi cardiovascolari, ma presentare due o più fattori di rischio cardiovascolare (Tabella 1).

La Tabella 2 mostra i dati relativi a screening e arruolamento dei pazienti. I soggetti definiti "Esclusi" rappresentano pazienti non arruolabili per la presenza di violazioni ai criteri di inclusione o per rifiuto a partecipare. La differenza di numerosità tra i Centri *Usual* e *Intensive* dipende dal fatto che uno dei Centri randomizzati al trattamento intensivo non ha concretamente potuto partecipare allo studio (in quanto non in grado di implementare un intervento intensivo secondo le regole previste dal protocollo) ed è dunque passato nel gruppo a trattamento convenzionale. D'altra parte, anche se questa modifica comporterà una differenza non trascurabile tra i risultati *intention-to-treat* e *per-protocol*, la fattibilità di un trattamento intensivo nel mondo reale dell'assistenza diabetologica è proprio uno degli obiettivi dello studio.

Trattamento intensivo multi-fattoriale previsto dal protocollo nel follow-up dei pazienti appartenenti al gruppo *Intensive*

Come precedentemente ricordato, le indicazioni relative all'intervento di tipo intensivo sono state determinate a priori sulla base delle linee guida della SID per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nel diabete tipo 2 e consistono in una strategia di tipo "multi-step". L'intervento riguarda lo stile di vita, controllo glicemico, controllo pressorio, profilo lipidico e antiaggregazione piastrinica.

Stile di vita

Nel gruppo di pazienti in terapia intensiva sono state messe a punto procedure di intervento sullo stile di vita (dieta e attività fisica). L'obiettivo dell'intervento nutrizionale era quello di raggiungere almeno un calo pon-

Tabella 2 Screening e arruolamento dello studio MIND.IT

Centri	Gruppo di intervento	Screening		Valutazione osservazionale (baseline)	di cui	
		Screenati	Esclusi*		< 2 FRC*	Arruolati per l'intervento (≥ 2 FRC*)
Roma	<i>Usual</i>	235	63	172	48	124
Pisa	<i>Usual</i>	319	5	314	114	200
Bari	<i>Usual</i>	407	7	400	244	156
Piacenza	<i>Usual</i>	267	49	218	19	199
La Spezia	<i>Usual</i>	407	193	214	14	200
Carrara	<i>Usual</i>	272	93	179	54	125
Torino	<i>Intensive</i>	344	36	308	129	179
Pavia	<i>Intensive</i>	267	11	256	126	130
Perugia	<i>Intensive</i>	293	59	234	85	149
Totale	<i>Usual</i>	1907	410	1497	493	1004
	<i>Intensive</i>	904	106	798	340	458
Totale complessivo		2811		2295		1462

* sulla base dei criteri riportati in Tabella 1 o per mancato consenso alla partecipazione e allo studio.

derale del 10% nei pazienti sovrappeso e il mantenimento del peso corporeo in quelli normopeso, mantenendo costante in tutti i casi la quota di grassi saturi (<10% delle calorie totali) e di fibre (15–20 g/1000 kCal). Per il raggiungimento di tali scopi sono stati impiegati, tra l'altro, colloqui strutturati con il paziente. L'obiettivo del programma riguardante l'attività fisi-

ca tendeva a ottenere un consumo calorico medio giornaliero di 200–300 calorie. Anche per tale intento sono stati utilizzati interventi strutturati con il paziente.

Controllo glicemico

Le linee guida identificate per l'intervento relativo al controllo glicemico sono riportate in Tabella 3.

Tabella 3 Protocollo di intervento intensivo per il raggiungimento dell'obiettivo glicemico

Paziente	Intervento (step)
Paziente obeso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metformina (500–2500 mg/die) 2. Metformina + sulfoniluree* con aumento progressivo del dosaggio 3. Metformina + sulfoniluree* + acarbose 4. Metformina + sulfoniluree* + insulina intermedia <i>bed-time</i> 5. Terapia insulinica multi-iniettiva
Paziente normopeso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sulfoniluree* 2. Sulfoniluree* + acarbose 3. Sulfoniluree* + insulina <i>bed-time</i> 4. Terapia insulinica multi-iniettiva

* Nell'ambito delle sulfoniluree sono stati considerati anche i prodotti sulfonilureo-simili, come la repaglinide. Le sulfoniluree vengono prescritte in genere a colazione e cena e non a pranzo per evitare il pericolo di ipoglicemia pomeridiana, ad eccezione della repaglinide.

L'approccio è "a step" e la progressione da uno step all'altro veniva effettuata durante i controlli ambulatoriali previsti, a meno di gravi e ripetute iperglicemie o ipoglicemie e secondo giudizio clinico.

Le linee guida per l'intervento non contemplavano l'utilizzo di tiazolidinedioni, in quanto all'inizio dello studio il loro impiego non veniva incoraggiato, in assenza di sufficiente esperienza clinica. Tuttavia, il giudizio clinico finale sul trattamento è stato lasciato agli sperimentatori, non trattandosi di un trial clinico con protocollo di intervento vincolante.

Controllo pressorio

Sulla base delle linee guida SID sono stati identificati tre step di intervento farmacologico per il raggiungimento dell'obiettivo relativo al controllo pressorio, privilegiando i bloccanti del sistema renina-angiotensina come prima linea e lasciando ampio margine di scelta agli sperimentatori:

1. monoterapia con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II;
2. aggiunta di calcio-antagonisti a lunga durata d'azione o beta-bloccanti o diuretici a basse dosi a seconda delle indicazioni cliniche;
3. introduzione di un eventuale terzo farmaco a seconda delle indicazioni.

Il passaggio da uno step all'altro avveniva durante le visite di controllo sempre associato all'intervento dietetico (riduzione dell'apporto di sodio alimentare).

Controllo profilo lipidico

L'intervento sul profilo lipidico prevedeva un trattamento iniziale basato su alimentazione e attività fisica

e, nel caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo dopo 3 mesi, l'aggiunta di una terapia farmacologica basata sulle caratteristiche della dislipidemia (Tabella 4). Il protocollo includeva il controllo dopo 1 mese e di profilo lipidico, transaminasi e creatinfosfochinasi, per la valutazione degli eventuali eventi avversi.

Terapia antiaggregante

La terapia antiaggregante piastrinica era prevista dall'inizio dello studio per tutti i pazienti in trattamento intensivo in quanto per definizione ad alto rischio (≥ 2 FRC). Tale terapia prevedeva l'uso di acetilsalicilico (ASA) in assenza di controindicazioni (ipersensibilità al prodotto e manifestazioni allergiche, diatesi emorragica accertata, terapia anticoagulante, sanguinamento digestivo recente, malattia epatica in fase attiva). La dose consigliata è di 75–100 mg/die a stomaco pieno. In caso di intolleranza o controindicazione all'ASA, altri antiaggreganti di seconda linea sono ammessi.

Fase di follow-up

La durata del follow-up prevista dal disegno originale dello studio era di 5 anni, con una valutazione ad-interim a 2 anni. La valutazione ad-interim ha permesso di osservare che, al termine dei primi due anni, il follow-up è stato completato in modo ottimale dall'84,2% dei pazienti arruolati nei Centri a trattamento convenzionale e dall'89,3% di quelli dei Centri a trattamento intensivo.

Dall'analisi preliminare dei dati raccolti, si evince che un trattamento intensivo multifattoriale è fattibile

Tabella 4 **Protocollo di intervento intensivo per il raggiungimento dell'obiettivo lipidico sulla base delle caratteristiche della dislipidemia**

Caratteristiche della dislipidemia	Intervento
Solo colesterolo LDL > 100 mg/dL (senza ipertrigliceridemia)	Statine, con aumento progressivo del dosaggio
Solo trigliceridi > 200 mg/dL (senza ipercolesterolemia LDL)	Fibrati, con aumento progressivo del dosaggio
Colesterolo LDL > 100 mg/dL associato a trigliceridemia > 200 mg/dL	Statine, con aumento progressivo del dosaggio o associazione con resina*

* Alla luce degli allora recenti eventi avversi causati dall'associazione gemfibrozil-cerivastatina, il protocollo MIND.IT non prevedeva l'associazione statine più fibrati.

nella realtà diabetologica italiana ed è in grado di modificare quella che, secondo l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), è la storia naturale della malattia diabetica (8) migliorando il controllo glicemico (nei Centri a trattamento intensivo è stata osservata una riduzione significativa dell'HbA_{1c} dello 0,6%, mentre in quelli a trattamento convenzionale l'HbA_{1c} è inesorabilmente salita, a conferma dei dati UKPDS), dell'indice di massa corporea (nei Centri *Intensive* è stata osservata una riduzione significativa di più di un punto percentuale, il contrario di quanto osservato nei Centri *Usual*) e degli altri FRC (lipidi, pressione arteriosa, fibrinogeno ecc). Inoltre, la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi prefissati per HbA_{1c}, colesterolo LDL e pressione arteriosa è aumentata in maniera statisticamente significativa e clinicamente rilevante nei Centri a trattamento intensivo. In particolare, a due anni di follow-up, la percentuale dei soggetti a trattamento convenzionale e di quelli a trattamento intensivo che hanno raggiunto gli obiettivi prefissati è stata la seguente: per HbA_{1c} <7%, 27 vs 49%; per colesterolo LDL <100 mg/dL, 24 vs 43%; per pressione arteriosa <130/80 mmHg, 6,3 vs 23,2% (Figura 1).

Il raggiungimento degli obiettivi prefissati, peraltro, non è ottimale neppure nel gruppo a trattamento intensivo, a indicare la difficoltà di condurre con successo un intervento multifattoriale di prevenzione cardiovas-

colare nel diabete tipo 2.

La differenza nel raggiungimento degli obiettivi nei due gruppi di pazienti è almeno in parte giustificata dalla implementazione della terapia farmacologica, mentre molti sforzi devono essere ancora compiuti nel gruppo per implementare gli interventi educazionali sulla dieta e sull'attività fisica.

Conclusioni

I risultati già disponibili della fase osservazionale e i primi dati preliminari dell'analisi ad interim a 2 anni dello studio MIND.IT indicano che l'applicazione delle attuali linee guida di intervento intensivo multifattoriale per la prevenzione della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico tipo 2 e l'attitudine al *treat-to-target* sono ancora insufficienti nel contesto diabetologico italiano e che la percentuale di pazienti in grado di raggiungere gli obiettivi per la riduzione dei fattori di rischio è limitata. Una maggiore consapevolezza ed un atteggiamento pro-attivo da parte dei medici diabetologi è pertanto fondamentale, anche sulla base di questi stessi risultati preliminari MIND.IT dimostrano come una strategia multi-fattoriale intensiva sia in realtà implementabile nella realtà italiana e che la sua attuazione permette di ottenere significativi risultati, modificando la storia naturale della malattia diabetica, così come emersa dall'UKPDS.

Rendere possibile la prosecuzione ed il completamento dello studio pertanto può rappresentare un sostanziale contributo della nostra comunità scientifica al processo in campo diabetologico.

Pubblicazioni scientifiche dello studio MIND.IT

I dati MIND.IT hanno permesso la preparazione di 2 *papers* relativi all'osservazione trasversale al *baseline*:

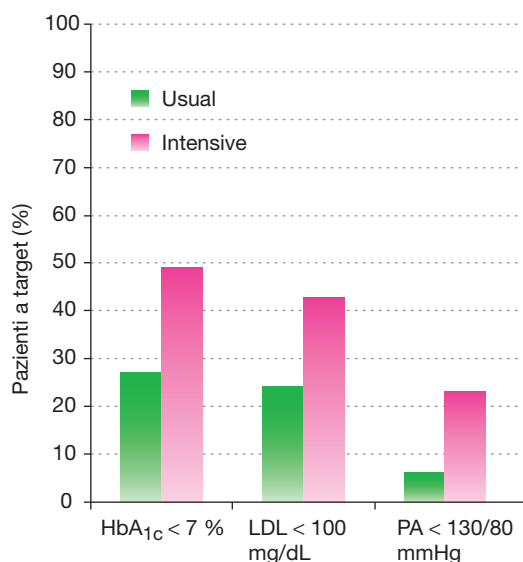
1. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: How is adherence to dietary recommendations?

Rivellese A.A., Boemi M., Cavalot F., Costagliola L., De Feo P., Miccoli R., Patti L., Trovati M., Vaccaro O., Zavaroni I. on behalf of the MIND.IT Study Group (Fo.ri.SID). Participating centers are reported at the end of the manuscript.

European J Clin Nutr 2007 Apr 11

2. The clinical reality of guidelines for primary pre-

Figura 1 Percentuale di pazienti a target per i principali fattori di rischio dopo 2 anni di follow-up



vention of cardiovascular disease in type 2 diabetes.

Vaccaro O., Boemi M., Cavalot F., De Feo P., Miccoli R., Patti L., Rivellese A.A., Trovati M., Ardigò D., Zavaroni I. on behalf of the MIND.IT Study Group (Fo.ri.SID). Participating centers are reported at the end of the manuscript.

Atherosclerosis (in revisione)

Bibliografia

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 241: 2035–2038, 1979.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2005
3. Farmer JA, Gotto AM Jr. The heart protection study: Expanding the boundaries for high risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 92 (1A): 3i–9i, 2003.
4. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, et al. Blood pressure reduction and cardiovascular risk in Hope study. *Lancet* 358: 2130–2131, 2001.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434–444, 1993.
6. Gaede P, Vedel O, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383–386, 2003.
7. Comaschi M, Medea G, Panico S, et al. Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. *Ital Heart J* 3: 669–676, 2002.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.

