

# JAMD

THE JOURNAL OF AMD

## RIVISTA TRIMESTRALE

### Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

J AMD - The Journal of AMD  
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

### Editor in Chief

Luca Monge  
amd-to.monge@alma.it

### Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

### Editors

Marco Gallo  
Giuseppina Russo  
Basilio Pintaudi

### Co-Editors

Maria Linda Casagrande  
Andrea Da Porto  
Stefano De Riu  
Iole Gaeta  
Ada Maffettone

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito  
journal@jamd.it

### Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Fondatore

Sandro Gentile

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

### Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

### Consiglio direttivo AMD

#### Presidente

Domenico Mannino

#### Vice-Presidente

Paolo Di Bartolo

#### Consiglieri

Alberto Aglialoro  
Amodio Botta  
Riccardo Candido  
Riccardo Fornengo  
Alfonso Gigante  
Antonino Lo Presti  
Ernesto Rossi  
Giovanni Sartore  
Franco Tuccinardi

#### Segretario

Giovanni Perrone

#### Tesoriere

Gaudenzio Stagno

### Presidenti regionali

**Abruzzo** V. Paciotti

**Calabria** G. Armentano

**Campania** G. Romano

**Emilia Romagna** D. Zavaroni

**Friuli-Venezia Giulia** R. Assaloni

**Lazio** L. Morviducci

**Liguria** L. Lione

**Lombardia** A. Giancaterini

**Marche** E. Tortato

**Molise** S. Di Vincenzo

**Piemonte-Valle d'Aosta** A.R. Bogazzi

**Puglia-Basilicata** P. Montedoro

**Sardegna** F. Spanu

**Sicilia** A. Chiavetta

**Toscana** A.M. Di Carlo

**Umbria** M.L. Picchio

**Veneto-Trentino Alto Adige** A. Senesi

**Finito di stampare  
nel mese di Ottobre 2018**



## INDICE

## EDITORIALE

- 177** **Ma gli androidi sognano pecore elettriche? - Do Androids Dream of Electric Sheep?**  
L. Monge

## ARTICOLI ORIGINALI

- 179** **Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per l'attività fisica nella persona con diabete - Diagnostic and therapeutic work-up as part and parcel of exercise related personalized care in people with diabetes**  
G. Corigliano, F. Strollo, R. Assaloni, C. De Fazio

## CASE SERIES

- 197** **L-PRF (fibrina ricca in leucociti e piastrine): uso in tre casi di ulcera diabetica con osteomielite cronica - L-PRF (fibrin rich in leukocytes and platelets): use in three cases of diabetic Ulcer with chronic Osteomyelitis**  
A. Crisci, G. Marotta, G. Benincasa, M. Crisci

## REVIEW

- 204** **Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità - Artificial Intelligence and Big Data in Medicine: scenarios, opportunities and critical issues**  
N. Musacchio, G. Guaita, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli

## POSITION STATEMENT

- 219** **Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito diabetologico. La prospettiva di AMD - Artificial Intelligence and Big Data in the field of Diabetes. The AMD vision**  
N. Musacchio, G. Guaita, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli

## DOCUMENTI DI CONSENSO

- 232** **Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto**  
SID, Società Italiana di Diabetologia – AMD, Associazione Medici Diabetologi – SItI, Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – FIMMG, Federazione Italiana Medici Medicina Generale – SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- 242** **Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto**  
SID, Società Italiana di Diabetologia – AMD, Associazione Medici Diabetologi – SItI, Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – FIMMG, Federazione Italiana Medici Medicina Generale – SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

**ATTIVITÀ DELLE SEZIONI REGIONALI**

- 244** XXIV Congresso Regionale AMD-SID Lombardia  
– XXIV AMD-SID Lombardia Regional Congress  
Coccaglio (BS), 26-27 ottobre 2018

**LE NEWS DI AMD**

- 258** Newsletter Annali AMD n. 23 - AMD Annals Newsletter n. 23  
**261** Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup

**TEMI**

Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche  
- Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione  
- Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale  
- Vita associativa AMD - Associazionismo

## Ma gli androidi sognano pecore elettriche?

### Do Androids Dream of Electric Sheep?

L. Monge<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: [amd-to.monge@alma.it](mailto:amd-to.monge@alma.it)

Questo è il titolo del romanzo di Dick da cui è nato *Blade Runner*. Il film, ambientato nel 2019 in una Los Angeles distopica, racconta di un gruppo di androidi che si ribella perché vuole prolungare la breve vita che è stata loro programmata. Molti di voi lo considereranno un film di culto; mi accorgo che quando si parla di intelligenza artificiale io stesso penso ancora alla fantascienza...

Questo numero di JAMD invece mi riporta alla contemporaneità o perlomeno a un futuro prossimo che non possiamo farci sfuggire.

La rassegna sull'IA, "Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità", arricchita da un glossario sulla terminologia specifica, descrive infatti il contesto ed espone in modo chiaro le promesse, senza evitare considerazioni critiche.

L'IA è di moda, e lo è in molti campi: economia, cultura, comunicazione, scienza. È presente nel nostro quotidiano – dagli algoritmi per scegliere un aereo, ai giochi elettronici, al traduttore delle lingue –, dimostrando «che le macchine analizzano grandi quantità di dati, e meglio degli esseri umani». Nel mondo medico in questi ultimi decenni, l'uso di computer e altri strumenti elettronici per raccogliere e archiviare enormi quantità di dati relativi alla salute si è ampliato. Nel campo della ricerca, questi dati sono potenzialmente in grado di permetterci di progettare e condurre meglio le sperimentazioni cliniche in ambito sanitario per rispondere a domande complesse. Inoltre, con lo sviluppo di nuove e sofisticate funzionalità analitiche attuate da computer intelligenti, siamo in grado di analizzare questi dati e applicare i risultati delle analisi, ad esempio nella salute pubblica. È nata una "real world evidence" che non si contrappone, ma vorrebbe integrare l'evidenza tradizionale dei trial clinici.

Ma se questa è un'applicazione macro, dobbiamo pensare l'IA anche declinata in un contesto micro come quello del paziente nel suo rapporto con il curante e il sistema sanitario. La profilazione di un paziente con dati che provengano dalle cartelle cliniche, così come dai dati in autocontrollo e ambientali, consente l'elaborazione di una cura personalizzata che può ridurre rischio clinico e impiego di risorse non necessarie. E non solo, perché i dati possono essere utilizzati anche per un'analisi prospettica, e per questo le macchine possono supportare il clinico nella fase decisionale.

La rassegna getta le basi per uno Statement di AMD importante quanto innovativo, "Intelligenza Artificiale e Big Data in Ambito Diabetologico. La prospettiva di AMD".



**Citation** L. Monge (2018) Ma gli androidi sognano pecore elettriche? JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

Ma AMD non dimentica il Chronic Care Model né il paziente che ne è al centro, e si chiede: possiamo aspettarci che una macchina riesca ad apprendere il modo più intelligente per gestire il rapporto medico-paziente? L'epidemiologo Antonio Addis in suo editoriale sulla rivista elettronica Forward si pone il quesito «perché dovremmo delegare totalmente a forme non-umane proprio la caratteristica (l'intelligenza) che maggiormente ci distingue da tutto ciò che ci circonda»?

Una risposta tutta umana all'intelligenza artificiale è l'intelligenza collettiva, gli autori lo sottolineano parlando dell'esperienza di DIA&INT. L'intelligenza collettiva vuole aumentare la cooperazione tra gli umani, mettere in comune tutte le capacità cognitive, le competenze e la memoria di chi partecipa a un flusso informativo. Nel nostro quotidiano diabetologico possiamo definirla intelligenza connettiva, uno strumento di connessione tra persone, pensieri, contesti, spazi, che utilizziamo quando lavoriamo in rete e quando lavoriamo in team. A questo proposito permettetemi di citare un congresso AMD regionale piemontese del 2010 dal titolo "Le Reti. Connessioni umane e tecnologiche in diabetologia" nel quale

avevamo avuto come ospite il sociologo canadese Derrick de Kerckhove, teorico dell'intelligenza connettiva, allievo di McLuhan; ne resta traccia in un'intervista di Marco Comoglio, pubblicata sul nostro Giornale nel primo numero dell'annata 2011, consultabile al sito: [www.jamd.it/wp-content/uploads/2017/02/2011\\_1\\_8.pdf](http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2017/02/2011_1_8.pdf).

Alla fine credo, molto banalmente, che a essere vincente sia una combinazione dell'intelligenza artificiale con quella umana: il ragionamento proposto da una macchina così come dall'uomo ha bisogno di un continuo processo di valutazione e contraddizione che metta in discussione la risposta finale.

Lasciamo all'IA, anche in medicina, il ruolo di facilitatore nei passaggi più complessi piuttosto che una vera delega al ragionamento. Mi pare indispensabile un sano relativismo e una contaminazione tra i diversi saperi come deterrente al potere delle macchine, al prevalere dell'IA sull'intelligenza umana.

E comunque, finché questi robot non inizieranno a sviluppare emozioni e sentimenti, come accade all'affascinante e inquieta Rachel di *Blade Runner*, penso si possano dormire sonni tranquilli.

Buona lettura a tutti.

## Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per l'attività fisica nella persona con diabete

### Diagnostic and therapeutic work-up as part and parcel of exercise related personalized care in people with diabetes

G. Corigliano<sup>1</sup>, F. Strollo<sup>2</sup>, R. Assaloni<sup>3</sup>, C. De Fazio<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Direttore sanitario Centro AID (Napoli), <sup>2</sup> Responsabile Diabetologia, Istituto San Raffaele Termini, Roma, <sup>3</sup> Dirigente Medico SOS di diabetologia-ASS2 Isontina (Udine), <sup>4</sup> Specialista in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate (Napoli)

Corresponding author: [felix.strollo@gmail.com](mailto:felix.strollo@gmail.com)

#### ABSTRACT

Data concerning significant preventative and therapeutic effects are so convincingly sound that nowadays diabetes specialists are used to suggest their patients to become physically active, without going too in depth into the topic though. In fact, when dealing with safe long-lasting exercise sessions rather than mere physical activity, doctors have to know how to prevent acute complications and, to do so, have to take into account type, duration, intensity, timing and level of training. At the moment international guidelines still suggest to personalize treatment according to a prudent “trial and error” method. However, due to the benefits of exercise in terms of metabolic control, overall management of chronic micro- and macrovascular complications as well as quality of life, we felt it necessary to try and take advantage of most recent research progresses in the field together with our own personal long-lasting experience with diabetic athletes to prepare this document concerning the diagnostic and therapeutic work-up as part and parcel of exercise related personalized care in people with diabetes. We hope it will be used as a handy toolbox for both diabetes specialists prescribing exercise and people with diabetes willing to get more and more active all the time.

**Key words** diagnostic-therapeutic work-up; exercise; insulin; method; motivation.

#### RIASSUNTO

Esistono dati di letteratura molteplici e inoppugnabili di efficacia preventiva e terapeutica che spingono ormai il diabetologo a suggerire ai pazienti – per lo più in forma generica – di praticare attività fisica regolare. Tuttavia, quando si passa dalla semplice pratica del cammino lento all'esercizio fisico o addirittura allo sport, gli effetti metabolici, la prestazione fisica e il rischio di complicanze acute sono condizionati da tipo,



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Corigliano, F. Strollo, R. Assaloni, C. De Fazio (2018) Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per l'attività fisica nella persona con diabete. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2018

**Accepted** September, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 Corigliano et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

durata, intensità e grado di allenamento oltre che dalla quantità di insulina biodisponibile rendendo così difficile l'attuazione sicura ed efficace di un programma intenso e protratto. In questa luce finora le linee guida e raccomandazioni internazionali si sono limitate a consigliare prudenza e l'utilizzo diffuso del cosiddetto "metodo dei tentativi ed errori". Tuttavia, per il notevole beneficio che l'esercizio fisico apporta al paziente in termini di compenso metabolico globale, prevenzione delle complicanze croniche e qualità di vita, abbiamo ritenuto utile raccogliere in un unico documento quanto di più rilevante espresso sul tema dalla letteratura internazionale integrandolo con i risultati della nostra lunga esperienza nel campo per proporre un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per l'Attività Fisica orientato alla persona con DM sia di tipo 1 sia di tipo 2 come strumento di applicazione pratica valido sia per il diabetologo nella prescrizione, sia per la persona con DM nella realizzazione.

**Parole chiave** PDTA; esercizio fisico; insulina; metodo; motivazione.

## INTRODUZIONE

L'Attività Fisica (AF) è una funzione primordiale nella specie umana e, fin dai primi passi, il movimento rappresenta il primo linguaggio con cui si entra in contatto con il mondo. Nell'ultimo secolo l'automazione ne ha ridotto enormemente l'espressione, contribuendo alla diffusione epidemica di malattie metaboliche, tra le quali il Diabete Mellito (DM), e loro sequele cardiovascolari. Negli ultimi decenni, anche sotto l'impulso delle Associazioni di pazienti, la diabetologia italiana ha prestato particolare attenzione all'aspetto motorio della vita quotidiana tanto che, già dalla prima edizione, gli standard italiani di cura del Diabete Mellito hanno riservato un capitolo specifico ai principali dati sull'efficacia dell'AF e/o dell'Esercizio Fisico (EF) in termini di livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni<sup>(1)</sup>, tanto che l'abitudine a raccomandare – per lo più in forma generica – ai pazienti di praticare AF è ampiamente diffusa fra i colleghi.

Tuttavia gli effetti metabolici, la prestazione atletica e il rischio di complicanze acute nelle persone con DM sono condizionati da numerose variabili, fra le quali spiccano tipo, durata, intensità, e timing dell'EF, grado di allenamento ed entità di insulinizzazione o di utilizzo di farmaci insulinosecretori. Ciò rende difficile l'attuazione sicura ed efficace di un programma di EF, specie se intenso e prolungato, tanto che le stesse linee guida congiunte dell'A-

merican Diabetes Association (ADA) e dell'American College of Sports Medicine (ACSM) suggeriscono che ognuno, in piena consapevolezza, impari ad adattare le raccomandazioni alla propria condizione.<sup>(2)</sup>

La complessità del processo può quindi disorientare sia il diabetologo nel suo programma di prescrizione/educazione sia la persona con DM nello svolgimento del compito assegnato limitando di fatto l'adesione a medio-lungo termine ai programmi strutturati di EF. Proprio per tale motivo, in base alle nuove evidenze di fisiopatologia, all'evoluzione della tecnologia e all'esperienza accumulata in oltre due decenni di attività costante nel settore, gli autori si sono prefissi la finalità di tentare di colmare al meglio le lacune esistenti nel campo proponendo i seguenti percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) all'attività fisica per la persona con DM tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), come strumenti di applicazione pratica validi sia per il diabetologo nella fase prescrittiva, sia per la persona con DM nella fase attuativa.

## IL PDTA NELLA PERSONA

### CON DMT2

#### Elementi essenziali del Percorso Diagnostico Terapeutico dell'Esercizio Fisico

Per stabilire un percorso valido, riteniamo utile prendere in considerazione i seguenti punti fondamentali, elencati non in ordine di importanza ma per utilità didattica.

- Screening delle complicanze (ECG, fundus, valutazione della neuropatia) (Tabella 1).
- Motivazione e promozione dell'esercizio fisico (da parte del team diabetologico).
- Percorso educativo personalizzato finalizzato alla comprensione delle implicazioni dell'esercizio fisico in merito alle modifiche della terapia e al rischio ipoglicemico.
- Personalizzazione delle indicazioni terapeutiche.
- Pianificazione-strutturazione del programma motorio (frequenza tipologia, intensità e durata).
- Pratica e verifica.

L'inattività fisica e la sedentarietà predicono in misura indipendente la mortalità sia per tutte le cause sia per eventi cardiovascolari, che a loro volta sono particolarmente diffusi in persone affette da o a rischio di sviluppare il DMT2<sup>(3)</sup> alterando il compenso metabolico a prescindere dai comuni fattori di rischio e dal tempo trascorso in AF<sup>(4)</sup> e compromettono durata e qualità di vita<sup>(5)</sup>.



**Tabella 1** | Screening delle complicanze.

<b>MALATTIA CARDIOVASCOLARE</b>	In assenza di sintomi non è raccomandato uno screening. Va valutata la storia cardio-vascolare del paziente e in caso di elementi suggestivi di patologia il paziente va indirizzato al cardiologo. Pazienti con <b>neuropatia autonoma</b> vanno sottoposti ad accertamenti cardiologici.
<b>NEUROPATIA PERIFERICA</b>	È raccomandato l'esame periodico dei piedi e l'utilizzo di scarpe adeguate.
<b>RETINOPATIA</b>	<b>Retinopatia background:</b> sono possibili tutte le attività, ma è opportuno valutare annualmente la progressione del quadro. <b>Retinopatia non proliferante di grado moderato:</b> sono controindicate attività che comportino improvvise elevazioni della pressione sanguigna. <b>Retinopatia non proliferante grave o proliferante instabile:</b> Sono controindicate attività che prevedano salti o scuotimento/piegamento in basso della testa comportando consistenti elevazioni della pressione sanguigna e, in generale, qualsiasi EF in apnea o vigoroso. In caso di emorragia in corso nel corpo vitreo non dovrebbe essere intrapreso alcun esercizio.
<b>NEFROPATIA</b>	Non esistono controindicazioni all'attività fisica. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale avanzata, si consigliano intensità e volume di EF bassi, quanto meno nella fase iniziale dell'allenamento.

Nelle persone con DMT2 il grado di sarcopenia correla negativamente con il livello di EF, con la qualità di vita e con il controllo glicemico, e si associa ad un peso corporeo elevato e ad un regime alimentare scorretto<sup>(6)</sup> mentre significativa risulta la relazione tra capacità funzionale e qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), valutata in termini di componenti fisiche e mentali<sup>(7)</sup>.

Di contro l'AF e la sua forma strutturata<sup>(8)</sup>, l'EF, garantiscono benefici addizionali rispetto al solo regime alimentare o alla sola terapia farmacologica<sup>(9)</sup> e, specie se continuativi e di intensità elevata, si associano a riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause<sup>(10,11)</sup>.

Per tale motivo oltre che per contrastare l'epatostatosi e l'osteoporosi e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia le linee guida congiunte ACSM/ADA consigliano almeno 150minuti/settimana di EF di intensità moderata/vigorosa (al 50-70% della frequenza cardiaca massimale o MHR) e/o almeno 90minuti/settimana di EF di intensità vigorosa (ad oltre il 70% della MHR sotto forma di interval training), con distribuzione dell'attività in almeno 3 giorni/settimana e periodi di inattività non superiori ai 2 giorni consecutivi<sup>(2,12)</sup>.

Nel DMT2 sono stati peraltro dimostrati metabolicamente efficaci sia l'EF supervisionato contro resistenza che coinvolga tutti i maggiori gruppi muscolari<sup>(13)</sup> sia la combinazione di questo con quello di tipo aerobico<sup>(2,12-15)</sup>.

L'EF aerobico infatti inibisce le citochine infiammatorie, mentre quello contro-resistenza contrasta la sarcopenia potenziando la capacità ossidativa muscolare<sup>(16-18)</sup> e, specie se di basso volume ma di intensità elevata (HIIT, High Intensity Interval Training),

migliora la biogenesi e l'attività mitocondriale della cellula muscolare e al tempo stesso riduce il rischio di episodi ipoglicemici<sup>(19, 20)</sup>.

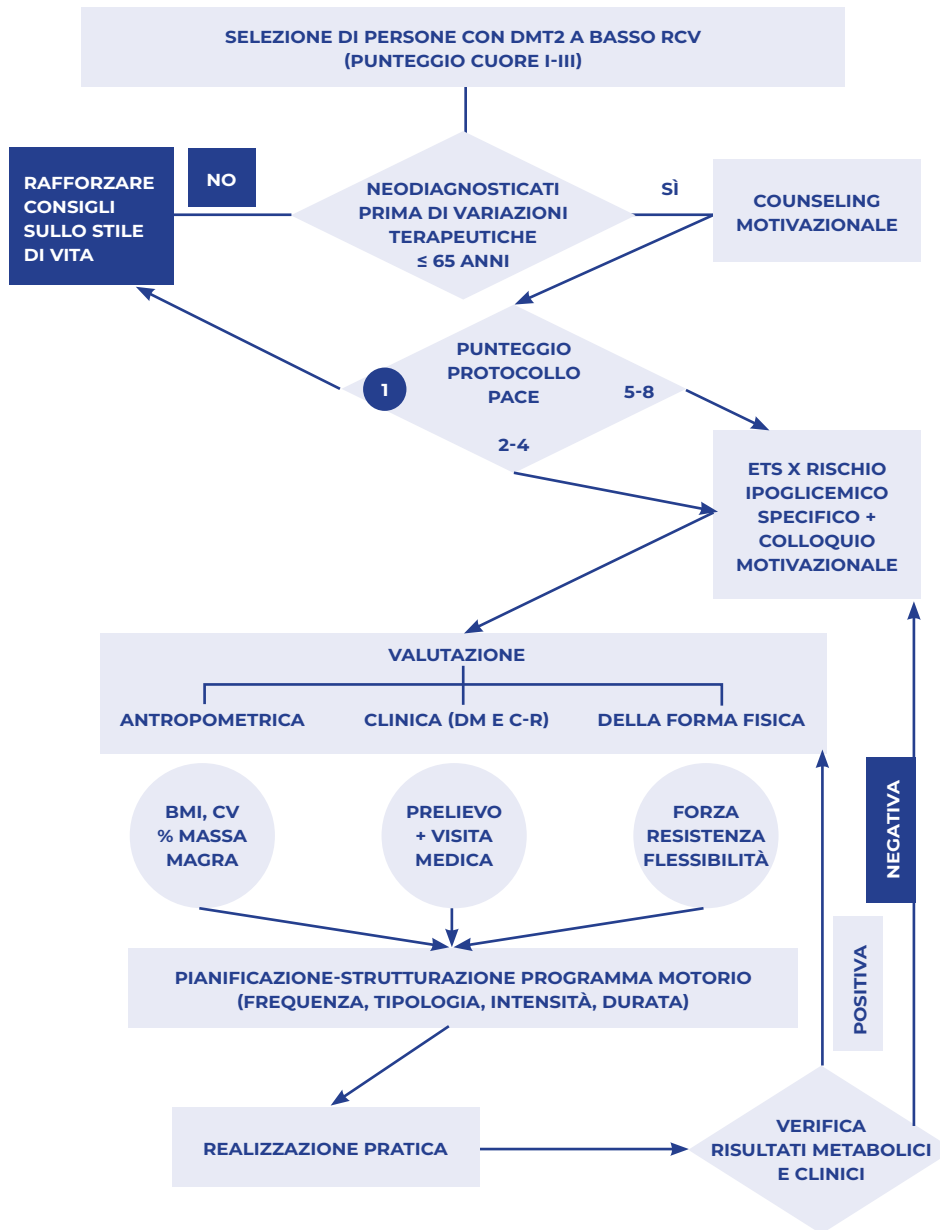
A tale proposito della persona con DMT2 è fondamentale realizzare un percorso educativo personalizzato finalizzato alla comprensione delle implicazioni dell'esercizio in merito all'introito glicidico, al tempo intercorso fra questo e l'attività fisica prevista e al rischio ipoglicemico specifico del farmaco prescritto. Alcune persone con DMT2, infatti, sono tuttora trattate con farmaci diversi da insulino-sensibilizzanti, incretine o glifozine – che per il loro meccanismo d'azione tendono tutti a contenere entro limiti stretti la variabilità glicemica sia verso l'alto sia verso il basso – e basano il loro compenso metabolico sui secretagoghi, fra i quali soprattutto le sulfoniluree a lunga azione. Queste ultime, con tempi e intensità diverse in rapporto alla dose e al tipo di molecola, espongono al rischio di ipoglicemie di difficile gestione ed elevata durata, le cui possibili conseguenze – soprattutto di ordine cardiovascolare – richiedono particolare attenzione e competenza.

In merito alla figura 1, relativa al PDTA per il DMT2 si rendono opportune alcune esplicitazioni.

**1) Selezione delle persone con DMT2**

Introdurre tutti in un PDTA all'EF, pur rappresentando la scelta ideale, richiede un impegno assistenziale oggettivamente impossibile e comporterebbe anche il rischio di scarsa compliance e aderenza a lungo termine). I criteri di selezione che abbiamo identificato rispondono quindi alla necessità di

- garantire la massima sicurezza possibile: una bassa età anagrafica comporta un'aspettativa



**Figura 1** | PDTA del DMT2. RCV: Rischio cardiovascolare in base alle carte relative al progetto CUORE<sup>(21)</sup>; ETS: educazione terapeutica strutturata; C-R: Cardio-Respiratoria; BMI: Body Mass Index; CV: Circonferenza Vita.

più lunga e maggiori vantaggi nel tempo, ma anche un'età biologica inferiore a quella anagrafica, per condizioni clinico-fisiche e motivazioni favorevoli, consente di trarre beneficio dalla pratica regolare di "AFA" (attività fisica adattata alla patologia), quindi ci si riferisce al basso rischio di eventi cardiovascolari (ECV) fatali a 10anni secondo il "Progetto Cuore" (Rischio MCV I-II-III o <15%)<sup>(21)</sup>;

- raggiungere migliori risultati metabolici anche in assenza di terapia farmacologica (neodiagnostici: ≤24 mesi);

- ritardare l'intensificazione della terapia in caso di scarso compenso glico-metabolico.

**2) Counseling motivazionale**

A) **Valutazione dell'Attitudine al Cambiamento:** con un semplice questionario standardizzato (fa riferimento all'attuale livello di EF e all'interesse a praticarlo) si individua la fase temporale e qualitativa del cambiamento<sup>(22)</sup> (Tabella 2) e si modulano le strategie di intervento:

- **1 - modello (educazionale) "getting out of your chair"** se non si è pronti al cambiamento (fase di pre-contemplazione): è opportuno fornire semplici raccomandazioni;

**Tabella 2 |** Stadi motivazionali secondo il protocollo di valutazione PACE.

PUNTEGGIO	STADIO	FINALITÀ DEL COUNSELING
1	Precontemplazione (non pronto al cambiamento)	“Getting out of your chair”
2 - 4	Contemplazione (pronto al cambiamento)	“Planning the first step”
5 - 8	Realizzazione (in movimento)	“Keeping the Pace”

- 2-4 - modello (educazionale) “**planning the first step**” se si è pronti al cambiamento (fase di contemplazione): si può iniziare a pianificare l’AFA/EF;
- 5-8 - modello (educazionale) “**keeping the pace**” se si è attivi ma occorre mantenere gli obiettivi.

Si tratta di un protocollo operativo utile per il diabetologo (del quale facilita il compito senza entrare nella sfera psicologica del soggetto da esaminare) nell’ambito di un’AF strutturata al fine di progredire nell’adozione o nel mantenimento di uno stile di vita più attivo.

B) **Colloquio motivazionale:** può essere utile se la persona si trova in uno stadio di disponibilità al cambiamento (dalla fase di contemplazione in poi) per effettuare counseling più strutturati e mirati tesi a incrementare i livelli di AFA/EF e raggiungere un obiettivo di salute condiviso.

**3) Valutazione** (fondamentale per strutturare un programma motorio personalizzato)

- *antropometrica* a carico del team di cura;
- *clinico-metabolica* a carico del diabetologo e degli specialisti satelliti;
- *della forma fisica* a carico del laureato magistrale LM67.

**4) Pianificazione e strutturazione di un programma motorio:** va elaborato in base a una corretta posologia (frequenza, tipologia, durata, intensità in METs, volume/settimana) ma soprattutto in funzione del basso rischio cardiovascolare globale (MCV I-III) con l’auspicabile stretta collaborazione del team di cura con il laureato magistrale LM67 per l’adattamento alle caratteristiche bio-psico-sociali (fenotipizzazione) e alle indicazioni clinico-metaboliche.

**5) Realizzazione del programma:** tiene conto di circonferenza vita, BMI, frequenza cardiaca a riposo, consumo massimo di ossigeno (VO<sub>2</sub>max), HbA1c, variabilità glicemica, complicanze mi-

cro- e macrovascolari e rischio cardiovascolare globale <sup>(21)</sup>.

**6) Verifica dei risultati:** basata sulla valutazione del raggiungimento dei target antropometrici, clinico-metabolici e di forma fisica, va realizzata dopo almeno 12 settimane e deve mirare a un rafforzamento continuo della motivazione e all’elaborazione di un programma avanzato ed emotivamente coinvolgente.

## IL PDTA PER CHI HA DMT1 O DMT2 IN TERAPIA INSULINICA INTENSIVA

Se facciamo riferimento alla popolazione pediatrica, che più spesso è normo- o sottopeso, sappiamo che l’entità della riduzione dell’HbA1c attesa con l’aderenza a un programma regolare di EF non è particolarmente elevata, attestandosi intorno allo 0.3% perché la dipendenza assoluta dall’insulina espone più facilmente a oscillazioni glicemiche più marcate<sup>(23)</sup>. L’effetto positivo dell’EF resta comunque rilevante se consideriamo che negli adulti con DMT1 fisicamente attivi è nettamente minore la prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche a fronte di un ridotto fabbisogno insulinico giornaliero totale e di un minor rischio sia di chetoacidosi sia di ipoglicemia grave<sup>(24,25)</sup>. Se poi l’esercizio anaerobico precede quello aerobico il rischio di ipoglicemia è pressoché annullato perché il progressivo regolare calo glicemico legato all’EF aerobico compensa spontaneamente l’iniziale incremento dei livelli di glucosio indotto dagli ormoni contro-insulari (in primis adrenalina, glucagone e cortisolo) in risposta allo stress fisico dell’allenamento di potenza. La persona con DMT1, quindi, anche se non può realizzare una regolazione insulinica spontanea, impara ad adattare carboidrati, farmaci e tempistica dell’EF riducendo e/o contrastando il rischio di ipoglicemia con risultati spesso brillanti.

### TAPPE DEL PDTA

- 1 Screening delle complicanze (ECG, fundus, valutazione della neuropatia)
- 2 Motivazione e promozione dell’esercizio fisico (da parte del team diabetologico)
- 3 Percorso educazionale
  - A) Fisiologia e fisiopatologia dell’esercizio fisico
  - B) Caratteristiche dell’esercizio che condizionano le scelte terapeutiche
  - C) Livello e andamento glicemico pre-esercizio
- 4 Personalizzazione delle indicazioni terapeutiche
- 5 Pratica e verifica

## SCREENING DELLE COMPLICANZE

### (ECG, FUNDUS, VALUTAZIONE

### DELLA NEUROPATIA)

Questa fase è irrinunciabile perché propedeutica all'intero percorso e ricalca appieno quanto riportato alle pagg. 180 e 181 a proposito del DMT2.

## MOTIVAZIONE E PROMOZIONE

### DELL'ESERCIZIO FISICO (DA PARTE

### DEL TEAM DIABETOLOGICO)

Perché il programma di EF sia attuato in modo corretto e con adesione a lungo termine<sup>(19)</sup>, condizione indispensabile al conseguimento di risultati metabolici stabilmente migliori, sarebbe opportuno che il servizio di diabetologia potesse avvalersi della collaborazione di un laureato magistrale in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate (codice LM67) esperto in ambito metabolico. Quest'ultimo, infatti, possiede competenze specifiche nel “confezionare su misura” programmi di AFA (Attività Fisica Adattata o EF clinico) in termini sia di corretta posologia<sup>(20,26)</sup> sia di continua motivazione al cambiamento (counseling motivazionale motorio).

Tale figura professionale è soprattutto necessaria per persone di età anziana o con fragilità secondaria alla coesistenza di più patologie per contrastare l'insorgenza o il peggioramento del DM e delle complicanze cardio-vascolari ed osteo-articolari a questo associate con un esercizio fisico strutturato e rivolto al progressivo miglioramento della flessibilità e dell'equilibrio.

Prima ancora di affrontare il tema della prescrizione<sup>(22)</sup> e della relativa pianificazione di un programma specifico di EF, occorre intervenire sulla modifica dello stile di vita a partire dalle abitudini (*habits and conditioning*), quanto meno motivando i soggetti sedentari per lavoro (impiegati, insegnanti, operatori di personal computer e di call center) o per pigrizia innata a ridurre il cosiddetto “tempo di sedentarietà” interrompendolo ogni 30 minuti con un breve intervallo di attività fisica, anche di bassa intensità. Anche tale piccola modifica comportamentale, infatti, contribuisce a prevenire il DM e/o migliorarne il compenso riducendo così il rischio cardiovascolare associato<sup>(27)</sup>.

L'introduzione di un programma di EF graduale contro resistenza con pesi e piccoli attrezzi favorirà poi il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale, preparando così persone

PDTA per l'attività fisica nella persona con diabete

gravemente obese e sarcopeniche a svolgere regolare attività aerobica.

## PERCORSO EDUCAZIONALE

Al fine di garantire la sicurezza della pratica dell'esercizio fisico e la performance nel paziente insulino-dipendente è utile implementare le conoscenze relative a fisiologia e fisiopatologia dell'esercizio fisico. Conoscere le basi fisiologiche e fisiopatologiche assieme alle indicazioni relative a modifiche di terapia e assunzione di CHO rende infatti capace il paziente di contestualizzare consapevolmente le decisioni assunte nella pratica quotidiana.

### A. Implementazione delle conoscenze fisiologiche e fisiopatologiche

In condizioni fisiologiche quando si inizia un esercizio o un'attività fisica i livelli circolanti di insulina si riducono e contemporaneamente aumentano i livelli di glucagone. Tali modifiche ormonali favoriscono la glicogenolisi a livello epatico e muscolare e l'aumento di disponibilità di acidi grassi circolanti. Contemporaneamente il muscolo diventa più sensibile all'insulina, ovvero al legame dell'insulina con il suo recettore ed i canali del glucosio favoriscono un maggior ingresso di molecole di glucosio rispetto a quanto avviene in condizioni di riposo. Questa modificazione favorisce l'utilizzo di substrati a livello muscolare in funzione dell'attività in corso (Figura 2).

Nel DMT1, per l'assenza degli automatismi di regolazione dei livelli di insulina, si possono verificare due condizioni.

**Eccesso di insulina.** Tale condizione si verifica tipicamente nelle prime 2-3 ore dopo l'iniezione del bolo preprandiale ma, se l'esercizio non è lieve, un eccesso relativo di insulina può realizzarsi anche lontano dal pasto. Questo blocca sia la liberazione di glucosio dal glicogeno epatico e muscolare sia l'utilizzo dei grassi, provocando così un calo sostanzioso dei livelli di glucosio circolante (Figura 3).

**Difetto di insulina.** Tale condizione si può verificare più facilmente oltre le 4 ore dal bolo preprandiale, quando ormai si è esaurita l'azione dell'insulina e nelle tarde ore serali quando il basale della sera precedente è nella fase di “coda” funzionalmente poco efficace (Figura 4). Ciò comporta sia la liberazione di glucosio in circolo dai depositi epatici e muscolari di glicogeno per opera del glucagone e degli ormoni controregolatori sia

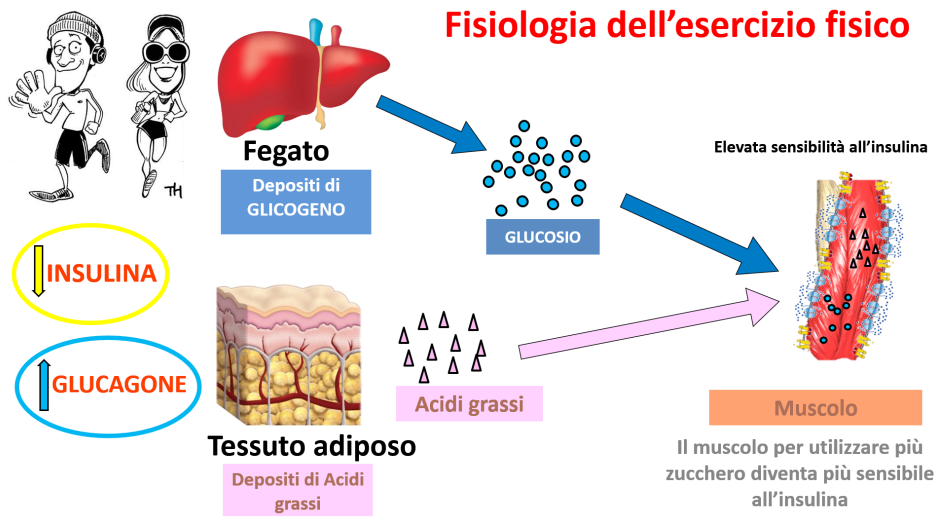


Figura 2 | Adattamento funzionale fondamentale delle insule pancreatiche e del metabolismo glicidico e lipidico all'esercizio fisico.

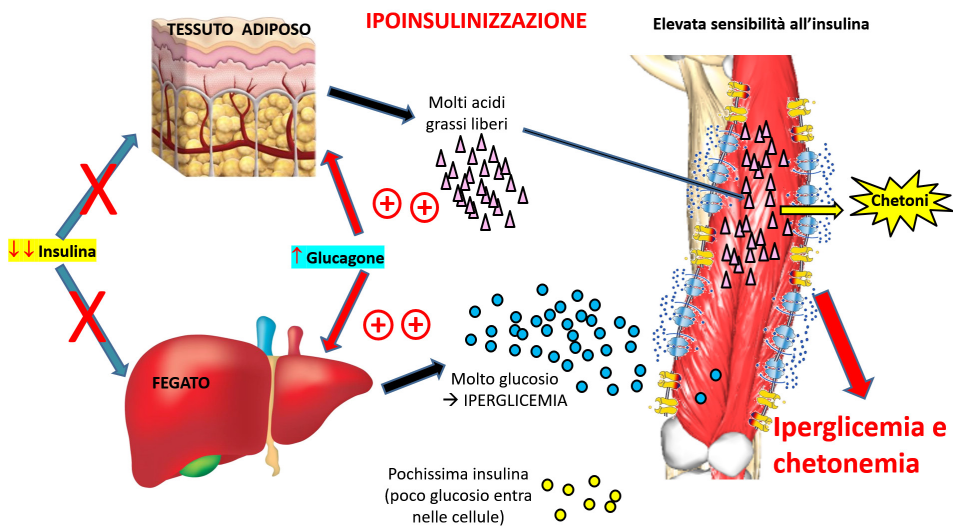


Figura 3 | Effetto deleterio dell'eccesso di insulina nel DMT1 in corso di esercizio fisico.

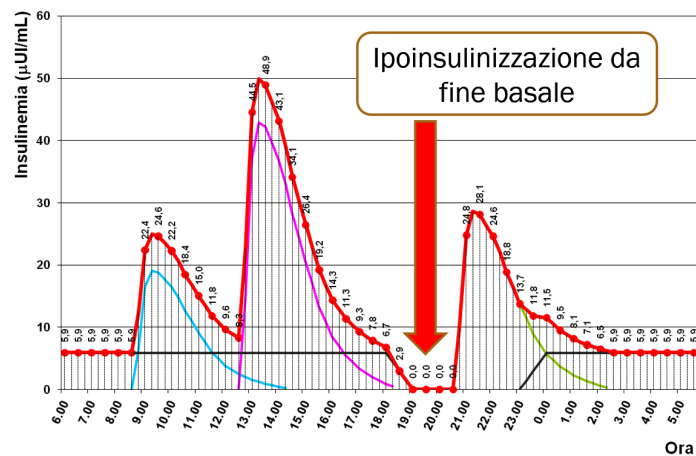


Figura 4 | Modificazioni del profilo insulinemico nel soggetto con DMT1 in rapporto alla terapia<sup>(28)</sup>.

l'impossibilità dell'utilizzo muscolare di glucosio legata anche alla contemporanea competizione da parte degli acidi grassi (Figura 5).

**B. Caratteristiche differenziali dell'esercizio che condizionano la gestione del DM**

**Tipo di esercizio ed effetti sulla glicemia**

**EF aerobico.** Di resistenza, di lunga durata (anche oltre le 4 ore), in cui l'utilizzo completo dell'ossigeno comporta un prevedibile e graduale consumo di acidi grassi e del glucosio derivante sia dalla disponibilità diretta a livello tissutale e circolante sia dalle riserve di glicogeno muscolare ed epatico (camminata, jogging, corsa, pedalata, nuoto et similia). L'effetto metabolico più evidente è la riduzione progressiva della glicemia ed il dispendio energetico può essere molto elevato, pari cioè a migliaia di calorie.

**EF anaerobico.** Di potenza o contro resistenza, che comporta l'utilizzo di substrati in assenza di ossigeno (potenziamento muscolare, scatti di breve durata e grande intensità).

L'esercizio fisico anaerobico si distingue a sua volta in:

- **anaerobico alattacido**, caratterizzato da brevissima durata (10-20 secondi), come nel caso dei salti, dei lanci, del sollevamento pesi, della corsa dei 100 m et similia, dal basso dispendio energetico e dall'utilizzo del "carburante" di deposito: ATP e fosfo-creatina. Comporta notevoli

sollecitazioni al sistema cardio-vascolare ma un effetto neutro sulla glicemia anche se è possibile riscontrare picchi iperglicemici dovuti allo stress della gara o all'impegno fisico e mentale del singolo momento.

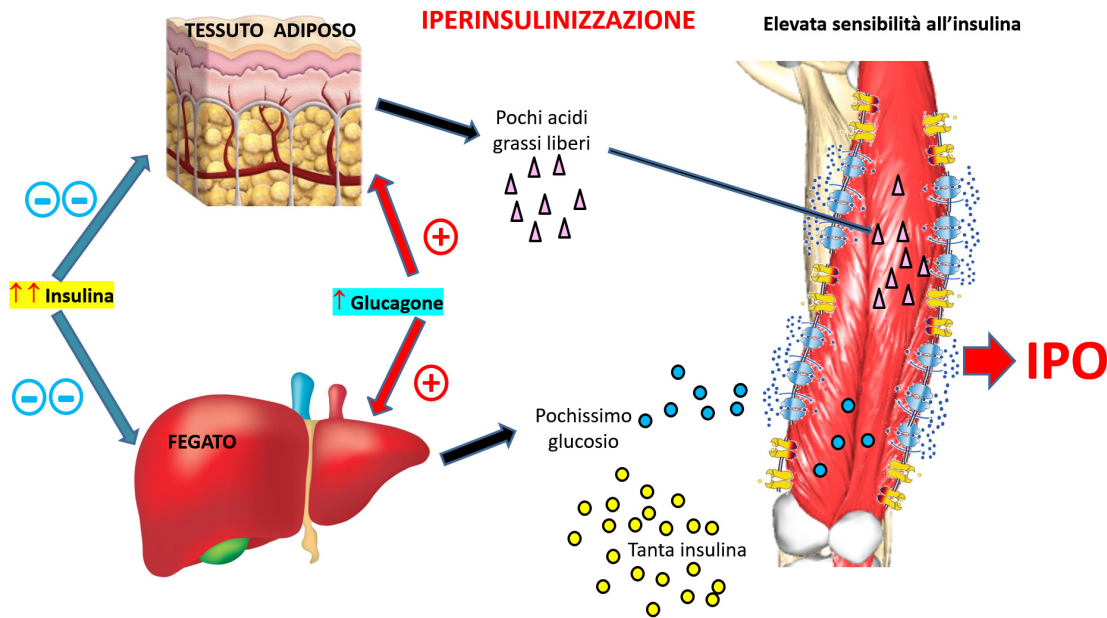
- **anaerobico lattacido** caratterizzato da una durata breve (1-5 minuti, come nel caso della corsa piana di 400-800 m, della corsa ad ostacoli o delle fasi anaerobiche degli sport di squadra) e dalla produzione di acido lattico dalla combustione incompleta del glucosio disponibile e di quello derivante dalla glicogenolisi. L'effetto metabolico tipico è l'iperglicemia da stress a fine sessione ma sono possibili anche ipoglicemie tardive post-esercizio legate al recupero spontaneo (non insulino-mediato) del glicogeno eventualmente consumato in misura massiva. Comporta discrete sollecitazioni cardio-vascolari.

Quanto appena esposto viene sintetizzato nella figura 6, ove l'andamento glicemico (glucose trends) viene rapportato all'intensità di lavoro (work rate).

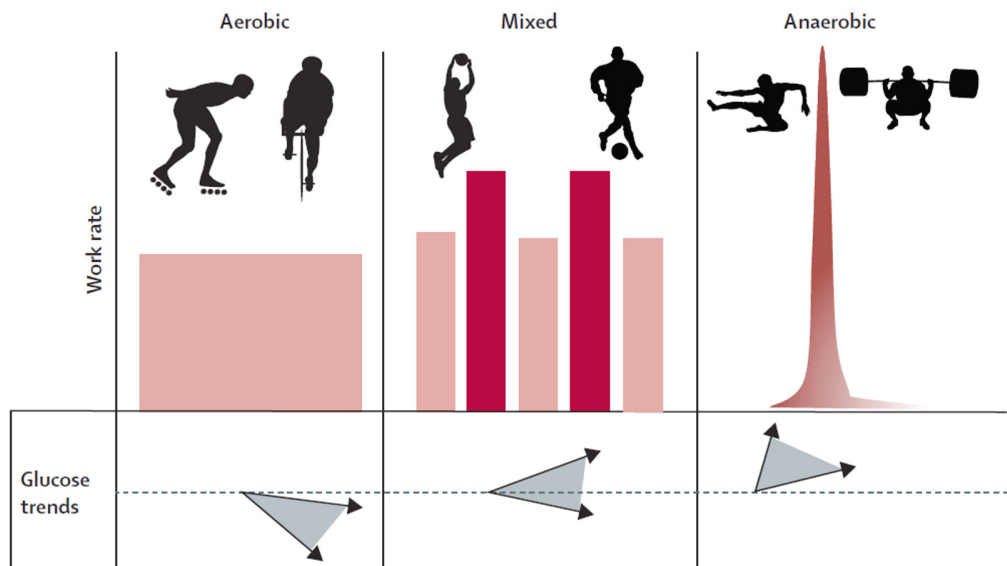
Saper distinguere il tipo di esercizio da compiere e i possibili effetti glicemici è fondamentale per decidere cosa fare per mantenersi in un ambito di piena sicurezza.

**Intensità dell'esercizio e consumo di glucosio**

Conoscere l'intensità dell'esercizio che si sta per affrontare è fondamentale perché questa influenza il



**Figura 5 |** Effetto deleterio della carenza di insulina nel DM1 in corso di esercizio fisico.



**Figura 6 |** Differenze nell'andamento glicemico (glucose trends) in rapporto all'intensità di lavoro (work rate) in tre tipi fondamentali di esercizio fisico: aerobico o di resistenza (Aerobic), misto (Mixed) e anaerobico o di potenza (Anaerobic)<sup>(29)</sup>.

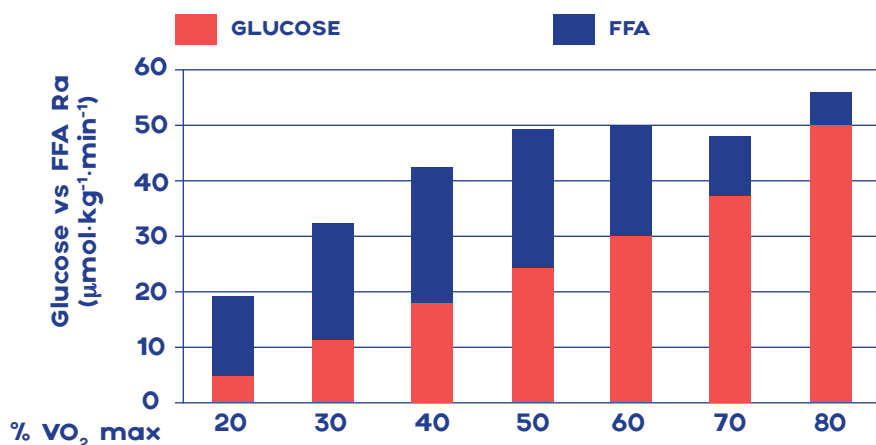
tipo e la quantità dei substrati metabolici utilizzati. Ad intensità basse di esercizio, tipiche di una blanda passeggiata, infatti, vengono utilizzati prevalentemente i grassi e quindi il rischio di ipoglicemia è molto basso, mentre l'utilizzo di glucosio aumenta a mano a mano che lo sforzo si intensifica. Chi svolge EF regolarmente, però, ha bisogno di stabilire sin dall'inizio il consumo atteso di CHO per prevedere con sufficiente approssimazione sia l'entità del calo glicemico atteso in corso di esercizio sia la quantità di glucosio necessaria ad evitare l'ipoglicemia tardiva legata al reintegro spontaneo del glicogeno consumato.

Già dagli anni '80 è noto il rapporto fra intensità dell'EF e percentuale relativa di consumo dei vari

substrati energetici e calcoli sofisticati consentono di stabilire con precisione quanti CHO vengono utilizzati ad una certa percentuale di consumo di ossigeno misurata con apposita strumentazione (Figura 7).

In base al solo rilievo della frequenza cardiaca (FC), però, si può stimare con sufficiente approssimazione l'intensità dell'EF utilizzando la **formula di Karvonen (non applicabile in caso di uso di b-bloccanti)**, relativa alla FC di riserva o massima (MHR), pari a  $220 - \text{età} - \text{FC a riposo}$ :

**FC calcolata in base alla formula di Karvonen = % MHR + FC a riposo**



**Figura 7 |** Utilizzo relativo di glucosio e acidi grassi liberi (FFA) in rapporto al massimo consumo di ossigeno (adattata da Brooks et al.<sup>(30)</sup>).

- il 40% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 50% in base alla formula di Karvonen
- il 50% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 60% in base alla formula di Karvonen
- il 60% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 70% in base alla formula di Karvonen
- il 70% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC dell'80% in base alla formula di Karvonen

Ad esempio, per una persona di 50 anni con FC a riposo 60 b/min, la formula di Karvonen genererà un valore di FC di riserva pari a  $220 - 50 - 60 = 110$  b/min.

Per rimanere entro una percentuale del 70% in base alla formula di Karvonen, si calcola il 70% di 110, ossia 77. Aggiungendo a 77 la frequenza basale, ossia 60, si ottiene 137. Lavorando a 137 b/min quella persona sa di mantenersi al 70% della propria frequenza massima teorica.

Per chi ha il diabete è molto importante conoscere la percentuale del consumo energetico di un certo esercizio fornita dai CHO a una certa intensità. Lo schema in testa alla pagina quantifica il dato.

**Durata dell'EF**

Durante esercizio fisico protratto l'utilizzo di glucosio si riduce nel tempo: in particolare, intorno alla seconda ora aumenta l'utilizzo di grassi rispetto a quello del glucosio (Figura 8).

Per adattare al meglio l'assunzione di carboidrati occorre:

- ricordare che in corso di EF di lunga durata l'utilizzo dei CHO si riduce ed aumenta quello dei grassi
- realizzare un attento automonitoraggio glicemico con particolare attenzione ai valori ottenuti:

- mezz'ora/un'ora prima dell'esercizio,
- all'inizio dell'esercizio,
- mezz'ora dopo l'inizio dell'esercizio,
- ogni ora dopo l'inizio dell'esercizio in caso di sessioni protratte.

**Grado di allenamento**

L'allenamento permette di favorire l'utilizzo dei grassi durante l'esercizio, riducendo così il rischio di ipoglicemia: i soggetti allenati sono quindi più protetti nei confronti dell'ipoglicemia durante EF. Studi eseguiti negli anni '90 hanno mostrato come già dopo 10 settimane di allenamento si riduca l'utilizzo di glucosio<sup>(31)</sup>.

**C. Glicemia pre-esercizio**

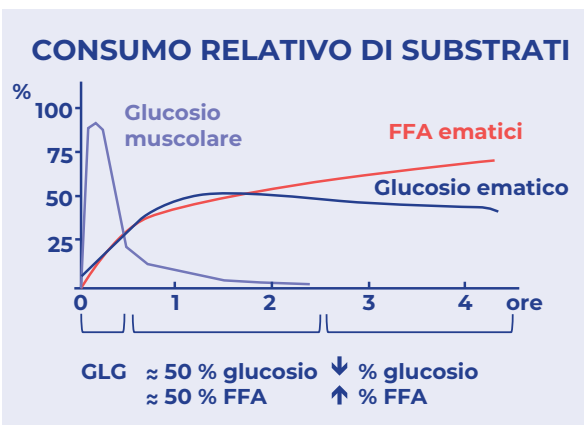
Al fine di favorire un'adeguata funzionalità muscolare è necessario iniziare la sessione di esercizio aerobico con una glicemia lievemente superiore alla norma (120-180 mg/dL) per evitare il rischio di ipoglicemia (Tabella 3), mentre, nel caso di un esercizio anaerobico, che provoca più spesso un incremento che non una diminuzione dei livelli circolanti di glucosio, in genere è preferibile iniziare la sessione ad una glicemia ottimale (90-120 mgdL).

La glicemia capillare va verificata subito prima e mezz'ora/un'ora prima dell'inizio dell'esercizio per individuare l'andamento glicemico che precede l'esercizio (stabile, in salita o in rialzo).

In merito alla figura 9, relativa al PDTA per il DMT1 e il DMT2 insulinotrattato, si rendono opportune alcune esplicazioni.

La maggior parte delle scelte riportate nello schema del PDTA delDMT1 sono sovrapponibili a quanto già discusso in rapporto al DMT2.

Nel DMT1, però, la mancanza di un meccanismo autonomo di adattamento della secrezione insulinica alle esigenze del momento impone al diabetologo e, soprattutto, al paziente da questi opportunamente educato, la conoscenza dei principi fondamentali alla base delle modifiche da attuare sia alla terapia farmacologica sia all'apporto di carboidrati.



**Figura 8 |** Consumo relativo di glicogeno (GLG), glucosio e acidi grassi liberi (FFA) circolanti.



**Tabella 3** | Rapporto fra glicemia iniziale e prestazione fisica.

GLICEMIA (MG/DL)	EFFETTO METABOLICO	SENSAZIONE	PRESTAZIONE
< 100	glucosio insufficiente a fornire energia a muscolo e cervello	stanchezza	scarsa
100-180	adeguato apporto energetico	benessere	ottimale
180-250	difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule	variabile	ridotta
> 250	notevole difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule	stanchezza anche per sforzi modesti	scadente
> 250 + chetosi	estrema difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule ed iperglicemia ingravescente	profonda stanchezza, cefalea, crampi muscolari	del tutto compromessa

### SELEZIONE DELLE PERSONE CON DMT1

Introdurre le persone con DMT1 in un PDTA all'EF è più agevole per la naturale propensione al movimento dimostrata dai giovani, che rappresentano la gran parte della classe esaminata.

Sin dal 1988 emerge chiara anche per il DMT1 l'opportunità di una valutazione del RCV in presenza di complicanze croniche micro-angiopatiche rilevanti (retinopatia proliferante, nefropatia, neuropatia periferica o, peggio, autonoma) e/o di Sindrome Metabolica (SM)<sup>(32-35)</sup>. Le prime, infatti, presentano una forte associazione a fenomeni macro-angiopatici<sup>(33)</sup>, mentre la seconda è un marker riconosciuto di RCV<sup>(36)</sup>. La prevalenza della SM è fortemente aumentata anche nella popolazione giovanile<sup>(37)</sup> ponendo spesso nel medico di famiglia iniziali dubbi sulla diagnosi di DMT1 per l'abitudine acquisita da anni di associare il concetto di DMT1 alla magrezza. In assenza di indicazioni precise in merito, per garantire maggiore sicurezza ai soggetti con DMT1, nella valutazione del rischio cardiovascolare suggeriamo di prendere in esame anamnesi e fenotipo.

In quest'ottica un soggetto di età inferiore ai 30 anni, in trattamento intensivo e con durata di malattia inferiore ai 10 anni - di per sé associati a bassa incidenza di complicanze croniche<sup>(38-40)</sup> - ed esente sia da sintomi e segni di cardio-vasculopatia sia da complicanze micro-angiopatiche dovrebbe continuare ad essere coinvolto o essere inserito ex novo in un'attività sportiva. Quest'ultima, infatti, rappresenta di per sé un fattore motivazionale determinante per un autocontrollo glicemico valido e responsabile e garantisce un'aderenza duratura agli schemi di adeguamento di alimentazione e insulina faticosamente acquisiti in collaborazione con il team diabetologico<sup>(41,42)</sup>.

### PERSONALIZZAZIONE DELLE

### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

#### REGOLE DI BASE NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA E DELL'INGESTIONE DI CHO DURANTE L'ESERCIZIO NEL DMT1

##### Modifiche della terapia

Le strategie atte a ridurre l'ipoglicemia indotta dall'esercizio nel DMT1 sono fondamentalmente due:

- riduzione del grado d'insulinizzazione con un intervento sui boli, sul basale o su entrambi i fattori;
- apporto di carboidrati.

Si tenga presente soprattutto che nei primi 30 minuti di EF la fonte principale di carboidrati (4/5 del fabbisogno) è rappresentata dal glicogeno muscolare, successivamente dal glucosio circolante.

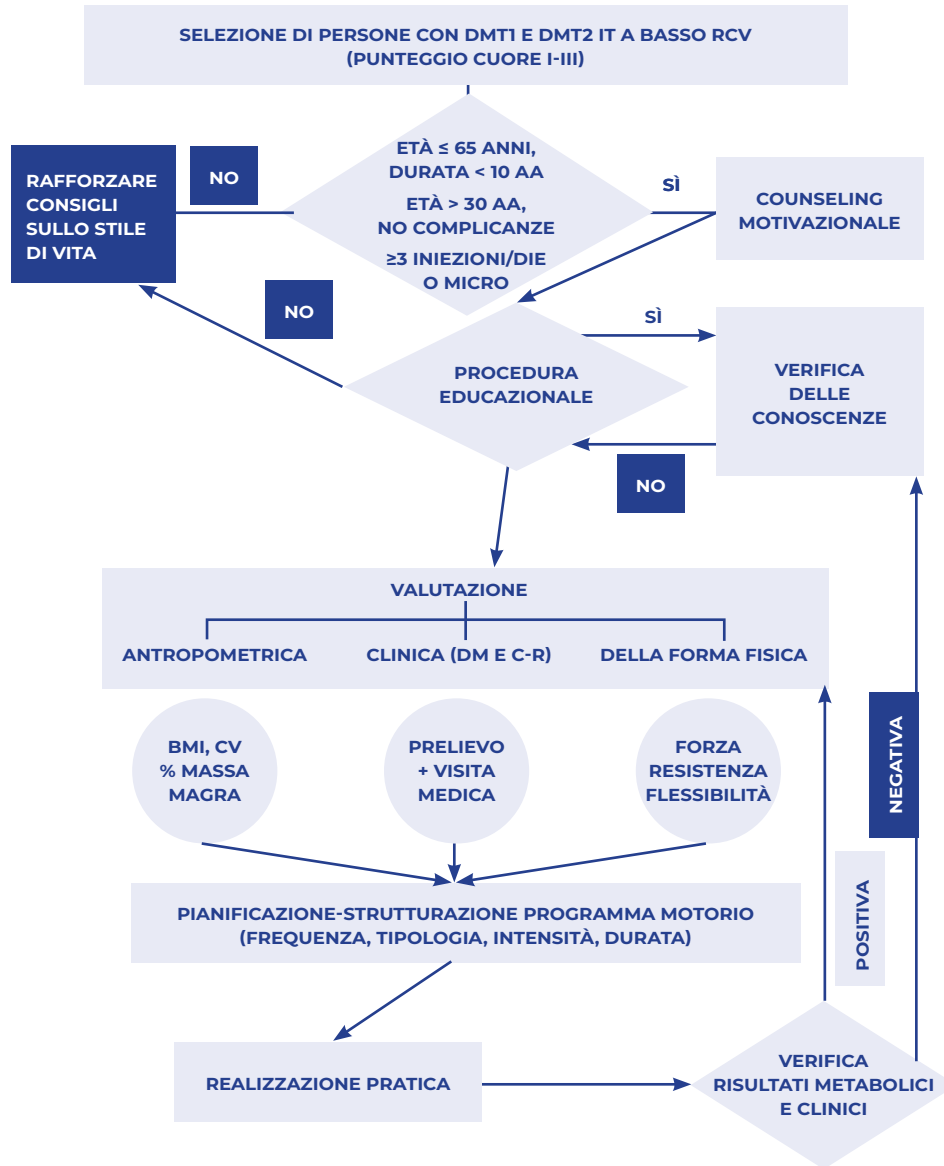
I principali fattori utili alle scelte decisionali sono i seguenti:

- il livello di insulinizzazione in atto
- l'intensità dell'esercizio previsto.

##### Livello di insulinizzazione

In caso di esercizio fisico iniziato poco dopo la somministrazione di un bolo, dati gli elevati livelli di insulinemia con inibizione della glicogenolisi, per evitare l'ipoglicemia occorre assumere CHO a rapido assorbimento in misura proporzionale alla dose insulinica somministrata secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 4, alle quali va aggiunta l'eventuale riduzione della dose al pasto successivo.

Lo svantaggio di tale metodo è rappresentato dall'inevitabile innalzamento dei livelli glicemici iniziali legati alla riduzione della quota insulinica erogata. Per garantire invece un livello glicemico accettabile e al tempo stesso evitare il rischio di ipoglicemia, è



**Figura 9** | PDTA del DMT1 e del DMT2 insulinottrattato (IT). RCV: Rischio cardiovascolare in base alle carte relative al progetto CUORE(21); ETS : Educazione Terapeutica Strutturata; C-R: Cardio-Respiratoria; BMI:Body Mass Index; CV: Circonferenza Vita.

**Tabella 4** | Modificazioni del bolo in rapporto ad intensità e durata dell'esercizio previsto.

INTENSITÀ	DURATA	
	30'	60'
LIEVE (≈ 25% VO2MAX)	ridurre il bolo del 25%	ridurre il bolo del 50%
MODERATA (≈ 50% VO2MAX)	ridurre il bolo del 50%	ridurre il bolo del 75%
ELEVATA (≈ 75% VO2MAX)	ridurre il bolo del 75%	evitare il bolo

stato elaborato e pubblicato l'ECRES, un sistema tuttora in corso di ulteriore validazione che si prefigge di prevedere con precisione la quota di CHO da assumere per prevenire l'ipoglicemia ad un'intensità di EF e con un livello di insulinizzazione specifici di un particolare soggetto<sup>(43,44)</sup>.

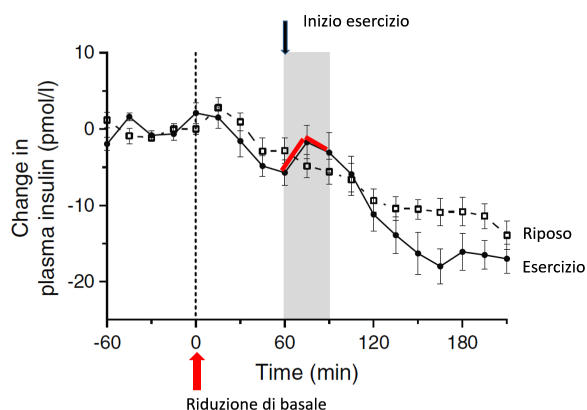
Una semplificazione del metodo prevede l'avvio dell'esercizio 2h dopo aver consumato un pasto contenente la metà dei CHO abituali con un bolo di insulina anch'esso dimezzato e assumendo al momento la restante metà dei CHO senza ulteriore bolo insulinico per approfittare dell'aumentata sensibilità insulinica indotta dall'EF.

### Modifiche della dose dell'insulina basale

Se l'esercizio fisico inizia lontano dai pasti e l'intensità e la durata dell'esercizio sono bassi la quota di CHO da assumere sarà minima o nulla. Qualora si utilizzi il microinfusore è possibile mimare quanto accade nel soggetto sano riducendo la velocità di erogazione secondo raccomandazioni basate sull'esperienza di molti ma su pochi dati di letteratura per cui, in relazione all'intensità dell'esercizio, 45-60 min prima dell'inizio attività occorre ridurre la velocità di infusione (Figure 10 e 11) delle seguenti percentuali:

- 25 % per un'intensità leggera,
- 50 % per un'intensità moderata,
- 75 % per un'intensità elevata.

Occorre comunque tenere presente che è sempre utile un'integrazione iniziale di CHO perché nella prima mezz'ora di un esercizio di intensità medio-elevata il rischio ipoglicemico resta elevato per l'inibizione della glicogenolisi muscolare da parte di un temporaneo aumento dei livelli circolanti di insulina di per sé in grado di ridurre la glicemia di circa 70 mg/dL<sup>(45)</sup>.



**Figura 10** | Dimostrazione della necessità di ridurre la velocità di infusione dell'insulina nel microinfusore almeno un'ora prima della sessione di EF<sup>(45)</sup>.

Se non è possibile ridurre la quota basale e si deve affrontare una sessione protratta di EF, la raccomandazione più accreditata – e supportata anche dall'ADA – è di assumere 15-30 g di CHO per ogni 30 minuti di EF con intervalli non superiori all'ora. Se invece l'insulina basale è stata ridotta adeguatamente, la quota di CHO da assumere può essere davvero minima.

### RISCHIO DI IPOGLICEMIA NOTTURNA

Nelle ore successive all'esercizio la sensibilità insulinica è aumentata e inoltre, in modo spontaneo e in misura insulino-indipendente, il muscolo ripristina le scorte di glicogeno esaurite ricorrendo al glucosio esogeno. Sono disponibili tabelle o formule (a cui ricorrono alcune applicazioni per il cellulare) che consentono di stimare il consumo calorico dell'attività svolta e di calcolare la quota energetica di esso proveniente dai CHO in base all'intensità di lavoro. Poiché 1 g di CHO fornisce 4 Kcal, dividendo per 4 il contributo in CHO alla spesa calorica, è possibile calcolare i grammi di CHO consumati e quindi da reintegrare nel corso dei 2-3 pasti successivi dopo aver sottratto la quantità eventualmente assunta nella fase di attività. In virtù dell'aumentata sensibilità insulinica e alla deplezione di scorte può essere inoltre necessario ridurre l'insulina del pasto successivo e/o anche della quota basale notturna del 20-50%. La tabella 5 riporta uno schema che aiuta un paziente poco esperto ad adattare facilmente – anche se in modo approssimativo – i boli pre-prandiali; saranno probabilmente necessarie successive modifiche utili a perfezionare la metodica di approccio al compenso metabolico in rapporto alle condizioni individuali.

### PRATICA E VERIFICA

La verifica dei risultati è parte integrante sia di questo, come di qualsiasi PDTA e al tempo stesso aiuta a prevenire i casi di drop-out. In generale, comunque, la letteratura è molto promettente sul ruolo dell'educazione terapeutica in ambito di stile di vita<sup>(46,47)</sup> e noi stessi, nei molti campi scuola dedicati sia a giovani che ad adulti con DM, constatiamo che la stessa pratica di gruppo dell'EF è un fattore di motivazione e di verifica sul campo dei progressi raggiunti. Il nodo centrale della verifica non può prescindere da un'attenta programmazione, che ovviamente spetta al team diabetologico integrato dalla figura LM67, ma, perché sia realmente efficace e garantisca risultati duraturi nel tempo, si basa soprattutto su una costante valutazione dei progressi funzionali operata

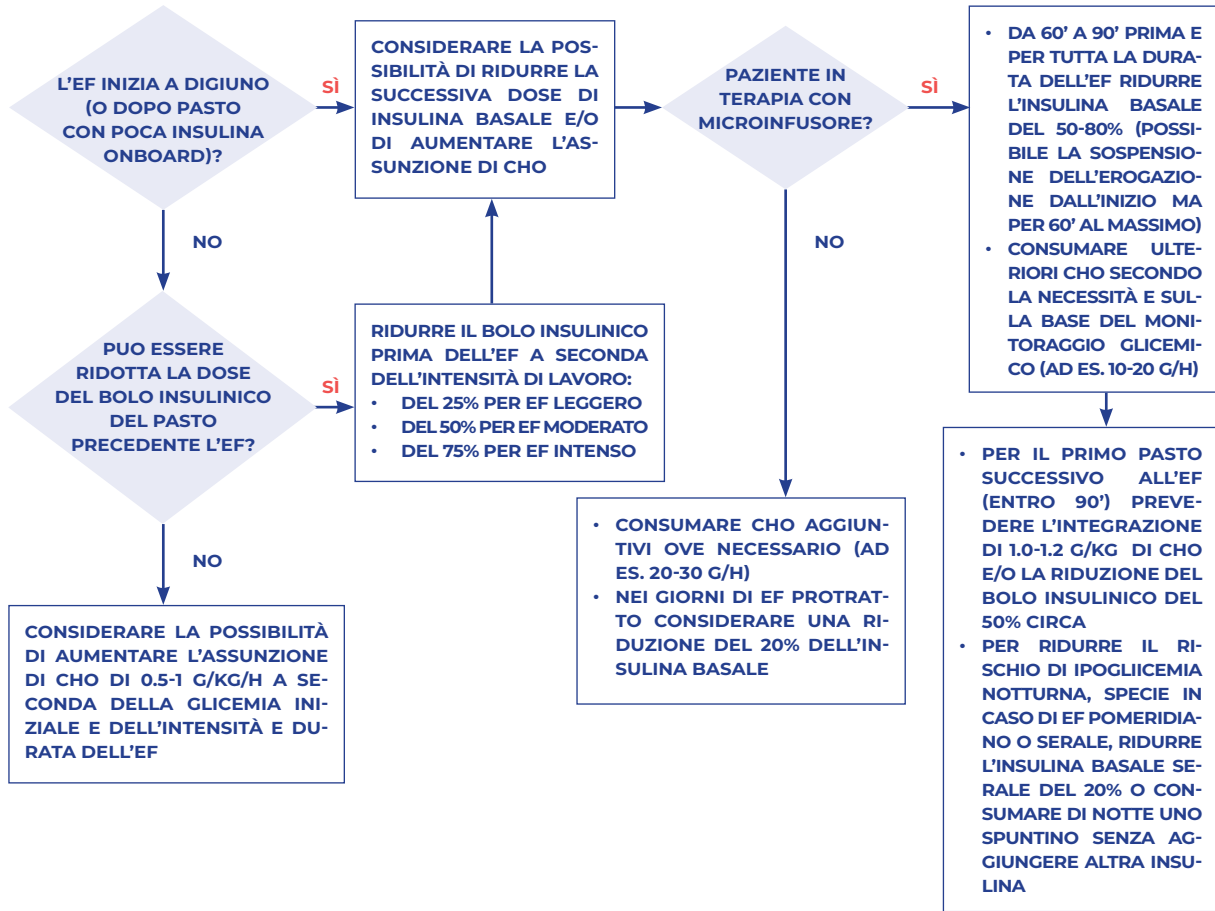


Figura 11 | Algoritmo decisionale per le modiche terapeutiche da attuare per gestire l'attività fisica nel DMT1.

non solo dall'esterno ma soprattutto da parte della stessa persona con DM secondo lo schema riportato nella tabella 6.

**Percorso educativo.** Premesso che un esercizio svolto a digiuno al mattino con intensità medio/bassa utilizza preferenzialmente i grassi e quindi non espone a rischio significativo di ipoglicemia, è fondamentale richiamare alla mente gli elementi essenziali di fisiologia utili a svolgere EF in sicurezza:

- grado di insulinizzazione al momento dell'EF
- scelte da operare in rapporto ai livelli glicemici iniziali.

**Grado di insulinizzazione.** In corso di esercizio fisico si assiste fisiologicamente a una sensibilizzazione dei muscoli all'azione dell'insulina con conseguente miglior utilizzazione di glucosio e riduzione compensatoria dei livelli di insulina circolanti.

## INNOVAZIONI TECNOLOGICHE ED ESERCIZIO FISICO

Qualora infine si disponga di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia esistono algoritmi che suggeriscono la quota di CHO da assumere in base al valore glicemico e alle frecce di tendenza. La possibilità di usufruire oggi di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia rende infatti più sicura e pratica la gestione dell'esercizio fisico nel DMT1.

In studi recenti, quelli disponibili hanno dimostrato una buona affidabilità anche durante l'attività aerobica ed anaerobica mentre un'applicazione per smartphone della metodica di calcolo basata su ECRES promette di offrire ulteriori spunti utili all'ottimizzazione e semplificazione degli adattamenti necessari in ordine ad alimentazione ed apporto insulinico<sup>(48)</sup>.

Recentemente, in base a uno studio condotto utilizzando un sistema integrato di gestione sensore

**Tabella 5** | Sintesi delle più tipiche strategie di adattamento da adottare per gestire l'attività fisica nel DMT1.

STRATEGIA	VANTAGGI	SVANTAGGI
Riduzioni del bolo pre-esercizio (quando l'esercizio si svolge dopo 90-120 minuti del bolo)	Riduce il bisogno di CHO, riduce l'ipoglicemia durante esercizio. Effetti positivi per la gestione del peso	Richiede programmazione dell'esercizio, non utile per esercizio non programmato o lontano dai pasti comporta glicemia pre-esercizio elevata
Aggiustamento pre e durante esercizio della basale (per i pazienti in CSII)	Come sopra	Richiede programmazione dell'esercizio poiché gli aggiustamenti di basale devono essere attuati 60 minuti prima dell'esercizio
Riduzione della basale post-esercizio (possibile in MDI e i CSII)	Riduce l'ipoglicemia notturna	Può causare elevata glicemia a digiuno
Assunzioni di CHO durante esercizio	Da usare in caso di esercizio non pianificato e prolungato	Controproducente se l'esercizio è proposto per il controllo del peso non praticabile in tutti gli sport può causare disturbi gastrointestinali
Sprint pre o post-esercizio	Riduce l'ipo immediata ost-esercizio (miglior effetto se svolto prima)	Effetto limitato a esercizi breve o meno intensi, non riduce l'ipo durante esercizio
Introduzione di caffeina pre esercizio (0,6 mg/kg)	Riduce l'ipo durante e dopo esercizio, riduce il bisogno di CHO	Possibile alterazione del controllo motorio e interferenze con il riposo e sonno

sottocutaneo-microinfusore in grado di prevedere le crisi ipoglicemiche, è stato proposto un algoritmo che qui riportiamo in figura 12 liberamente riadattato come indicazione di massima sulla quantità di CHO semplici da assumere in base alle frecce di tendenza del sensore<sup>(49)</sup>.

### CONCLUSIONI

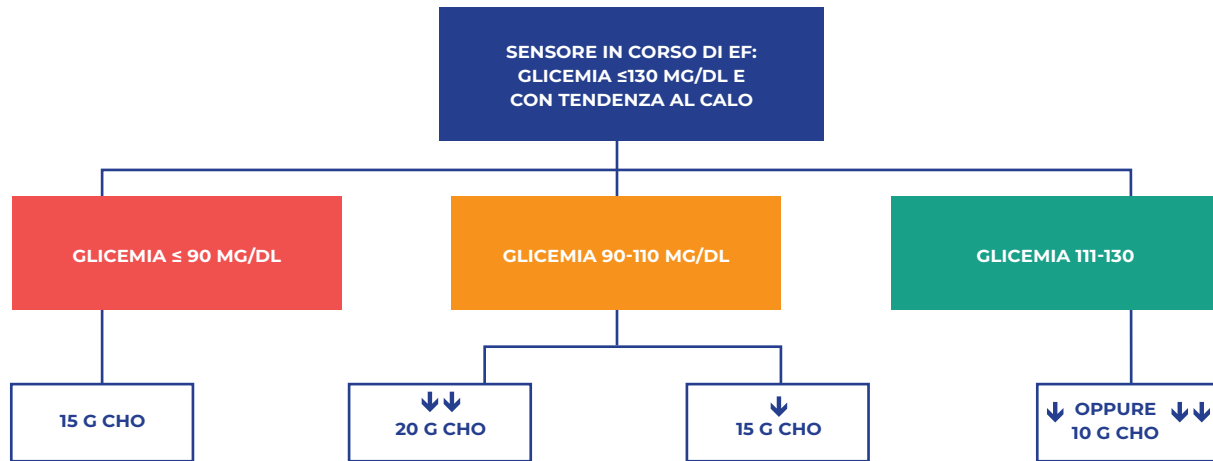
L'argomento dell'esercizio fisico nel DM è molto vasto ed è stato sempre affrontato con estrema pruden-

za anche da illustri autorità in ambito diabetologico internazionale, come testimonia il fatto che alla forte raccomandazione di svolgere attività fisica regolare si associa il consiglio di attenersi alla tipica strategia individuale dei "tentativi ed errori"<sup>(2)</sup>.

In un momento in cui è sempre più evidente la necessità di elaborare e mettere a disposizione delle persone con DM percorsi ben strutturati e realizzabili basati sulle prove, come membri di team specialistici da anni impegnati nella realizzazione di corsi pratici e campi scuola dedicati all'educazione terapeutica all'EF consapevole per i pazienti afferenti ai nostri

**Tabella 6** | Schema di programmazione dell'esercizio e verifica dei risultati.

INFORMAZIONI NECESSARIE	RISPOSTE	COSA MI ASPETTO	COSA FACCIO
tipo di esercizio			
insulinizzazione			
intensità			
glicemia iniziale			
allenamento			
durata			



**Figura 12 |** Schema dei possibili adattamenti in tema di assunzione di CHO semplici in rapporto alle frecce di tendenza del glucosio sottocutaneo segnalate dal sensore.

centri diabetologici, abbiamo ritenuto che fosse ormai giunto il momento di proporre un percorso diagnostico terapeutico assistenziale dedicato e distinto per modalità di trattamento (insulina ed ipoglicemizzanti).

Nell'affrontare questa sfida siamo stati pienamente consapevoli sin dall'inizio delle difficoltà legate al tentativo di sistematizzare un argomento estremamente complesso e quasi omogeneizzare realtà influenzate da esigenze e caratteristiche fisiopatologiche individuali. Del resto il tempo è ormai maturo anche a livello politico per affrontare in modo ampio ed organico la prevenzione primaria e secondaria della malattie croniche e in primis del diabete<sup>(50)</sup>. Speriamo pertanto che i percorsi da noi proposti, per quanto di per se stessi perfettibili e soprattutto suscettibili di adattamenti dinamici alla continua evoluzione della scienza, possano contribuire ad avvicinare un numero sempre crescente non solo di pazienti ma anche e soprattutto di colleghi all'EF in modo che le raccomandazioni teoriche sempre sottolineate a intervalli regolari dalle linee guida nazionali ed internazionali trovino adeguata realizzazione nella pratica clinica quotidiana per un miglioramento della qualità di vita e della prognosi cardiovascolare di strati sempre più vasti della nostra popolazione.

**RINGRAZIAMENTI**

Si ringraziano i componenti del GAF Daniela Antenucci, Sara Colarusso, Gaetano Leto, Gianpaolo Magro, Mario Manunta e Paolo Moghetti per il significativo contributo scientifico e di esperienza sul

campo al quale in più punti gli autori hanno fatto ricorso nella elaborazione del presente documento. Per ulteriori approfondimenti consultare: STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE 2018<sup>(1)</sup>.

**BIBLIOGRAFIA**

- <http://aemmedi.it/standard-di-cura/> Ultimo accesso 9/6/2018.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/ Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39:2065-79, 2016.
- Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes. *Diabetes care* 30:203-9, 2007.
- Cooper AJ, Brage S, Ekelund U, Wareham NJ, Griffin SJ, Simmons RK. Association between objectively assessed sedentary time and physical activity with metabolic risk factors among people with recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 57:73-82, 2014.
- Colak TK, Acar G, Dereli EE, Özgül B, Demirbüken I, Alkaç Ç, Polat MG. Association between the physical activity level and the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus, *J PhysTher Sci* 28:142-7, 2016.
- Casals-Vazquez C, Suárez-Cadenas E, EstébanezCarvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez M. Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 34:1198-204, 2017.
- Awotidibe TO, Adedoyin RA, Oke KI, Ativie RN, Opiyo R, Ikujeiyisi EO, Ikem RT, Afolabi MA. Relationship between functional capacity and health-related quality of life of patients with type-2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 11:1-5, 2017.
- Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6:233-9, 2013.

9. Zanuso S, Balducci S, Jimenez A. Physical Activity, a key factor to quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 25(Suppl 1):S24-S28, 2009.
10. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus – A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 170:1794-803, 2010.
11. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 27:83-8, 2014.
12. Chudyk A., Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes- a meta analysis. *Diabetes Care* 34:1228-37, 2011.
13. Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 170:1790-1, 2010.
14. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; ; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 33:2692-6, 2010.
15. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, Fortier M, McDonnell L, Wells GA, Boulé NG, Phillips P, Coyle D. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 53:632-40, 2010.
16. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:357-69, 2007.
17. SÉN Méchal M, Johannsen NM, Swift DL, Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Association between Changes in Muscle Quality with Exercise Training and Changes in Cardiorespiratory Fitness Measures in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the HART-D Study. *PLoS One* 10(8): e0135057. Published online 2015 Aug 7. doi: 10.1371/journal.pone.0135057, 2015.
18. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:1071-81, 2003.
19. Joseph A-M, Adhietty PJ, Leeuwenburgh C. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle *J Physiol* 594:5105-23, 2016.
20. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaun BD, RibeiroJP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 56:242-51, 2013.
21. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>. Ultimo accesso 10 giugno 2018.
22. Prochanska JO, Di Clemente CC. Transtheoretical Therapy: toward a more integrative model of change. *Am J Health Prom* 12: 11-2, 1982.
23. Corigliano G, Iazzetta N, Corigliano M, Strollo F. Blood glucose changes in diabetic children and adolescents engaged in most common sports activities. *Acta Biomed* 77(Suppl 1):26-33, 2006.
24. Jerums G, MacIsaac RJ. Diabetic nephropathy: How does exercise affect kidney disease in T1DM? *Nat Rev Endocrinol*. 11:324-5, 2015.
25. Salem MA. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2:47, 2010.
26. Colberg SR, Castorino K, Jovanović L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 4:256-62, 2013.
27. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, Johnston JD, Wallace JP. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Med Sci Sports Exerc* 47:843-9, 2015.
28. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged exercise in type 1 diabetes: performance of a customizable algorithm to estimate the carbohydrate supplements to minimize glycemic imbalances. *PLoS One* 2015 Apr 28;10(4):e0125220. doi: 10.1371/journal.pone.0125220. eCollection 2015.
29. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, Kowalski A, Rabasa-Lhoret R, McCrimmon RJ, Hume C, Annan F, Fournier PA, Graham C, Bode B, Galassetti P, Jones TW, Millán IS, Heise T, Peters AL, Petz A, Laffel LM. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):377-390, 2017.
30. Brooks GA, Trimmer JK. Glucose kinetics during high-intensity exercise and the crossover concept. *J Appl Physiol* (1985) 80:1073-5, 1996.
31. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Huie MJ, Brooks GA. Training-induced alterations of glucose flux in men. *J Appl Physiol* (1985) 82:1360-9, 1997.
32. Brindisi MC, Bouilleta B, Vergès B, Halimi S. Cardiovascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 36:341-4, 2010.
33. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship Between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 31:1360-6, 2008.
34. Gerson MC. Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study. *Am Heart J* 116:820-6, 1988.
35. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin-independent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:750-5, 1987.
36. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-94, 1985.
37. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vasc-Pharmacol* 11:858-79, 2013.

38. Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, Boyko V, Tisch E, Mazor-Aronovitch K, Graf-Barel C, Landau Z, Lerner-Geva L, Frumkin Ben-David R. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 31:76-84, 2015.
39. Panamonta N, Prathipanawatr T, Panamonta O. Factors influencing chronic diabetic complications in type 1 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 43:1245-51, 2012.
40. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 60:607-13, 2011.
41. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 169:1307-16, 2009.
42. Lascar N, Kennedy A, Hancock B, Jenkins D, Andrews RC, Greenfield S, Narendran P. Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e108019. doi: 10.1371/journal.pone.0108019. eCollection 2014.
43. Geat M, Stel G, Poser S, Driussi C, Stenner E, Francescato MP. Whole-body glucose oxidation rate during prolonged exercise in type 1 diabetic patients under usual life conditions. *Metabolism* 62(6):836-44, 2013.
44. Buoite Stella A, Assaloni R, Tonutti L, Manca E, Tortul C, Candido R, Francescato MP. Strategies used by Patients with Type 1 Diabetes to Avoid Hypoglycemia in a 24x1-Hour Marathon: Comparison with the Amounts of Carbohydrates Estimated by a Customizable Algorithm. *Can J Diabetes* 41(2):184-189, 2017.
45. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, MacIsaac RJ, O'Neal DN. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 59(8):1636-44. 2016 doi: 10.1007/s00125-016-3981-9. Epub 2016 May 11
46. Rise MB, Pellerud A, Rygg LØ, Steinsbekk A. Making and maintaining lifestyle changes after participating in group based type 2 diabetes self-management educations: a qualitative study. *PLoS One* 8(5):e64009. 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0064009.
47. Wheeler G, Montgomery SB, Beeson L, Bahjri K, Shulz E, Firek A, De Leon M, Cordero-MacIntyre Z. En Balance: The Effects of Spanish Diabetes Education on Physical Activity Changes and Diabetes Control. *Diabetes Educ* 38:723-32, 2012.
48. Vuattolo O, Francescato MP, Della Mea V, Accardo A. A smartphone application for preventing exercise-induced glycemic imbalances in type 1 diabetic patients. *Stud Health Technol Inform* 180:1035-9, 2012.
49. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm. *Diabetes Technol Ther* 13:819-25, 2011.
50. <http://healthcitythinktank.org/Commissione-Europea-LA-SALUTE-NELLE-CITTA.pdf>



CASE SERIES

## L-PRF (fibrina ricca in leucociti e piastrine): uso in tre casi di ulcera diabetica con osteomielite cronica

### L-PRF (fibrin rich in leukocytes and platelets): Use in three cases of diabetic Ulcer with chronic Osteomyelitis

A. Crisci<sup>1,2,3</sup>, G. Marotta<sup>3</sup>, G. Benincasa<sup>4</sup>, M. Crisci<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unit of Dermosurgery Cutaneous Transplantations and Hard-to-Heal Wound, "Villa Fiorita" Private Hospital, 81031 Aversa CE, Italy. <sup>2</sup> School of Medicine, University of Salerno Italy, 84084 Fisciano SA, Italy. <sup>3</sup> Institute for the Studies and Care of Diabetcs, Abetaia, 81020 Casagiove CE, Italy. <sup>4</sup> Pathological Anatomy, "Pineta Grande" Private Hospital, 81030 Castelvoturno CE, Italy. <sup>5</sup> Faculty of Medicine and Surgery, Vasile Goldis Western University of Arad, 310025 Arad, Romania

Corresponding author: [alessandrocrisci@libero.it](mailto:alessandrocrisci@libero.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

#### ABSTRACT

The hypothesis is that the use of fibrin rich in leukocytes and platelets (L-PRF) in osteomyelitis from ulcer on diabetic foot, allows recovery from this serious disease. In this study, the goal was to standardize the use of L-PRF in patients with osteomyelitis to direct it to healing.

The authors produced and used peripheral blood L-PRF membranes in 3 patients (all diabetics) with osteomyelitis with skin lesions for at least 6 months. The membranes, together with the supernatant liquid after compression, were inserted into the skin lesion up to the bone after surgical debridement. The evolution of lesions over time has been analyzed.

All three patients had positive Probe-to-Bone test, MRI detected cortico-periosteal thickening and / or focal points of cortico-spongiosa osteolysis in adjacency of the ulcer. Gram-positive bacteria were found in our patients in 52% of cases. Cocci Gram +, as *S. Aureus* (15.6%), *S. β-haemolytic* (12.1%), *S. Viridans* (7.1%) and Bacilli Gram- as *Pseudomonas* (10.6%), *Proteus* (7.8%), *Enterobacter* (5.7%) are present. *Candida* is present in 2.8%.

The blood count showed no major changes.

To date, all three patients have healed cutaneous lesions (a two year old patient) with no signs of infection, or recurrence.

The use of L-PRF in diabetic foot osteomyelitis will improve our understanding of wound healing, particularly in regenerative therapy of chronic skin lesions. The results obtained on our patients suggest that L-PRF membranes may be a therapeutic option in this difficult treatment pathology.

**Citation** A. Crisci, G. Marotta, G. Benincasa, M. Crisci (2018) Case Series. L-PRF (fibrina ricca in leucociti e piastrine): uso in tre casi di Ulcera Diabetica con Osteomielite Cronica. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** May, 2018

**Accepted** September, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 Crisci et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

## RIASSUNTO

L'ipotesi è che l'uso di fibrina ricca di leucociti e piastrine (L-PRF) nell'osteomielite da ulcera su piede diabetico, consenta il recupero da questa grave patologia. In questo studio, l'obiettivo era di standardizzare l'utilizzo di L-PRF in pazienti con osteomielite, per utilizzare questo concentrato piastrinico di seconda generazione, come facilitatore della guarigione.

Gli autori hanno prodotto e utilizzato membrane L-PRF da sangue periferico in 3 pazienti (tutti i diabetici) con osteomielite con lesioni cutanee da almeno 6 mesi. Le membrane, insieme al liquido surnatante derivato dalla compressione, sono state inserite nella lesione cutanea fino all'osso dopo uno sbrigliamento chirurgico. È stata analizzata l'evoluzione delle lesioni nel tempo.

Tutti e tre i pazienti hanno avuto positività al test Probe-to-Bone, la RMN ha rilevato ispessimento cortico-periosteale e/o focolai di osteolisi della cortico-spongiosa in adiacenza dell'ulcera. Batteri Gram-positivi sono stati trovati nei nostri pazienti nel 52% dei casi. Cocci Gram +, come *S. Aureus* (15,6%), *S. β-emolitico* (12,1%), *S. Viridans* (7,1%) e Bacilli Gram- come *Pseudomonas* (10,6%), *Proteus* (7,8%), *Enterobacter* (5,7%) sono presenti. *Candida* è presente nel 2,8%. L'emocromo non mostrava alterazioni importanti.

Ad oggi, le lesioni cutanee sono guarite in tutti e tre i pazienti trattati (un paziente da più di due anni) senza segni di infezione, né di recidive.

L'uso di L-PRF nell'osteomielite da piede diabetico migliorerà la nostra comprensione sulla guarigione delle ferite, in particolare nella terapia rigenerativa delle lesioni cutanee croniche. I risultati ottenuti sui nostri pazienti suggeriscono che le membrane L-PRF possano essere un'opzione terapeutica in questa patologia di difficile trattamento.

## INTRODUZIONE

L'osteomielite (OM) (infezione ossea) si riferisce specificamente all'infezione del midollo osseo in contrasto con l'osteite in cui il periostio o la superficie corticale si infetta attraverso una ferita o un'ulcera penetrante. Nonostante queste differenze, i due sono clinicamente diagnosticati o trattati in modo molto simile. Molto è stato scritto sulla diagnosi di OM nel corso degli anni e, cosa più importante, su cosa complichino le ulcere del piede diabetico (DFU). L'OM che complica il piede diabetico deriva qua-

si sempre da una ferita contigua o da un'ulcera del piede<sup>(1)</sup>.

Mentre nei paesi meno industrializzati è più frequente in età infantile, nei paesi più sviluppati l'OM si verifica maggiormente negli adulti. L'incidenza mondiale è da 1:1.000 a 1:20.000 abitanti, in Italia 19.000 casi /anno, in Europa 100.000 casi/anno. Il rapporto Maschi:Femmine è 2:1.

Le infezioni delle ossa e delle articolazioni sono dolorose per i pazienti e frustranti per loro e per i medici che li curano. Gli alti tassi di successo della terapia antibiotica avutasi nella maggior parte delle malattie infettive non sono ancora stati raggiunti in questa patologia. I vari tipi di OM richiedono differenti strategie terapeutiche mediche e chirurgiche. I vari tipi di questa patologia includono, in ordine decrescente di frequenza: OM secondaria ad un focolaio contiguo di infezione (dopo trauma, intervento chirurgico o inserimento di una protesi articolare); quello secondario all'insufficienza vascolare (nelle infezioni del piede diabetico); o quello di origine ematogena. L'OM cronica è associata alla necrosi avascolare dell'osso ed alla formazione del sequestro (osso morto) e il debridement chirurgico è necessario per la cura oltre alla terapia antibiotica. Al contrario, l'OM acuta può rispondere ai soli antibiotici. In generale, è necessario un approccio multidisciplinare per un risultato di successo, che coinvolga le competenze di chirurgia ortopedica, malattie infettive e chirurgia plastica, così come di chirurgia vascolare, in particolare per i casi complessi con perdita dei tessuti molli<sup>(2,3)</sup>.

La fibrina ricca di piastrine (PRF) di Choukroun<sup>(4)</sup> è un concentrato piastrinico di seconda generazione, praticamente un superamento del PRP (Plasma ricco di piastrine), è, quindi, un nuovo passo nel concetto terapeutico del gel piastrinico con un design semplificato e piccole modifiche biochimiche artificiali. A differenza di altri concentrati piastrinici, questa tecnica non richiede anticoagulanti, trombina o qualsiasi altro agente gelificante, che rende il sangue non più di un centrifugato naturale senza additivi<sup>(5)</sup>. Sebbene le piastrine e le citochine leucocitarie giochino un ruolo importante nella biologia di questo biomateriale, la matrice fibrinica di supporto costituisce certamente il fattore decisivo del reale potenziale terapeutico del L-PRF. Entro pochi minuti, l'assenza di un anticoagulante consente l'attivazione della maggior parte delle piastrine contenute nel campione per innescare la cascata della coagulazione.

L'utilizzo di L-PRF nella DFU con OM non è noto agli Autori fino ad oggi.

## CASISTICA CLINICA

Gli Autori hanno prodotto membrane L-PRF da sangue periferico di 3 pazienti (tutti diabetici) con OM su lesioni cutanee da almeno 6 mesi. Pertanto, è stata analizzata l'evoluzione delle lesioni nel tempo verso la guarigione.

Tutti i pazienti trattati hanno dato il loro consenso informato per l'inclusione prima di partecipare allo studio.

### Paziente n° 1

C.D., maschio diabetico da 25 anni di 68 anni di età; BMI (Body Mass Index) = 35.5; non fumatore; non bevitore di alcolici; portatore di oltre 20 anni di ulcera cutanea sul lato interno della gamba sinistra (Figura 1), penetrante nella struttura della tibia, con lesione ossea (Figura 1B). Al momento il paziente assume glicazide 60 mg a colazione + sitagliptin fosfato monoidrato/metformina cloridrato 50 mg + 1000 mg a pranzo e a cena; non presenta polineuropatia sensomotoria; glicemia a digiuno ~ 150 mg / DL; Urea 29 mg% (v.n.:10-50); HbA1c DCCT = 6,7% (v.n.:4-6); HbA1c IFCC = 50mmol / mol (v.n.:10-50). L'esame

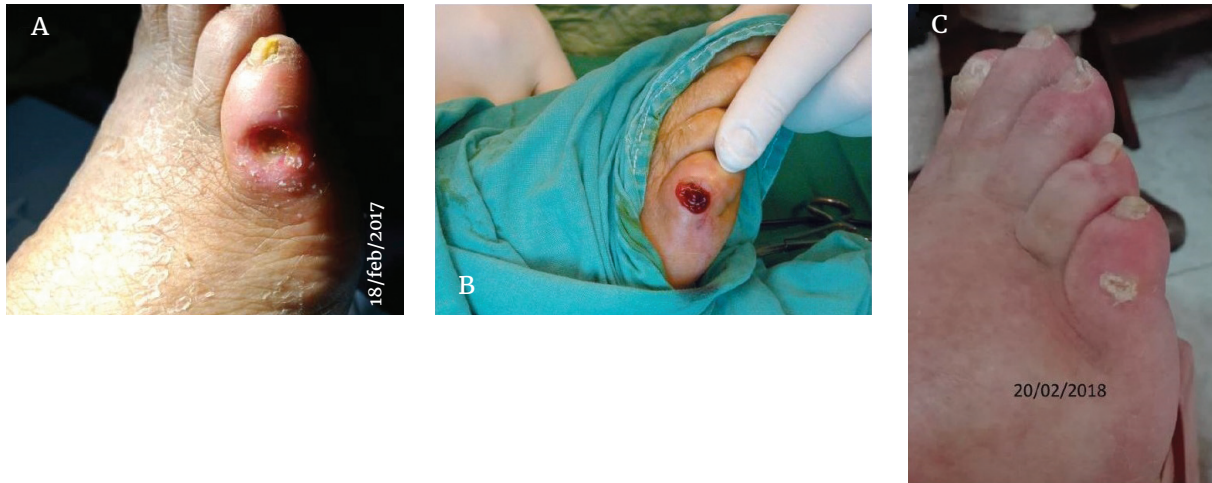
emocromocitometrico non ha mostrato alterazioni importanti. L'esame microbiologico del prelievo effettuato nella ferita ha dimostrato la presenza di Staphilococcus Aureus, Pseudomonas Aeruginosa e Candida.

### Paziente n° 2

D.F.F., femmina diabetica di 71 anni, 40 anni; BMI = 39; ex fumatore; modesto bevitore di alcolici; dall'età di 33 anni con ipertensione arteriosa; dall'età di 46 anni presenta cardiopatia ipertensiva con fibrillazione atriale e flutter; all'Ecocolordoppler degli Arti Inferiori "Malattia arteriosa ostruttiva"; all'AngioTAC "Femorale comune e superficiale destra stenotiche, asse tibioperoneale dx e sn non evidenziato"; portatore di un'ulcera cutanea del piede destro del 5° dito da circa 1 anno che penetra nella struttura ossea della falange prossimale (Figura 2). Il paziente prende attualmente 100 mg di ac. acetilsalicilico al giorno, insulina rapida 3 ml 100 U / M (15 UI a colazione, 25 UI a pranzo, 20 UI a cena); insulina basale 3 ml 100UI / M (40 UI alla sera); presenta anche una grave polineuropatia sensomotoria (classe III); glicemia a digiuno ~300 mg / DL; Urea 58 mg% (v.n.:10-50);



**Figura 1** | Paziente N°1. In A-C-D, vari momenti nell'evoluzione della ferita fino alla guarigione, stabile dopo due anni. In B, RMN del paziente con lesione ossea.



**Figura 2** | Paziente n° 2. In A-C, vari momenti dell'evoluzione della ferita fino alla guarigione, stabile dopo un anno. In B, la lesione dopo l'innesco di L-PRF.

HbA1c DCCT = 8,4% (v.n.:4-6); HbA1c IFCC = 68 mmol / mol (v.n.:10-50). All'esame emocromocitometrico non si sono evidenziate alterazioni importanti. L'esame microbiologico del prelievo effettuato nella ferita ha dimostrato la presenza di *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus β-emolitico*, *Pseudomonas Aeruginosa* e *Enterobacter*.

### Paziente n° 3

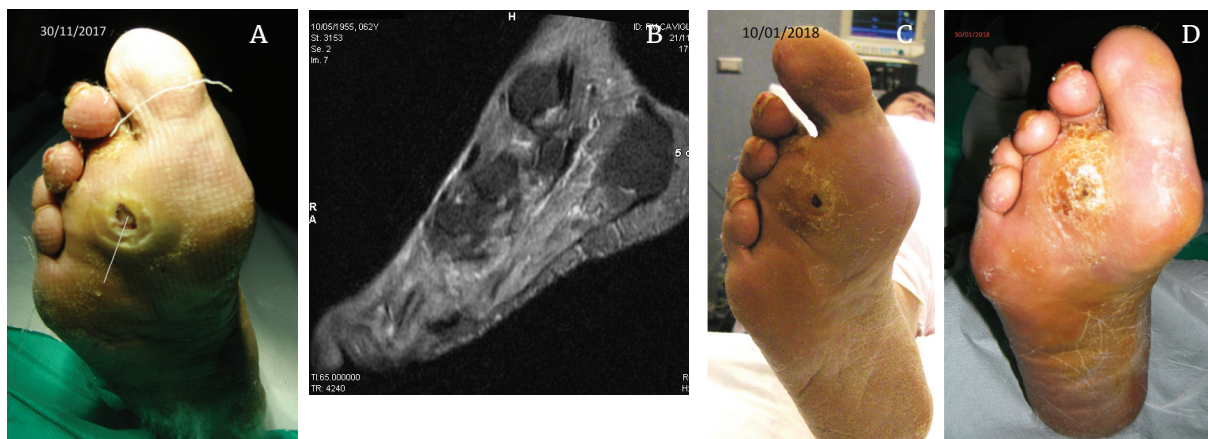
P.C. diabetico dall'età di 39 anni, femmina di 63 anni; BMI = 36,3; ex fumatore; non bevitore di alcolici; dall'età di 51 anni Insufficienza renale cronica; dall'età di 60 anni presenta fibrillazione e flutter atriale; portatore da circa 3 anni di ulcera plantare del piede destro (Figura 3), penetrante la struttura ossea del terzo metatarso distale (Figura 3 B). Al momento il paziente assume 100 mg di ac. acetilsalicilico al giorno, insulina rapida 3 ml 100 U/M (3 UI a colazione, 6 UI a pranzo, 8 UI a cena); insulina basale 3 ml 100 UI / M (14 U alla sera); presenta anche una leggera polineuropatia sensoriale-motoria (classe I); glicemia a digiuno ~ 57 mg / dl (ricidiva di ipoglicemia); Urea 112 mg% (v.n.:10-50); HbA1c DCCT = 7,9% (v.n.:4-6); HbA1c IFCC = 63 mmol / mol (vn: 10-50). L'esame emocromocitometrico non ha mostrato alterazioni importanti. All'esame microbiologico della ferita si è riscontrato *Streptococcus Viridans* e *Proteus*.

### Preparazione del L-PRF

Il sangue è stato raccolto in provette di vetro rivestito in plastica senza anticoagulante né un separatore di gel (provette BD Vacutainer per siero 9,0 ml), per la produzione di coaguli e membrane L-PRF. Il

sangue è stato raccolto rapidamente con un ago nelle provette Vacutainer (22" di valore medio, inferiore a 25" per provetta) e immediatamente (entro 1 min) centrifugato secondo la descrizione ad una temperatura superiore a 21 °C (tra 21 e 30 °C). Usando il L-PRF Wound Box, il processo di compressione della membrana nei coaguli viene eseguito attraverso una leggera ed omogenea compressione, e la membrana finale rimane sempre omogeneamente bagnata e imbevuta di siero. La tecnica di produzione del PRF è molto semplice e richiede solo un campione di sangue e una centrifuga da tavolo<sup>(6-11)</sup>. Il protocollo è il seguente: i campioni di sangue vengono raccolti in provette da 9 mL, senza anticoagulante o separatore di gel, e vengono immediatamente centrifugati secondo il seguente programma: accelerazione di 30 sec, 2 min a 2700 rpm, 4 min a 2400 rpm, 3 min a 3000 rpm, e 36 sec decelerazione e arresto. Dopo la centrifugazione, tre parti sono localizzate nel tubo: i globuli rossi sul fondo, un coagulo di fibrina che rappresenta il PRF nel mezzo e il plasma acellulare nella parte superiore.

Si estrae il coagulo di fibrina dalla provetta con una pinza sterile e eliminando il coagulo rosso dalla sua estremità inferiore può essere ottenuto il PRF. Il successo di questa tecnica dipende interamente dalla raccolta di sangue e dalla velocità di trasferimento nella centrifuga<sup>(6-11)</sup>. Questo metodo delicato evita l'estrazione e la perdita di una quantità significativa di fattori di crescita. I PRF Box presenti sul mercato sono disponibili in una varietà di forme ed esercitano, attraverso la piastra di compressione, diverse pressioni in base al peso, dando origine a una membrana di spessore, larghezza e lunghezza variabili. Il



**Figura 3** | Paziente N° 3. In A-C, vari momenti dell'evoluzione della ferita fino alla guarigione, stabile dopo sei mesi. In B, RMN con la lesione ossea al 3° raggio metatarsale.

Wound L-PRF Box<sup>(6-11)</sup> progettato da noi è costituito da un contenitore metallico 17,5 × 7,6 × 2 cm contenente una piastra di acciaio perforata di 150 × 68 × 1,5 mm. Esiste una seconda piastra in acciaio che funge da compressore, 150 × 68 × 1,5 mm, con un peso di 148 grammi. Questa seconda piastra sagomata esercita una pressione di 142,437 Pa/cm<sup>2</sup>. In questo studio, la compressione per produrre le membrane è stata esercitata sul coagulo per 2 minuti. Ogni membrana era divisa in tre aree di uguale dimensione: prossimale (testa), centro (corpo) e distale (coda). Viene utilizzata solo la parte prossimale della membrana<sup>(9, 10)</sup>.

Con la procedura di preparazione del L-PRF, la coagulazione del sangue inizia appena dopo il prelievo istantaneamente quando viene a contatto con la superficie di vetro della provetta, per via della mancanza di anticoagulante. Se il tempo richiesto per raccogliere il sangue e l'inizio della centrifugazione è estremamente prolungato, la polimerizzazione della fibrina è così diffusa nella provetta che solo una piccola parte del coagulo sarà ottenuta senza consistenza (PRF-like). Di conseguenza, la raccolta del sangue deve essere seguita da una centrifugazione immediata ed è un prerequisito nelle specifiche dell'output della L-PRF. È formulato per produrre una membrana spessa omogeneamente idratata e un essudato ricco di piastrine, leucociti, vitronectina e fibronectina espressi nel reticolo di fibrina che si forma<sup>(12-14)</sup>. Il fibrinogeno è inizialmente concentrato nella parte superiore della provetta, fino al causare la formazione della trombina autologa circolante che lo trasforma nella rete di fibrina. Il risultato è un coagulo di fibrina contenente le piastrine situate al

centro, proprio tra lo strato inferiore di globuli rossi e la parte superiore acellulare plasmatica. Il coagulo di L-PRF così ottenuto viene poi posizionato sulla griglia nella scatola L-PRF e coperto con il coperchio compressore (Wound L-PRF Box). Questo produce una membrana economica di fibrina autologa in circa un minuto. La scatola L-PRF è progettata per la produzione di membrane a spessore costante che rimangono idratate per diverse ore e consente il recupero dell'essudato sierico espresso dai coaguli di fibrina, questo è ricco di proteine, come la vitronectina e la fibronectina<sup>(5)</sup>. Il coagulo L-PRF è prodotto da un processo di polimerizzazione naturale durante la centrifugazione e la sua architettura fibrinica naturale sembra essere responsabile di un lento rilascio di fattori di crescita e glicoproteine dalla matrice (≥7 dd). Le proteine adesive: fibrinogeno (Fg), fibronectina (Fn), vitronectina (Vn) e trombospondina-1 (TSP-1) sono abbondanti sulla struttura fibrinosa. Tra i fattori di crescita immagazzinati nelle piastrine e che sono essenziali per la riparazione delle ferite, vi sono PDGF, con -AB e -C; sono anche presenti come VEGF-A, TGF-β1 FGF-2; EGF, HGF e il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1). Analizzando tre citochine proinfiammatorie (IL-1β, IL-6, TNF-α), una citochina infiammatoria (IL-4) e un promotore dell'angiogenesi (VEGF), è stato dimostrato che il PRF potrebbe essere anche un punto cruciale nella modulazione immunitaria con abilità nel controllo dell'infiammazione e nella proliferazione delle cellule staminali adulte, incluse le cellule progenitrici CD34-positive, MSC (cellule staminali mesenchimali), progenitrici di SMCs (cellule muscolari lisce), e progenitrici endoteliali. La multipotenza di questi

tipi di cellule staminali e la loro capacità di aumentare la riparazione di tessuto vascolare e dovuta ai meccanismi paracrini li rendono promettenti veicoli terapeutici in medicina rigenerativa. Inoltre, danni ai tessuti in sé generano forti segnali chemo-attraenti per le cellule staminali, fornendo la base per la loro attività rigenerativa. Le piastrine regolano il reclutamento di cellule staminali adulte verso le cellule ferite e può dunque essere un meccanismo sostanziale nell'esecuzione di risposte cellulari rigenerative. Le piastrine attivate rilasciano HGF e sono state descritte promuovere l'assunzione di MSC nelle cellule endoteliali di arteria umana. La proliferazione delle cellule staminali umane (hMSCs) è proporzionale alla concentrazione piastrinica nel L-PRF.

### Analisi

Sono stati prelevati anche campioni di sangue da ciascun paziente per eseguire un esame emocromotometrico utilizzando le provette K3E con 5.4 mg di EDTA (VacuMed). In accordo con lo studio di Peck et al.<sup>(45)</sup> tre campioni di sangue sono stati prelevati dalla vena brachiale sinistra di ciascun paziente attraverso un ago da 18 gauge, due per la produzione di PRF e uno per il conteggio ematico. Gli esami sono stati eseguiti con un contatore di cellule Cell Dyn 3500 R (ABBOTT). La valutazione diagnostica dell'OM nei pazienti studiati è stata effettuata prima di tutto attraverso il metodo Probe-to-Bone (PTB) e poi attraverso una Risonanza Magnetica e una coltura di cellule ossee.

### Procedura di innesto di L-PRF

Ciascuno dei tre pazienti dopo una preparazione appropriata (sospensione di almeno 7 giorni di farmaci anticoagulanti e sostituzione con eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea) è stato sottoposto a debridement chirurgico, in anestesia sub aracnoidea, in sala operatoria, con rimozione di tessuti non vitali e possibili frammenti ossei sul fondo della lesione, anche per eseguire i test di coltura batterica pianificati. Non sono stati utilizzati farmaci vasodilatatori periferici. Dopo la disinfezione della lesione chirurgica con una miscela al 50% di perossido di idrogeno e iodopovidone e appropriato controllo dell'emostasi con termocauterio, L-PRF è stato preparato sotto forma di membrane dopo compressione del coagulo per 2 minuti. Il surnatante derivato dalla spremitura è stato raccolto dalla L-PRF Wound Box con una siringa sterile da 10 cc ed è stato inserito con cura nella lesione cutanea fino all'osso insieme al terzo prossimale della membrana L-PRF (vedi Figura 2B)<sup>(9)</sup>.

<sup>10)</sup> La medicazione è stata eseguita con garza grassa, garza sterile, cotone germanico e bendaggio elastico adesivo. Il trattamento post-chirurgico è stato con levofloxacina 500 mg cp, 1 cp al giorno per 5 giorni ed eparina a basso peso molecolare (enoxaparina sodica) per 7 giorni. Sulla base dei risultati della coltura e dell'antibiogramma, sono stati aggiunti antibiotici specifici per uso generale per 15 giorni. La prima medicazione è stata eseguita dopo 7 giorni. Per due pazienti (n° 1 e n° 2) è stato necessario eseguire la procedura una seconda volta dopo 40 giorni.

## DISCUSSIONE

Tutti e tre i pazienti hanno eseguito il test "Probe-To-Bone" con esito positivo, la RMN ha rilevato ispessimento cortico-periosteale e/o punti focali di osteolisi cortico-spongiosa con ridotta intensità del segnale nell'adiacenza dell'ulcera cutanea. Sono stati riscontrati inoltre edema dovuto a infiammazione settica e ascessi dei tessuti molli. Nei nostri pazienti, come accade frequentemente nelle lesioni croniche, sono stati trovati diversi germi contemporaneamente: i batteri sono i patogeni di più comune riscontro, ma sono state identificate anche infezioni fungine. Allo stato, in tutti e tre i pazienti le lesioni cutanee sono guarite (un paziente da più di due anni) senza segni di infezione, né recidive e non sono stati utilizzati mezzi di scarico.

Il trattamento dell'osteomielite cronica è attualmente costituito da trattamento chirurgico, antibioticoteraia, ossigenoterapia iperbarica (OTI), stimolazione antibatterica attiva (ITSB). Il trattamento chirurgico è il punto fondamentale della cura dell'osteomielite<sup>(46)</sup>. L'obiettivo è la rimozione della infezione ed il ripristino funzionale del segmento osseo in trattamento. Con le procedure chirurgiche fino ad ora adottate per la terapia dell'osteomielite la possibilità di eradicare l'infezione è quella di asportare l'osso e tutti i tessuti limitrofi interessati fino ad arrivare al tessuto vitale sano. Talvolta può però bastare una piccola asportazione che non compromette né la stabilità né la funzione dell'arto trattato, ma in molti casi dopo la rimozione dell'osso infetto si rende necessaria una idonea ricostruzione chirurgica. Insieme ai tessuti infetti è altresì opportuno rimuovere tutti i mezzi di sintesi interna (placche, viti, chiodi, cambre, ecc.) presenti nell'area infetta, e ricorrere a una nuova stabilizzazione mediante fissazione esterna. Tutte le tecniche chirurgiche esistenti possono offrire ottimi risultati, ma a fronte di trattamenti estremamente lunghi ed impegnativi, e ad un

rischio di complicanze e fallimenti non trascurabile. L'utilizzazione di L-PRF nelle lesioni osteomielitiche da noi trattate hanno dato i risultati riportati con un impegno moderato in termini di tecnica chirurgica ed economico per la struttura sanitaria dove viene operato il paziente. Inoltre è basso anche il rischio chirurgico a cui viene sottoposto il paziente (i nostri pazienti sono stati trattati tutti in anestesia locale. Ulteriori studi clinici, istologici e statistici sono richiesti per comprendere i vantaggi di questa nuova tecnica. Tuttavia, non si può ignorare che quando ottenuto da un campione di sangue autologo, il L-PRF prodotto è scarso e solo un volume limitato può essere utilizzato. Questo fatto limita l'utilizzazione sistematica di PRF in grosse lesioni osteomielitiche. Anche se le potenziali applicazioni di PRF sono quindi ampie, è necessaria un'accurata conoscenza del funzionamento del biomateriale, la sua biologia, l'efficienza ed i limiti, per ottimizzare il suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

## CONCLUSIONI

Nel complesso, il L-PRF è meccanicamente resistente, in grado di sopportare carichi, ha una capacità di due volte di stirarsi sotto tensione e mantiene le suture chirurgiche in modo da poter suturare due o più membrane tra loro con punti chirurgici (si deforma in modo significativo prima della lacerazione)<sup>(17, 18)</sup>. Usando il L-PRF in casi di OM da ulcera su piede diabetico miglioreremo sicuramente la nostra comprensione sulla guarigione delle ferite, in particolare nella terapia rigenerativa delle lesioni cutanee croniche. I risultati ottenuti in questi tre casi suggeriscono che le membrane L-PRF possano essere un'opzione terapeutica in questa patologia di difficile trattamento. A partire da questa esperienza, intendiamo eseguire uno studio randomizzato per confermare l'effetto clinico di L-PRF, anche in funzione della sua azione antibatterica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 364:369-79, 2004.
2. Calhoun JH, Manring MM, Shirtliff M. Osteomyelitis of the Long Bones. *Seminars in Plastic Surgery* 23:59-72, 2009.
3. Gogia JS, Meehan JP, Di Cesare PE, Jamali AA. Local antibiotic therapy in osteomyelitis. *Seminars in Plastic Surgery* 23:100-7, 2009.
4. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vergelle A. Une opportunité en para-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 62:42-55, 2001.
5. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Del Corso M, Dohan Ehrenfest D. Introducing, Choukroun mins platelet rich fibrin (PRF) to reconstructive surgery milieu. *JACD6*:21-32, 2009.
6. Crisci A. Le membrane L-PRF utili in chirurgia. *Jour Plastic Derm* 2:75-90, 2015.
7. Crisci A, Placido F, Crisci M, Bosco A. A new instrument aid of plastic surgeon: membranes L-PRF (Platelet-Rich-Fibrin). *Jour Plastic Derm* 3:162-72, 2015.
8. Crisci A, Serra E, Cardillo F, Crisci M. Selezione di un modello animale pertinente per la prova degli effetti *in vitro* della fibrina ricca di leucociti e piastrine di Choukroun (L-PRF equino). Nota su un protocollo standardizzato proposto per l'uso clinico l'uso di L-PRF Wound Box®. *VPE* 1:41-50, 2017.
9. Crisci A, Lombardi D, Serra E, Lombardi G, Cardillo F, Crisci M. L-PRF: standardized protocol proposed for the use of fibrin rich in leukocyte platelet and the use of L-PRF Wound Box. Selection of an animal model. *Update in Plastic Surgery* 3:141-49, 2017.
10. Crisci A, Lombardi D, Serra E, Lombardi G, Cardillo F, Crisci M. Standardized protocol proposed for clinical use of L-PRF and the use of L-PRF Wound Box®. *J Unexplored Med Data* 2:77-87, 2017, <http://doi:10.20517/2572-8180.2017.17>.
11. Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M, Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report) *Diseases*, 6:30, 2018, <http://doi:10.3390/diseases6020030>.
12. Del Corso M, Choukroun J, Simonpieri A, Zampetti P, Bucci Sabbatici V. Accelerazione dei processi di cicatrizzazione tissutale con un nuovo biomateriale: la fibrina ricca di piastrine (PRF). *Odontoiatria* 4:361-66, 2007.
13. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andua I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers in Bioscience* 13:3525-48, 2008.
14. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin- a novel acumen into regenerative endontic therapy. *R D E* 2014; <http://dx.doi.org/10.5395/rde.2014.39.1.1>.
15. Peck MT, Hiss D, Stephen L, Satti A, Majeed A. Platelet-rich fibrin (PRF)- The effect of storage time on platelet concentration. *S A D J* 10:448-51, 2015.
16. Crisci A. La gestione dell'osteomielite nel piede diabetico. In: Crisci A. Il piede diabetico: nuove prospettive di prevenzione e cure, Ed. Aracne, Roma; 109-113, 2014.
17. Hasan F.K. Characterization of leukocyte-platelet rich Fibrin, a novel biomaterial. 2015.
18. Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, Bielecki T. Microbicidal properties of leukocyte-and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *JBRHA* 2 (S):43-52, 2012.

REVIEW

## Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità

### Artificial Intelligence and Big Data in Medicine: scenarios, opportunities and critical issues

N. Musacchio<sup>1</sup>, G. Guaita<sup>2</sup>, A. Ozzello<sup>3</sup>, M.A. Pellegrini<sup>4</sup>, P. Ponzani<sup>5</sup>, R. Zilich<sup>6</sup>, A. De Micheli<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Presidente Fondazione AMD, Past President AMD. <sup>2</sup>Responsabile Servizio Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ATS Sardegna-ASSL Carbonia. <sup>3</sup>Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale di Malattie Endocrine e Diabetologia, ASL TO3, Pinerolo (TO). <sup>4</sup>CDN Fondazione AMD, FriulCoram, Udine. <sup>5</sup>Dirigente Medico SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese. <sup>6</sup>Partner Mix-x - <sup>7</sup>ACISMOM, Genova.

Corresponding author: [nicoletta.musacchio@gmail.com](mailto:nicoletta.musacchio@gmail.com)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** N. Musacchio, G. Guaita, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli (2018) Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2018

**Accepted** October, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 Musacchio et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare: <sup>1</sup>Novo, Lilly, Sigma Tau, Doc Generici; <sup>2</sup>Astra Zeneca, Takeda, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis; <sup>3</sup>no competing interests; <sup>4</sup>Lilly; <sup>5</sup>Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GSK, Bayer; <sup>6</sup>no competing interests; <sup>7</sup>no competing interests.

#### Fondazione AMD

Nicoletta Musacchio (Presidente), Salvatore De Cosmo, Alberto De Micheli, Annalisa Giancaterini, Carlo Giorda, Giacomo Guaita, Valeria Manicardi, Alessandro Ozzello, Maria Antonietta Pellegrini, Paola Ponzani, Giuseppina Russo

#### Consiglio Direttivo AMD

Domenico Mannino (Presidente), Paolo Di Bartolo (vice Presidente), Alberto Agliodoro, Amodio Botta, Riccardo Candido, Riccardo Fornengo, Alfonso Gigante, Antonino Lo Presti, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Agata Chiavetta (Coordinatore della Consulta), Giovanni Perrone (Segretario), Gaudenzio Stagno (tesoriere)

#### ABSTRACT

In the last two years digital information around the world has more than doubled and this trend is going to increase exponentially by generating huge amounts of digital data: the Big Data. Medicine is a key player of this growth because of four important phenomena: the digitization of diagnostic imaging, digital reporting replacing of paper folders, the development of the biotechnology in the field of so-called “omics” sciences and the explosion of the IoMT (Internet of Medical Things). Through the techniques of Machine learning, computers are able to learn from the data without being explicitly programmed for this, creating predictive models.

Artificial intelligence includes information systems that can perform tasks normally requiring human intelligence, such as visual perception, language recognition, decision making, translating from one language to another. It was born a cultural, technological and scientific phenomenon centered on the application of machine learning to very large databases. Artificial intelligence, computer vision and machine learning systems are proving that today the machines analyze large amounts of data faster and better than human beings.



The new paradigm of a science that “simulate the human reasoning” instilled doubts whether this phenomenon is under human control. This review provides a summary and a glossary on the artificial intelligence technologies in medicine and on the main issues that their use can generate, in the view that machine learning is not a wand that can turn data into gold, but an invaluable tool, more and more necessary for medicine and modern health care system, whose complexity today exceeds the human mind ability. The human intelligence combined with the artificial intelligence – i.e. a knowledgeable and empathic clinician, empowered by reliable predictive tools and clinical decision support systems and unburdened by repetitive work – can bring us closer to the true “patient centered care.”

**Key words** artificial intelligence; big data analytics; clinical decision making; human behavior; healthcare.

## RIASSUNTO

Negli ultimi due anni le informazioni digitali di tutto il mondo sono più che raddoppiate e questa tendenza è destinata ad aumentare in modo esponenziale generando enormi moli di dati elettronici: i Big Data. La medicina è uno dei principali protagonisti di questa crescita a motivo di quattro importanti fenomeni: la digitalizzazione della diagnostica per immagini, la reportistica digitale in sostituzione delle cartelle cartacee, lo sviluppo di biotecnologie impiegate nel campo delle cosiddette scienze “omiche”, l’esplosione dell’IoMT (internet of medical things). Attraverso le tecniche di Machine learning i computer sono in grado di imparare dai dati, senza essere stati esplicitamente programmati per questo, generando modelli predittivi.

L’intelligenza artificiale comprende sistemi informatici che possono eseguire attività che normalmente richiedono intelligenza umana, come la percezione visiva, il riconoscimento del linguaggio, prendere delle decisioni, tradurre da una lingua all’altra. È in atto una rivoluzione culturale, tecnologica e scientifica centrata sull’applicazione dell’apprendimento automatico a database di grandissime dimensioni. Intelligenza Artificiale, visione artificiale e sistemi di apprendimento automatico stanno dimostrando che oggi le macchine analizzano grandi quantità di dati più velocemente e meglio degli esseri umani.

Il nuovo paradigma di una scienza che “simula il ragionamento umano” ha instillato dubbi sul fatto che questo fenomeno sia sotto il controllo umano.

La presente revisione fornisce una sintesi ed un glossario sulle tecnologie di intelligenza artificiale

in medicina e sulle principali criticità che il loro utilizzo può generare, nella prospettiva che l’apprendimento automatico non sia una bacchetta magica che può trasformare i dati in oro, ma uno strumento prezioso, sempre più necessario per la medicina ed il sistema sanitario moderno, la cui complessità oggi supera la capacità della mente umana. L’intelligenza umana che lavora con l’Intelligenza Artificiale – cioè un clinico ben informato, empatico, dotato di rigorosi strumenti predittivi e di guida nelle scelte e alleggerito dal lavoro ingrato e ripetitivo – può portare ad avvicinarsi maggiormente alla realizzazione della vera “cura per il paziente”.

**Parole chiave** intelligenza artificiale; analisi dei big data; scelte cliniche guidate; comportamento umano; assistenza medica.

## DI CHE COSA STIAMO PARLANDO:

### DEFINIZIONI E CONTESTO

#### Big Data e Medicina

Negli ultimi due anni le informazioni digitali di tutto il mondo sono più che raddoppiate e questa tendenza è destinata ad aumentare, con un fenomeno esponenziale che genera enormi moli di dati elettronici: i Big Data.

Il termine Big Data è stato originariamente coniato dagli scienziati della NASA nel 1997 in seguito alla difficoltà di visualizzare e memorizzare un set dati troppo grande, limitandone di conseguenza l’analisi<sup>(1)</sup>. I Big Data sono caratterizzati dalle 4 ‘V’: Volume (grandi quantità), Velocità (vengono continuamente riversati nella rete), Varietà (sono file di tutti i tipi: testi, immagini, video, audio, etc.), Veridicità (le fonti non sono sempre verificabili<sup>(2)</sup>, quindi prendere decisioni basandosi sui Big Data in modo acritico può essere pericoloso).

**Il termine Big Data è stato originariamente coniato dagli scienziati della NASA nel 1997 in seguito alla difficoltà di visualizzare e memorizzare un set dati troppo grande. I Big Data sono caratterizzati dalle 4 ‘V’: Volume, Velocità, Varietà, Veridicità).**

Si prevede che nel 2020 l’universo digitale conterrà tanti bit quante sono le stelle dell’universo<sup>(3)</sup>.

La medicina è uno dei principali protagonisti di questa crescita: i Big Data della salute stanno aumentando in percentuale maggiore rispetto ad altri settori, in virtù di quattro importanti fenomeni.

Il primo è quello dello sviluppo digitale della diagnostica per immagini, che ha cancellato la vecchia generazione di macchine analogiche e, nei tentativi di prevenzione sempre più spinta e d'identificazione precoce dei segnali di malattia, sta vedendo l'affermarsi di nuove potenti tecnologie diagnostiche digitali. La proliferazione di questi strumenti ha determinato da tempo la creazione dello standard DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) che definisce le regole per l'archiviazione e la condivisione delle immagini.

Il secondo fenomeno è legato alle tecniche di reportistica digitale, ovvero le cartelle e i fascicoli elettronici dei pazienti, che in pochi anni sostituiranno i supporti cartacei. Negli USA, per accelerare questa transizione, nel 2011 è stato approvato il Health Information Technology for Clinical Health (HITECH) Act, nell'ambito del quale sono stati stanziati più di 35 miliardi di dollari in soli incentivi ai medici per adottare cartelle elettroniche che abbiano interoperabilità in tutto il territorio nazionale, con l'obiettivo di non limitarsi a una mera "adozione" delle cartelle elettroniche, ma con l'intento di ottenere "significativi miglioramenti nelle cure" nell'ambito del programma MU (Meaningful Use)<sup>(4)</sup>.

Il terzo fenomeno che sta facendo avanzare la frontiera dei Big Data della salute è lo sviluppo delle biotecnologie impiegate nel campo delle cosiddette scienze "omiche" (genomica, trascrittomiche, proteomica...), discipline che hanno per oggetto uno studio molto approfondito della cellula, attraverso un'analisi dettagliata dei processi biologici osservati a diversi livelli, nello stesso intervallo di tempo<sup>(5)</sup>. Le sofisticate tecnologie di biologia molecolare utilizzate, portano a una produzione di dati estremamente elevata. L'obiettivo ultimo è quello di fornire terapie personalizzate, mirate alle caratteristiche del singolo individuo, a cui si ispira la medicina di precisione. Per ora l'evoluzione più completa di questo approccio è la medicina dei sistemi, che analizza nel loro insieme e contemporaneamente i geni del DNA (genomica) e le relative funzioni (genomica funzionale), i trascritti del DNA, ovvero l'RNA (trascrittomiche), le proteine (proteomica) e i metaboliti che si trovano nell'organismo (metabolomica). Vengono studiate le modalità con cui interagiscono le molecole (interattomiche), le interazioni con la flora intestinale (microbiomica) e come le stesse possano modificare il DNA (epigenomica). È un metodo olistico che opera con modalità integrative, per rispondere a quesiti biologici complessi, come la patogenesi, la storia naturale e l'evoluzione delle malattie.

Il quarto fenomeno, ma non ultimo in termini di dimensioni, è rappresentato dall'esplosione dell'IOT

(Internet Of Things o internet delle cose) che, in generale, comprende tutti gli oggetti di uso comune che con l'evoluzione tecnologica sono diventati smart, incorporando sensori intelligenti in grado di raccogliere una grande varietà di informazioni e trasmetterle alla rete. In medicina questa tendenza si riferisce alla sensoristica che rileva in tempo reale informazioni dal corpo umano, ambito che sta assumendo importanza e specificità tali da avere un nome tutto suo: la IoMT (Internet of Medical Things). Siamo già abituati agli smartwatch e alle bande da polso che rilevano dati come il battito cardiaco, la temperatura e i movimenti, ma adesso è in atto una rivoluzione che produrrà pervasivamente strumenti indossabili, impiantabili e ingoiabili in grado di captare informazioni su parametri fisici, meccanici, chimici ed elettromagnetici. Non solo, sono già disponibili strumenti che, rilevando determinati valori, possono agire di conseguenza: i sensori del CGM systems – continuous glucose monitoring – impiantabili, dotati di allarmi anche predittivi per i livelli di glucosio al di fuori dei range desiderati e capaci di inviare i dati ad uno smartphone e il pancreas artificiale ne sono un esempio.

Uno dei vantaggi degli IoMT è la possibilità di favorire l'aderenza alle terapie, ambito che in diabetologia è già familiare, visto che gli strumenti di automonitoraggio della glicemia e la condivisione dei dati fra medico e paziente sono una realtà già da qualche anno, ma non è così in altre aree terapeutiche. Un altro esempio di IoMT orientato all'aderenza è il sensore della Proteus, un device ingeribile che rileva la presenza del medicinale nello stomaco del paziente e invia i dati a un'applicazione smartphone.

#### I BIG DATA DELLA SALUTE STANNO CRESCENDO IN PERCENTUALE MAGGIORE RISPETTO AD ALTRI SETTORI, IN VIRTÙ DI 4 IMPORTANTI FENOMENI.

- 1 Digitalizzazione della diagnostica per immagini
- 2 Tecniche di reportistica digitale in sostituzione delle cartelle cartacee
- 3 Sviluppo di biotecnologie impiegate nel campo delle cosiddette scienze "omiche"
- 4 Esplosione dell'IOT (internet delle cose, o internet of things)

## I SOFTWARE D'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Oggi non si parla più di Big Data tout court. È ormai un fatto acquisito che il valore dei dati è rappresentato dalla conoscenza che essi contengono, estratta con

L'utilizzo di tecnologie informatiche. Inizialmente, con i software di descriptive analytics, era possibile visualizzare le informazioni in modo da descrivere con grafici e tabelle i fenomeni rappresentati dai dati. Successivamente sono arrivati i software di predictive analytics, con capacità predittive basate su algoritmi che individuano le correlazioni fra i dati e consentono di associare a determinate situazioni, come per esempio esiti medici di un certo tipo, valori ricorrenti di specifici parametri, con una logica di tipo 'if... then'. In generale, i software in grado di generare nuova conoscenza dai dati ricadono in un contenitore piuttosto ampio che è quello dell'Intelligenza Artificiale: essa comprende i sistemi informatici che possono eseguire attività che normalmente richiedono intelligenza umana, come la percezione visiva, il riconoscimento del linguaggio, prendere delle decisioni, tradurre da una lingua all'altra. Vi sono diversi modi di simulare l'intelligenza umana, alcuni sono più intelligenti di altri. Se le regole che determinano il comportamento di un software sono state esplicitamente programmate da un essere umano, si parla di Good Old-Fashioned Artificial Intelligence (GOFAI): il focus risiede nella capacità del programmatore di scomporre il problema in tante parti e programmare i componenti che le devono eseguire, non vi è 'intelligenza autonoma' nel sistema. Poi è arrivato il *machine learning*, che ha rivoluzionato il mondo dell'Intelligenza Artificiale.

**Intelligenza Artificiale:** comprende i sistemi informatici in grado di eseguire attività che normalmente richiedono intelligenza umana, come la percezione visiva, il riconoscimento del linguaggio, prendere delle decisioni, tradurre da una lingua all'altra.

## IL MACHINE LEARNING

Nel 1959, Arthur Samuel, considerato un pioniere del machine learning, lo definì come "la scienza che mette i computer in grado di imparare, senza essere stati esplicitamente programmati per questo". Infatti, i software di machine learning non sono appositamente programmati per far comportare il sistema in un certo modo: essi si auto-modificano in base ai dati con cui sono alimentati. In altre parole, ridefiniscono il loro comportamento, che non è preordinato, a seconda dei dati a cui sono esposti. Si tratta di software basati su algoritmi matematici che simulano ragionamenti di tipo induttivo, *imparando* dalle informazioni ("ciò che

dovrà accadere, spesso è già scritto nei dati"): questo avviene attraverso il riconoscimento di *pattern*, ovvero delle regolarità nei dati che permettono di classificare determinate situazioni e di ricondurle a specifici esiti (per esempio, outcome clinici, come il peggioramento di una patologia, l'emergere di complicanze o altro). In questo modo vengono generati dei modelli predittivi che consentono di capire che determinate combinazioni di valori di alcuni parametri sono spesso associate a specifiche condizioni cliniche.

**Machine learning:** "la scienza che mette i computer in grado di imparare, senza essere stati esplicitamente programmati per questo". Si tratta di software basati su algoritmi matematici che simulano ragionamenti di tipo induttivo, imparando dai dati e generando modelli predittivi.

McKinsey stima che il machine learning in medicina genererà un valore pari a 100 miliardi di dollari all'anno<sup>(6)</sup>. Gli ambiti maggiormente interessati saranno: la medicina di precisione, la scoperta di nuovi farmaci, la progettazione ed analisi dei trial clinici, l'interpretazione più precisa dei referti radiologici, la capacità di prevedere le epidemie.

Il Massachusetts Institute of Technology (MIT) ha creato un gruppo specifico che si occupa di machine learning applicato ed un esempio è il Clinical Machine Learning Group che ha fra le proprie priorità la comprensione della patogenesi del diabete di tipo 2 e l'identificazione dei trattamenti più efficaci<sup>(7)</sup>.

## I MODELLI PREDITTIVI "BLACK BOX" E L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE "TRASPARENTE"

I modelli predittivi possono essere generati con tecniche diverse. Un'importante differenza riguarda gli algoritmi definiti "black box", o scatola nera, e gli algoritmi di intelligenza artificiale "trasparente". C'è una prima parte di analisi che è identica per entrambe le tipologie: viene generato un modello predittivo che consente d'inserire le informazioni relative a un nuovo individuo per capire, in base a ciò che ha imparato il modello dai dati pregressi, se l'individuo esaminato ricada con più probabilità in un certo tipo di casistica, che potrebbe essere quella di sviluppare una certa patologia. Il modello fornisce un responso SI/NO (es. soggetto a rischio oppure no). Il modello predittivo

di tipo “black box” ci dice se il soggetto è a rischio, ma non ci spiega il perché (ovvero, non ci dice se quel soggetto è a rischio perché ha dei particolari valori di determinati parametri). Questo è il tipico funzionamento dei modelli generati con tecniche quali le reti neurali o le support vector machine (SVM): sono “scatole chiuse” che, in virtù di complesse funzioni matematiche, ci consegnano un responso del tipo SI/NO, senza aggiungere altre informazioni. Invece, le tecniche di intelligenza artificiale trasparente, oltre al responso predittivo SI/NO, rendono anche noti i parametri su cui si basa la previsione. Ovvero, spiegano a chi utilizza il modello quali siano le logiche interne utilizzate dal modello stesso per poter fornire la sua valutazione. Questo è il tipico funzionamento degli alberi decisionali e di un particolare algoritmo detto “Logic Learning Machine” che, in più, descrive anche in linguaggio naturale le regole con cui ‘ragiona’ il modello predittivo<sup>(8)</sup>.

Il funzionamento “black box” può essere ricondotto al concetto di “decisioni automatiche”: il software decide autonomamente, senza fornire spiegazioni. Invece, il funzionamento trasparente, abilita le cosiddette “decisioni aumentate” o “augmented decision”: il software non decide autonomamente, ma consente ad un essere umano esperto in un certo campo, per esempio un medico, di prendere una decisione basandosi sull’evidenza delle correlazioni scoperte dal modello e di usare queste informazioni aggiuntive integrandole con il bagaglio delle proprie conoscenze pregresse.

Le combinazioni di valori critici dei diversi parametri possono anche essere rappresentate con dei nomogrammi, tipici strumenti che consentono di assegnare dei punteggi e visualizzare con scale grafiche le variabili che hanno una rilevanza prognostica.

Il fatto di lavorare con strumenti trasparenti e di conoscere i parametri su cui si basa un modello predittivo permette di estrarre il massimo valore dall’Intelligenza Artificiale, perché abilita un’analisi di tipo prescrittivo (o prescriptive analytics): ovvero, la conoscenza generata col modello può consentire una modifica della situazione, per evitare che essa degeneri verso un outcome indesiderato. Per esempio, se i fattori di rischio individuati dal modello sono elementi su cui si può intervenire, con farmaci o con un diverso stile di vita, è possibile cambiare l’evoluzione della patologia per un certo individuo e, magari, riportare quel soggetto ad una situazione dagli esiti meno infausti.

**Modelli predittivi – Predictive Analytics:** i modelli predittivi utilizzano dati storici per prevedere eventi futuri. Forniscono un responso SI/NO (per es. soggetti a rischio o non a rischio di sviluppare complicanze). Possono essere di tipo “black box”, come le reti neurali e le SVM – Support Vector Machines – o di tipo “trasparente”, come gli alberi decisionali e la “Logic Learning Machine”. I modelli black box ci dicono se il soggetto può essere a rischio, ma non ci spiegano il perché.

Invece, i modelli trasparenti spiegano a chi utilizza il modello quali siano le logiche interne utilizzate dal modello stesso, evidenziando i parametri su cui basano la previsione. Inoltre, l’algoritmo di “Logic Learning Machine” esplicita anche in linguaggio naturale le regole di funzionamento del modello.

**Modelli prescrittivi – Prescriptive analytics:** i modelli predittivi trasparenti consentono di estrarre il massimo valore dall’intelligenza artificiale perché abilitano un’analisi di tipo prescrittivo (o prescriptive analytics). Siccome la conoscenza generata dal modello viene esplicitata, essa può consentire di intervenire in una specifica situazione, per evitare che essa degeneri verso un outcome indesiderato.

## IL NUOVO GENERAL DATA PROTECTION REGULATION (GDPR) EUROPEO E L’INTELLIGENZA ARTIFICIALE “BLACK BOX”

Il GDPR richiede che qualsiasi decisione frutto di modelli predittivi che possa avere delle implicazioni “legali” debba avere anche una spiegazione esplicita. C’è ancora un acceso dibattito fra gli esperti su che cosa abbia implicazioni legali, ma è chiaro che qualsiasi decisione derivante da un algoritmo di machine learning che riguardi un individuo implichi anche un “diritto di spiegazione”<sup>(9)</sup>. Il GDPR si esprime nel seguente modo: “le persone hanno il diritto di non essere soggette a decisioni basate esclusivamente su processi automatizzati” e ancora: “I processi decisionali completamente automatizzati dovrebbero essere soggetti a salvaguardie, che dovrebbero includere informazioni specifiche da fornire alla persona interessata e al suo diritto di ottenere un intervento umano, di esprimere il suo punto di vista e di ottenere una spiegazione della decisione presa – in base a quali valutazioni – e di poter quindi contestare tale decisione”.

Il DGPR è solo un inizio, con molti aspetti ancora poco chiari che verranno dipanati negli anni a venire, ma di sicuro uno dei suoi fondamenti è il fatto che processare dati personali deve essere: legale, corretto e trasparente.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE E BIG

### DATA: LA VERA CHIAVE

### RISOLUTIVA PER AUMENTARE

### LA CONOSCENZA?

Le opinioni entusiastiche e/o allarmistiche sulle potenzialità e/o le conseguenze dell'uso dell'Intelligenza Artificiale in medicina si moltiplicano. Al di là della sensibilità di ognuno, che può vedere nella tecnologia un'opportunità o una minaccia, quello che è certo è l'enorme cambiamento, che è solo agli inizi. Da un certo punto di vista, si può dire che stiamo attraversando una delle fasi della naturale evoluzione del pensiero scientifico e della professione medica, siamo passati dal medico generalista, ai diversi specialisti, per arrivare al super-specialista dei giorni nostri, che per alcune specialità è estremamente "tecnologizzato". Nessuno obiettava sulla pervasività della tecnologia in medicina, i nuovi strumenti erano considerati supporti al servizio del medico. È il nuovo paradigma di una scienza che "simula il ragionamento umano" ad aver instillato dubbi sul fatto che anche questo fenomeno sia sotto il controllo umano. Non esiste una risposta sulla pericolosità reale o presunta di un'Intelligenza Artificiale che possa sostituirsi alle decisioni umane. Stephen Hawking, collegato al web summit di Lisbona del 2017, ha sollevato la questione dicendo che "Le nostre Intelligenze Artificiali devono fare quel che vogliamo che facciano", sostenendo che non possiamo ancora prevedere che cosa davvero sarà possibile quando la mente umana sarà amplificata dall'Intelligenza Artificiale, ma che non possiamo ignorare che vi siano anche dei pericoli e il modo migliore di fronteggiarli è quello di identificarli e non ignorare il fatto che le nostre vite verranno trasformate<sup>(10)</sup>. Seguendo il ragionamento di Hawking, il vero "potere" sarà la conoscenza approfondita di questo fenomeno. È importante ricordare che «Ci si preoccupa delle macchine che si umanizzano, ma il vero problema oggi sono i medici che sono diventati delle macchine»<sup>(11)</sup>. Se le macchine possono contribuire a liberare per il medico del tempo che possa essere dedicato alla relazione col paziente, questo sarà sicuramente un vantaggio.

## L'UNIONE DI DIVERSI DATABASE

### DI BIG DATA: VANTAGGI,

### PROBLEMATICHE TECNICHE E

### GIURIDICHE

Un altro aspetto che non va sottovalutato quando si parla di Big Data è che non sempre i dati sono immagazzinati nello stesso database. Anzi, un grosso valore delle analisi che si possono fare sui dati è proprio quello di mettere assieme archivi diversi, che offrono punti di vista diversi, ma che per poter essere visti come un tutt'uno devono avere dei "punti di connessione". Per esempio, un nuovo interessante ambito di analisi in medicina è quello di verificare, a fronte di determinate attività gestionali, come si ottengano risultati clinici migliori. I processi organizzativi, o percorsi di gestione o cura del paziente, hanno sicuramente un impatto sulla qualità dell'assistenza e sugli esiti assistenziali. Questo impatto può essere misurato mettendo assieme dati clinici e dati gestionali, che normalmente non sono archiviati negli stessi database. Pertanto, l'analisi di questi ambiti potrà avere luogo solo integrando le diverse basi dati, ed è qui che possono nascere problemi che riguardano la privacy: perché, se è tecnicamente e organizzativamente facile anonimizzare un singolo database contenente dati di pazienti, quando devono essere uniti archivi diversi è innanzitutto necessario che i codici dei pazienti, pur anonimi, non perdano il riferimento allo specifico individuo a cui fanno riferimento. Questo è solo un esempio di come i problemi di privacy, già rilevanti in altri ambiti, possano rendere tutto molto più complesso quando si parla di informazioni che riguardano la salute delle persone. Queste difficoltà verranno superate quando esisterà un'unica entità con la responsabilità di raccogliere e integrare i dati sanitari di tutte le regioni, unificati con codici-paziente coerenti ma anonimi.

L'unione di diversi database di Big Data permetterà di mettere assieme archivi diversi in particolare dati clinici, gestionali / amministrativi, biologici ed epidemiologici.

## AMBITI DI UTILIZZO DELLA

### INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN

### MEDICINA E VANTAGGI ATTESI<sup>(12)</sup>

I Big Data sono un "fenomeno culturale, tecnologico e scientifico" centrato sull'applicazione dell'apprendimento automatico a database di grandissime dimensioni<sup>(13)</sup>.

Le organizzazioni sanitarie hanno oggi database di ingenti dimensioni, contenenti dati clinici, biologici, epidemiologici ed amministrativi; altri dati di possibile interesse medico possono provenire da fonti diverse, quali ad esempio i dispositivi indossabili che tracciano la mobilità, misurano variabili biologiche, monitorizzano gli stili di vita oppure le informazioni sui comportamenti individuali o richieste sulla salute dei social networks o dei motori di ricerca<sup>(14)</sup>. Intelligenza Artificiale, visione artificiale e sistemi di apprendimento automatico stanno dimostrando che oggi le macchine analizzano grandi quantità di dati più velocemente e meglio degli esseri umani<sup>(15)</sup>.

Attraverso l'Intelligenza Artificiale si possono quindi analizzare ed interpretare i dati disponibili per formulare ipotesi ed ottenere risposte utili per una diagnosi precoce ed un trattamento migliore, in più sartorializzati sulla peculiarità del singolo paziente<sup>(16,17)</sup>; in altri termini è possibile perseguire gli obiettivi di efficacia, efficienza ed appropriatezza tipici della medicina attuale, attraverso l'utilizzo di tecnologie capaci di affinare ed innovare le classiche metodologie epidemiologiche su quantità di dati molto vaste. L'analisi può riguardare sia i processi collegati ad esiti solidi, quali mortalità e morbilità, sia la soddisfazione dell'utente.

Altre applicazioni riguardano l'automatizzazione della diagnostica<sup>(18)</sup>, la gestione economica e la ricerca.

Questa rivoluzione tecnologica è alla base della realizzazione della medicina delle 4P volta a superare il concetto della "cura delle malattie" per rivolgersi alla "gestione complessiva del benessere degli individui".

Il termine 4P Medicine è stato coniato dallo scienziato Leroy Hood. Le 4P stanno per prevenzione, predizione, personalizzazione e partecipazione, una rivoluzionaria architettura clinica basata su una visione generale e d'insieme del paziente. Le attese sono il miglioramento delle cure, la loro estensione ad un numero più grande di malati, la riduzione dei costi, lo stimolo all'innovazione e quindi alla creazione di nuove attività<sup>(19)</sup>.

**4P Medicine** esprime il passaggio culturale dalla "cura delle malattie" alla "gestione complessiva del benessere degli individui". Le 4P stanno per prevenzione, predizione, personalizzazione e partecipazione.

Schematicamente si possono definire 4 ambiti di applicazione dell'Intelligenza Artificiale (Figura 1 e Tabella 1):

- Cura del paziente
- Diagnostica generale e per immagini
- Gestione
- Ricerca e sviluppo

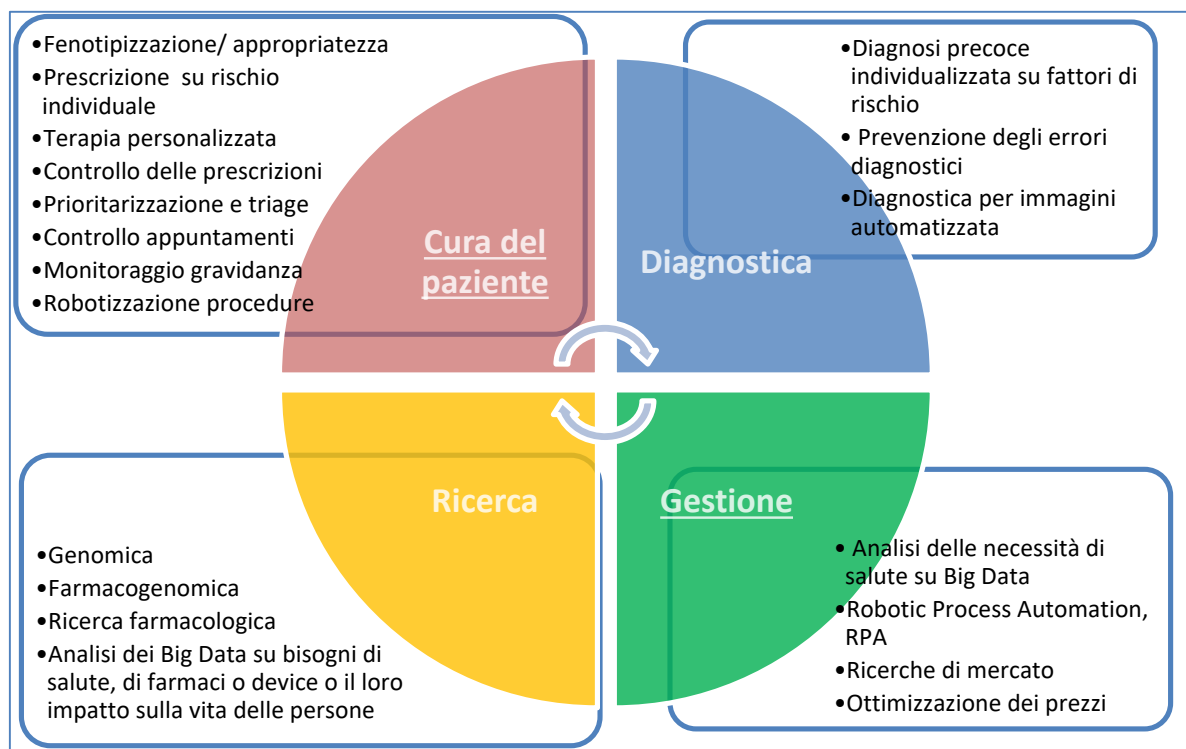


Figura 1 | Ambiti di utilizzo dell'intelligenza artificiale in Medicina (modificata da rif. 12).

**Tabella 1** | Ambiti di utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in medicina.

<p><b>CURA DEL PAZIENTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrizione di analisi appropriate per tipologia e tempistiche sulla base delle caratteristiche dei pazienti, attraverso l'individuazione di fenotipi specifici nell'ambito della malattia</li> <li>• Valutazione di rischi individuali o di fattori prognostici per prescrivere azioni ad hoc</li> <li>• Prescrizione di farmaci personalizzata sulla base delle caratteristiche del paziente</li> <li>• Prescrizione assistita ed automatizzata con sistemi di audit automatizzato capaci di controllare e ridurre gli errori di prescrizione</li> <li>• Prioritarizzazione e triage in tempo reale: soluzioni per il triage capaci di valutare sintomi clinici multipli, creare scale di priorità e quindi affidare allo specialista più appropriato</li> <li>• Individuazione dei pazienti in cura cronica a maggiore rischio di non presentarsi agli appuntamenti di follow up</li> <li>• Monitoraggio di particolari situazioni cliniche come la gravidanza per la diagnosi precoce di possibili complicanze</li> <li>• Robotizzazione delle procedure interventistiche</li> </ul>	<p><b>DIAGNOSTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi precoce individualizzata sulla base dei fattori di rischio</li> <li>• Diagnosi assistita od automatizzata per una maggiore sensibilità e per la prevenzione degli errori diagnostici</li> <li>• Diagnostica per immagini automatizzata (indagini radiologiche, screening dermatologici, esame del fundus oculi)</li> </ul>
<p><b>GESTIONE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi di dati clinici, epidemiologici ed amministrativi su grandi numeri per gestire la salute della popolazione, utilizzare efficacemente le risorse e ridurre i costi</li> <li>• Analisi delle necessità di salute per programmare l'offerta di servizi efficienti ed efficaci</li> <li>• Automatizzazione intelligente delle procedure amministrative e del reporting (Robotic Process Automation, RPA) con capacità dei sistemi di adeguarsi in modo adattivo ai cambiamenti dell'ambiente in cui operano</li> <li>• Ricerche di mercato</li> <li>• Ottimizzazione dei prezzi sulla base delle richieste del mercato e della concorrenza</li> </ul>	<p><b>RICERCA E SVILUPPO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi del genoma, ricerca sulla radice genetica delle malattie per ottimizzare il trattamento e la prevenzione</li> <li>• Ricerca sui farmaci e sulla connessione fra farmaci e malattie</li> <li>• Analisi dei Big Data per comprendere i bisogni di salute, di farmaci o device o il loro impatto sulla vita delle persone</li> </ul>

## CRITICITÀ

Esiste una condivisa fiducia che l'utilizzo dei Big Data da fonti diverse porterà vantaggi per la cura dei pazienti, per la ricerca di terapie innovative, per l'attività degli operatori sanitari e per i gestori della salute pubblica<sup>(20)</sup>.

Vi sono tuttavia alcuni aspetti che presentano delle criticità:

- La qualità dei dati, spesso provenienti da database nati per altri fini e non per la cura e la ricerca scientifica.
- La validità ed il corretto utilizzo dei dati.
- La disponibilità di dati clinici informatizzati ancora largamente incompleta (nel Regno Unito si calcola che gli ospedali saranno totalmente "senza carta" non prima del 2027).
- Il rispetto delle normative sulla privacy nella condivisione e trasmissione dei dati dei pazienti.
- La difficoltà tecnica ed anche formale/ autorizzativa (proprietà del dato vs. trasparenza) di raccogliere dati da fonti diverse.
- La gestione delle grandi modificazioni nella pratica clinica e nella formazione professionale dei medici e degli altri operatori sanitari indotte dall'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, ad esempio per diagnosi e screening automatizzati<sup>(21)</sup>.

- I problemi etici legati all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale.
- Il rapporto fra l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale ed il consolidato approccio della Evidence-Based Medicine (EBM) nella Medicina Clinica.

## LA QUALITÀ DEI DATI

La ricerca scientifica tradizionale si è sempre basata su dati raccolti in modo rigoroso su campioni piccoli, mentre i Big Data forniscono, con bassi costi e facile accessibilità, dati meno puliti ma su tutta la popolazione<sup>(14)</sup>. In questa prospettiva pertanto il volume dei dati potrebbe "superare il loro disordine", anche se i ricercatori tradizionali possono trovare eretico questo approccio epistemologico<sup>(22)</sup>. In altri termini, poiché la popolazione in studio si approssima al 100% anziché essere un 1% pur altamente rappresentativo e accuratamente raccolto, il potere predittivo potrebbe essere maggiore.

I Big Data possono essere analizzati con tecniche di Intelligenza Artificiale, capaci di generare ipotesi dall'analisi stessa dei dati e delle loro associazioni, da testare con analisi ulteriori perché possano confermare il loro eventuale valore predittivo. Sottolineiamo tuttavia come l'associazione statistica non significhi necessariamente un nesso causale.

Restano comunque alcune perplessità:

- I dati devono essere realmente rappresentativi di una popolazione e non di una sottopopolazione, come per esempio i soggetti seguiti da una particolare organizzazione, in cui, inoltre, la raccolta dei dati potrebbe non essere omogenea nelle diverse sedi assistenziali; la qualità della imputazione e della codificazione deve essere garantita; i criteri diagnostici delle singole condizioni devono essere precisi ed inequivocabili ed anche omogenei nei diversi studi<sup>(23)</sup>.
- I database amministrativi forniscono dati raccolti per scopi non clinici ed i dati delle cartelle elettroniche non sempre sono strutturati per una raccolta adeguata ai fini della ricerca scientifica e talora non sono raccolti con completezza.
- Gli algoritmi non possono riconoscere se modelli o associazioni trovate in assenza di un costruito teorico di base sono vere, spurie o falsate da errori sistematici. A differenza della EBM, il Machine Learning non ha un sistema per valutare la possibilità di errore sistematico o la qualità delle prove. Inoltre non può distinguere variazioni di procedura giustificate o ingiustificate o analizzare le sequenze di decisioni cliniche<sup>15</sup>

Grandi moli di dati possono essere analizzate con tecniche di Intelligenza Artificiale, capaci di creare le ipotesi dall'analisi degli stessi e dalle loro associazioni. L'associazione statistica non significa necessariamente un nesso causale.

## VALIDITÀ ED UTILIZZO CORRETTO DEI DATI

Esistono fondamentalmente due ordini di problemi.

- I sistemi di supporto decisionale fondati sull'apprendimento automatico associano dati empirici ad una interpretazione categorica. Potenziali conseguenze non intenzionali di questo approccio possono derivare dalla formalizzazione in un modello di decisione della mappatura tra i segni fisici che un medico può valutare e la loro "corretta" classe, identificata dagli osservatori. Nella pratica medica spesso gli osservatori non concordano sui segni diagnostici e sulla valutazione dei risultati e ciò non è solo soggettivo, ma legato ad una intrinseca ambiguità nei fenomeni clinici osservati. Quindi i dati di input per l'apprendimento artificiale non sono necessaria-

mente univoci e precisi e ciò influenza inevitabilmente i risultati prodotti<sup>(24)</sup>.

Ulteriore ricerca deve essere finalizzata a sviluppare e convalidare degli algoritmi di apprendimento automatico adatti a dati in entrata non precisi ed univoci come le informazioni mediche, anziché imporre un'idea di accuratezza e completezza dei dati non presente nei registri medici, in cui la qualità dei dati non è ottimale<sup>(25)</sup>.

- Affidarsi a sistemi di supporto decisionale fondati sull'apprendimento automatico potrebbe voler dire accettare che un dato digitale possa essere la rappresentazione completa ed affidabile di un fenomeno clinico; ciò diviene problematico se i medici perdono la coscienza della esistenza di elementi clinici non inclusi in una registrazione digitale. Ciò può portare ad una cattiva interpretazione delle risposte provenienti da un sistema automatico ed alla perdita di un approccio olistico al paziente nei suoi aspetti psicologici, relazionali e sociali ed anche ad una decontestualizzazione dagli aspetti organizzativi nella interpretazione dei dati<sup>(25)</sup>.

Ad esempio, un modello prognostico realizzato con l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale ha dato l'indicazione che i malati asmatici ricoverati per polmonite muoiono meno dei non asmatici<sup>(26)</sup>, dato chiaramente poco accettabile per i clinici. In vero, il modello utilizzato non aveva considerato che i malati con asma sono direttamente ricoverati in terapia intensiva per prevenire complicazioni e questa modalità organizzativa non poteva essere inserita nel modello prognostico, in cui l'asma diveniva quindi un elemento protettivo.

In queste prospettive un'agenzia indipendente che certifichi i modelli di previsione prima di diffonderli nella pratica clinica potrebbe assicurare che le analisi predittive mantengano le loro promesse di migliori risultati per singoli pazienti e l'intero sistema sanitario<sup>(27)</sup>.

**I dati di input per l'apprendimento artificiale, come le informazioni mediche, non sono univoci e precisi e ciò influenza i risultati prodotti. Affidarsi a sistemi di supporto decisionale fondati sull'apprendimento automatico potrebbe essere problematico se i medici perdono la coscienza della esistenza di elementi clinici non inclusi in una registrazione digitale.**



## IL RISPETTO DELLA PRIVACY

L'utilizzo dei Big Data necessariamente pone dei problemi per il rispetto della privacy. Gli individui vivono liberamente la propria vita nell'ipotesi che alcune informazioni personali non siano conosciute da chi non è autorizzato. La crescente disponibilità e lo scambio di informazioni sulla salute sostengono i progressi nella cura dei singoli e nella sanità pubblica, ma facilitano anche pratiche di marketing invasivo e discriminazione al di fuori della legge.

È difficile conciliare le due esigenze e sono necessarie regole e leggi ad hoc, anche perché all'evolvere delle tecniche di deidentificazione segue una altrettanto rapida evoluzione delle tecniche di reidentificazione attraverso dati su database meno regolati<sup>(28)</sup>.

Il prezzo dell'innovazione non può essere l'erosione del diritto fondamentale alla privacy assicurato dalla legge<sup>(20,29)</sup>.

L'utilizzo dei Big Data necessariamente pone dei problemi per il rispetto della privacy; sono necessarie regole e leggi ad hoc.

## LA PRATICA CLINICA: LA POSSIBILE

### RIDUZIONE DELLE ABILITÀ

### PROFESSIONALI DEI MEDICI

L'utilizzo nella clinica di sistemi di supporto decisionale fondati sull'apprendimento automatico può portare ad un eccesso di fiducia sulle capacità dell'automazione e quindi ad un suo elevato utilizzo. Questo in prospettiva potrebbe ridurre nei professionisti il livello di capacità necessarie nel portare a termine un compito in larga parte automatizzato, con gravi conseguenze in caso di malfunzionamento del sistema stesso<sup>(30)</sup>.

È necessaria ulteriore ricerca per capire meglio se l'eccessivo affidamento su sistemi di supporto decisionale fondati sull'apprendimento automatico, che potrebbero dare prestazioni anche migliori di un professionista, possa causare una sottile perdita di fiducia in se stessi e influenzare la volontà di un medico a fornire l'interpretazione o la diagnosi definitiva<sup>(25)</sup>.

## PROBLEMI ETICI

Le criticità sopra riportate hanno anche ovvi risvolti etici.

- Gli algoritmi potrebbero rispecchiare gli stessi pregiudizi umani nelle scelte decisionali o diven-

tare il "magazzino" dell'opinione medica collettiva. Ad esempio un algoritmo predittivo di un rischio su base genetica può portare ad errori se applicato a popolazioni in cui non esistono studi genetici o l'analisi di patologie in cui venga sistematicamente sospesa la cura perché ritenute ad esito infausto può portare alla conclusione che siano comunque incurabili: una profezia che si autoconferma<sup>(48)</sup>.

- Gli algoritmi potrebbero perseguire obiettivi non etici: ad esempio guidare verso pratiche mediche che soddisfino gli obiettivi amministrativi ma non la reale qualità della cura, creare sistemi di supporto decisionale che perseguano l'aumentato consumo di farmaci o presidi diagnostici, senza che gli utenti clinici lo percepiscano. In altri termini, il conflitto etico potrebbe crearsi per la differenza di intenti fra chi finanzia e realizza un algoritmo e chi lo utilizza, per il diverso obiettivo economico o medico<sup>(31)</sup>.
- Lo spazio dell'apprendimento automatico nella pratica medica potrebbe divenire eccessivo. Nell'attuale pratica medica i medici spesso non seguono l'evoluzione di una malattia dall'esordio alla fine e la cultura medica si fonda più sui dati della letteratura e sui dati raccolti nei sistemi di cura che sull'esperienza. Questo dà giusto spazio ai sistemi di apprendimento automatico<sup>(32)</sup>, ma rischia di dar loro troppo spazio. In altri termini l'Intelligenza Artificiale rischia di "stabilire" diagnosi e terapia, andando al di là del suo ruolo di strumento di supporto, guidato dai principi universali del rispetto e del beneficio per il paziente.
- Un ulteriore problema etico è la confidenzialità dei dati. L'utilizzo dei dati per costruire algoritmi implica che nessun dato possa essere omesso, pena la perdita di validità. Questo problema comporta risvolti notevoli sul rapporto di fiducia fra medico e paziente.

Occorre creare linee guida etiche per l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale e soprattutto i medici devono conoscerne meccanismi e limiti.

## APPRENDIMENTO AUTOMATICO

### ED EVIDENCE BASED MEDICINE

L'apprendimento automatico, che converte dati complessi in algoritmi, è una sfida al tradizionale approccio dell'epidemiologia clinica sulla quale si basa la EBM<sup>(45)</sup>. Comprendere la distinzione tra dati, informazioni e conoscenza è necessario per colmare il

divario tra Big Data e medicina basata sulle prove<sup>(22)</sup>. EBM e machine learning hanno obiettivi comuni sul miglioramento delle conoscenze, della cura e dell'assistenza, ma il machine learning ha l'obiettivo di raggiungerli più rapidamente utilizzando dati già disponibili. Tuttavia l'apprendimento automatico ha un limitato potere esplicativo: l'algoritmo può identificare le correlazioni fra migliaia di variabili, ma non evidenzia il nesso di causalità. Le differenze fra i due approcci sono schematizzate nella tabella 2.

EBM e machine learning si integrano nel miglioramento delle conoscenze, della cura e dell'assistenza.

Proprio le differenze fra EBM e Machine learning rappresentano un'opportunità di integrazione e arricchimento reciproco:

- Gli algoritmi possono facilitare una stima più precisa del rischio individuale, con implicazioni per la scelta tra test diagnostici o terapie che possono successivamente essere confrontate in uno studio randomizzato controllato.
- I modelli di regressione con prestazioni superiori prodotti dall'Intelligenza Artificiale potrebbero essere applicati a studi clinici che utilizzano la biostatistica tradizionale.
- I trial clinici possono verificare le ipotesi generate dall'apprendimento automatico.

La Evidence Based Medicine ha bisogno della potenza di calcolo dei Big Data, e il rigore epistemologico della EBM ha bisogno di grandi quantità di dati. La combinazione di questi due approcci alla conoscenza offre il percorso migliore per allargare e rafforzare la base di conoscenze della medicina clinica<sup>(22)</sup>.

La figura 2 sintetizza la tassonomia degli studi tradizionali o utilizzanti l'Intelligenza Artificiale.

L'apprendimento automatico per affermarsi ed essere compreso deve sviluppare nomenclature condivise, standard di valutazione e di presentazione, analisi comparative ed esplicative dei diversi algoritmi, programmi di formazione per i medici. Questo percorso culturale e formativo è già stato fatto negli ultimi trenta anni dall'EBM, che può aiutare quindi l'apprendimento automatico con la sua esperienza<sup>(15)</sup>.

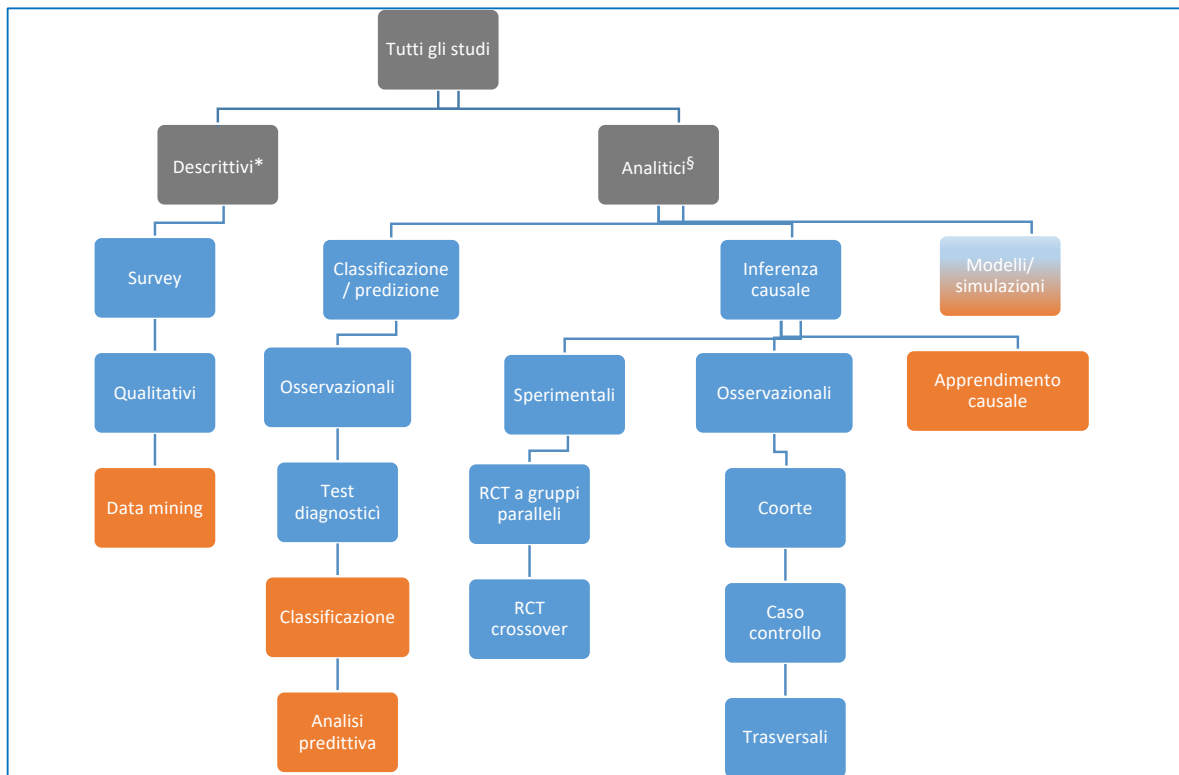
È necessario sviluppare nomenclature condivise, standard di valutazione e di presentazione, analisi comparative ed esplicative dei diversi algoritmi, programmi di formazione per i medici, affinché l'apprendimento automatico possa affermarsi in ambito sanitario

**LA NECESSITÀ DI APRIRE LA SCATOLA NERA DELL'APPRENDIMENTO AUTOMATICO**

Come si è già detto nella prospettiva medica non è accettabile un modello di "black box" in cui il razionale

**Tabella 2 |** Raffronto fra Medicina basata sulle prove e apprendimento automatico (machine learning) (da: rif.15, Scott et al. modificata).

MEDICINA BASATA SULLE PROVE	APPRENDIMENTO AUTOMATICO (MACHINE LEARNING)
Basata su sperimentazioni con protocolli sequenziali ben definiti per verificare una ipotesi	Scoperta guidata dai dati che non utilizza nessun protocollo e opera in parallelo o contemporaneamente
Esamina le relazioni tra un numero limitato di variabili pre-spezifcate con bassa eterogeneità e dimensioni	Esamina le relazioni tra molte variabili non pre-spezifcate con elevata eterogeneità e dimensioni
Utilizza dati di volumi inferiori (megabyte o gigabyte), meno partecipanti (centinaia o migliaia) e una più piccola gamma di fonti (RCT o studi di coorte prospettici)	Utilizza dati, anche non strutturati, di maggiori volumi (terabyte o petabyte), più partecipanti (da migliaia a centinaia di migliaia) e una più vasta gamma di fonti (cartelle elettroniche, insiemi di dati amministrativi, sensori indossabili, banche genomiche e proteomica, social media)
Metodi analitici basati sulla teoria, con assunzioni dichiarate o confermate riguardo a completezza di dati, precisione, classificazione e indipendenza	Gli algoritmi sono agnostici e basati sui dati, con poche ipotesi intorno a completezza di dati, precisione, classificazione e indipendenza
Si basa sul confronto tra gruppi per dedurre il nesso di causalità	Si basa su correlazioni tra variabili all'interno di insiemi di dati per dedurre il nesso di causalità
Utilizza una gerarchia delle prove che riflette il rischio di errori sistematici dei diversi disegni di studio	Non utilizza alcuna gerarchia per valutare il rischio di errori sistematici di diversi algoritmi
La fiducia nelle prove aumenta con risultati costantemente replicati in studi multipli	La fiducia in algoritmi sviluppati in modelli di prova aumenta con risultati costantemente replicati in più modelli di verifica



**Figura 2 |** Tassonomia degli studi con metodologia tradizionali o con Big Data/IA (modificata da Centre for Evidence-Based Medicine<sup>(33)</sup>). \* Descrivono una situazione. § Quantificano una relazione. In blu i disegni di studi eseguiti con metodologia classica, in arancione i disegni di studi eseguiti con metodologia Big Data. Modelli e simulazioni possono essere realizzati con entrambe le metodologie.

dell'input generato sia imperscrutabile o comunque esplicitabile solo a fronte di costose e lunghe analisi matematiche. Data la diffusione di queste nuove metodiche di analisi, sarà sempre più importante poter osservare e raffrontare in modo efficiente i differenti modelli aperti in modo da identificare i fattori di confondimento e scegliere il modello migliore.

In questa prospettiva occorre progredire verso sistemi di apprendimento artificiale capaci di proporre in automatico spiegazioni ed offrire ai medici strumenti di visualizzazione interattiva per esplorare le implicazioni delle diverse variabili di esposizione. Questa esigenza è presente in modo pervasivo in tutti i settori che utilizzano l'Intelligenza Artificiale, non solo la medicina, e infatti l'orientamento tecnologico sta cercando di offrire sempre più modelli predittivi "trasparenti", un esempio dei quali è rappresentato dalla Logic Learning Machine.

La disponibilità di potentissimi strumenti tecnologici non solleva i medici da acquisire competenze più forti nel pesare e giudicare il valore degli strumenti basati sull'Intelligenza Artificiale nella pratica e nella ricerca clinica<sup>(25)</sup>. In questa prospettiva è necessario avviare una formazione accademica ad hoc<sup>(34,35)</sup>.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'apprendimento automatico non è una bacchetta magica che può trasformare i dati in oro, anche se molte informazioni diffuse tendono a farlo credere. Esso è invece una naturale estensione degli approcci statistici tradizionali, uno strumento prezioso e sempre più necessario per il sistema sanitario moderno. Considerando la grande quantità di informazioni che per un medico è oggi necessario valutare – come storia personale del paziente, malattie familiari, sequenze genomiche, farmaci, attività sui social media, ricoveri in altri ospedali – la decisione clinica può diventare un compito eccessivo per qualsiasi persona. Si può affermare che la complessità della medicina oggi supera la capacità della mente umana<sup>(35)</sup>.

L'apprendimento automatico non è una bacchetta magica che può trasformare i dati in oro, ma uno strumento prezioso, sempre più necessario per il sistema sanitario moderno. La complessità della medicina oggi supera la capacità della mente umana.

Nel momento in cui un maggiore controllo delle scelte viene ceduto agli algoritmi, è importante notare che questi nuovi strumenti decisionali non sono dotati di alcuna garanzia di correttezza, equità o persino veridicità. Anche con i migliori algoritmi di apprendimento il giudizio sulla efficacia rimane indispensabile e le migliori pratiche analitiche devono essere utilizzate per garantire che il risultato finale sia robusto e valido. Questo è particolarmente vero nel settore sanitario, dove gli algoritmi hanno il potenziale di influenzare la vita di milioni di pazienti<sup>(36)</sup>. L'utilizzo quotidiano dei sistemi di Intelligenza Artificiale aiuterà a conoscere meglio la loro utilità ed i loro limiti, raffrontati con la realtà clinica e l'efficacia delle scelte organizzative che potranno guidare<sup>(37)</sup>.

La qualità di qualsiasi sistema di supporto decisionale fondato sull'apprendimento automatico e le decisioni normative sulla sua adozione non dovrebbero essere valutate solo su metriche di performance, ma misurarsi in confronto alla cura abituale su end points solidi come i miglioramenti clinicamente importanti, insieme anche alla soddisfazione dei pazienti e dei medici.

Un atteggiamento prudente e la necessaria ricerca sulle conseguenze impreviste potrebbero contribuire a ridurre le probabilità di errori e danni. Inoltre, se questi si verificassero nonostante questi sforzi, ulteriore ricerca potrebbe aiutare a gestirli e ridurli<sup>(25)</sup>.

Allo stesso modo in cui l'automatizzazione della misurazione della pressione sanguigna o della conta delle cellule del sangue ha liberato i medici da alcune attività ripetitive richiedenti tempo, l'Intelligenza Artificiale potrebbe liberare da molte altre e dare un significato nuovo alla pratica della medicina, fornendo nuovi livelli di efficienza e precisione.

La qualità di qualsiasi sistema di supporto decisionale fondato sull'apprendimento automatico e le decisioni normative sulla sua adozione non devono essere valutate solo su metriche di performance, ma in confronto alla cura abituale su end points solidi, come i miglioramenti clinicamente importanti, insieme anche alla soddisfazione dei pazienti e degli operatori sanitari.

I medici, in modo proattivo, devono guidare, sorvegliare e monitorare l'adozione dell'Intelligenza Artificiale come partner nella cura del paziente. Certamente l'intelligenza umana che lavora con l'Intelligenza Artificiale – cioè un clinico ben in-

formato, empatico, dotato di rigorosi strumenti predittivi e di guida nelle scelte e alleggerito dal lavoro ingrato e ripetitivo – può portare ad avvicinarsi maggiormente alla realizzazione della vera “cura per il paziente”<sup>(38)</sup>.

L'intelligenza umana che lavora con l'Intelligenza Artificiale – cioè un clinico ben informato, empatico, dotato di rigorosi strumenti predittivi e di guida nelle scelte e alleggerito dal lavoro ingrato e ripetitivo – può portare ad avvicinarsi maggiormente alla realizzazione della vera “cura per il paziente”

## GLOSSARIO

**Algoritmo:** indica una serie di passi computazionali eseguibili in un tempo finito. Prende origine dal nome del matematico arabo Al-Khowarizimi che nel IX secolo definì un metodo per calcolare la somma di 2 numeri nel sistema numerico Hindu. È un concetto fondamentale dell'informatica, perché si riferisce alla sequenza d'istruzioni elementari che devono essere svolte da un programma per risolvere un problema più complesso.

**IOT o Internet delle Cose:** sono gli oggetti di uso comune in grado di raccogliere dati dal contesto in cui si trovano e mandarli in rete (es. smartphone, componenti di domotica, tecnologie installate sugli autoveicoli, capi d'abbigliamento intelligenti). In medicina: dispositivi dotati di sensori che possono rilevare informazioni dall'organismo e trasmetterle sul web; ad esempio: battito cardiaco, livelli di glucosio, pressione arteriosa, saturazione di ossigeno, temperatura corporea...)

**Medicina di precisione o Precision medicine:** è un approccio innovativo alle cure mediche che considera le caratteristiche “uniche” di ciascun individuo (patrimonio genetico, stile di vita, ambiente in cui vive, etc). La medicina di precisione, sfruttando le nuove scoperte biotecnologiche, consente di superare il tradizionale concetto di “paziente standard” a cui tradizionalmente si rivolgono le terapie, per arrivare a curare il “singolo individuo”. L'oncologia ne è stato il primo campo di applicazione: molte terapie antitumorali vengono già applicate in base al profilo genetico del paziente.

**Medicina dei sistemi, Systems Medicine o Biologia dei Sistemi:** studia gli esseri viventi in quanto strutture in evoluzione, la cui natura è definita dall'interazione dinamica delle parti di cui sono

composte. Parte dall'identificazione dei geni e delle proteine presenti in un organismo e verifica la loro evoluzione nel tempo. Sfrutta tecniche di bioinformatica e di matematica-statistica per disegnare dei modelli di funzionamento dei sistemi biologici.

**4P Medicine:** Significa “Medicina Preventiva-Predittiva-Personalizzata-Partecipativa”. È un termine coniato dallo scienziato Leroy Hood, convinto assertore del passaggio culturale dalla “cura delle malattie” alla “gestione complessiva del benessere degli individui”. Hood sostiene che il concetto di paziente standard fra qualche anno verrà sostituito da quello di “individuo geneticamente unico”, su cui cucire su misura l'approccio più corretto per preservare la sua salute o, meglio, il suo benessere. Questo nuovo, rivoluzionario concetto di medicina, è favorito da 3 tendenze: lo sviluppo della medicina dei sistemi, la disponibilità di dati generati dagli individui (IOT, social network) e la rivoluzione digitale<sup>(39)</sup>.

**Descriptive analytics o analisi descrittiva dei dati:** si basa su tecniche di aggregazione dei dati e visualizzazione tramite grafici per rappresentare la fotografia della situazione contenuta nei dati. Fornisce informazioni su “ciò che è successo in passato”.

**Predictive analytics o analisi predittiva dei dati:** utilizza modelli statistici e algoritmi matematici predittivi; si basa su dati generati in passato per cercare di prevedere “che cosa potrebbe accadere in futuro?”.

**Prescriptive analytics o analisi prescrittiva dei dati:** si basa su algoritmi di simulazione e ottimizzazione che forniscono informazioni su possibili esiti (outcome), per provare a rispondere alla domanda “che cosa potremmo fare?”.

**Data Mining:** riguarda le tecniche informatiche necessarie ad analizzare i dati (anche da più fonti, come nel caso dei Big Data), con l'obiettivo d'individuare “pattern” o correlazioni nascoste. La fase di data mining è un passaggio tecnico imprescindibile per poter ricavare il vero valore dell'analisi dei dati: l'estrazione di conoscenza, attraverso cui è possibile effettuare analisi di tipo predittivo o prescrittivo.

**Intelligenza Artificiale:** riguarda la capacità di sistemi informatici di risolvere problemi o svolgere attività tipici della mente e delle abilità umane. Alcune importanti branche di questa scienza riguardano: la comprensione del linguaggio, la capacità di auto-apprendere, l'abilità di pianificare, il problem solving.

**Machine Learning o Apprendimento Automatico:** è una disciplina volta ad aumentare la conoscenza umana attraverso l'uso della tecnologia. Le tecniche di machine learning consentono ai computer, grazie

ad appositi algoritmi di programmazione, di gestire situazioni nuove attraverso l'analisi dei dati, il self-training, l'osservazione e l'esperienza.

**Support Vector Machines o Macchine a Vettori di Supporto:** sono modelli matematici di machine learning e servono a classificare i dati in modo automatico. Consentono cioè di identificare i criteri per distinguere gli elementi di insiemi disgiunti. La SVM “impara” da un campione di dati esemplificativi in cui gli elementi siano stati classificati in “n” categorie; costruisce così un modello che potrà essere utilizzato per attribuire dei nuovi dati in input ad una delle “n” categorie. Rappresentano una tecnica alternativa alle Reti Neurali.

**Reti Neurali o Neural Networks:** si tratta di modelli matematici che afferiscono al mondo del machine learning e, in particolare, all'ambito degli strumenti “predittivi”, ma anche di classificazione. Si basano su algoritmi che, analizzando dei dati, apprendono in modo automatico e “adattivo” (ovvero, si modificano con l'esperienza). Vengono utilizzate per simulazioni, per le analisi in campo ingegneristico, nell'intelligenza artificiale e in ambito informatico. Le reti neurali simulano il comportamento dei neuroni del cervello umano, in cui le informazioni vengono elaborate parallelamente nei tanti “nodi” della rete: non vi è una gerarchia centralizzata. Rappresentano una tecnica alternativa alle SVM.

**Deep learning:** è una sottocategoria del machine learning basata sulle reti neurali, quindi algoritmi che funzionano in modo simile ai neuroni del cervello umano, che lavorano con meccanismi di apprendimento su più livelli. Data la natura di tipo “black box” di questi algoritmi, gli ambiti di applicazione più utili sono la comprensione del linguaggio e la classificazione delle immagini, dove la cosa importante è che l'algoritmo fornisca il risultato, non il fatto che venga esplicitato “come il sistema sia arrivato a una determinata conclusione” (cosa invece fondamentale, per esempio, in ambito diagnostico, dove è cruciale sapere in base a quali valori di determinati parametri, un certo individuo potrebbe sviluppare una specifica patologia: non è sufficiente sapere solo che quella persona sia a rischio di malattia).

## BIBLIOGRAFIA

1. <https://foreignpolicy.com/2012/10/08/big-data-a-short-history/>
2. <https://forum.huawei.com/enterprise/en/data/attachment/forum/dm/ecommunity/uploads/2016/0322/17/56f1129356a58.png>
3. <https://www.emc.com/leadership/digital-universe/2014/view/executive-summary.htm>

4. <https://www.igi-global.com/chapter/electronic-health-record-ehr-diffusion-and-an-examination-of-physician-resistance/184077>
5. Hasis Y, Seldin M, Lusic A. 'Multi-omics approaches to disease' - *Genome Biol.* 2017; 18:83. Published online doi: 10.1186/s13059-017-1215-1, 2017
6. <https://www.techemergence.com/machine-learning-in-pharma-medicine/>
7. <http://clinicalml.org/research.html>
8. [https://en.wikipedia.org/wiki/Logic\\_learning\\_machine](https://en.wikipedia.org/wiki/Logic_learning_machine)
9. [https://en.wikipedia.org/wiki/Right\\_to\\_explanation](https://en.wikipedia.org/wiki/Right_to_explanation)
10. <https://www.youtube.com/watch?v=O8OfhvUJ66A>
11. [https://www.corriere.it/salute/18\\_maggio\\_04/anche-intelligenza-artificiale-puo-sbagliare-ma-colpa-uomo-a5e3dof2-4f79-11e8-8934-320f-886fd76.shtml](https://www.corriere.it/salute/18_maggio_04/anche-intelligenza-artificiale-puo-sbagliare-ma-colpa-uomo-a5e3dof2-4f79-11e8-8934-320f-886fd76.shtml)
12. <https://blog.appliedai.com/healthcare-ai/>
13. Boyd D, Crawford K. Critical questions for Big Data. *Information, Communication & Society.* 15:662-79, 2012.
14. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AY, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. *Contribution of the IMIA Social Media Working Group. Yearb Med Inform* 15:21-6, 2014.
15. Scott IA. Machine Learning and Evidence-Based Medicine. *Ann Intern Med.* 169:44-46, 2018.
16. Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Thorpe JM, Perera S, Thorpe CT, Marcum ZA, Gellad WF. Using machine learning to examine medication adherence thresholds and risk of hospitalization. *Med Care.* 53:720-8, 2015.
17. Alanazi HO, Abdullah AH, Qureshi KN, Ismail AS. Accurate and dynamic predictive model for better prediction in medicine and healthcare. *Ir J Med Sci.* 187:501-513, 2018.
18. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med.* 378:981-983, 2018.
19. Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides Med J* 4: e0012, 2013.
20. Armstrong S. Data, data everywhere: the challenges of personalised medicine. *BMJ* 359: j4546, 2017.
21. Beam AL, Kohane IS. Translating Artificial Intelligence Into Clinical Care. *JAMA* 316:2368-2369, 2016.
22. Sim I. Two Ways of Knowing: Big Data and Evidence-Based Medicine. *Ann Intern Med* 164:562-3, 2016.
23. Asghari S, Mahdavian M. Secondary analysis of electronic databases: potentials and limitations. *Diabetologia* 56:2096-7, 2013.
24. Svensson CM, Hübler R, Figge MT. Automated Classification of Circulating Tumor Cells and the Impact of Interobserver Variability on Classifier Training and Performance. *J Immunol Res.* 2015: 573165, 2015.
25. Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF. Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine. *JAMA* 318:517-518, 2017.
26. Caruana R, Lou Y, Gehrke J et al. Intelligible models for healthcare: predicting pneumonia risk and hospital 30-day readmission. In: *Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining.* Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG 1721-1730, 2015.
27. Shah ND, Steyerberg EW, Kent DM. Big Data and Predictive Analytics: Recalibrating Expectations. *JAMA* 320:27-28, 2018.
28. Cohen IG, Mello MM. HIPAA and Protecting Health Information in the 21st Century. *JAMA* 320:231-232, 2018.
29. Cross M. Show us the data: why clinical outcomes matter. *BMJ.* 344:e66, 2012.
30. Hoff T. Deskillling and adaptation among primary care physicians using two work innovations. *Health Care Manage Rev.* 36:338-48, 2011.
31. Lenzer J. Big data's big bias: bringing noise and conflicts to US drug regulation. *BMJ* 358:j3275, 2017.
32. Longhurst CA, Harrington RA, Shah NH. A 'green button' for using aggregate patient data at the point of care. *Health Aff (Millwood)* 33:1229-35, 2014.
33. Centre for Evidence-Based Medicine. Study Designs. [www.cebm.net/study-designs](http://www.cebm.net/study-designs)
34. Moskowitz A, McSparron J, Stone DJ, Celi LA. Preparing a New Generation of Clinicians for the Era of Big Data. *Harv Med Stud Rev* 2:24-27, 2015.
35. Obermeyer Z, Lee TH. Lost in Thought - The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. *N Engl J Med* 377:1209-1211, 2017.
36. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA* 319:1317-1318, 2018.
37. Chen JH, Asch SM. Machine Learning and Prediction in Medicine - Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med* 376:2507-2509, 2017.
38. Verghese A, Shah NH, Harrington RA. What This Computer Needs Is a Physician: Humanism and Artificial Intelligence. *JAMA* 319:19-20, 2018.
39. [http://www.diabete-rivistamedia.it/wp-content/uploads/2017/05/02\\_SeZ\\_FORMATIVA\\_Agg\\_Zilich-1.pdf](http://www.diabete-rivistamedia.it/wp-content/uploads/2017/05/02_SeZ_FORMATIVA_Agg_Zilich-1.pdf)

POSITION STATEMENT

## Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito diabetologico. La prospettiva di AMD

### Artificial Intelligence and Big Data in the field of Diabetes. The AMD vision

**N. Musacchio<sup>1</sup>, G. Guaita<sup>2</sup>, A. Ozzello<sup>3</sup>, M.A. Pellegrini<sup>4</sup>, P. Ponzani<sup>5</sup>, R. Zilich<sup>6</sup>, A. De Micheli<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Presidente Fondazione AMD, Past President AMD; <sup>2</sup>Responsabile Servizio Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ATS Sardegna-ASSL Carbonia; <sup>3</sup>Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale di Malattie Endocrine e Diabetologia, ASL TO3, Pinerolo (TO); <sup>4</sup>CDN Fondazione AMD, FriulCoram, Udine; <sup>5</sup>Dirigente Medico SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese; <sup>6</sup>Partner Mix-x; <sup>7</sup>ACISMOM, Genova.

Corresponding author: [nicoletta.musacchio@gmail.com](mailto:nicoletta.musacchio@gmail.com)



**Citation** N. Musacchio, G. Guaita, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli (2018) Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito diabetologico. La prospettiva di AMD. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received**, October, 2018

**Accepted**, October, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 Musacchio et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare: <sup>1</sup>Novo, Lilly, Sigma Tau, Doc Generici; <sup>2</sup>Astra Zeneca, Takeda, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis; <sup>3</sup>no competing interests; <sup>4</sup>Lilly; <sup>5</sup>Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GSK, Bayer; <sup>6</sup>no competing interests; <sup>7</sup>no competing interests.

#### Fondazione AMD

Nicoletta Musacchio (Presidente), Salvatore De Cosmo, Alberto De Micheli, Annalisa Giancaterini, Carlo Giorda, Giacomo Guaita, Valeria Manicardi, Alessandro Ozzello, Maria Antonietta Pellegrini, Paola Ponzani, Giuseppina Russo

#### Consiglio Direttivo AMD

Domenico Mannino (Presidente), Paolo Di Bartolo (vice Presidente), Alberto Agliarolo, Amodio Botta, Riccardo Candido, Riccardo Fornengo, Alfonso Gigante, Antonino Lo Presti, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Agata Chiavetta (Coordinatore della Consulta), Giovanni Perrone (Segretario), Gaudenzio Stagno (tesoriere)

### ABSTRACT

Since quite time most of our daily activities have turned out to be digital. This change is affecting our work as diabetologists. Digital health takes into account the ever increasing synergy between advanced medical technologies, innovation and digital communication. Thanks to Machine Learning we may obtain greater value from data as it allows not only to carry out a descriptive assessment (past reports analysis) but also to identify patterns and suggest predictions resulting from inductive reasoning that pertain to the human mind. In the diabetes field these analysis tools may help to define new risk factors both relating to the causes of diabetes and to its complications and, therefore, they may guide therapeutic choices. A further improvement in the data analysis is the prescriptive analysis: Machine Learning software that disclose the reasoning behind a prediction allow for “what-if” models by which it is possible to understand if and how, by changing certain factors, one may improve the outcome, thereby, identifying the optimal behavior.

Today diabetes care is facing with several challenges: the decreasing number of diabetologists, the increasing number of patients, the reduced allowed time for medical visits, the growing complexity of the disease,

both from the clinical and the patient-care standpoint, the difficulty of achieving the relevant clinical targets, the growing burden of disease management for both the healthcare provider and the patient, the healthcare accessibility and sustainability. In this context, the new digital technologies and the use of the artificial intelligence, certainly are a great opportunity. This paper is the result of a careful analysis of the current literature and represents AMD's vision on this controversial topic that, if well used, may be the key for a great scientific innovation. AMD believes that the use of artificial intelligence will allow to turn data (descriptive) into knowledge of the factors that "affect" the behavior and correlations (predictive), thereby identifying the key aspects that may establish an improvement of the expected results (prescriptive). Artificial Intelligence can therefore become a tool of great technical support to help diabetologists, who still are the "irreplaceable minds", to become fully responsible of the individual patient, assuring customized and precise medicine. This, in turn, will allow for comprehensive therapies built in accordance with the evidence criteria that should always ground any therapeutic choice.

**Key words** artificial intelligence, big data analytics, clinical decision making, diabetes management, healthcare

## RIASSUNTO

Da tempo quasi ogni momento della nostra attività quotidiana ha a che fare con il mondo digitale e sta cambiando il nostro modo di fare i diabetologi. Il concetto di Digital Health o Salute Digitale riguarda la sinergia sempre più inscindibile creatasi tra le tecnologie medicali avanzate, l'innovazione e la comunicazione digitale. L'utilizzo del Machine Learning genera maggiore valore dai dati, in quanto oltre ad effettuare analisi di tipo descrittivo, (reportistica del passato), consente di identificare delle correlazioni ed esprimere delle "predizioni" con ragionamenti di tipo induttivo, tipici della mente umana. In campo diabetologico questi strumenti di analisi potrebbero individuare nuovi fattori di rischio sia nell'insorgenza del diabete, sia nell'insorgenza delle complicanze, sia indirizzare nelle scelte terapeutiche. L'ulteriore sofisticazione nell'esame dei dati è l'analisi prescrittiva: i software di Machine Learning in grado di esplicitare le regole alla base dei modelli predittivi consentono delle simulazioni di tipo *what-if* per capire se e come, attraverso la modifica di alcuni

fattori, si possano migliorare gli outcome, selezionando in questo modo i comportamenti ottimali.

La Diabetologia si trova ad affrontare diverse sfide: il numero sempre minore di diabetologi, il numero crescente dei pazienti, la riduzione del tempo di visita, la sempre maggiore complessità della patologia sia dal punto di vista clinico sia assistenziale, la difficoltà di raggiungimento degli obiettivi, il carico crescente di gestione della patologia sia per l'operatore sanitario sia per il paziente, l'accessibilità alle cure e la sostenibilità. Le nuove tecnologie digitali e l'utilizzo dell'intelligenza artificiale rappresentano sicuramente una grande opportunità. Questo lavoro rappresenta, dopo attenta revisione della letteratura, la posizione di AMD su questo scottante tema che può diventare uno strumento di grande evoluzione scientifica, quando ben governato.

Nella prospettiva di AMD l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale permetterà di trasformare i dati (descriptive), in conoscenza dei fattori che "condizionano" il comportamento e le correlazioni (predictive) fino ad identificare i fattori chiave in grado di ottenere un miglioramento dei risultati attesi (prescriptive) diventando strumento di grande supporto tecnico per aiutare il diabetologo, che resta artefice insostituibile, ad una presa in carico completa del singolo paziente garantendo una medicina di precisione e personalizzata e permettendo la formulazione di percorsi di cura sempre più precisi costruiti secondo criteri di Evidence che restano alla base di ogni scelta terapeutica.

**Parole chiave** intelligenza artificiale, analisi dei Big data, scelte cliniche guidate, organizzazione della cura del diabete, assistenza medica

## IL CONTESTO

La rivoluzione che sta avvenendo in questi ultimi anni nella medicina e in particolare nella gestione del diabete è legata ad una serie di cambiamenti ed innovazioni:

- la digitalizzazione sempre più diffusa, che interessa ogni ambito della nostra vita professionale;
- la telemedicina e la connettività, con la possibilità di ricevere a distanza dati di vario tipo provenienti dai nostri pazienti;
- la necessità di personalizzare sempre più le nostre strategie terapeutiche;
- la possibilità, attraverso i dati, di fare delle analisi di tipo descrittivo ma anche, grazie all'Intelligenza Artificiale e ai nuovi strumenti informatici



di gestione dei Big Data, analisi di tipo predittivo e prescrittivo;

- l'interesse sempre maggiore verso la medicina sistemica e la medicina di precisione;
- l'utilizzo sempre più diffuso nella popolazione della rete e dei social network.

Cercheremo di analizzare ognuno di questi aspetti descrivendo i cambiamenti che si sono già verificati o che avverranno a breve, e le possibilità di sviluppo in campo diabetologico.

**Digitalizzazione** Il mondo digitale è in continua espansione ed è diventato parte integrante della nostra vita personale e professionale: lo smartphone, il personal computer e l'accesso alla rete sono strumenti ormai imprescindibili per quasi tutta la popolazione e per i diabetologi, sia come individui sia come professionisti.

Dall'uso della cartella clinica elettronica alla diagnostica per immagini, dai referti di laboratorio all'utilizzo di vari software per pratiche amministrative e certificazioni, dallo scarico informatico dei dati glicemici dei glucometri ai sensori per il monitoraggio glicemico in continuo e ai dati delle pompe insuliniche, quasi ogni momento della nostra attività quotidiana ha a che fare con il mondo digitale e sta cambiando il nostro modo di fare i diabetologi.

**Data management e connettività** Dall'analisi del dato prendiamo decisioni terapeutiche e più i dati sono completi e numerosi, più abbiamo bisogno di strumenti informatici che ci guidino nell'analisi, ci aiutino a individuare specifici pattern che ci consentano di rilevare anomalie glicemiche, capire le possibili cause e mettere in atto le opportune strategie terapeutiche per correggerle. Nei primi tempi lo scarico di tali dati dai glucometri o dai microinfusori avveniva solo in ambulatorio, mediante cavo o dispositivi wireless; grazie all'evoluzione tecnologica, tali dati possono ora essere trasmessi automaticamente dai glucometri alla rete mediante "cloud" oppure su piattaforme di integrazione dati che raccolgono elementi provenienti da diversi device e forniscono report standardizzati. Questa grande mole di dati rischia di disorientare e quasi di sopraffare sia il paziente sia l'operatore sanitario se non viene opportunamente gestita. L'esperienza del professionista nel leggere i dati glicemici all'interno di tali report è sicuramente un valore aggiunto che ne aumenta le potenzialità, ma la presenza di strumenti informatici avanzati che ne semplifichino l'analisi

e soprattutto forniscano suggerimenti per guidare le decisioni cliniche del medico sta iniziando a consentire (e lo sarà sempre più nell'immediato futuro) di ridurre i tempi di analisi e di prendere decisioni terapeutiche più appropriate e corrette, *data-driven*, in grado di migliorare gli outcome grazie anche ad una maggiore personalizzazione della strategia terapeutica.

**Digital Health** Con il termine di *Digital Health* o Salute Digitale si intende una sorta di "contenitore" che raggruppa tecnologie informatiche e telecomunicazioni che hanno in comune obiettivi di diagnosi, trattamento o monitoraggio delle malattie, di mantenimento della salute e del benessere e di supporto agli stili di vita sani.

Il concetto di Digital Health o Salute Digitale riguarda la sinergia sempre più inscindibile creatasi tra le tecnologie medicali avanzate, l'innovazione e la comunicazione digitale.

La FDA ha stilato un vero e proprio elenco comprendente: software con funzione di medical device (applicazioni per smartphone e personal computer con obiettivi diagnostici, di monitoraggio o terapeutici), strumenti avanzati di analisi dei dati di business intelligence, Intelligenza Artificiale, cloud, cyber security, tecnologie innovative per la salute<sup>(1)</sup>.

Sono strumenti appartenenti ad una realtà in divenire, per molti versi ancora poco chiara, una rivoluzione che apre la porta a scenari sfidanti e ricchi di vantaggi<sup>2</sup>

**Intelligenza artificiale e personalizzazione della cura** L'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, e in particolare il Machine learning, consente un importante passo avanti rispetto alle tecniche di analisi dei dati più tradizionali (es. i grafici che rappresentano fotografie della realtà, molto utili e precise, ma "reportistica del passato"). Il Machine learning, attraverso l'identificazione *automatica* di specifici pattern all'interno dei dati, evidenzia delle correlazioni che consentono di esprimere delle "predizioni" con ragionamenti di tipo induttivo tipici della mente umana. In campo diabetologico questi strumenti di analisi potrebbero individuare nuovi fattori di rischio sia nell'insorgenza del diabete, analizzando database di grandi dimensioni relativi alla popolazione generale, sia nell'insorgenza delle complicanze, analizzando database clinici e amministrativi di pazienti diabetici e individuando i fattori e le variabili comportamentali e terapeutiche

maggiormente correlate allo sviluppo di una specifica complicanza. Individuare quali variabili possano essere messe in relazione a una maggiore responsività ad un farmaco sarebbe di importanza fondamentale perché aprirebbe la porta ad una medicina veramente personalizzata, che utilizzi il farmaco giusto per la persona giusta, ovviamente con maggiore efficacia, miglioramento degli esiti e contenimento dei costi.

L'utilizzo del Machine learning genera maggiore valore dai dati, in quanto oltre ad effettuare analisi di tipo **descrittivo**, (*reportistica del passato*), consente di identificare delle correlazioni ed esprimere delle **"predizioni"** con ragionamenti di tipo induttivo, tipici della mente umana.

In campo diabetologico questi strumenti di analisi potrebbero individuare nuovi fattori di rischio sia nell'insorgenza del diabete, sia nell'insorgenza delle complicanze, sia indirizzare nelle scelte terapeutiche.

L'ulteriore sofisticazione nell'esame dei dati è l'**analisi prescrittiva**: i software di *machine learning* in grado di esplicitare le regole alla base dei modelli predittivi (quindi, NON black box), consentono delle simulazioni di tipo *what-if* per capire se e come, attraverso la modifica di alcuni fattori, si possano migliorare gli outcome, selezionando in questo modo i comportamenti ottimali.

Sono molteplici gli esempi di collaborazione tra aziende del farmaco, aziende della tecnologia, università o istituti scientifici, soprattutto anglosassoni, che utilizzano i Big Data per fare ricerca nel campo delle malattie metaboliche con l'obiettivo di migliorare il trattamento del diabete di tipo 2, comprendendone meglio i meccanismi fisiopatologici, attraverso l'integrazione di dati provenienti da fonti diverse, fattori biologici, demografici, clinici, ambientali e dati di genomica.

**Stratificazione del rischio e medicina personalizzata** Oltre a predire la comparsa di diabete, l'insorgenza e l'evoluzione delle complicanze e individuare il tipo di trattamento personalizzato più efficace, le tecniche di analisi predittiva basate sull'Intelligenza Artificiale potrebbero essere utilizzate per individuare quali pazienti richiedono più attenzione e quali strategie sono più efficaci a seconda della tipologia di paziente stesso, consentendo modalità più efficienti di cura della persona, con costi minori e migliori outcome.

Il concetto di stratificazione della popolazione e di medicina personalizzata, in cui le decisioni terapeutiche sono prese in base a tutte le caratteristiche individuali del paziente (aspetti clinici, dati genetici, stile di vita, fattori ambientali) sono alla base di un modello di clinical governance centrale nel management sanitario moderno che è il *population health management*. La stratificazione del rischio avviene oggi prevalentemente attraverso l'estrazione di dati di consumo storici (ricoveri, diagnosi, spesa farmaceutica, ambulatoriale) e questo presenta una serie di limiti: la validità clinica è debole, c'è un disallineamento temporale tra l'estrazione, l'analisi e lo stato di salute, sono assenti le informazioni sullo stato reale di salute socio-economica e comportamentale. Si lavora in questo modo sulla domanda soddisfatta e non sui reali bisogni.

La stratificazione della popolazione e la medicina personalizzata sono alla base di un modello di clinical governance centrale nel management sanitario moderno che è il *population health management*, basato su sei pilastri:

- l'identificazione della popolazione
- la valutazione del suo stato di salute e la stratificazione del rischio
- l'organizzazione del modello della presa in carico
- la definizione del piano di cura individuale
- la valutazione dei risultati e degli outcome
- il ciclo della qualità rivolto al miglioramento continuo.

La stratificazione del rischio avviene oggi prevalentemente attraverso l'estrazione di dati storici che generano una validità clinica debole. **La nuova sfida è rappresentata dall'utilizzo dei Big Data e dei sistemi di business analytics** per attivare dei modelli di stratificazione del rischio basati sullo stato di salute reale, sull'utilizzo integrato di più fonti e sulla collaborazione tra professionisti (team di cura e data manager, in un processo di *data mining*).

**Biotecnologie e scienze "omiche"** Un altro aspetto che caratterizza la rivoluzione che si sta verificando in questi ultimi anni nella medicina è lo sviluppo e l'importanza sempre maggiore delle biotecnologie utilizzate nella genetica e nelle scienze cosiddette "omiche". Nell'area diabetologica, con queste nuove tecniche si è evidenziato come i complessi processi fisiopatologici alla base del DMT1, del DMT2 e del GDM siano causati da perturbazioni dell'espressione

genica che portano ad alterazioni dei processi all'interno degli organi coinvolti nell'omeostasi del glucosio. La complessità del sistema è acuita dal fatto che il contributo relativo di ciascun componente è fortemente individuale. La comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti a queste interazioni è cruciale per sviluppare nuove strategie di prevenzione e cura personalizzate<sup>(3,4)</sup>.

**Social network e App** L'ultimo aspetto che caratterizza questo scenario così complesso è il sempre maggiore utilizzo dei social network e delle app che ha due risvolti nella realtà diabetologica. Da una parte gli operatori sanitari devono modificare le modalità di comunicazione e rimanere al passo con i tempi, acquisendo sempre nuove competenze sia tecnologiche sia comunicative per affrontare e gestire i cambiamenti in atto, dall'altra quest'area potrebbe essere utilizzata come strumento motivazionale e di coaching, in supporto alle attività educative tradizionali, e come fonte di dati alternativa. Ricordiamo che gli ambiti che influenzano lo stato di salute sono solo per il 10% riconducibili alle cure mediche e all'area strettamente sanitaria; il ruolo maggiore è svolto dagli stili di vita e dai comportamenti, oltre che dalla genetica. Per tale motivo, per avere un quadro più preciso dello stato di salute della popolazione in generale o di sottogruppi specifici non possiamo limitarci a raccogliere e analizzare dati solo sanitari, ma dobbiamo allargare gli orizzonti, prendendo in considerazione anche i dati provenienti dal mondo dei social network e dalle app degli smartphone, pur con tutti i noti limiti e le criticità esistenti.

Gli ambiti che influenzano lo stato di salute sono solo per il 10% riconducibili alle cure mediche e all'area strettamente sanitaria; il ruolo maggiore è svolto dagli stili di vita e dai comportamenti, oltre che dalla genetica. Non ci si può limitare a raccogliere e analizzare dati solo sanitari, ma bisogna prendere in considerazione anche i dati provenienti dal mondo dei social network e dalle app degli smartphone, pur con tutti i limiti e le criticità esistenti.

### Il cambiamento del ruolo del professionista in sanità

L'aumento esponenziale delle conoscenze e delle tecnologie, la maggiore complessità dell'ambito di azione, i bisogni sempre più diversificati delle persone oggetto della cura stanno sommergendo il pro-

fessionista sanitario di sempre maggiori compiti e aspetti da affrontare e gestire. È necessario soffermarsi a riflettere su che cosa è la vera essenza della cura medica e rivalutare il ruolo e il significato della professione. Saper leggere il cambiamento, sapersi destreggiare tra i nuovi strumenti che la tecnologia mette a disposizione, saper sfruttare al meglio le potenzialità delle nuove tecniche informatiche e di business analytics consentirà al professionista di avere un supporto maggiore nelle sue scelte, di ridurre il tempo impiegato nella raccolta dei dati e delle informazioni, adoperando le macchine, per potersi concentrare maggiormente nel processo di *decision-making*, rendendo più efficace ed efficiente il suo intervento.

## I DATI PRESENTI IN DIABETOLOGIA

Il panorama attuale della letteratura scientifica internazionale rispetto all'utilizzo dei Big Data e dell'Intelligenza Artificiale in Diabetologia offre svariati punti di interesse ed approfondimento, riconducibili a differenti ambiti di applicazione:

- l'area epidemiologica con l'identificazione dei casi di diabete all'interno di grandi database eterogenei e l'identificazione di nuovi fattori di rischio per il diabete,
- l'ambito della fenotipizzazione e della stratificazione del rischio all'interno della popolazione,
- l'ambito diagnostico,
- il campo della refertazione automatica,
- l'ambito economico con studi di valutazione costo-efficacia degli interventi sanitari.

### Ambito epidemiologico

Un interessante studio multi-database retrospettivo sulla identificazione di casi di diabete mellito di tipo 2 (DMT2)<sup>(5)</sup> ha utilizzato strategicamente la banca dati del EMIF Project, un progetto europeo per il riutilizzo efficiente dei dati sanitari per la ricerca epidemiologica<sup>(6)</sup>. Tale banca dati raccoglie informazioni sanitarie su circa 52 milioni di cittadini europei, utilizzando fonti eterogenee e fungendo da supporto per l'esecuzione di studi osservazionali multinazionali di alta qualità, basati su popolazioni con dimensioni del campione e di follow-up altrimenti inconcepibili. Utilizzando una complessa strategia di algoritmi, sono stati identificati i soggetti con DMT2 in otto diverse fonti di dati sanitari, ottenendo sia informazioni sui punti di forza e i limiti di ciascuna fonte di dati sia la creazione di un modello che assicura l'interoperabilità di sistemi di cartelle cliniche elettroniche (EHR) eterogenei e rappresenta un avan-

zamento metodologico per l'esecuzione di studi di fonti multi-nazionali e multi-dati, fornendo informazioni sufficienti per la contestualizzazione e la corretta interpretazione dei risultati e generando documentazione trasparente e riutilizzabile.

Uno studio condotto da ricercatori dell'Università di New York e Philadelphia ha descritto un nuovo approccio di Population Health Management "data driven", basato sull'utilizzo di tecniche di machine learning per sviluppare modelli predittivi e individuare fattori di rischio per l'insorgenza del diabete di tipo 2<sup>(7)</sup>. Essi hanno basato il modello sui dati amministrativi inerenti le prestazioni sanitarie, sui record della farmaceutica, sui database assicurativi, sugli accessi dei cittadini alle diverse strutture assistenziali e sui risultati di laboratorio ottenuti da 4.1 milioni di individui per un periodo di 4 anni, per un totale di 42.000 variabili. Il modello ha individuato nuovi fattori di rischio per la comparsa di diabete capaci di predire la malattia con una probabilità superiore almeno del 50% rispetto ai modelli basati sui fattori di rischio tradizionali conosciuti, senza i costi necessari per eseguire uno screening. L'individuazione, attraverso questi nuovi modelli predittivi basati sul Machine Learning, della parte di popolazione più a rischio di sviluppare il diabete potrà consentire di generare ipotesi cliniche per l'individuazione di nuovi fattori di rischio e di attuare interventi più mirati e quindi più costo-efficaci.

### Ambito della fenotipizzazione e della stratificazione del rischio

Un interessante studio giapponese ha sviluppato un framework pratico di fenotipizzazione del Diabete di tipo 2, utilizzando sia la conoscenza specialistica che un approccio basato sul *Machine Learning* (in particolare, la Macchina a Vettori di Supporto SVM per l'approccio di apprendimento automatico) per sviluppare, con dati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche, due algoritmi di fenotipizzazione: uno dotato di alta sensibilità per lo screening, l'altro per identificare soggetti per la ricerca. Entrambi gli algoritmi hanno mostrato prestazioni superiori rispetto agli algoritmi di base, suggerendo così la possibilità di utilizzare il framework proposto per condurre ricerche appropriate a seconda dell'obiettivo.

Uno studio su 65000 pazienti tipo 2 neodiagnostici<sup>8</sup> ha calcolato che il 10% dei soggetti assorbe il 68% delle risorse. Il compito dei metodi di analisi predittiva basati sui Big Data è proprio quello di individuare quel 10% dei soggetti più a rischio, su cui intensificare il trattamento, migliorando così gli esiti assistenziali con costi minori.

### Ambito diagnostico

L'utilizzo di modelli predittivi basati sull'intelligenza artificiale ha prodotto dei risultati anche nell'ambito della diagnostica, dimostrando la fattibilità di identificare individui con la più alta probabilità di avere il diabete non diagnosticato, attraverso dati clinici facilmente ottenibili da diversi database<sup>(9)</sup>, sfruttando le potenzialità degli algoritmi di apprendimento automatico, tra cui le reti neurali, come strumenti di diagnosi del diabete<sup>10</sup>. L'apprendimento automatico e il riconoscimento dei pattern sono risultati di enorme interesse in quanto risultano promettenti nel migliorare la sensibilità e/o la specificità del rilevamento e della diagnosi delle malattie, riducendo inoltre il potenziale di errore umano nel processo decisionale.

Un esempio in ambito diagnostico/classificativo è basato sulla creazione di algoritmi di sorveglianza per rilevare il diabete e in particolare distinguere il diabete di tipo 1 rispetto al diabete di tipo 2 utilizzando dati strutturati di cartelle elettroniche<sup>11</sup>. L'estrazione su 4 anni di dati dalla cartella elettronica di una pratica ambulatoriale ampia, multisettoriale e multispecialistica ha riguardato circa 700.000 pazienti. Sono stati segnalati possibili casi di diabete utilizzando i risultati dei test di laboratorio, i codici diagnostici e le prescrizioni. Sfruttando l'intera gamma di dati acquisiti dalle cartelle, sono stati catturati più casi di diabete rispetto all'analisi dei soli database amministrativi, aumentando la sensibilità della metodica. L'applicazione di questi algoritmi ai dati delle cartelle elettroniche ha il potenziale per fornire informazioni tempestive e clinicamente dettagliate su un gran numero di pazienti, a basso costo, in tempo quasi reale. Le cartelle elettroniche diventeranno probabilmente fonti sempre più importanti per la sorveglianza della salute pubblica e per la definizione di politiche sanitarie più mirate<sup>(12,13)</sup>.

### Ambito della refertazione automatica

Un altro campo di applicazione diagnostica riguarda le complicanze croniche della malattia, in particolare la Retinopatia Diabetica (RD): la classificazione automatizzata della RD presenta potenziali benefici quali l'aumento dell'efficienza, riproducibilità e copertura dei programmi di screening, riducendo gli ostacoli all'accesso e migliorando i risultati, fornendo diagnosi e trattamento precoci. Per massimizzare l'utilità clinica della classificazione automatizzata, è stato utilizzato un algoritmo progettato per rilevare lesioni specifiche o per prevedere la presenza di qualsiasi livello di RD<sup>(14)</sup>. Il *Deep*

*Learning* consente, unitamente a tecniche di *visual and pattern recognition*, di identificare le caratteristiche con il più alto valore predittivo direttamente dalle immagini, su un ampio set di dati di esempi etichettati. I risultati dello studio dimostrano che le reti neurali profonde possono essere “addestrate”, utilizzando ampi set di dati e senza dover specificare le caratteristiche basate sulle lesioni, per identificare la Retinopatia Diabetica o l’Edema Maculare Diabetico nelle immagini del fundus, con elevata sensibilità e alta specificità.

### Ambito costi e risorse

Un altro ambito importante in cui l’intelligenza artificiale e l’utilizzo dei Big Data possono portare vantaggi riguarda il rapporto costo-efficacia degli interventi e l’allocazione delle risorse<sup>(45)</sup>. Un gruppo italiano ha eseguito un’analisi retrospettiva attraverso il *cross-linkage* di grandi banche dati cliniche e amministrative con l’obiettivo di quantificare la relazione tra i costi sanitari attribuibili al diabete e il livello di controllo. I pazienti sono stati suddivisi in base al livello di HbA1c. I risultati indicano che il controllo glicemico (espresso dai livelli di HbA1c) è un utile surrogato non solo per le complicanze legate al diabete ma anche per i costi associati all’assistenza sanitaria. L’integrazione di database amministrativi e clinici sembra essere idonea a dimostrare che una gestione appropriata del diabete può consentire una migliore allocazione delle risorse.

### I vantaggi attesi in diabetologia

La rivoluzione in atto nella medicina legata alla diffusione della *Digital Health*, ai nuovi software di Intelligenza Artificiale, all’utilizzo dei Big Data per poter prendere decisioni più appropriate *data-driven*, alla focalizzazione sempre maggiore verso una medicina predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa ha importanti ripercussioni anche nella gestione di una malattia cronica complessa e diffusa come il diabete.

La Diabetologia si trova ad affrontare diverse sfide: il numero sempre minore di diabetologi, il numero crescente dei pazienti, la riduzione del tempo di visita, la sempre maggiore complessità della patologia sia dal punto di vista clinico sia assistenziale, la difficoltà di raggiungimento degli obiettivi, il carico crescente di gestione della patologia sia per l’operatore sanitario sia per il paziente, l’accessibilità alle cure e la sostenibilità. Le nuove tecnologie digitali e l’utilizzo dell’intelligenza artificiale rappresentano sicuramente una grande opportunità.

Nella sottostante tabella 1 sono sintetizzati i vantaggi e le criticità per ogni area di applicazione, soprattutto tenendo conto delle sfide che si trova ad affrontare la Diabetologia.

## L'IMPORTANZA NEL CHRONIC CARE MODEL

Un ambito di applicazione di notevole interesse riguarda il Chronic Care Model (CCM), modello di assistenza medica dei pazienti affetti da malattie croniche.

Il CCM è un modello per una cronicità sostenibile<sup>6</sup>, in cui si cerca di realizzare una “cura personalizzata ed efficace”, con una partecipazione attiva della persona, integrando le diverse professionalità coinvolte nell’assistenza, per migliorare concretamente la vita della persona con patologia cronica. Il CCM nella declinazione delle sue varie dimensioni (organizzazione sanitaria, progettazione del sistema di consegna, supporto decisionale, sistemi informativi clinici, supporto di autogestione e risorse della comunità) porta con sé un’enorme quantità di dati di Real World.

Il CCM è un modello per una cronicità sostenibile in cui si cerca di realizzare una “cura personalizzata ed efficace”, con una partecipazione attiva della persona, integrando le diverse professionalità coinvolte nell’assistenza, per migliorare concretamente la vita della persona.

I Real World Data sono dati raccolti nella normale pratica clinica, provenienti da fonti eterogenee che permettono di descrivere i percorsi assistenziali del paziente attraverso l’integrazione delle diverse fonti, osservando quel che accade abitualmente nella realtà.

Ogni prestazione del paziente nel percorso di cura e assistenza, dalla diagnosi al trattamento e al follow-up, genera una grande mole di dati ed immagini (Big Data) che spesso risiedono all’interno delle strutture sanitarie in database separati e indipendenti.

Per ottenere una visione integrata dei percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA) per singolo paziente e tracciarne la complessità, è necessario che tali flussi siano integrati.

Un interessante lavoro<sup>(47)</sup> australiano sul CCM dimostra come l’utilizzo delle cartelle cliniche elettroniche e l’assistenza integrata con l’utilizzo dell’informatica possano migliorare la gestione

**Tabella 1** | vantaggi e criticità dell'utilizzo delle nuove tecnologie in diabetologia.

NUOVE TECNOLOGIE	VANTAGGI	CRITICITÀ
<b>Data management digitale</b> (glucometri e CGM connessi a cloud, piattaforme di integrazione dati)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supporto alle decisioni dei medici</li> <li>• Riduzione del tempo di analisi</li> <li>• Grafici e immagini di facile comprensione e interpretazione</li> <li>• Possibilità di gestione corretta supportata da dati anche a distanza</li> <li>• Condivisione con care-giver o familiari</li> <li>• Possibilità di analizzare contemporaneamente dati provenienti da differenti device</li> <li>• Possibilità di inserire dati alternativi ai valori glicemici utili per una maggiore comprensione (apporto di carboidrati, attività fisica)</li> <li>• Possibilità di intervenire in modo efficace negli intervalli tra le visite</li> <li>• Superamento delle barriere geografiche</li> <li>• Strumento motivazionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficoltà di integrazione con la cartella clinica informatizzata</li> <li>• Software differenti a seconda del device</li> <li>• Tempo necessario per imparare ad utilizzare i software e acquisire esperienza</li> <li>• Rischio di "inondazione" di dati sia sul professionista sia sul paziente</li> <li>• Assenza di significative dimostrazioni sul miglioramento degli esiti</li> <li>• Numero limitato di pazienti che attualmente accedono a tale tecnologia</li> <li>• Riconoscimento del tempo impiegato e delle prestazioni</li> <li>• Modifiche organizzative necessarie</li> </ul>
<b>App mobile</b> (dispositivo medico con marcatura CE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strumento terapeutico (ad es. calcolatore di boli)</li> <li>• Più facile visualizzazione del dato e gestione delle azioni correttive</li> <li>• Panoramica degli andamenti nel tempo</li> <li>• Maggior coinvolgimento del paziente</li> <li>• Facilitazione per il paziente</li> <li>• Strumento motivazionale ed educativo di supporto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuove competenze e tempo per l'addestramento dei pazienti</li> <li>• Affidabilità degli strumenti</li> </ul>
<b>Telemedicina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superamento delle barriere geografiche</li> <li>• Maggiore accessibilità alle cure</li> <li>• Riduzione del carico amministrativo (se strutturata)</li> <li>• Minori costi e disagi per il paziente</li> <li>• Possibilità di integrazione con la gestione tradizionale in ambulatorio</li> <li>• Forte potenziale di riduzione dei costi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non riconoscimento delle prestazioni</li> <li>• Difficoltà di strutturazione</li> <li>• Necessità di modifiche istituzionali e organizzative</li> </ul>
<b>Machine learning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilità di effettuare analisi descrittive, predittive e prescrittive</li> <li>• Possibilità di analisi di grandi database di fonti diverse non analizzabili con la statistica tradizionale</li> <li>• Migliore valutazione del rischio di patologia nella popolazione generale</li> <li>• Possibilità di identificare nuove variabili e nuovi fattori di rischio implicati nello sviluppo del diabete e delle sue complicanze</li> <li>• Possibilità di identificare le strategie terapeutiche più efficaci a seconda della tipologia di paziente (personalizzazione)</li> <li>• Minimizzare gli eventi avversi dei farmaci aumentando la safety</li> <li>• Possibilità di attuare una integrazione fenotipo/genotipo, indispensabile per una medicina personalizzata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualità dei dati</li> <li>• Eterogeneità dei dati non strutturati</li> <li>• Utilizzo corretto dei dati</li> <li>• Integrazione tra le diverse fonti</li> <li>• Rispetto della privacy</li> <li>• Problemi etici</li> <li>• Possibilità di riduzione delle capacità professionali dei medici</li> <li>• Sostituzione del professionista con la macchina</li> <li>• Difficoltà nel conoscere e interpretare nuovi modelli di analisi diversi dall'epidemiologia clinica tradizionale dell'EBM</li> </ul>

delle malattie croniche. Vi sono benefici per gli operatori sanitari e i fruitori dei servizi attraverso uno scambio di informazioni accurato e tempestivo, una migliore efficienza del lavoro evitando la ripetizione della raccolta di dati e di informazioni, nonché un migliore processo decisionale.

## LA PROSPETTIVA DI AMD

La *mission* di AMD è favorire lo sviluppo professionale dei propri Soci ed assicurare il continuo miglioramento della qualità dell'assistenza a tutte le persone con diabete.

AMD ha avuto, già in tempi lontani, l'intuizione di comprendere l'importanza di standardizzare la registrazione del lavoro clinico quotidiano in una cartella elettronica, cui ha fatto seguito la raccolta e l'elaborazione di informazioni real life sulla cura, esami, complicanze e terapia, per una interpretazione qualitativa dell'assistenza reale sul territorio nazionale.

Questa intuizione anticipatoria dell'impiego di dati variabili con un intrinseco significato clinico e professionale integrato, che implicano il ragionamento del medico nelle scelte predittive e prescrittive - si può dire che abbia di fatto realizzato un primo modello di apprendimento decisionale grazie all'impiego di algoritmi statistici.

## L'ESPERIENZA DEGLI ANNALI

Gli Annali AMD rappresentano una pubblicazione periodica che ha permesso dal 2006 ad oggi di valutare annualmente i profili assistenziali delle persone con diabete tipo 1 (DMT1) e diabete tipo 2 (DMT2) seguite presso i servizi di diabetologia italiani.

Più in dettaglio, un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata, usata per la "normale" gestione dei pazienti in carico, dispone di un software fornito da AMD che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (File Dati AMD).

Il database ottenuto è utilizzato per il calcolo degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene promossa un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio *best performers*).

Questa attività che "riflette la performance professionale dei diabetologi", perfettamente in li-

nea con quanto raccomandato dal Piano Nazionale Diabete, ha prodotto negli anni un miglioramento sistematico di tutti gli indicatori considerati e si è rivelata *cost-effective*<sup>(18)</sup>.

**Annali AMD** Il database è utilizzato per il calcolo degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene promossa un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio *best performers*).

Il database degli Annali AMD rappresenta anche una fonte preziosa di dati di ricerca osservazionale. Infatti, ha permesso nel tempo di approfondire tanti aspetti chiave, quali ad esempio la cura del paziente anziano, la medicina di genere, gli aspetti cardiovascolari, renali ed epatici, l'appropriatezza di utilizzo dei farmaci e dell'autocontrollo glicemico, fornendo una reale fotografia dell'operato dei Servizi di Diabetologia coinvolti, ma anche e soprattutto ha permesso di identificare aree critiche di comportamento e, quindi, di attivare processi di miglioramento, in una logica di Ciclo Continuo di Qualità.

Questo progetto "fotografa" la storia dell'evoluzione dell'approccio clinico dei diabetologi ed ha in più permesso, per la sua stessa ideazione e strutturazione, ad ogni singolo centro di auto-valutarsi per migliorare in tempo reale. Proprio questa attenta misura dei comportamenti e dei risultati è il "trigger" in grado di innescare una reale evoluzione dinamica di una intera classe di professionisti, rappresentando un valore aggiunto insostituibile.

Con pensiero innovativo e lungimirante AMD ha creato questa banca dati, che rappresenta oggi un patrimonio ineguagliabile in una civiltà culturale sempre più consapevole dell'importanza delle informazioni e del valore di un'ampia e corretta raccolta del dato.

In questa nuova era il mondo si sta organizzando per usufruire di banche dati, sempre più grandi, per affidarsi alla tecnologia ed usarle come patrimonio da interpretare per agevolare ed accelerare importanti decisioni in ogni campo. È chiaro che se questo è vero - e lo è, infatti sta avvenendo - diventa sempre più importante avere una raccolta dati di qualità e sempre più "puliti". Ciò non è scontato ed è importante evidenziarlo sottolineando la necessità che tutti i professionisti debbano esse-

re formati alla cultura del dato e alla sua corretta raccolta.

Infatti, visto che sui risultati della elaborazione dei dati possono essere prese delle decisioni, è fondamentale sollevare **il problema della veridicità dei dati** su cui si basano le analisi, in modo tale da avere una misura dell'affidabilità dei risultati ed esserne consapevoli.

Anche in questo ambito AMD ha investito tempo e risorse attivando un processo, nato più di dieci anni fa, di cultura sulla qualità del dato, che ha coinvolto moltissimi soci che hanno partecipato, crescendo in itinere, al progetto Annali.

Per questo AMD si sente pronta ad approfondire l'argomento, con buone basi di partenza, e vuole proiettarsi, in modo competente e proattivo, nel mondo dei Big Data e delle Intelligenze Artificiali che rappresentano la nuova sfida culturale anche in ambito scientifico.

## DIA & INT, IL VALORE DEL DIABETOLOGO: COMPETENZE STRUTTURATE, ATTIVITÀ PRIORITIZZATE

In questa visione a tutto tondo dell'attività clinica AMD ha voluto focalizzare l'attenzione sul valore delle competenze che identificano il diabetologo e lo rendono strumento determinante nel processo di cura. Per ottenere ciò ha implementato un progetto di Business Intelligence denominato DIA&INT (Diabetes Intelligence).

Con questo progetto si vuole favorire l'implementazione del Chronic Care in modo "evidence based", attraverso un chiaro collegamento tra le attività espletate e i risultati richiesti, in modo da far emergere le attività imprescindibili in una diabetologia moderna: quelle attraverso cui si ottengono i migliori outcome. In questo modo è possibile evidenziare le azioni che ottimizzano le scarse risorse e proporre un valido supporto per le attuali scelte istituzionali di revisione del sistema.

DIA&INT è stato progettato per rispondere al bisogno di stabilire quale sia la dimensione qualitativa della performance del diabetologo e quella dei fattori, molteplici, che entrano in gioco nella decisione clinica nel mondo reale. Per fare questo AMD ha scelto di usare strumenti accreditati:

- 1) di analisi organizzativa: per misurare e valorizzare il ruolo dell'assistenza diabetologica con strumenti specifici (SROI, Social Return On Investment);
- 2) di gestione dati con strumenti all'avanguardia (Business Intelligence).

Dia & INT ha identificato, per la prima volta utilizzando strumenti accreditati (SROI e Business Intelligence), le attività prioritarie ed imprescindibili della diabetologia moderna, cioè quelle che garantiscono i migliori outcome, descrivendo così le competenze specifiche del diabetologo.

Il "programma" che ne è derivato è strutturato per standardizzare le informazioni per una definizione di attività e competenze, implicitamente descritte nelle linee guida, misurabili e confrontabili, con metodi di elaborazione diversi da quelli dell'epidemiologia classica, ma necessari per spingersi a valutazioni che siano predittive e prescrittive.

La metodologia utilizzata<sup>(49)</sup> si è avvalsa dell'intelligenza collettiva dei diabetologi che hanno partecipato ad una survey, esprimendo in modo personalizzato e pesato, anche sulla propria esperienza, la loro opinione su un nodo complesso come la definizione del beneficio integrato di certe attività sui risultati.

L'intenzione è stata quella di "disegnare" come pensano i diabetologi per realizzare il clinical judgement. Si sono pertanto definiti:

- i requisiti: priorità, specificità, frequenza e analisi multidimensionale;
- gli elementi decisionali per agire scelte *if... then* in un *problem solving* che richiede conoscenze (mediche, normative, etiche, psicosociali,...) e capacità di districarsi tra "if... then" per proporre alla persona con diabete un progetto dinamico e personalizzato di una cura che ancora non prevede la guarigione e coinvolgere la persona stessa nel cambiamento: che cosa fare, come, quando e perché?

Così facendo, Dia&Int ha selezionato le competenze necessarie per curare e le attività, *atti medici nella pratica*, che hanno un impatto sull'evoluzione della qualità del "prodotto salute" e dei risultati. DIA&INT ha prodotto il Core Competence curriculum del diabetologo<sup>(20)</sup> ed ha misurato l'impatto delle attività nelle esperienze<sup>(21)</sup>. Questo può essere considerato un primo esperimento di analisi di dati non strutturati con metodo di Business Intelligence (precursore di sistemi di Machine Learning).

DIA&INT può essere considerato un primo esperimento di analisi di dati non strutturati con metodo di Business Analytics (precursore di sistemi di Machine Learning).



## PERCHÉ INTERESSARCI AI

### BIG DATA?

I cambiamenti proposti dall'innovazione tecnologica hanno generato un livello senza precedenti di raccolta e di elaborazione di dati, destinato a subire un'ulteriore espansione con le nuove applicazioni dell'Internet delle cose, della robotica, della realtà aumentata, varcando una nuova frontiera, entrando nell'era dei Big Data e dei sistemi cognitivi.

È nata una nuova categoria di tecnologie, che utilizza l'elaborazione del linguaggio naturale e dell'apprendimento automatico ed è in grado di amplificare e accelerare il processo di trasformazione digitale, per consentire alle persone e alle macchine di interagire in modo più naturale, estendendo e potenziando le competenze e le capacità cognitive. La possibilità di estrarre dai dati informazioni che abbiano un significato e siano funzionali, richiede infatti lo sviluppo di sofisticate tecnologie e di competenze interdisciplinari che operino a stretto contatto.

In particolare in Medicina i Sistemi Sanitari richiedono scelte coerenti, appropriate e sostenibili. La complessità della medicina oggi va certamente oltre la capacità della mente umana, gli stessi pazienti sono sempre più complessi e sappiamo quanto l'efficacia nel lungo periodo del trattamento dipenda da variabili non più solo "numeriche", ma anche da altre informazioni difficilmente strutturabili<sup>22</sup>.

In questo quadro i progressi nella potenza di calcolo svolgono un ruolo centrale per l'acquisizione della conoscenza. È indispensabile raccogliere ed utilizzare in modo coerente in questo mare magnum le informazioni chiave che diventano sempre più importanti e quello che serve è trovare strumenti di analisi efficaci ed affidabili che oggi sono rappresentati dalle nuove tecniche di Intelligenza Artificiale (IA). Queste tecniche riconoscono ed utilizzano sistemi di Machine Learning che sono in grado di "districarsi" ed imparare da queste immense moli di dati, anche con intrinseci sistemi di riconoscimento e gestione dell'errore. In sostanza la IA è una macchina in grado di risolvere problemi e di riprodurre attività proprie dell'intelligenza umana<sup>(23)</sup>.

In particolare il Machine Learning, che è un sottosistema della IA, permette l'analisi dei dati, ne riconosce le caratteristiche ed "impara" dal loro esame. La macchina riesce a stabilire le connessioni tra i diversi dati e fare delle predizioni senza però essere programmata in anticipo per compiere questa attività. Ed in un futuro non troppo lontano l'Intelligenza Artificiale, grazie ad algoritmi capaci di apprendere e migliorare autonomamente le proprie abilità, offrirà soluzioni efficaci per

soddisfare le più disparate esigenze ed arriverà ad occuparsi di problemi che oggi possono sembrare ostacoli insormontabili, a beneficio della collettività<sup>(24)</sup>.

I Sistemi Sanitari richiedono scelte coerenti, appropriate e sostenibili. La complessità della medicina oggi va certamente oltre la capacità della mente umana; gli stessi pazienti sono sempre più complessi e sappiamo quanto i fattori che impattano sull'efficacia nel lungo periodo del trattamento dipendano da variabili non più solo "numeriche", ma anche da altre informazioni difficilmente strutturabili.

La capacità di elaborare, anche in tempo reale, tramite algoritmi sempre più potenti, un'ingente ed eterogenea mole di dati consente di estrarre conoscenza e, in misura esponenziale, di effettuare valutazioni predittive sui comportamenti degli individui nonché, più in generale, di assumere decisioni per l'intera collettività.

Questo vuol dire che oltre alla analisi della fotografia della situazione in base ai dati disponibili che ci permette di trasformare i dati in conoscenza (**descriptive**), modello al quale siamo abituati, si potranno identificare i fattori che "condizionano" il comportamento e le correlazioni (**predictive**) fino ad arrivare ad identificare i fattori chiave in grado di facilitare un miglioramento dei risultati attesi (**prescriptive**).

Nella prospettiva di AMD l'utilizzo dell'intelligenza artificiale permetterà di trasformare i dati (descriptive), in conoscenza dei fattori che "condizionano" il comportamento e le correlazioni (predictive) fino ad identificare i fattori chiave in grado di ottenere un miglioramento dei risultati attesi (prescriptive)

La diabetologia in AMD ha già sviluppato cultura e strumenti sull'importanza dei dati ma ora è necessario e doveroso andare oltre.

Va efficacemente sviluppato il forte potenziale dei dati in nostro possesso che contengono molta conoscenza "nascosta" e che potranno permetterci di prendere decisioni migliori ed orientare i comportamenti per prevenire laddove c'è un rischio.

Per fare un esempio concreto: non solo si può approfondire la conoscenza sui fattori di rischio delle complicanze, ma anche individuare i collegamenti tra gli stessi, indicando la probabilità con cui possono incidere sull'evoluzione della malattia su precisi gruppi di

soggetti. Algoritmi di apprendimento automatico, opportunamente “addestrati”, sono capaci di analizzare milioni di dati e cercare correlazioni probabilistiche di rischio, non solo per studiare il propagarsi di un’epidemia e/o per individuare le nuove terapie personalizzate. Volendo spingersi oltre, nell’ipotesi sempre più realistica di linkage tra le diverse banche dati presenti in Sanità (dati amministrativi, di processo assistenziale, di esito intermedio e finale, di costi etc.), ci potremo permettere di fare valutazioni a tutto tondo dell’intero processo di cura ed anche per il singolo paziente in termini di: efficacia clinica, efficacia organizzativa, sostenibilità, equità.

Questi risultati ci renderanno in un breve futuro attori proattivi dell’intero sistema e artefici di processi di miglioramento dell’assistenza delle persone affette da diabete, che è e rimane la nostra “mission”.

In conclusione, i progressi incessanti di questi cambiamenti mettono in discussione molti paradigmi consolidati, anche in ambito scientifico, e la presente Position Statement rappresenta un primo documento di analisi attenta di questo nuovo mondo, che dobbiamo fare nostro in modo competente e specifico, ma anche un’opportunità di raffronto tra i vecchi paradigmi ed i nuovi, seguendo una logica di confronto costruttivo.

Dobbiamo riflettere sugli attuali scenari, interrogarci sugli effetti prodotti da queste trasformazioni per comprendere le conseguenze sulle nostre vite indotte dalle decisioni automatizzate e diventare abili ad integrare nei nuovi sistemi tutto il percorso già effettuato.

Il diabetologo più di altri professionisti ha già la mentalità adatta, pronta a raccogliere questa innovazione: la cultura del dato è nel suo DNA, la necessità di fenotipizzare il paziente e personalizzare la cura e l’approccio terapeutico sono da tempo sue priorità, le competenze per gestire una malattia complessa come il diabete sono state affinate nel tempo, spaziando tra quelle tecnologiche a quelle comunicative, da quelle educative e andragogiche a quelle gestionali e manageriali. Grazie a tutto questo percorso compiuto negli anni e fortemente voluto da AMD, siamo pronti per una nuova sfida nella gestione della Diabetologia che ci deve vedere protagonisti. Il “Diabete digitale” è alle porte, l’Intelligenza Artificiale e i Big Data stanno aprendo una finestra su nuovi scenari e i diabetologi di oggi devono acquisire nuove competenze per poter fare da apripista a questi cambiamenti, proattivi nello sfruttarne le potenzialità e i vantaggi, limitandone i rischi e presidiando gli elementi imprescindibili per la nostra professione di medici e professionisti della cronicità.

## BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.fda.gov/medicaldevices/digitalhealth/>
2. Iyengar V, Wolf A, Brown A et al. Challenges in diabetes care: can digital health address them? *Clinical Diabetes* 34:133-41, 2016.
3. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 Diabetes. Progress, pitfalls and prospect. *Diabetes Care* 36:1413-21, 2013.
4. Das SK. Integrating transcriptome and epigenomic: putting together the pieces of the type 2 diabetes pathogenesis puzzle. *Diabetes* 63:2901-3, 2014.
5. Roberto G, Leal I, Sattar N, Loomis AK, Avillach P, Egger P, van Wijngaarden R, Ansell D, Reisberg S, Tammesoo ML, Alavere H, Pasqua A, Pedersen L, Cunningham J, Tramontan L, Mayer MA, Herings R, Coloma P, Lapi F, Sturkenboom M, van der Lei J, Schuemie MJ, Rijnbeek P, Gini R. Identifying Cases of Type 2 Diabetes in Heterogeneous Data Sources: Strategy from the EMIF Project. 2016 Aug 31; 11(8):e0160648. doi: 10.1371/journal.pone.0160648. e Collection 2016.
6. <http://www.emif.eu/>
7. Razavian N, Bleker S, Schmidt AM, Smith-McLallen A, Nigam S and Sontag D. Population-Level Prediction of the 2 Diabetes from clinical data and analysis of risk factors. *Big Data* volume 3 number 4, 2015
8. Maguire J, Dhar V. Comparative effectiveness for oral anti-diabetic treatments among newly diagnosed type 2 diabetics: data-driven predictive analytics in healthcare. *Health Systems* Volume 2, pp 73-92, 2013.
9. Shankaracharya, Devang Odedra, Subir Samanta, and Ambarish S. Vidyarthi. Computational Intelligence-Based Diagnosis Tool for the Detection of Prediabetes and Type 2 Diabetes in India. *Rev Diabet Stud* 9(1): 55-62, 2012.
10. Olivera AR, Roesler V, Iochpe C, Schmidt MI, Vigo Á, Barreto SM, Duncan BB. Comparison of machine-learning algorithms to build a predictive model for detecting undiagnosed diabetes – ELSA-Brasil: accuracy study Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil *Sao Paulo Med J* 135(3):234-246, 2017.
11. Klompas M, Eggleston E, Mcvetta J, Lazarus R, Li M, Platt R. Automated Detection and Classification of Type 1 Versus Type 2 Diabetes Using Electronic Health Record Data *Diabetes Care*, Volume 36, 2013.
12. Makam AN, Nguyen OK, Moore B, Ma Y, Amarasingham R. Identifying patients with diabetes and the earliest date of diagnosis in real time: an electronic health record case-finding algorithm. *BMC Med Inform Decis Mak* 11:13:81, 2013.
13. Renard LM, Bocquet V, Vidal-Trecañ G, Lair ML, Couffignal S, Blum-Boisgard C. An algorithm to identify patients with treated type 2 diabetes using medico-administrative data *BMC Med Inform Decis Mak* 11:23, 2011.
14. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, Venugopalan S, Widner K, Madams T, Cudros J, Kim R, Raman R, Nelson PC, Mega JL, Webster DR, *JAMA* 316 22:2402-2410, 2016.
15. Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, Sturani A, Degli Esposti E. Glycemic control and diabetes-related health care costs in type 2 diabetes; retrospective analysis based on clinical and administrative databases. *Clinicoecon Outcomes Res* 145:193-201, 2013.
16. Musacchio N. La Diabetes Intelligence: per misurare il valore della diabetologia. *Il Giornale di AMD* 18:68-71, 2015.

17. Liaw ST, Taggart J, Yu H, de Lusignan S, Kuziemy C, Hayen A. Integrating electronic health record information to support integrated care: Practical application of ontologies to improve the accuracy of diabetes disease registers *Journal of Biomedical Informatics* 52:364–372, 2014.
18. <http://aemmedi.it/annali-amd/>
19. Musacchio N, Candido R, Cimino A, De Micheli A, Giancaterini A, Monge L, Ozzello A, Parodi S, Pellegrini MA, Ponziani MC, Ragonese M, Russo G, Suraci C, Zilich R. Il progetto Diabetes Intelligence (DIA&INT) di AMD (Associazione Medici Diabetologi) quale strumento di implementazione del Chronic Care Model: valutazione e ranking delle attività specialistiche secondo il metodo SROI (Social Return Of Investment) *JAMD* 202:87–101, 2017.
20. Musacchio N, Zilich R, Candido R, Cimino A, De Micheli A, Giancaterini A, Monge L, Ozzello A, Parodi S, Pellegrini MA, Ponziani MC, Ragonese M, Russo G, Suraci C. Core Competence Curriculum del diabetologo: Position Statement di AMD. *JAMD* 202:S15–S32, 2017.
21. Musacchio N, Zilich R, Candido R, Cimino A, De Micheli A, Giancaterini A, Monge L, Ozzello A, Parodi S, Pellegrini MA, Ponziani MC, Ragonese M, Russo G, Suraci C. Il Social Return Of Investment (SROI) applicato alla diabetologia: uno strumento per valorizzare le competenze del diabetologo. *JAMD* 202:S4–S14, 2017.
22. Ziad Obermeyer and Thomas H.Lee. Lost in thought—the limits of the human Mind and the future of medicine *N Engl J Med* 377:1209–1211, 2017.
23. T. De Mauro, Grande Dizionario italiano dell'uso, Torino, 2000.
24. Ridi A. La gestione dei Big Data: strumenti di governance e appropriatezza. [http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2017/07/08\\_Europa\\_ridi.pdf](http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2017/07/08_Europa_ridi.pdf).

## Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto

**SID**, Società Italiana di Diabetologia – **AMD**, Associazione Medici Diabetologi – **Siti**, Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – **FIMMG**, Federazione Italiana Medici Medicina Generale – **SIMG**, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito rappresenta un'importante problematica di sanità pubblica a livello mondiale, come testimoniato dal numero di casi di malattia più che raddoppiato negli ultimi 20 anni.<sup>(1)</sup>

Infatti, come riportato dall'International Diabetes Federation (IDF), nel 2015 erano 415 milioni le persone con una diagnosi di diabete, numero tuttavia destinato ad aumentare ulteriormente entro il 2040, quando le proiezioni indicano in ben 642 milioni i soggetti che saranno affetti da diabete a livello globale.<sup>(1)</sup>

Il *burden* del diabete mellito è principalmente correlato alle complicanze croniche della patologia, responsabili di elevati costi sul piano sociale, sanitario ed economico.<sup>(2)</sup>



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** SID, AMD, Siti, FIMMG, SIMG (2018) Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2018

**Accepted** October, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 SID et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

### SUSCETTIBILITÀ ALLE INFEZIONI

#### DEL PAZIENTE CON DIABETE MELLITO

In un contesto di elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario associato alla patologia diabetica, si inserisce l'evidenza di un'augmentata suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti delle infezioni.<sup>(3-5)</sup>

È infatti, generalmente accettato che il diabete mellito si associ ad un'augmentata incidenza di alcune infezioni o ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate a tali patologie.<sup>(4)</sup>

Tale evidenza è stata confermata da alcuni lavori della letteratura che hanno mostrato come i pazienti diabetici presentino un significativo incremento del rischio relativo (RR) di ospedalizzazione (RR: 2,17 [p < 0,0001]) o di decesso (RR: 1,92 [p < 0,0001]) per patologia infettiva rispetto ai soggetti euglicemici.<sup>(6)</sup>

La presenza del diabete aumenta la suscettibilità, e peggiora il decorso, di un'ampia gamma di patologie infettive, comprese quelle a carico dell'apparato respiratorio come polmonite e influenza.<sup>(4)</sup>

Infatti studi condotti in soggetti diabetici hanno documentato un rischio relativo di ospedalizzazione/visita medica o di mortalità correlate a polmonite, rispettivamente, di 1,48 (p < 0,0001) e di 1,4-1,9.<sup>(4,6)</sup>

Si ritiene che molteplici meccanismi siano implicati nell'augmentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni, secondari all'iperglicemia cronica (Figura 1).<sup>(3)</sup>

Questi comprendono un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica), un'umentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto rilascio di citochine infiammatorie, disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema anti-ossidante.<sup>(3,5)</sup>

L'esistenza di difetti a carico della funzione polmonare, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, associate al diabete, rappresenta un ulteriore meccanismo ritenuto responsabile dell'aumentata suscettibilità dei soggetti diabetici nei confronti delle infezioni.<sup>(3,4)</sup>

Anche il diabete di per sé contribuisce – in maniera diretta e/o indiretta – a rendere il paziente diabetico a maggior rischio di insorgenza di infezioni e di decorso più severo delle stesse, attraverso, da un lato, le complicanze croniche – di natura angiopatica e neuropatica – e dall'altro, l'iperglicemia cronica che si associa ad una maggiore virulenza degli agenti infettivi e ad un incremento dell'apoptosi neutrofila.<sup>(3)</sup>

## IMPATTO DELL'INFLUENZA E BENEFICI DELLA VACCINAZIONE NEL SOGGETTO DIABETICO

L'influenza rientra, a pieno titolo, nel ventaglio di patologie infettive verso cui il paziente diabetico risulta maggiormente suscettibile in termini sia di incidenza che di severità di decorso clinico.<sup>(3,4)</sup>

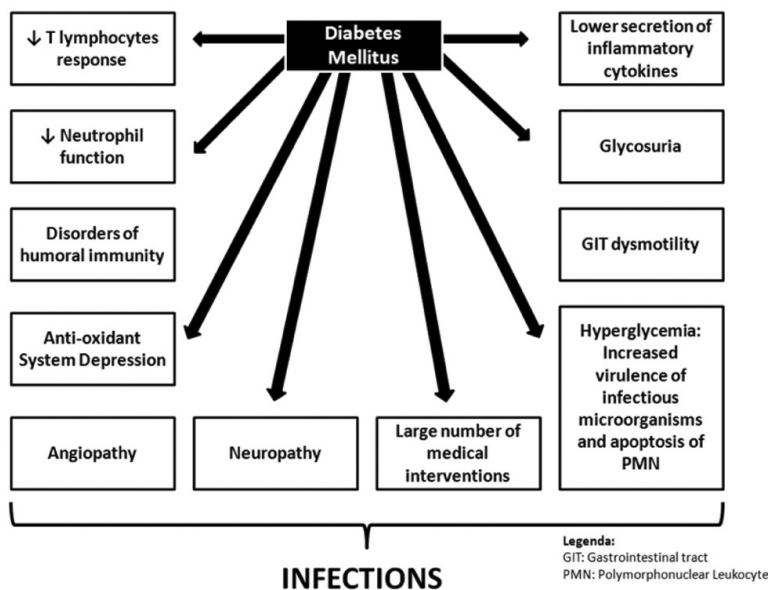
A riguardo, uno studio pubblicato nel 2014 da Lau et al. ha evidenziato come soggetti diabetici in età lavorativa presentassero, rispetto agli individui euglicemici, un rischio aumentato del 6% di ospedalizzazioni per tutte le cause associate all'influenza.<sup>(7)</sup>

Oltre ai meccanismi sopra riportati, all'aumentata suscettibilità e severità del decorso clinico dell'influenza nel soggetto diabetico, concorrono anche fattori quali l'obesità, le comorbidità e le oscillazioni glicemiche.<sup>(4)</sup>

Diversi lavori disponibili in letteratura hanno evidenziato un elevato *burden* dell'influenza nel paziente diabetico come, ad es., uno studio canadese, pubblicato nel 2010 su *Diabetes Care*, che ha mostrato come la presenza di diabete (tipo 1 o tipo 2) fosse associato a un incremento di tre volte del rischio di ospedalizzazione e di quattro volte di ricovero in terapia intensiva.<sup>(8)</sup>

In accordo con quanto riportato dallo studio canadese sopra descritto, una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, pubblicata da Mertz et al., ha mostrato come, nelle persone con evidenza clinica di patologia influenzale, il diabete si associasse ad un rischio aumentato di quattro volte di ospedalizzazioni per tutte le cause e a un rischio raddoppiato di mortalità per tutte le cause.<sup>(9)</sup>

- Punti chiave**
- Il soggetto diabetico presenta un'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni<sup>(3-5)</sup>
  - Il diabete si associa a un decorso più severo di diverse patologie infettive, con un aumentato rischio di ospedalizzazione e decesso rispetto ai soggetti euglicemici<sup>(4,6)</sup>
  - Molteplici meccanismi, secondari all'iperglicemia cronica, sono implicati nella più alta frequenza e severità delle infezioni nel paziente diabetico<sup>(3)</sup>



**Figura 1** | Fisiopatologia delle infezioni associate al diabete mellito<sup>(3)</sup>.

L'aumentata morbilità e mortalità correlate all'influenza nel soggetto diabetico possono, almeno in parte, essere ascritte anche agli effetti negativi della sindrome influenzale a carico del sistema cardiovascolare.

Infatti, uno studio di recente pubblicato su NEJM – che ha coinvolto una popolazione di soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare – ha documentato come in tali individui, metà dei quali affetti da diabete, l'influenza confermata con esami di laboratorio fosse associata ad un rischio sei volte maggiore di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto nei primi sette giorni dalla diagnosi dell'infezione.<sup>(10)</sup>

È stato infatti ipotizzato che l'influenza contribuisca a precipitare un evento cardiovascolare attraverso differenti meccanismi, in grado di esacerbare un quadro aterosclerotico, tra i quali il rilascio di citochine durante il processo infiammatorio acuto – con attivazione di uno stato pro-trombotico –, il danneggiamento della placca aterosclerotica, l'insorgenza di ipossia, tachicardia, vasocostrizione (secondaria all'iperattività del sistema nervoso simpatico), unitamente ad un effetto lesivo diretto del virus influenzale a livello miocardico (Figura 2).<sup>(11)</sup>

Evidenze a favore di importanti benefici della vaccinazione antinfluenzale in pazienti affetti da diabete sono disponibili in letteratura, e derivano da diversi studi (nove, complessivamente, di cui due di tipo caso-controllo e sette di natura retrospettiva) condotti in tali individui.<sup>(1)</sup>

A riguardo, uno studio caso-controllo, condotto nel Regno Unito, ha mostrato come la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del 79% del rischio di ospedalizzazione per polmonite, bronchite, influenza, chetoacidosi diabetica e diabete senza complicanze durante due stagioni influenzali.<sup>(12)</sup>

Uno studio retrospettivo, pubblicato di recente da Vamos et al., che ha incluso circa 125.000 pazienti con diabete di tipo 2, ha documentato – in un periodo valutato di sette stagioni influenzali – come la vaccinazione antinfluenzale fosse associata ad una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per ictus (del 30%) (RR: 0,70; intervallo di confidenza [IC]: 0,53-0,91), scompenso cardiaco (del 22%) (RR: 0,78; IC: 0,65-0,92), polmonite o influenza (del 15%) (RR: 0,85; IC: 0,74-0,99), e mortalità per tutte le cause (24%) (RR:0,76; IC: 0,65-0,83).<sup>(13)</sup>

Miglioramento degli outcome cardiovascolari nel soggetto diabetico che ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale che è da ascrivere alla prevenzione dello sviluppo di influenza, e pertanto alla mancata attivazione di quei meccanismi deleteri (sopra descritti) – diretti e indiretti – associati alla sindrome influenzale.

A tal riguardo, infatti la letteratura riporta una rilevante efficacia – di entità simile a quella di comprovate e consolidate misure di prevenzione cardiovascolare (terapia con statine e/o con antipertensivi, cessazione del fumo di sigaretta) –

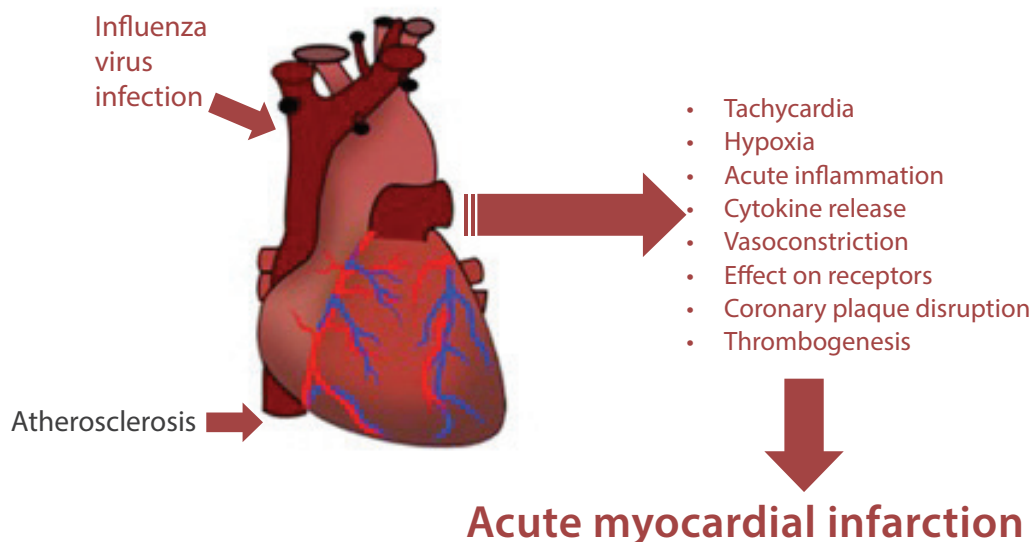


Figura 2 | Meccanismi attraverso cui l'influenza può causare un infarto miocardico acuto<sup>(11)</sup>.

della vaccinazione antinfluenzale nella prevenzione di eventi cardiovascolari nel paziente diabetico (Tabella 1).<sup>(11)</sup>

Evidenze sui benefici della vaccinazione antinfluenzale sono disponibili in letteratura anche nei soggetti diabetici anziani, come documentato da uno studio retrospettivo di coorte che ha evidenziato come il gruppo di ultra-65enni (n=4.454) vaccinato nei confronti dell'influenza abbia presentato, rispetto alla coorte di pari età (n=4.571) non sottoposta a tale vaccinazione, una più bassa incidenza di episodi influenzali, polmonitici e di insufficienza respiratoria.<sup>(14)</sup>

La vaccinazione antinfluenzale si è inoltre associata a un rischio significativamente minore di ospedalizzazione (del 12%) (RR: 0,88; IC: 0,81-0,96), di ricovero in terapia intensiva (del 70%) (RR: 0,30; IC: 0,19-0,47) e, infine, di decesso (del 56%) (RR: 0,44; IC: 0,36-0,54); vaccinazione che si è inoltre dimostrata costo-efficace, accompagnandosi a minori costi di ospedalizzazione nella coorte anziana vaccinata.<sup>(14)</sup>

A supporto dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da diabete vi è l'evidenza in letteratura della conservata capacità di tali individui di ottenere un'efficace risposta anticorpale, simile a quella dei soggetti euglicemici, in seguito alla somministrazione del vaccino antinfluenzale.<sup>(1,15)</sup>

In considerazione dell'aumentato rischio di complicanze correlate all'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata in tutti i soggetti diabetici (di tipo 1 o tipo 2) a partire dai 6 mesi di età, da organismi sia internazionali che nazionali come il Ministero della Salute e le società scientifiche in ambito diabetologico AMD e SID.<sup>(16-19)</sup>

In Italia, la Circolare Ministeriale 2018 e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 prevedono un'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale per il paziente diabetico, in quanto appartenente alla categoria di soggetti a rischio, fissando obiettivi – minimo e ottimale – di copertura vaccinale al 75% e al 95%, rispettivamente.<sup>(17,18)</sup>

Nonostante l'aumentato rischio di forme complicate/severe di influenza, e i documentati benefici clinici della vaccinazione antinfluenzale, in Italia gli attuali livelli di copertura vaccinale nei soggetti diabetici risultano distanti dai target fissati a livello ministeriale in tali individui<sup>(17,18,20)</sup>. Infatti, secondo gli ultimi dati del sistema di sorveglianza PASSI, relativi al periodo 2014-2017, l'attuale livello di copertura vaccinale antinfluenzale si attesta al 28% nel soggetto diabetico di età tra 18 e 64 anni (Figura 3) (eleggibile quindi alla vaccinazione contro l'influenza in virtù, esclusivamente, della presenza di diabete come condizione di rischio).<sup>(20)</sup>

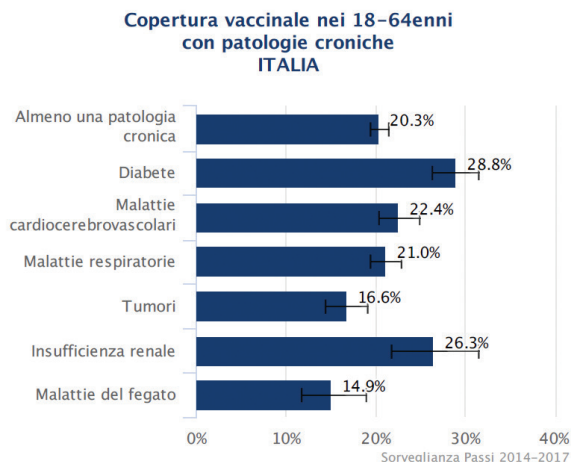
Di contro, negli individui ultra-65enni (nei quali la raccomandazione alla vaccinazione contro l'influenza è legata all'età avanzata), i livelli di copertura vaccinale antinfluenzale si attestano al 52% (dato relativo alla stagione 2016-2017), non essendo tuttavia disponibile, ad oggi, una stratificazione per patologie croniche come il diabete.<sup>(18,19)</sup>

La stagione influenzale 2017-2018 ha confermato l'elevato *burden* dell'influenza nei pazienti con diabete (e in generale con malattie croniche), come documentato in Italia dai dati dell'Istituto Superiore di Sanità che hanno mostrato come l'84% dei casi complicati/gravi di influenza (che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva) si sono verificati in soggetti affetti da almeno una patologia cronica come diabete, malattie cardiovascolari o respiratorie.<sup>(21)</sup>

Lavori pubblicati di recente hanno evidenziato come nel soggetto diabetico il ridotto *uptake* della vaccinazione antinfluenzale sia da correlare ad alcuni fattori, tra cui il non considerarsi a maggior rischio di complicanze associate all'influenza, il timore di effetti collaterali legati al vaccino, la scarsa conoscenza/consapevolezza dei benefici della vaccinazione antinfluenzale.<sup>(22)</sup> Di contro, l'età avanzata, un regolare contatto con lo specialista diabetologo, un maggior numero di visite dal

**Tabella 1** | Efficacia di comprovate misure cardiovascolari e del vaccino antinfluenzale nella prevenzione dell'infarto miocardico. Tratta da<sup>(11)</sup>.

INTERVENTO CORONARICO	PREVENZIONE	EFFICACIA/EFFECTIVENESS INTERVENTO CONTRO L'INFARTO MIOCARDICO ACUTO (%)
Cessazione fumo sigaretta	Secondaria	32-43
Statine	Secondaria	19-30
Farmaci antipertensivi	Secondaria	17-25
Vaccino antinfluenzale	Secondaria	15-45



**Figura 3** | Coperture vaccinali in Italia in soggetti adulti 18-64 anni con malattie croniche (Sorveglianza PASSI 2014-2017)<sup>20</sup>.

Medico di Medicina Generale (MMG), un più alto numero di precedenti vaccinazioni antinfluenzali, una pregressa vaccinazione anti-pneumococcica, la presenza di comorbidità (es. patologie respiratorie croniche), un diabete di più lunga durata, rappresentano i principali fattori associati a una maggiore probabilità di accesso alla vaccinazione antinfluenzale nel soggetto diabetico.<sup>(22,23)</sup>

La presenza tra i fattori sopra elencati del contatto con il diabetologo e il MMG, evidenzia la centralità del ruolo svolto sia dallo specialista che dal MMG nel collaborare a fornire un adeguato *counseling* vaccinale e a raccomandare in maniera efficace la vaccinazione antinfluenzale al paziente diabetico.<sup>(22,23)</sup>

In Italia, la ricerca del Censis, pubblicata lo scorso anno, inerente le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti degli italiani ultra-50enni sull'influenza e la propensione alla vaccinazione antinfluenzale, ha mostrato come, sebbene sia l'influenza che la vaccinazione siano ampiamente conosciute dalla popolazione, persista un'importante *gap* di conoscenza nei confronti dell'aumentato rischio di decesso per le complicanze correlate all'influenza, aspetto noto infatti solo al 43% degli italiani *over 50*.<sup>(24)</sup>

L'indagine del Censis ha evidenziato come il MMG svolga un ruolo centrale nei confronti della scelta dell'individuo di aderire alla vaccinazione antinfluenzale, al fine di prevenire la sindrome influenzale e le sue complicanze, come si evince dal fatto che il 63% del campione valutato abbia ricevuto informazioni sulla vaccinazione antinfluenzale dall'MMG, e che l'85% dei soggetti vaccinati contro l'influenza, nella stagione 2016-2017, siano stati vaccinati presso l'ambulatorio del MMG.<sup>24</sup>

#### Punti chiave

- Aumentata suscettibilità e severità dell'influenza nel soggetto con diabete<sup>(3,4)</sup>
- Il paziente diabetico affetto da influenza presenta un aumentato rischio di infarto miocardico, ricoveri in terapia intensiva, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause<sup>(8-10)</sup>
- La vaccinazione antinfluenzale si associa a un significativo miglioramento degli outcome nel soggetto diabetico, riducendo il rischio di ospedalizzazione per ictus, scompenso cardiaco, influenza/polmonite e la mortalità per tutte le cause<sup>(13)</sup>
- Vaccinazione antinfluenzale risultata parimenti efficace a comprovate misure (farmacologiche e non) di prevenzione cardiovascolare nel ridurre il rischio di infarto miocardico<sup>(11)</sup>
- Coperture vaccinali nel soggetto diabetico tra 18 e 64 anni risultano inferiori al 30%, nonostante l'antinfluenzale venga offerta gratuitamente e sia raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche<sup>(17-20)</sup>
- Indagine Censis 2017 e letteratura hanno evidenziato ruolo centrale del *counseling* di MMG e diabetologi nel favorire l'accesso alla vaccinazione antinfluenzale del soggetto diabetico<sup>(22-24)</sup>

## INFEZIONI DA PNEUMOCOCCO E VALORE DELLA VACCINAZIONE NELL'INDIVIDUO CON DIABETE

Studi condotti nel soggetto affetto da diabete hanno documentato come vi sia un'aumentata suscettibilità a sviluppare anche polmonite pneumococcica e patologia pneumococcica invasiva, responsabili di aumentati tassi di mortalità ed elevati costi sanitari.<sup>25,26</sup>

A riguardo, evidenze disponibili in letteratura indicano come la presenza di diabete si associ a un rischio aumentato fino a 1,4 di polmonite pneumococcica e da 1,4 a 4,6 di malattia invasiva da pneumococco.<sup>(25)</sup>

È stato inoltre descritto come il rischio di ospedalizzazione correlata a polmonite nel soggetto diabetico risulti più alto in presenza di fattori tra i quali diabete di lunga durata, inadeguato controllo glicemico.<sup>(25)</sup>

Un recente studio spagnolo, osservazionale retrospettivo – basato su oltre 900.000 ricoveri per



polmonite comunitaria (CAP - Community Acquired Pneumonia), valutati in un arco di 10 anni - ha mostrato un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni durante l'intero periodo valutato nei soggetti con diabete rispetto agli individui euglicemici.<sup>(27)</sup>

È stato ipotizzato come l'aumentata suscettibilità del soggetto diabetico nei confronti della polmonite pneumococcica e della patologia pneumococcica invasiva sia la conseguenza degli effetti deleteri dell'iperglicemia sulla funzione immunitaria e/o polmonare.<sup>(25)</sup>

Patologia pneumococcica che si caratterizza anche per un importante impatto in termini economici, con costi diretti totalidi circa 3,7 miliardi di dollari all'anno stimati in soggetti adulti statunitensi di età > 50 anni.<sup>(17)</sup>

A riguardo, l'European Respiratory Society stima che i costi economici della polmonite nei 51 paesi della regione europea dell'OMS siano superiori ai 10 miliardi di euro, con i costi legati alla gestione ospedaliera valutabili intorno a 6 miliardi di euro all'anno.<sup>(17)</sup>

In considerazione dell'elevato *burden* - clinico ed economico - della polmonite pneumococcica (e della patologia pneumococcica invasiva) nel paziente con diabete, la vaccinazione anti-pneumococcica ricopre un ruolo cruciale nella prevenzione dell'infezione e delle complicanze e costi ad essa correlati.

Importanti evidenze a favore dell'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti affetti da diabete sono emerse da due *post-hoc* analisi di uno studio olandese - denominato CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults) - randomizzato, controllato (*versus* placebo), e che ha coinvolto circa 85.000 individui ultra-65enni (dei quali circa la metà affetti da malattie croniche, tra cui il diabete).<sup>(26,28)</sup>

Una *post-hoc* analisi dello studio CAPiTA, pubblicata da Suaya et al., ha documentato un'efficacia del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) statisticamente superiore, e prolungata nel tempo (circa 4 anni di follow-up), rispetto a placebo, nella prevenzione sia di un primo che di tutti gli episodi di polmonite pneumococcica in soggetti con patologie croniche tra cui il diabete.<sup>(26)</sup>

Un'ulteriore *post-hoc* analisi dello stesso *trial*, pubblicata da Huijts et al., ha invece evidenziato come la presenza di diabete si associasse ad un'efficacia vaccinale significativamente maggiore nei pazienti anziani affetti da tale patologia rispetto agli individui euglicemici di pari età.<sup>(28)</sup>

L'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica in soggetti con diabete è stata documentata an-

che da uno studio retrospettivo di coorte, condotto in circa 67.000 pazienti diabetici ultra-65enni, che - utilizzando dati, relativi al periodo 2000-2009, tratti dal Taiwanese National Health Insurance Research Database, - ha mostrato un minor rischio (inferiore del 14%) di infezione pneumococcica invasiva nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino anti-pneumococcico 23-valente (PPV23) rispetto alla coorte non vaccinata con PPV23.<sup>(29)</sup>

La vaccinazione anti-pneumococcica si era anche associata ad un minor rischio di ospedalizzazione e insufficienza respiratoria, più breve durata di degenza ospedaliera e costi inferiori nei soggetti vaccinati con PPV23 rispetto a quelli non esposti al vaccino.<sup>(29)</sup>

Tale studio aveva inoltre evidenziato dei maggiori benefici sul piano clinico e farmaco-economico nei pazienti diabetici ultra-65enni che avevano ricevuto la vaccinazione anti-pneumococcica che quella antinfluenzale.<sup>(29)</sup>

Studi che hanno confrontato pazienti diabetici e individui con normale omeostasi glicemica in termini di risposta immunitaria alla vaccinazione anti-pneumococcica, hanno documentato risposte anticorpali (titoli) di entità simile tra i due gruppi.<sup>(30-32)</sup>

Anche sul piano della *safety*, non sono emerse significative differenze di incidenza e intensità delle reazioni avverse tra soggetti diabetici e individui euglicemici esposti al vaccino anti-pneumococcico.<sup>(30)</sup>

La vaccinazione anti-pneumococcica è attualmente raccomandata nel soggetto affetto da diabete mellito (di tipo 1 o di tipo 2), sia dal PNPV 2017-19 che dai nuovi Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018<sup>(17,19)</sup>. A riguardo, viene raccomandata di eseguire, almeno una volta nella vita, la vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti adulti con diabete, con una singola rivaccinazione per gli individui di età > 64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione anti-pneumococcica oltre 5 anni prima.<sup>(17,19)</sup>

Come riportato nell'attuale PNPV, la vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta contestualmente all'anti-influenzale, ma può essere anche somministrata in maniera indipendente, e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'anti-influenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nel corso della vita.<sup>(17)</sup>

Nonostante l'aumentata suscettibilità dei soggetti affetti da patologie croniche come il diabete a sviluppare la polmonite pneumococcica e la malattia pneumococcica invasiva, e i documentati benefici della vaccinazione anti-pneumococcica in tali indi-

vidui, in Italia le attuali coperture vaccinali risultano ancora al di sotto del target del 75% fissato dal PNPV 2017-19.<sup>(17,33)</sup>

Sebbene, infatti, i dati di copertura vaccinale anti-pneumococcica non vengano raccolti di routine, nei soggetti anziani le coperture sono relativamente basse e comprese tra 0,7% e 50%, nelle diverse regioni.<sup>(33)</sup>

In tal senso, tra gli obiettivi dell'attuale PNPV vi è, per il triennio 2017-19, l'obiettivo di incremento graduale e progressivo di copertura vaccinale anti-pneumococcica, fino a raggiungere, nel 2019, quota 75%.<sup>(17)</sup>

A riguardo, alcuni studi hanno evidenziato come, se da un lato la raccomandazione ad opera degli MMG nei confronti della vaccinazione anti-pneumococcica risultava essere un significativo fattore predittivo di accesso a tale vaccinazione in soggetti con diabete, dall'altro, la ridotta consapevolezza/conoscenza delle raccomandazioni alla vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti diabetici, la presenza di timori (sia dei pazienti che degli operatori sanitari) di possibili eventi avversi determinati dalla vaccinazione rappresentavano, invece, importanti fattori in grado di ridurre l'*uptake* della vaccinazione anti-pneumococcica in tale categoria a rischio.<sup>(34,35)</sup>

#### Punti chiave

- Il paziente diabetico presenta un aumentato rischio di polmonite pneumococcica e infezione pneumococcica invasiva<sup>(25)</sup>
- Il diabete è associato a un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni secondarie a polmonite pneumococcica<sup>(25)</sup>
- La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata sia dal Ministero della Salute che dalle società scientifiche<sup>(17,19)</sup>
- Nel soggetto diabetico la vaccinazione anti-pneumococcica è associata a riduzione del rischio di polmonite, ricoveri, insufficienza respiratoria e a minore durata di degenza ospedaliera<sup>(26,29)</sup>
- Nonostante i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica, le attuali coperture in Italia sono al di sotto del target ministeriale del 75%<sup>(17,33)</sup>
- La raccomandazione ad opera del MMG è un fattore favorente l'accesso del soggetto diabetico alla vaccinazione contro lo pneumococco, mentre i timori di paziente e/o clinico verso la safety vaccinale rappresentano una barriera<sup>(34,35)</sup>

## HERPES ZOSTER NEL PAZIENTE

### DIABETICO: IMPATTO CLINICO E

### RUOLO DELLA VACCINAZIONE

Tra le vaccinazioni previste dal PNPV 2017-19 nel soggetto diabetico è compresa anche quella nei confronti dell'herpes zoster (HZ).<sup>(17)</sup>

Infatti, oltre alla corte degli ultra-65enni, la vaccinazione anti-HZ è raccomandata, e offerta in maniera gratuita, anche ai soggetti con patologie croniche, tra cui il diabete mellito.<sup>(17)</sup>

Diversi studi, di recente pubblicazione, hanno indicato come il diabete rappresenti un importante fattore di rischio per lo sviluppo sia di HZ che della suatemibile complicanza, la nevralgia post-erpetica<sup>(5)</sup>

A riguardo, uno studio statunitense, pubblicato lo scorso anno, ha infatti documentato, attraverso l'esecuzione di una meta-analisi basata su 62 *trial*, come i soggetti diabetici (in particolare quelli affetti da diabete tipo 2) presentassero un rischio aumentato del 30% di sviluppare infezione da HZ.<sup>(36)</sup>

Un altro studio, osservazionale retrospettivo, condotto sempre da un gruppo statunitense, ha mostrato come l'incidenza di HZ e di nevralgia post-erpetica fosse significativamente aumentata, del 78% e del 50%, rispettivamente, negli individui con diabete rispetto ai soggetti euglicemici.<sup>(37)</sup>

In accordo con i dati sopra riportati, lo studio retrospettivo di coorte, pubblicato da Weitzman et al. – che ha utilizzato un ampio database israeliano – ha mostrato come l'infezione da HZ e la nevralgia post-erpetica si associavano a vari fattori/condizioni di rischio tra cui il diabete mellito.<sup>(38)</sup>

Inoltre, si stima come ogni anno, negli USA, ben il 13% di tutti i casi di infezione da HZ si verifici nei soggetti con diabete, la cui presenza è stato documentato essere associata ad una maggiore severità clinica dell'infezione da HZ.<sup>(5,37)</sup>

Studi in letteratura, che hanno valutato il legame tra diabete e infezione da HZ, hanno mostrato come non solo il diabete tipo 2 (DMT2), ma anche il diabete tipo 1 (DMT1) rappresenti un fattore di rischio per l'infezione da HZ.<sup>(5)</sup>

Nell'ambito dei soggetti con diabete, è stato altresì evidenziato come l'infezione erpetica risulti più frequente nelle donne e negli individui di età più avanzata, così come nei pazienti con complicanze micro- e/o macro-vascolari.<sup>(5)</sup>

Nel soggetto con diabete, come descritto sopra, oltre ad essere aumentato il rischio di insorgenza di nevralgia post-erpetica, vi è anche una maggiore severità e persistenza di tale sindrome algica rispetto agli individui con normale metabolismo glucidico, con importante impatto sulla qualità di vita del paziente.<sup>(5)</sup>

A riguardo, è stato altresì documentato come nel soggetto con diabete l'HZ risulti associato ad una peggiore qualità di vita rispetto all'individuo euglicemico.<sup>(5)</sup>

L'insorgenza di infezione da HZ nel paziente diabetico si associa ad un importante *burden* anche sul piano economico, come documentato da diversi studi che hanno evidenziato un maggior consumo di risorse sanitarie secondario a una più alta frequenza di visite ambulatoriali, utilizzo di farmaci antivirali, ospedalizzazioni, giornate di lavoro perse.<sup>(5)</sup>

È stato inoltre dimostrato come l'infezione da HZ possa peggiorare significativamente il controllo glicemico nel paziente affetto da diabete mellito.<sup>(5)</sup>

La prevenzione degli episodi di infezione da HZ e della nevralgia post-erpetica si fonda sull'esecuzione della vaccinazione anti-HZ, ad oggi, basata sulla disponibilità di un vaccino vivo attenuato, attualmente in commercio, al quale si aggiungerà in futuro in Italia un nuovo vaccino ricombinante adiuvato, di recente approvato anche a livello europeo, e già attualmente impiegato negli USA negli individui eleggibili, tra i quali quelli affetti da diabete.<sup>(5)</sup>

Nonostante l'elevato *burden* – clinico, sociale ed economico – dell'infezione erpetica nei soggetti diabetici, gli attuali livelli di copertura vaccinale anti-HZ nei diversi paesi risultano bassi nei soggetti eleggibili, inclusi i pazienti con diabete mellito.<sup>(5)</sup>

In Italia la vaccinazione anti-HZ risulta attualmente raccomandata nel soggetto con diabete da diversi documenti come il PNPV 2017-19 e gli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018.<sup>(17,19)</sup>

PNPV 2017-19 che riporta come la vaccinazione anti-HZ sia raccomandata, e offerta attivamente, oltre alla coorte dei soggetti ultra-65enni, anche ai soggetti di età > 50 anni affetti da condizioni di rischio tra cui, appunto, il diabete mellito.<sup>(17)</sup>

In merito alla vaccinazione anti-HZ, l'attuale PNPV ha fissato, per il triennio 2017-19, l'obiettivo di un graduale e progressivo aumento dei livelli di copertura a livello nazionale, fino a raggiungere quota 50% nel 2019.<sup>(17)</sup>

#### Punti chiave

- Il diabete rappresenta un importante fattore di rischio di infezione da HZ e di nevralgia post-erpetica<sup>(5)</sup>
- La patologia diabetica si associa a un decorso clinico più severo di infezione da HZ<sup>(5)</sup>
- Il paziente con diabete presenta una maggiore persistenza e severità clinica della nevralgia post-erpetica rispetto al soggetto euglicemico<sup>(5)</sup>
- L'infezione da HZ determina un peggioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, ed è responsabile di aumentati costi sanitari nel soggetto diabetico<sup>(5)</sup>
- La vaccinazione anti-HZ è raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche, e offerta gratuitamente, anche negli individui ultra-50enni affetti da diabete, con l'obiettivo di aumento progressivo delle coperture vaccinali nel triennio 2017-19<sup>(17,19)</sup>

## VACCINAZIONE

### ANTI-MENINGOCOCCICA

### E ANTI-DIFTERITE-

### TETANO-PERTOSSE NEL

### SOGGETTO CON DIABETE

Nel panel di vaccinazioni raccomandate dall'attuale PNPV per il soggetto con diabete è presente anche la vaccinazione anti-meningococcica (nella fattispecie in presenza di DMT1), per la quale il PNPV 2017-19 riporta come i soggetti affetti da determinate patologie sono esposti ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato nei soggetti affetti da condizioni patologiche tra cui, appunto, il diabete di tipo 1.<sup>(17)</sup>

Tale raccomandazione vaccinale è stata inserita, per la prima volta, – rappresentando pertanto una delle principali novità del capitolo vaccinazioni – anche nei nuovi Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018 che, infatti, raccomandano l'esecuzione della vaccinazione anti-meningococcica in tutti i pazienti con DMT1.<sup>(19)</sup>

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella verso difterite-tetano-pertosse (dTp), con richiamo de-

cennale, e con dosaggio per adulto, che deve essere offerta in maniera attiva.<sup>(17)</sup>

Sebbene l'attuale PNPV non menzioni i soggetti diabetici tra gli individui adulti (di età 19–64 anni) per i quali è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dT<sub>1</sub>p, diversamente dal CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense che fa, invece, specificamente riferimento a tali pazienti come destinatari della vaccinazione, risulta tuttavia implicito come gli individui con diabete rientrino, a pieno titolo, tra i soggetti per i quali è raccomandata (dal PNPV 2017–19) la vaccinazione anti-dT<sub>1</sub>p, in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate.<sup>(3–5,16,17)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Dos Santos G et al. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*, 2018.
2. Amos AF et al. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997.
3. Casqueiro J et al. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16 (S1), 2012.
4. Goeijenbier M et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine* 35:5095–5101, 2017.
5. Papagianni M et al. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther* 9:545–550, 2018.
6. Shah BR et al. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26:510–513, 2003.
7. Lau D et al. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia* 57:690–698, 2014.
8. Allard R et al. Diabetes and the Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care* 33:1491–1493, 2010.
9. Mertz D. et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347:f5061, 2013.
10. Kwong JC et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 378:4, 2018.
11. MacIntyre CR et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 102:1953–1956, 2016.
12. Colquhoun AJ et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol. Infect* 119:335–341, 1997.
13. Vamos EP et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 4:188, 2016.
14. Kuan Wang I et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: A retrospective cohort study. *Vaccine* 31:718–724, 2013.
15. Sheridan PA et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine*. 33:3306–3313, 2015.
16. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). <https://www.cdc.gov/flu/diabetes/index.htm>
17. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–19. 18 febbraio 2017.
18. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018–2019. 30 maggio 2018.
19. AMD e SID: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.
20. Sistema Sorveglianza PASSI. Coperture vaccinali antinfluenzale malati cronici adulti (18–64 anni). [www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp](http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp)
21. Istituto Superiore di Sanità. Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata (2017–18). [http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews\\_2018-17.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2018-17.pdf)
22. Jiménez-García R et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort 7 years follow up study. *Vaccine* 35:101–108, 2017.
23. Verger P et al. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in south-eastern France. *Clin Microbiol Infect* 21:930.e1–930.e9, 2015.
24. Indagine Censis 2017: la vaccinazione antinfluenzale nel nuovo assetto demografico.
25. Torres A et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 0:1–6, 2015.
26. Suaya JA et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults.
27. Lopez-de-Andres A et al. Hospitalisation with community acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open* 7:e013097, 2017.
28. Huijts SM et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine* 35:4444–4449, 2017.
29. Sheng Kuo C et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine* 95:26, 2016.
30. Beam TR et al. Antibody response to polyvalent polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA* 244:2621–24, 1980.
31. Friedman EA et al. Intact antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide in uremia and diabetes. *JAMA* 21;244:2310–11, 1980.
32. Geerlings SE et al. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 26:259–265, 1999.
33. Blasi F et al. Vaccinazione antipneumococcica negli adulti: raccomandazioni della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMER) e della Società Italiana di Igiene, medicina Preventiva e

- Sanità Pubblica (SITI). *Epidemiol Prev* 38(6) Suppl 2:1-158, 2014.
34. Clancy U et al. Prevalence and predictors of influenza and pneumococcal vaccine uptake in patients with diabetes. *Ir Med J* 105:298-300, 2012.
35. Alvarez CE et al. Survey of vaccination practices in patients with diabetes: A report examining patient and provider perceptions and barriers. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 9:15-17, 2017.
36. Kawai K et al. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc. Dec* 92:1806-1821, 2017.
37. Suaya JA et al. Incidence of Herpes Zoster and Persistent Post-Zoster Pain in Adults With or Without Diabetes in the United States. *Open Forum Infectious Diseases* 1, 2014.
38. Weitzman D et al. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications. *Journal of Infection* 67:463-469, 2013.

## Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto

SID, Società Italiana di Diabetologia – AMD, Associazione Medici Diabetologi – SItI, Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – FIMMG, Federazione Italiana Medici Medicina Generale – SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute rientra negli obblighi deontologici di ogni Medico\*.

Queste raccomandazioni prevedono:

- la sistematica offerta della vaccinazione antinfluenzale al paziente diabetico da parte del Medico di Medicina Generale, congiuntamente, anche in occasione dell'annuale campagna di vaccinazione antinfluenzale, laddove possibile e disponibile, se ultrasessantacinquenne, all'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica.
- Il sistematico *counseling* ad opera del Medico di Medicina Generale nei confronti del paziente diabetico relativamente alla vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica, unitamente, in ogni occasione, al controllo della copertura antitetanica, con informazioni e consigli sulla vaccinazione anti-Herpes Zoster. Inoltre, verifica nel soggetto (adulto) con diabete mellito tipo 1 della copertura vaccinale anti-meningococcica.
- La sistematica valutazione, da parte del Diabetologo, in sede di anamnesi, e segnalazione in cartella, dello stato vaccinale del paziente diabetico in merito alle seguenti vaccinazioni:
  - antinfluenzale;
  - anti-pneumococcica;
  - anti-difterite-tetano-pertosse (dTp);
  - anti-Herpes Zoster;
  - anti-meningococcica (diabete mellito tipo 1).
- Il sistematico *counseling* vaccinale ed inserimento, da parte del Diabetologo, nella documentazione fornita al paziente, al termine della visita diabetologica o alla dimissione ospedaliera (e segnalazione in cartella clinica), se il paziente risulta idoneo, della raccomandazione ad eseguire le seguenti vaccinazioni presso il Medico



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** SID, AMD, SItI, FIMMG, SIMG (2018) Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto. JAMD Vol. 21-3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2018

**Accepted** October, 2018

**Published** October, 2018

**Copyright** © 2018 SID et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

\* Circolare Ministero della Salute. 9 marzo 2017. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale.

di Medicina Generale o il Servizio vaccinale di riferimento:

- anti-influenzale;
- anti-pneumococcica;
- anti-dTp;
- anti-Herpes Zoster;
- anti-meningococcica (diabete mellito di tipo 1).

➤ La partecipazione periodica del Diabetologo a momenti/incontri formativi, organizzati dalle Società Scientifiche, inerenti la tematica delle vaccinazioni nel paziente diabetico adulto, al fine di incrementare consapevolezza e conoscenza del Diabetologo in tale ambito.

## XXIV Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia Coccaglio (BS) 26-27 ottobre 2018

### SFIDA ALLA CRONICITÀ Ricerca, innovazione, appropriatezza in Diabetologia

#### COMUNICAZIONI ORALI

##### L'asse eATP/P2X7R facilita l'insorgenza del Diabete di tipo 1

E. Assi<sup>1</sup>, F. D'Addio<sup>1</sup>, C. Loretelli<sup>1</sup>, M. Ben Nasr<sup>1</sup>, V. Uselli<sup>1</sup>, A. Maestroni<sup>1</sup>, F. Rocchio<sup>1</sup>, A. Malvandi<sup>1</sup>, A. Dassano<sup>1</sup>, A. Abdelsalam<sup>1</sup>, E. Ippolito<sup>1</sup>, T. Letizia<sup>1</sup>, C. Rossi<sup>2</sup>, A. Solini<sup>2</sup>, D. Corradi<sup>3</sup>, E. Gianì<sup>4</sup>, C. Mameli<sup>4</sup>, F. Bertuzzi<sup>5</sup>, F. Folli<sup>6</sup>, F. Di Virgilio<sup>7</sup>, G.V. Zuccotti<sup>8</sup>, P. Fiorina<sup>8</sup>

<sup>1</sup> International Center for T1D, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, University of Milan. <sup>2</sup> Surgical, Medical and Critical Area Pathology, University of Pisa. <sup>3</sup> Pathology and Laboratory Medicine, University of Parma. <sup>4</sup> Pediatrics, Children's Hospital Buzzi, Milan. <sup>5</sup> Diabetology, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan. <sup>6</sup> ASST Santi Paolo e Carlo-University of Milan, Milan. <sup>7</sup> Morphology, Surgery and Experimental Medicine, University of Ferrara. <sup>8</sup> Endocrinology, Ospedale Fatebenefratelli, Milan.

**Introduzione e Razionale** L'ATP extracellulare (eATP) si lega al recettore purinergico P2X7R espresso su vari tipi cellulari. La nostra ipotesi è che ATP rilasciato dalle beta cellule pancreatiche, in seguito a insulti di diversa natura, attivi P2X7R espresso sui linfociti e possa rappresentare il primum movens nell'insorgenza di diabete di tipo 1 (T1D).

**Metodi e Risultati** Analizzando le coorti di pazienti del Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKind, n=1705) e dell'Exome Sequencing Project (n=4300), abbiamo identificato due SNPs di P2X7R che si associano alla perdita di funzione del recettore con un effetto protettivo nello sviluppo del T1D. All'analisi citofluorimetrica, le cellule effettrici T CD8+ di pazienti con T1D di recente insorgenza, esprimono alti livelli di P2X7R rispetto a quanto osservato in soggetti non diabetici. In vitro, l'eATP misurato tramite bioluminescenza/fluorescenza, è rilasciato ad alti livelli sia dalle isole pancreatiche umane che da quelle murine in condizioni di alto glucosio (20 mM) e/o di infiammazione (IL-1beta+IFN-gamma), e P2X7R è up-regolato sulle cellule T CD8+. L'inibizione di P2X7R con oxidized-ATP, determina un'importante riduzione della risposta autoimmune mediata dalle cellule T CD8+ in vitro (Elispot) e ritarda l'insorgenza del diabete nei topi NOD in vivo. La proteina ricombinante sP2X7R da noi creata abolisce la risposta autoimmune delle cellule T CD8+ in vitro modificando il loro profilo metabolico (Seahorse metabolic profiling).

**Conclusione** In conclusione, l'attivazione del pathway eATP/P2X7R facilita l'insorgenza del T1D aumentando il pool di cellule T CD8+ autoreattive e quindi può rappresentare un nuovo target terapeutico nel trattamento del T1D.

© JAMD 2018. These are open access conference proceedings by AMD-SID Lombardia, edited by AMD, published by Idelson Gnocchi and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

##### Metabolismo energetico nei soggetti obesi metabolicamente sani

G. Manzoni<sup>1</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, M.G. Radaelli<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, P. Parmeggiani<sup>1</sup>, M. Villa<sup>2</sup>, E. Muraca<sup>3</sup>, S. Ciardullo<sup>4</sup>, M. Pizzi<sup>3</sup>, G. Castoldi<sup>4</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, P. Pizzi<sup>3</sup>, G. Perseghin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Riabilitazione. <sup>2</sup> Psicologia Clinica. <sup>3</sup> Centro per lo Studio, la Ricerca e la Terapia dell'Obesità, Policlinico di Monza. <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca.

**Introduzione** Le caratteristiche metaboliche dei soggetti obesi metabolicamente sani (MHO) sono ancora largamente sconosciute.

**Scopo** Stabilire se soggetti MHO presentino un diverso pattern di adattamento del metabolismo energetico al sovrappeso rispetto a soggetti obesi con le tipiche complicanze metaboliche dell'insulino-resistenza (MUHO)

**Materiali e Metodi** Analisi retrospettiva di 302 pazienti non diabetici afferenti al nostro centro di chirurgia bariatrica dal Gennaio 2015 a Dicembre 2017 aventi BMI >40 kg/m<sup>2</sup> oppure BMI >35 kg/m<sup>2</sup> con almeno una complicanza dell'obesità (ipertensione arteriosa, sindrome apnee notturne, reflusso gastroesofageo, artropatia da carico). I pazienti sono stati classificati come MHO (n=75) se HOMA-IR < 2.5 o come MUHO con HOMA-IR ≥ 2.5. In tali pazienti abbiamo determinato il metabolismo energetico a riposo (REE) mediante calorimetria indiretta e la composizione corporea mediante bioimpedenziometria (BIA).

**Risultati** I pazienti MHO sono risultati più giovani e con massa corporea inferiore ma paragonabili per composizione corporea (massa libera da grasso) I livelli di glicemia, HbA1c, trigliceridi, AST, ALT, GGT, acido urico e leucociti erano inferiori rispetto ai pazienti MUHO. Il quoziente respiratorio (RQ) dei pazienti MHO era più alto rispetto ai MUHO (0.90±0.14 vs. 0.86±0.12; p<0.01) ed il dispendio energetico era ridotto sia quando espresso come rapporto tra la REE misurata rispetto alla predetta secondo equazione di Harris-Benedict (89±10 vs. 93±12%; p<0.01), sia come REE assoluta (29.3±3.4 vs. 30.3±3.7 Kcal/kg FFM/die; p<0.05). Tale differenza era più pronunciata nei pazienti con BMI>40 kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusioni** Gli individui MHO presentano una REE contratta rispetto ai pazienti MUHO e utilizzano prevalentemente carboidrati rispetto ai lipidi, supportando l'ipotesi secondo la quale si adattino alle condizioni di eccesso calorico prediligendo la sua ri-esterificazione piuttosto che un utilizzo ossidativo.

##### Studio di fattibilità della stimolazione magnetica transcranica ed approccio nutrizionale nel controllo del peso nei pazienti affetti da obesità e diabete

S. Taini<sup>1</sup>, A. Ferrulli<sup>2</sup>, S. Massarini<sup>2</sup>, L. Luzi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano. <sup>2</sup> Area di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI). <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano.

La Stimolazione Magnetica Transcranica profonda (dTMS) è una tecnica di neuro-stimolazione in grado di determinare variazioni durature dell'ecce-



tabilità corticale e promuovere il rilascio di dopamina a livello del "sistema della ricompensa". Evidenze preliminari hanno mostrato l'efficacia della dTMS nel promuovere il calo ponderale in soggetti obesi. In considerazione dell'associazione tra obesità e diabete, è stato ipotizzato un ruolo della dTMS nel migliorare i parametri metabolici.

In questo studio, è stato valutato l'effetto della dTMS su peso, insulino-resistenza e compenso glicemico in una popolazione di soggetti con Alterata Glicemia a Digiuno (IFG) o Diabete mellito tipo 2 (DM2).

Di 39 soggetti obesi, 13 soggetti affetti da obesità e IFG/DM2 (3 M, 10 F; età: 53.4±1.5, peso: 102.3±6.3, BMI: 37.2±1.3) sono stati arruolati in 3 gruppi destinati a ricevere 15 sessioni di dTMS (3 a settimana per 5 settimane) ad alta frequenza (18 Hz), bassa frequenza (1 Hz) o Sham. Il trattamento stimolava l'insula e la corteccia pre-frontale, bilateralmente. Peso e parametri metabolici sono stati valutati dopo 5 settimane di trattamento, e dopo 1 e 6 mesi di follow-up.

Dopo 5 settimane, nel sottogruppo IFG/DM2 del gruppo 18 Hz è stata osservata una riduzione significativa del peso equiparabile a quella del sottogruppo NO-IFG/DM2 (-4.2±0.6% vs -4.1±0.8%, p=0.916; vs basale, p<0.01), persistente fino a 6 mesi (-6.1±1.8% vs basale, p<0.05). Nel sottogruppo IFG/DM2, dopo 5 settimane, è stata osservata una riduzione dei livelli di insulina (-38.1±12.0% vs basale, p=0.073; vs NO-IFG/DM2, p=0.05), dell'HOMA-IR (-39.9±12.6% vs basale, p=0.073; vs NO-IFG/DM2, p=0.05) e dell'emoglobina glicata (-8.1±2.3% vs baseline; vs NO-IFG/DM2 p=0.63).

La dTMS ha favorito il calo ponderale anche nei soggetti affetti da IFG/DM2, e ha migliorato l'insulino-resistenza, costituendo un trattamento in grado di trattare simultaneamente l'obesità ed il diabete.

### Diabete gestazionale in dieta o insulina: trattamenti differenti, uguali outcomes?

A.R. Dodesini<sup>1</sup>, E. Ciriello<sup>2</sup>, A. Corsi<sup>1</sup>, L. Patanè<sup>2</sup>, L. Frigerio<sup>2</sup>, R. Trevisan<sup>1</sup> U.O.C. <sup>1</sup> Malattie endocrine - Diabetologia. <sup>2</sup> Ginecologia e Ostetricia ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo.

Studio osservazionale retrospettivo con lo scopo di confrontare gli esiti materno-fetali di donne con diabete gestazionale (GDM) in dieta (GDMd) o in terapia insulinica (GDMi).

Sono state valutate le cartelle di 645 donne (età media 34±5 anni, BMI 26.1±6 kg/m<sup>2</sup>) con GDM afferenti all'ambulatorio congiunto Diabetologia-Ostetricia dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo dal 2012 al 2016. Il 27% delle donne era in sovrappeso, il 23% obese. Nel 21% dei casi è stato necessario iniziare terapia insulinica.

Le donne con GDMi (prevalentemente non caucasiche, p<0.001) avevano un BMI pregravidico (28.6±6.7 vs 25.5±5.7 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001), una storia di GDM precedente (p<0.01) e un numero di tagli cesarei (TC) progressivi maggiore rispetto alle donne con GDMd. All'OGTT la glicemia a digiuno ≥92 mg/dl era più frequente nelle donne con GDMi (54% vs 40%, p<0.002).

Le donne con GDMi sono state maggiormente indotte (80% vs 53%, p<0.001) e hanno partorito ad un'epoca gestazionale più precoce (37<sup>±6</sup> vs 38<sup>±5</sup> sg, p<0.001), hanno avuto un'aumentata incidenza di TC in travaglio (18.5% vs 10%, p<0.001) e di neonati con peso >4000 g (6% vs 3%, ns). All'analisi multivariata il rischio di TC in travaglio è risultato raddoppiato nelle donne con GDMi (OR=1.97, 95% CI 1.01-3.86), più che doppio nelle pazienti indotte (OR=2.68, 95% CI 1.33-5.41) ma ridotto nelle pazienti in partoanalgesia (OR=0.44, 95% CI 0.22-0.86). Il rischio di parto prematuro (<37 sg) nelle donne GDMi è risultato quasi triplicato (OR=2.87, 95% CI 1.37-5.99). Gli esiti neonatali peripartum non sono risultati differenti nei 2 gruppi analizzati.

Le donne con glicemia a digiuno patologica (≥92 mg/dl) all'OGTT hanno maggior probabilità di iniziare insulina rispetto alle pazienti con OGTT positivo ma basale normale. Per le donne in trattamento con insulina risulta di molto aumentato il rischio di parto prematuro e TC in travaglio, mentre gli outcomes fetoneonatali non differiscono da quelli delle donne in dieta.

### Valutazione funzionale ed anatomica della retina in pazienti con diabete di tipo 1 senza retinopatia diabetica: studio caso-controllo.

M. Casaluci<sup>1</sup>, R. Sacconi<sup>1</sup>, F. Lamanna<sup>1</sup>, L. Capone<sup>1</sup>, G. Zerbini<sup>2</sup>, G. Querques<sup>1</sup>, F. Bandello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ospedale San Raffaele, Milano, Dipartimento di Oculistica. <sup>2</sup> Ospedale San Raffaele, Milano, Istituto di Ricerca sul Diabete.

**Introduzione** La patogenesi della retinopatia diabetica non è ancora ben conosciuta: recenti studi hanno suggerito che il danno neurodegenerativo possa precedere le alterazioni microvascolari nei pazienti post pediatrici senza retinopatia diabetica (RD).

**Scopo** valutazione funzionale ed anatomica della retina in pazienti post-pediatrici affetti da diabete mellito di tipo 1 senza segni di retinopatia diabetica.

**Materiali e Metodi** 34 occhi di 34 pazienti con diabete mellito di tipo 1 senza segni di RD sono stati analizzati e confrontati con quelli di 27 controlli sani (abbinati per età e sesso). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a analisi della funzionalità vascolare tramite dynamic vessel analyzer (DVA), analisi morfologica tramite tomografia ottica a luce coerente (OCT), OCT angiografico (OCT-A), e valutazione della sensibilità retinica attraverso microperimetria.

**Risultati** Gli occhi dei diabetici hanno rivelato una densità vascolare significativamente ridotta del plesso capillare profondo rispetto agli occhi dei controlli (p=0.045), mentre non è stata trovata nessuna differenza significativa della densità vascolare del plesso capillare superficiale e della coriocapillare. Nessuna differenza significativa è stata trovata a livello della zona avascolare foveale. Non sono state trovate differenze nell'analisi dello spessore dello strato delle fibre nervose maculare e peripapillare, mentre i diabetici hanno rivelato un significativo aumento dello spessore dello strato delle cellule ganglionari nei quadranti superiore, inferiore e temporale del sottocampo di 6 mm di diametro rispetto ai controlli.

Attraverso l'uso del DVA, gli occhi dei diabetici hanno rivelato una risposta vascolare alla stimolazione luminosa flicker ridotta in modo significativo rispetto agli occhi dei controlli (p=0.001 per la dilatazione arteriosa, p=0.004 per la dilatazione venosa). Nessuna differenza nella sensibilità retinica è stata evidenziata attraverso l'uso della microperimetria.

**Conclusioni** I nostri risultati dimostrano l'abilità dell'OCT-A di individuare alterazioni vascolari precoci in pazienti con diabete di tipo 1 senza segni di retinopatia diabetica e senza nessuna significativa compromissione della retina interna identificata tramite l'OCT.

Inoltre, l'integrazione di nuovi strumenti diagnostici come DVA e microperimetria ha contribuito a suggerire che modificazioni microvascolari possano precedere il danno derivante dalla neuroretinopatia diabetica.

### Monitoraggio glicemico a riposo e durante diverse sessioni di esercizio: analisi della concordanza tra determinazioni capillari e del glucosio interstiziale.

A. Girelli<sup>1</sup>, S. Bonfadini<sup>1</sup>, E. Cimino<sup>1</sup>, E. Ricagno<sup>2</sup>, O.E. Ferraro<sup>3</sup>, V. Natalucci<sup>4</sup>, M. Vandoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O di Diabetologia ASST Spedali Civili, Brescia. <sup>2</sup> Laboratory of Adapted Motor Activity (LAMA), Department of Public Health, Experimental Medicine & Forensic Science, University of Pavia. <sup>3</sup> Unit of Biostatistics and Clinical Epidemiology, Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia. <sup>4</sup> Department of Biomolecular Science (DISB), Carlo Bo University of Urbino.

**Introduzione** L'accuratezza è un elemento fondamentale per un utilizzo efficace e sicuro del CGM. Segnalazioni della Letteratura suggeriscono che durante l'attività fisica ci possa essere un aumento della discordanza con i valori capillari.

**Scopo del lavoro** Valutare la differenza tra valori del glucosio interstiziale e della glicemia capillare rilevati in condizioni di riposo e durante lo svolgimento di esercizio di diversa tipologia ed intensità.

**Materiali e Metodi** 20 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 hanno partecipato ad un corso residenziale per la formazione alla gestione dell'esercizio e della terapia insulinica intensiva. Tutti i pazienti utilizzavano sia un sistema per il monitoraggio in continuo sia un glucometro e durante le sessioni di attività un cardiofrequenzimetro. Le attività sono state di diverse intensità (bassa, da moderata a vigorosa, a soglia) e di durata variabile da 20' fino a 6 ore. Le frequenze cardiache, i valori della glicemia capillare e del monitoraggio venivano raccolte da operatori prima, durante e dopo le sedute. Le variabili qualitative vengono riportate come percentuali e le variabili quantitative come media e deviazione standard. La concordanza tra le due misurazioni è stata testata utilizzando un metodo non parametrico (test di Kendall).

**Risultati** Tutti i soggetti (12 /18M/F, età 46.4±13.5 anni) hanno completato le sessioni previste. In ogni sessione le misurazioni della glicemia capillari sono risultate significativamente diverse dai valori rilevati dal sensore ( $p<0.05$ ). I valori di entrambe le metodiche e le loro variazioni erano sempre coerenti con la tipologia e l'intensità dell'attività scelta.

**Conclusioni** La valutazione dei dati complessivi raccolti durante un'esperienza sul campo evidenzia una discordanza tra dati del monitoraggio e i valori della glicemia capillare. La rilevanza clinica di questa discordanza potrà essere stimata attraverso un'analisi del risultato differenziata per le diverse variabili coinvolte.

## POSTER

### Topic

#### DMT1: RICERCA DI BASE E CLINICA

##### Esiti della terapia con Ranibizumab intravitale per l'edema maculare diabetico nella realtà clinica di un centro terziario italiano

A. Arrigo, F. Romano, R. Sacchi, E. Aragona, F. Bandello, M. Battaglia Parodi  
Dipartimento di Oculistica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

**Introduzione** L'edema maculare diabetico (DME) deriva da alterazioni microvascolari retiniche che causano la fuoriuscita di costituenti plasmatici, con progressiva perdita della vista. Il trattamento si basa sulle iniezioni intravitreali di corticosteroidi o di farmaci anti-VEGF e laser al polo posteriore.

**Scopo** Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la migliore acuità visiva corretta (BCVA) e lo spessore della retina centrale (CRT), con un anno di follow-up, nei pazienti trattati con Ranibizumab.

**Materiali e Metodi** Sono stati analizzati retrospettivamente 685 pazienti con diagnosi di DME, sottoposti a trattamento intravitale con Ranibizumab nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2016. Lo schema di trattamento era PRN, con una loading phase di tre iniezioni di Ranibizumab 0.5mg, successivi controlli mensili ed ulteriori iniezioni o trattamenti laser a discrezione del curante. Ciascun paziente è stato sottoposto a visita oculistica completa, misurazione della BCVA secondo tabella ETDRS, ed OCT strutturale.

**Risultati** 167 occhi di 128 pazienti (85 uomini; età media 63.4±11.8 anni) sono stati inclusi. 122 pazienti (93.3%) erano affetti da diabete mellito di tipo 2. Il 28,3% dei pazienti è stato sottoposto ad iniezioni in entrambi gli occhi. 53 occhi (31.7%) hanno ricevuto un trattamento laser concomitante. Ad un anno, si è riscontrato un significativo miglioramento, rispetto al baseline, sia della BCVA (66.71 ± 16.59 contro 59.90±17.47 lettere) che del CRT (327.25±163.18 contro 459.84±148.27 µm) (entrambi i  $p<0.05$ ), con un numero medio di iniezioni di 5.0±1.7. I pazienti con CRT basale<350 µm e con BCVA basale>20/32 hanno necessitato di un numero inferiore di iniezioni ( $p<0.05$ ).

**Conclusioni** I nostri risultati sono paragonabili con quelli dei trial clinici in termini di miglioramento dei valori di BCVA e CRT, con però un numero

inferiore di iniezioni intravitreali somministrate nel primo anno di terapia (RESTORE~7 contro 5.0 nel nostro studio).

#### Frequenza delle scansioni e livello di emoglobina glicata in pazienti con Diabete di tipo 1 che utilizzano flash glucose monitoring in real life

A. Laurenzi<sup>1,2</sup>, A. Caretto<sup>1,2</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, A.M. Bolla<sup>1,2</sup>, A. Zanardini<sup>2</sup>, C. Molinari<sup>1,2</sup>, N. Dozio<sup>2</sup>, E. Meneghini<sup>3</sup>, E. Bosi<sup>1,2</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna a Indirizzo Endocrino-Metabolico, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano. <sup>2</sup> Diabetes Research Institute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano. <sup>3</sup> Ospedale Edoardo Bassini, Cinisello Balsamo (MI).

**Introduzione** In pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) è nota la relazione inversa tra numero di rilevazioni della glicemia capillare e livello di emoglobina glicata (HbA1c). Non è invece noto fino a quale numero di rilevazioni glicemiche si mantenga tale relazione.

**Scopo** Valutare la relazione tra numero di scansioni giornaliere della glicemia interstiziale e livello di HbA1c stimata in pazienti T1D che utilizzano il Flash Glucose Monitoring (FGM) in condizioni di real life.

**Materiali e Metodi** Dai dati d'uso del FGM di 2-4 settimane di 171 pazienti con T1D abbiamo registrato il valore di HbA1c stimata, calcolato la mediana del numero di scansioni giornaliere della glicemia interstiziale e studiato la correlazione tra queste due variabili. Abbiamo poi suddiviso i pazienti sulla base del quintile di scansioni giornaliere e confrontato i livelli di HbA1c stimata.

**Risultati** La relazione inversa tra mediana delle scansioni e livello di HbA1c stimata era significativa [Spearman rho -0.36 ( $p<0.0001$ )]. Andando dal primo al quinto quintile di scansioni giornaliere si osservava una progressiva riduzione dei livelli mediani di HbA1c stimata (test for trend,  $p<0.001$ ). I livelli di HbA1c stimata erano significativamente più bassi nel terzo quintile di scansioni (9-12 scansioni/die) [54 mmol/mol (IQR 48-60)] rispetto al primo (0-5) [68 mmol/mol (62-78)] e secondo quintile (6-8) [60 mmol/mol (53-66)] ( $p<0.01$ ), rimanendo poi costanti nel quarto (13-19) [57 mmol/mol (50-64)] e quinto quintile (>19) [52 mmol/mol (46 to 63)] (NS).

**Conclusioni** In pazienti con T1D in real life abbiamo confermato la correlazione inversa tra numero di scansioni giornaliere della glicemia interstiziale e HbA1c stimata. Il livello di HbA1c stimata più basso si osservava per 9-12 scansioni giornaliere, senza ulteriori effetti oltre 13 scansioni giornaliere.

#### L'uso dell'algoritmo predictive low glucose management in gravidanze di donne con Diabete di tipo 1

A. Caretto<sup>1</sup>, N. Dozio<sup>2</sup>, L. Patti<sup>1</sup>, M.T. Castiglioni<sup>3</sup>, S. Rosa<sup>3</sup>, C. Cellai<sup>1</sup>, E. Bosi<sup>1,2</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>, A. Laurenzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna a Indirizzo Endocrino-Metabolico, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano. <sup>2</sup> Diabetes Research Institute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano. <sup>3</sup> Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano.

**Introduzione** Nelle donne con diabete di tipo 1 (DMT1) in gravidanza è cruciale il mantenimento dell'euglicemia, ma un controllo glicemico stretto espone le donne ad un aumentato rischio di ipoglicemia. L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) e il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) possono migliorare gli esiti della gravidanza nelle donne con DMT1.

**Scopo** Studiare l'efficacia dell'algoritmo predittivo di gestione dei bassi valori glicemici (Predictive Low Glucose Management, PLGM) sulla prevenzione delle ipoglicemie nelle pazienti con DMT1 in gravidanza.

**Materiali e Metodi** Analisi retrospettiva dei dati di 7 donne gravide che hanno utilizzato il sistema MiniMed 640G e il software Carelink, seguite presso l'ambulatorio Diabete e Gravidanza dell'ospedale San Raffaele nel periodo tra marzo 2017-marzo 2018.

**Risultati** L'utilizzo del CGM è passato dal 69% del tempo nel I trimestre al 90% nel III. Durante la gravidanza è stata registrata una frequenza mediana di 3,3 (2,5-4,4) attivazioni al giorno di PLGM per paziente. La percentuale di attivazioni PLGM che ha evitato glicemie <70 mg/dL a qualsiasi ora del giorno è stata del 71%, l'efficacia era maggiore quando la sospensione non era preceduta da un bolo nelle due ore precedenti (74% vs 68%, p<0,001). Il PLGM ha limitato il tempo mediano trascorso con glicemie <70 mg/dL al 3,9% (1.2-4.6) e con glicemie <55 mg/dL allo 0,7% (0.2-1.1). L'algoritmo ha evitato glicemie <55 mg/dL maggiormente nella fascia oraria notturna rispetto alla diurna (95% vs 92%, p=0.004). Il valore minimo mediano raggiunto dopo sospensione PLGM è stato 77,25 mg/dL e il valore mediano massimo raggiunto dopo riattivazione della basale è stato 126 mg/dL.

**Conclusioni** Il sistema PLGM sembra essere efficace nel prevenire l'ipoglicemia e potrebbe essere uno strumento utile per migliorare in modo sicuro la terapia delle donne in gravidanza con diabete di tipo 1, in particolare quando l'ipoglicemia risulta da un eccesso di insulina basale.

**Relazione tra tempo in range, emoglobina glicata e altri indici di variabilità glicemica nel Diabete mellito tipo 1.**

A. Corsi, C. Scaranna, R. Bellante, A.R. Dodesini, G. Lepore, R. Trevisan  
U.O.C. Malattie Endocrine – Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

**Introduzione** La misurazione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) è il metodo tradizionale per la valutazione del compenso glicemico. Tale parametro non riflette le escursioni glicemiche intra- e inter-giornaliere. Il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) supera molti dei limiti della misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> e dell'autocontrollo domiciliare della glicemia.

**Scopo** Abbiamo valutato le relazioni tra misura dell'HbA<sub>1c</sub> ed alcuni parametri ricavati dallo scarico dati di un sistema Flash Glucose Monitoring.

**Materiali e Metodi** Sono stati studiati 60 soggetti con diabete mellito tipo 1 (età 51,2±13,5 anni, genere: 26 M, 34 F, durata diabete 23,3±11,6 anni, tipo di trattamento: 43 MDI, 17 CSII). Sono state valutate le relazioni fra l'emoglobina glicata ed i seguenti parametri ottenuti dallo scarico dei dati glicemici degli ultimi due mesi da un sistema FGM (Freestyle Libre, Abbott): media, mediana, deviazione standard (DS), tempo in range, tempo al di sopra del range, tempo al di sotto del range, area sopra la curva, area sotto la curva.

**Risultati** Vedi tabella.

**Conclusioni** Sono risultate significative correlazioni tra tutti i parametri di esposizione glicemica (media, mediana, HbA<sub>1c</sub>) tra di loro e con l'area sopra la curva e il tempo sopra il range. Altre significative correlazioni sono state riscontrate tra il dato del tempo in range, che è inversamente correlato con tempo sopra il range e tra il tempo sotto il range, che è inversamente correlato con la media.

**Analisi dei parametri morfofunzionali retinici in pazienti con diabete di tipo 1 senza retinopatia diabetica dopo oltre 30 anni di malattia**

F. Lamanna<sup>1</sup>, R. Sacconi<sup>1</sup>, G. Zerbini<sup>2</sup>, M. Cascavilla<sup>1</sup>, L. Leocani<sup>3</sup>, G. Querques<sup>1</sup>, F. Bandello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ospedale San Raffaele, Milano, Dipartimento di Oculistica. <sup>2</sup> Ospedale San Raffaele, Milano, Istituto di Ricerca sul Diabete. <sup>3</sup> Ospedale San Raffaele, Milano, Dipartimento di Neurofisiologia.

**Introduzione** recenti studi clinici hanno mostrato che il diabete provoca precoci alterazioni morfologiche a livello retinico prima dell'esordio di una franca retinopatia diabetica in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

**Scopo** analisi morfofunzionale retinica di un selezionato gruppo di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 senza segni di retinopatia diabetica (RD) e complicanze micro/macrovascolari sistemiche dopo oltre 30 anni di malattia.

**Materiali e Metodi** 12 occhi di 12 pazienti con diabete mellito di tipo 1 senza segni di RD sono stati analizzati e confrontati con quelli di 12 controlli sani (abbinati per età e sesso). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a analisi della funzionalità vascolare tramite dynamic vessel analyzer (DVA), tomografia ottica a luce coerente (OCT), OCT angiografico (OCT-A) e valutazione della sensibilità retinica attraverso microperimetria.

**Risultati** attraverso l'uso del DVA, gli occhi dei diabetici hanno rivelato una risposta vascolare alla stimolazione luminosa flicker ridotta in modo significativo rispetto agli occhi dei controlli (p=0.023 per la dilatazione arteriosa, p=0.005 per la dilatazione venosa). Nessuna differenza significativa tra diabetici e controlli è stata trovata analizzando i parametri morfologici all'OCT strutturale (spessore maculare centrale, spessore coroideale subfoveale, spessore strato delle cellule ganglionari e strato delle fibre nervose a 1,3 e 6 mm dalla fovea, e

INDICI DI CORRELAZIONE								
	MEDIA	MEDIANA	DS	TEMPO SOPRA RANGE	TEMPO IN RANGE	TEMPO SOTTO RANGE	AREA SOPRA LA CURVA	AREA SOTTO LA CURVA
MEDIANA	0,97							
DS	0,65	0,50						
TEMPO SOPRA RANGE	0,87W	0,82	0,66					
TEMPO IN RANGE	-0,55	-0,49	-0,60	-0,79				
TEMPO SOTTO RANGE	-0,70	-0,69	-0,31	-0,58	-0,05			
AREA SOPRA LA CURVA	0,93	0,86	0,80	0,83	-0,68	-0,45		
AREA SOTTO LA CURVA	-0,66	-0,65	-0,32	-0,55	-0,05	0,99	-0,42	
HBA1C	0,77	0,71	0,57	0,70	-0,53	-0,42	0,74	-0,39

spessore dello strato delle fibre nervose parapapillari). Inoltre, non si sono apprezzate differenze statisticamente significative all'analisi quantitativa della dimensione della zona foveale avascolare e della densità vascolare sia nel plesso vascolare superficiale sia nel plesso vascolare profondo. Nessuna differenza nella sensibilità retinica è stata evidenziata attraverso l'uso della microperimetria.

**Conclusioni** I nostri risultati mostrano che, in pazienti con diabete di tipo 1 da oltre 30 anni senza segni di RD, non sono presenti alterazioni morfologiche a livello retinico sia nello spessore degli strati retinici, sia nella densità vascolare. Tuttavia, è presente una ridotta risposta di dilatazione vascolare allo stimolo luminoso.

### PGE-2 espande le cellule staminali ematopoietiche regolatorie nel T1D

C. Loretelli<sup>1</sup>, F. D'Addio<sup>1</sup>, M. Ben Nasr<sup>1</sup>, A. Maestroni<sup>1</sup>, A.M. Malvandi<sup>1</sup>, V. Usueli<sup>1</sup>, E. Assi<sup>1</sup>, F. Rocchio<sup>1</sup>, T. Letizia<sup>1</sup>, A. Abdelsalam<sup>1</sup>, E. Ippolito<sup>1</sup>, C. Mameli<sup>2</sup>, E. Giani<sup>2</sup>, M. Macedoni<sup>2</sup>, A. Dassano<sup>2</sup>, M. Paroni<sup>3</sup>, G. Cannalire<sup>4</sup>, G. Biasucci<sup>4</sup>, M. Sala<sup>5</sup>, A. Biffi<sup>6</sup>, G.V. Zuccotti<sup>1,2</sup>, P. Fiorina<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>International Center for T1D, Pediatric Clinical Research Center Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi, Department of Biomedical and Clinical Science L. Sacco, University of Milan, Italy. <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Diabetes Service Studies, University of Milan, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milan, Italy. <sup>3</sup>Department of Bioscience-University of Milan. <sup>4</sup>Ospedale Guglielmo da Saliceto, Department of Pediatrics and Neonatology, Piacenza, Italy. <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Tradate Hospital, Piazza A. Zanaboni 1, Tradate (Varese), Italy. <sup>6</sup>Gene Therapy Program, Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, US and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. <sup>7</sup>Division of Endocrinology, ASST Sacco Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy.

**Introduzione e razionale** Le cellule staminali ematopoietiche e progenitrici (HSPCs) sono cellule staminali multipotenti. Le HSPCs sono utilizzate come terapia in pazienti con neoplasie ematologiche e attualmente anche per altre condizioni patologiche. Le HSPCs hanno proprietà immunoregolatrici; questa scoperta ha portato a un loro utilizzo come approccio terapeutico per malattie autoimmuni. In effetti, l'utilizzo delle HSPCs nel trattamento del diabete di tipo 1 (T1D) ha mostrato risultati preliminari promettenti. Le HSPCs rimangono l'unica terapia che ha raggiunto un tasso di remissione soddisfacente (> 50%) in soggetti con T1D all'esordio.

**Metodi e Risultati** La somministrazione di HSPCs autologhe associate ad un regime immunosoppressivo non mieloablativo in individui con T1D ha portato ad una normalizzazione dei valori di glicemia. I nostri dati mostrano da un lato che l'uso di HSPCs autologhe è in grado di migliorare la produzione di peptide C in individui con T1D e, dall'altro, che una modulazione *ex-vivo* delle HSPCs con PGE-2 aumenta le loro proprietà immunoregolatrici, incrementando l'espressione di PD-L1. Sorprendentemente, PGE-2 induce un up-regolazione anche di CXCR4; questo favorisce il trasferimento delle HSPCs verso le zone pancreatiche infiammate. Inoltre, in saggi autoimmuni murini e umani *in vitro*, le HSPCs modulate con PGE-2 annullano la risposta delle cellule T autoreattive.

**Conclusione** L'uso di HSPCs modulate con PGE-2 può rappresentare un nuovo trattamento per il diabete autoimmune.

### Monitoraggio dell'efficacia e sicurezza del flash glucose monitoring system.

E. Cimino<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>1</sup>, V. Ardone<sup>1</sup>, S. Bonfadini<sup>1</sup>, A. Cimino<sup>1</sup>, A. Girelli<sup>1</sup>, M. Saullo<sup>1</sup>, L. Rocca<sup>1</sup>, E. Zarra<sup>1</sup>, E. Piccini<sup>1</sup>, V. Turra<sup>1</sup>, S. Vacchi<sup>1</sup>, T. Marinoni<sup>2</sup>, U. Valentini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Generale ad Indirizzo Metabolico Diabetologico. <sup>2</sup>Servizio Unificato Protesica e Integrativa; ASST Spedali Civili Brescia.

**Introduzione** Il sistema di monitoraggio on demand Flash Glucose Monitoring (FGM) Libre è diventato di ampio utilizzo tra i pazienti in

terapia insulinica intensiva. La Regione Lombardia con il decreto 7517 del 23/06/2017 ne ha definito le condizioni di rimborsabilità indicando la necessità di attuare percorsi educativi e di programmazione di controlli per la verifica dell'impatto sugli obiettivi metabolici. Dal settembre 2017 abbiamo perciò strutturato percorsi educativi ad hoc e un sistema di rilevamento dati clinici e di soddisfazione dei pazienti. Il monitoraggio degli outcomes glicemici e delle complicanze acute permette una prima valutazione in "real world" dell'efficacia e sicurezza del FGM.

**Scopo** Valutare l'andamento dell'HbA1c nella nostra casistica di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e tipo 2 in terapia insulinica intensiva che hanno utilizzato in continuo il FGM e hanno completato il percorso educativo nel periodo 01/01/2018 - 30/06/2018.

**Materiali e metodi** L'analisi retrospettiva è stata condotta estraendo i dati dalla cartella clinica informatizzata in uso e utilizzando per l'analisi SPSS.

**Risultati** Al 30/06/2018 155 pazienti avevano completato i 6 mesi di utilizzo continuativo del sistema FGM e partecipato al corso educativo. Di questi 140 erano affetti da DM tipo 1 (90%), maschi (51.6%) con età media di 43,8±14.7 anni, in terapia multiinettiva (78%). La durata media di patologia era di 19,6±12,9 anni con una HbA1c (ultimo valore precedente all'inizio del FGM) di 7.9±1.34. Al controllo semestrale si osservava una riduzione statisticamente significativa dei valori di HbA1c (7.5±1.13 p<0,01). Nessuno dei pazienti ha presentato nel periodo di osservazione episodi ipoglicemici gravi o chetoacidosi.

**Conclusioni** L'ampia diffusione delle tecnologie necessita di un monitoraggio degli esiti clinici. Nella nostra casistica l'utilizzo del FGM sembra determinare un miglioramento clinico con riduzione della glicata già in un primo periodo di osservazione. Il continuo aggiornamento dei dati real world e la valutazione della soddisfazione del paziente saranno elementi fondamentali per valutare efficacia e sostenibilità nel tempo del FGM.

## Topic

### DMT2 E OBESITÀ

#### Insulina degludec e liraglutide in associazione fissa: un caso clinico alla luce della scheda tecnica del farmaco

C. Malagola, E. Duratorre, V. Gessi, C. Donato, C. Dedionigi, F. Dentali  
ASST Setaelaghi Varese, SC Medicina Interna Ospedale di Luino.

**Introduzione** La scheda tecnica ed il piano terapeutico AIFA del nuovo farmaco IDEGLIRA permettono una più ampia possibilità di prescrizione farmacologica per il diabete, superando i limiti imposti dal piano terapeutico delle incretine. Di fatto vengono autorizzati mix di più molecole, senza la rigida limitazione ad un massimo di 3 molecole, il valore di Hb glicata non è più una discriminante, viene autorizzata l'associazione di insulina, incretina e pioglitazone, precedentemente non prevista con il piano terapeutico delle incretine.

**Scopo** Valutare l'efficacia e la sicurezza di una terapia farmacologica centrata più sulla persona che sulle regole burocratiche.

**Materiali e Metodi** Viene presentato il caso clinico di una paziente obesa e con DM tipo 2 scompensato. La paziente non ha tollerato alcuni farmaci e, in virtù del valore di glicata > 8,5%, ha dovuto sottoporsi alla terapia basal/bolus, unica prescrivibile. La commercializzazione di IDEGLIRA ed il superamento dei limiti prescrittivi ha permesso di trattare la paziente con dosi massime di Degludec e Liraglutide (50 UI di Degludec + 3 mg di Liraglutide).

**Risultati** La paziente, nel periodo di osservazione, ha perso 4 Kg di peso ed Hb glicata si è ridotta di 0,7 punti percentuali.

**Conclusioni** La scheda tecnica del nuovo farmaco di associazione Degludec/Liraglutide apre orizzonti inediti nella terapia del Diabete di tipo 2, in quanto viene riconosciuta la validità (ed in alcuni casi la necessità) di terapia multifarmacologica del Diabete, in linea con le più nuove conoscenze teoriche che considerano il Diabete come risultante di più fenomeni patologici (il ben noto ottetto di DeFron-

zo), ai quali è quasi impossibile rispondere con l'utilizzo di un solo farmaco che agisce solo su uno degli aspetti della patologia. D'altro lato i recenti trial cardiovascolari ci hanno insegnato come nel Diabete è importante non solo il dato numerico di Hb glicata (lo studio UKPDS ci aveva detto che ridurre la glicata non è garanzia statisticamente significativa di contestuale riduzione di rischio CV), ma acquista importanza la protezione CV, intesa come riduzione di IMA, Stroke, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, protezione renale, riduzione del peso corporeo e della PA (PA e danno renale sono due componenti fondamentali della sindrome cardiorenale). Lo studio LEADER sull'utilizzo di Liraglutide ci ha mostrato tutto questo, con significatività statistica raggiunta a prescindere dal valore di Hb glicata.

La nostra paziente, con la terapia che sta seguendo, sta perdendo peso, ha migliorato il compenso glicemico, ha valori di PA più bassi: tutto lascia supporre che siamo sulla buona strada.

### Un caso di Mody

E. Mantovani

Ospedale C. Poma, Mantova, Dipartimento di Medicina, Struttura semplice di Diabetologia

**Introduzione** Per Mody (acronimo di: maturity onset diabetes of the young) si intende una forma monogenica di diabete a insorgenza in età giovanile che non necessita di terapia insulinica. Colpisce circa l'1-2 % dei diabetici. Il Mody è caratterizzato da una ridotta secrezione insulinica senza evidente insulino-resistenza, assenza di autoimmunità, e da un'eredità autosomica dominante (ciò significa che la patologia si trasmette facilmente da una generazione all'altra). È causato da una mutazione di un punto o di una sequenza di un singolo gene con conseguente lieve alterazione della secrezione di insulina. Esistono almeno 10 forme diverse di Mody, ed è importante ricercarlo, in quanto riveste un importante valore terapeutico e prognostico, oltre a risultare importante per il management della gravidanza nelle donne. Comunque le alterazioni di sei differenti geni sono responsabili della maggior parte dei casi di mody che quindi possono essere classificati in sei differenti varianti. I più frequenti sono il Mody 2 (glucochinasi), il Mody 1 (fattore epatico nucleare 4 alfa), e il Mody 3 (fattore epatico nucleare 1 alfa). Da sottolineare che il Mody 1 e il Mody 3 rispondono meglio alla terapia con sulfoniluree.

**Caso clinico** È venuto alla mia osservazione mesi fa un paz. di 54 anni (U. E.) di origini sarde, diabetico dall'età di 17, in terapia con ipoglicemizzanti orali. Familiarità francamente positiva (genitori diabetici, due fratelli diabetici). Il compenso glicometabolico era adeguato: HbA1c 4,9 m/mol. In terapia con glimepiride 2mg, e metformina 1000 mg x 2. Il C-peptide era ottimo 3,6 nmol/L. Lo studio degli Ag. HLA dava DRB1 a bassa risoluzione. Ho anche eseguito lo screening anticorpale (anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8), tutti risultati negativi. Normopeso. Assumeva anche statina e acenibitore. All'esame obiettivo nulla di rilevante. Valori pressori, profilo lipidico e funzionalità tiroidea nella norma. Il sospetto di Mody era abbastanza forte, per cui ho fatto eseguire lo studio genetico molecolare del paz. che ha confermato la mia ipotesi ed ho quindi mantenuto la terapia con ipoglicemizzanti orali. L'analisi del gene della glucochinasi (DNA estratto da sangue periferico) è stata eseguita presso il Reparto di Pediatria a indirizzo diabetologico dell'Università di Verona, diretta dal Prof. Maffei. Altre opzioni per arrivare ad una diagnosi precisa non sono state esaminate in quanto non considerate dirimenti (Urine C-peptide Creatinine ratio).

**Conclusioni** Considerata l'insorgenza del diabete in età giovanile, la negatività del pattern anticorpale, la spiccata incidenza familiare, l'analisi genetica molecolare del gene della glucochinasi GCK (MODY 2) e il

buon compenso glicometabolico mantenuto con ipoglicemizzanti orali, hanno permesso di porre diagnosi di MODY2.

### Controllo glicemico in real-life in pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con ideglira

G. Groppelli, C. Iadarola, P. De Cata, S. Ghilotti, L. de Martinis, P. De Cata, L. Chiovato.

Unità di Medicina Interna ed Endocrinologia, ICS Maugeri I.R.C.C.S., Università di Pavia, Pavia

**Introduzione** IDegLira, disponibile in Italia dall'inizio del 2018, è un'associazione di insulina degludec e liraglutide a singola somministrazione iniettiva giornaliera. Rappresenta una nuova alternativa all'introduzione dello schema basal bolus in pazienti in fallimento terapeutico in terapia combinata con insulina basale e ipoglicemizzanti orali. I risultati degli studi registrativi DUAL hanno dimostrato che il trattamento con IDegLira è efficace nel migliorare sensibilmente il controllo metabolico dei pazienti che non raggiungono adeguati target glicemici con la terapia con insulina basale.

**Scopo** Descrivere l'efficacia di IDegLira nella pratica clinica.

**Materiali e Metodi** Lo studio è stato condotto presso l'ambulatorio di Diabetologia dell'ICS Maugeri di Pavia. I dati sono stati raccolti nel periodo da gennaio 2018 a giugno 2018 durante la regolare attività ambulatoriale. Sono stati analizzati in maniera retrospettiva i dati di 44 pazienti di entrambi i sessi e di età compresa tra 42 e 84 anni a cui è stato prescritto IDeg/Lira. La maggior parte dei pazienti proveniva da una terapia con analogo basale+ipoglicemizzanti orali; in numero inferiore da basal bolus con basse dosi di analogo rapido. L'analisi statistica è stata condotta su tutti i pazienti e sulle sottopopolazioni in funzione della terapia al baseline.

**Risultati** Dei pazienti in terapia con analogo basale + ipoglicemizzanti orali, l'emoglobina glicata media al momento della prima prescrizione era 8,4%, dopo 3 mesi 7,5. In merito ai pazienti che prima della prescrizione di IdegLira erano in terapia basal bolus, si segnala che dopo 3 mesi in nessun caso si è osservato un aumento dell'emoglobina glicata.

**Conclusioni** Nella nostra pratica clinica, la terapia con IDegLira si è dimostrata efficace nel ridurre l'emoglobina glicata in pazienti che assumevano solo analogo lento e ugualmente efficace in pazienti che assumevano terapia basal bolus.

### miR-21: potenziale marcatore di danno ossidativo nei soggetti IGT e T2D

L. La Sala<sup>1</sup>, S. Mrakic-Spota<sup>2</sup>, S. Micheloni<sup>1</sup>, E. Sangalli<sup>1</sup>, A.C. Uccellatore<sup>3</sup>, S. Lupini<sup>3</sup>, C. Specchia<sup>4</sup>, G. Spinetti<sup>1</sup>, P. De Candia<sup>1</sup>, S. Genovese<sup>1</sup>, A. Ceriello<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> IRCCS MultiMedica, Milano; <sup>2</sup>Università di Milano; <sup>3</sup> CNR, Milano; <sup>4</sup> Università di Brescia; <sup>5</sup>DIBAPS e CIBERDEM, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

**Introduzione** La ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e il diabete di tipo 2 non diagnosticato (T2D) sono fattori di rischio per le complicanze cardiovascolari diabetiche. Recentemente, i microRNA stanno emergendo come potenziali marcatori di stati patologici. Nel contesto diabetico, il miR-21 è uno dei miRNA più studiati perché associato alle complicanze.

**Scopo** Lo scopo di questo lavoro è stato quello di esplorare il ruolo del miR-21 in un programma di prevenzione per il diabete su soggetti di controllo (CNT=26), prediabetici (IGT=26) e diabetici (T2D=26) non diagnosticati in precedenza. Inoltre, si è voluto valutare i suoi meccanismi in un modello cellulare di variabilità glicemica.

**Materiali e Metodi** Sulla base dei criteri ADA per 2hPG abbiamo selezionato i soggetti dello studio DIAPASON condotto all'IRCCS MultiMedica, valutando i livelli circolanti del miR-21, di HNE (un marcatore di stress ossidativo) e SOD2, principale enzima antiossidante. Inoltre, le stesse valutazioni sono state condotte sul nostro modello di variabilità glicemica (VG).

**Risultati nei soggetti** Abbiamo osservato 1) un aumento del miR-21 e di HNE, e 2) una riduzione di SOD2 in IGT e T2D. In aggiunta, il miR-21 correla con i parametri glicemici e correla inversamente con la risposta antiossidante. Le curve ROC dimostrano un'alta accuratezza diagnostica del miR-21. In-vitro, le cellule endoteliali (EC) esposte a 5 mmol/L (NG), 5-25 mmol/L (OG) e 25 mmol/L (HG) di glucosio, mostrano un aumento del miR-21 associato a livelli altissimi di ROS, misurati con la risonanza paramagnetica elettronica (EPR). L'inibizione del miR-21 ha ripristinato la disfunzione mitocondriale ( $\Delta\psi_m$ ) e la risposta antiossidante difettosa, verificatesi durante le esposizioni al glucosio, e ha ridotto anche i livelli dei ROS.

**Conclusioni** Questi dati mostrano che il miR-21 può favorire una regolazione negativa dell'omeostasi dei ROS, e ci suggeriscono che il miR-21 può rappresentare il grado di danno indotto dall'iperglicemia.

#### Definizione di obesità metabolicamente sana: criterio fisiopatologico o clinico?

E. Muraca<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, G. Castoldi<sup>1,2</sup>, S. Ciardullo<sup>1,2</sup>, M.G. Radaelli<sup>1</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, G. Perseghin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Riabilitazione. <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca.

**Introduzione** L'obesità metabolicamente sana non ha una definizione univoca che raccolga il consenso generale: anche per questo i reports relativi sono spesso controversi. Rispetto alla fisiopatologia, gli individui obesi metabolicamente sani (MHO) si caratterizzano per normale sensibilità insulinica: perciò alcuni usano marcatori come HOMA-IR. In relazione alla clinica tali soggetti, a dispetto dell'obesità, non presentano le tipiche complicanze (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia), per cui alcuni definiscono MHO i pazienti senza sindrome metabolica (SM).

**Scopo** Stabilire sensibilità e specificità del criterio SM rispetto a HOMA-IR nella definizione del paziente MHO.

**Materiali e Metodi** Analisi retrospettiva del database di pazienti afferenti al nostro centro di chirurgia bariatrica da 01/15 a 12/17. La popolazione è di 276 individui (età 43±11 anni, BMI 43±6 kg/m<sup>2</sup>) con acquisito sia HOMA-IR che i criteri diagnostici SM (NCEP ATPIII). Sono stati classificati come MHO i pazienti con HOMA-IR <2.5 e metabolicamente alterati (MUHO) con HOMA-IR ≥2.5 (definizione NHANES). I pazienti sono stati ri-classificati come MHO o MUHO secondo il criterio SM, sensibilità e specificità di tale definizione è stata stabilita rispetto a HOMA-IR.

**Risultati** I pazienti MHO secondo HOMA-IR sono 71 (20.5%), secondo il criterio SM 110 (29.9%). Nei 71 MHO secondo HOMA-IR la diagnosi, usando il criterio clinico, è discordante in 27, risultati positivi in presenza di normale sensibilità (specificità=68%; CI95%±11%). Nei 205 MUHO secondo HOMA-IR, il criterio SM è discordante in 66, risultati negativi in presenza di insulino resistenza (sensibilità=68%; CI95%±6%). I pazienti mis-classificati presentano fenotipi intermedi.

**Conclusioni** Secondo i nostri dati la definizione MHO secondo criterio fisiopatologico (HOMA-IR) o clinico (SM) risulta discordante e più frequente utilizzando il criterio della diagnosi di sindrome metabolica, che dimostra bassa sensibilità e specificità quando confrontato a HOMA-IR.

#### L'insulino resistenza è associata alla resistenza alla chirurgia bariatrica

S. Perra<sup>1</sup>, E. Muraca<sup>1</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, M.G. Radaelli<sup>1</sup>, S. Ciardullo<sup>1,2</sup>, M. Villa<sup>2</sup>, G. Castoldi<sup>1,2</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, M. Pizzi<sup>3</sup>, P. Pizzi<sup>3</sup>, G. Perseghin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Riabilitazione. <sup>2</sup> Psicologia Clinica. <sup>3</sup> Centro per lo Studio, la Ricerca e la Terapia dell'Obesità; Policlinico di Monza. <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

**Introduzione** La chirurgia bariatrica è un'opzione terapeutica efficace e durevole per individui con obesità severa e complicanze. Alcuni pazienti non ottengono riduzione ponderale o effetti metabolici attesi, suggerendo una condizione detta resistenza alla chirurgia bariatrica. Le cause non sono definite ma insulino-resistenza, iperglicemia e fitness metabolica pre-operatorie sono potenziali candidate.

**Scopo** Valutare associazione tra riduzione ponderale ottenuta a 6, 12 e 24 mesi dopo bendaggio gastrico (LAGB) in pazienti obesi non diabetici.

**Materiali e Metodi** Analisi retrospettiva di pazienti obesi dal Gen.2015 a Dic.2017. Popolazione di 84 individui (74% donne, età 44±12 anni, BMI 45±12 kg/m<sup>2</sup>) con misurazione di HOMA-IR, HbA1c, dispendio energetico a riposo (REE misurata con calorimetria indiretta), indici di livello di attività fisica al lavoro, tempo libero e sportiva (questionario) prima dell'intervento. I pazienti sono classificati come obesi metabolicamente sani (MHO;n=24) con HOMA-IR<2.5 o come obesi metabolicamente alterati (MUHO;n=60) con HOMA-IR≥2.5.

**Risultati** La riduzione ponderale ottenuta da MHO e MUHO è del 10±6% vs. 15±6% a 6 mesi (p<0.01), del 12±10% vs. 19±9% (p<0.01) a 12 mesi e 16±12% vs 20±10% (p=ns) a 24 mesi rispettivamente. La riduzione ponderale correlava in modo direttamente proporzionale con HOMA-IR a 6, 12 e 24 mesi (r=0.27, r=0.36 e r=0.52 rispettivamente; p<0.03) e con la REE a 24 mesi (r=0.32; p<0.05). L'analisi multivariata individuava solo HOMA-IR come variabile indipendente associata a riduzione ponderale e quest'associazione era più robusta a 12 mesi dall'intervento (r=0.50; p<0.01). Non si osservava correlazione con HbA1c e indice di attività fisica (entrambe correlati con HOMA-IR).

**Conclusioni** I dati supportano l'ipotesi che l'insulino-resistenza influisca sulla riduzione ponderale dopo intervento di LAGB dimostrando che il beneficio maggiore è ottenuto fino ad 1 anno dall'intervento nei pazienti con grado di insulino-resistenza più severo.

#### Associazione tra obesità/diabete ed osteopenia/osteoporosi in donne con recente riscontro di carcinoma mammario

S. Ciardullo<sup>1,2</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, M.G. Radaelli<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, P. Parmeggiani<sup>1</sup>, E. Muraca<sup>1</sup>, G. Castoldi<sup>1</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, G. Perseghin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Policlinico di Monza. <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca.

**Introduzione** Recenti evidenze suggeriscono un ruolo di obesità e diabete nell'insorgenza di eventi fratturativi. In aggiunta obesità e diabete mellito sono fattori di rischio noti per lo sviluppo di carcinoma mammario e gli inibitori dell'aromatasi, utilizzati nel trattamento di questa neoplasia contribuiscono ad un aumentato rischio fratturativo, nonché di alterazioni metaboliche.

**Scopo** Scopo generale di questo studio è analizzare le caratteristiche delle pazienti affette da carcinoma mammario arruolate presso il nostro centro di diabetologia, al fine di valutare il loro rischio osseo, metabolico e cardiovascolare in relazione alla terapia ormonale intrapresa. Obiettivo specifico di questa analisi è quello di stabilire la prevalenza di osteoporosi in queste pazienti ed individuare una sua eventuale correlazione con i parametri metabolici.

**Materiali e Metodi** Analisi retrospettiva del database relativo a 154 pazienti affette da carcinoma mammario afferenti al nostro centro di diabetologia al momento della presa in carico. Le pazienti sono state definite

affette da osteoporosi in base al dato anamnestico di assunzione di terapia specifica e/o sulla base di almeno un valore di T-score inferiore a  $-2,5$  ds ottenuto mediante mineralometria ossea computerizzata (MOC). Sono state inoltre stratificate in tre gruppi: normopeso ( $n=67$ ), sovrappeso ( $n=46$ ) ed obeso ( $n=41$ ) sulla base dell'indice di massa corporea (BMI rispettivamente  $<25$  kg/m<sup>2</sup>,  $25-30$  kg/m<sup>2</sup> e  $>30$  kg/m<sup>2</sup>).

**Risultati** I tre gruppi non differiscono per età ( $p=0.57$ ), funzionalità renale (eGFR CKD,  $p=0.65$ ), funzionalità tiroidea (TSH,  $p=0.11$ ), calcemia ( $p=0.82$ ) e livelli di vitamina 25-OH-D ( $p=0.89$ ). Le pazienti normopeso presentano minore prevalenza di sindrome metabolica ( $p<0.05$ ) e diabete ( $P=0.004$ ) ed una maggiore prevalenza di osteoporosi (49.3%, 32.6%, 21.9%;  $p=0.013$ ). Un'analisi condotta su un sottogruppo di 90 soggetti con valori di BMD attualmente disponibili ha mostrato nelle pazienti normopeso una significativa riduzione del T-score femorale in toto ( $-1.75\pm 0.98$ ) rispetto alle donne sovrappeso e obeso ( $-1.49\pm 0.87$  e  $-1.09\pm 1.10$  rispettivamente,  $p<0.05$ ), mentre la significatività non veniva raggiunta per il collo femorale e per vertebre lombari.

**Conclusioni** L'ispezione dei nostri dati conferma che in una popolazione di donne con recente diagnosi di carcinoma mammario che intraprendono la terapia con inibitori dell'aromatasi l'osteoporosi è più frequente nelle donne normopeso non-diabetiche che non in quelle sovrappeso/obese e/o diabetiche. Rimangono da chiarire i possibili meccanismi per mezzo dei quali obesità e diabete possano aumentare il rischio di fratture indipendentemente dai valori di BMD.

### L'associazione Rosuvastatina/Ezetimibe garantisce il raggiungimento del target lipidico in pazienti con DMT2

C. Malagola, E. Duratorre, V. Gessi, C. Donato, C. Dedionigi, F. Dentali

ASST Settelaghi Varese - SC Medicina Interna Ospedale di Luino.

**Introduzione** La dislipidemia è un importante fattore indipendente di rischio CV e, nelle persone con diabete, ed assume un significato predittivo per cardiopatia ischemica più importante della stessa Hb glicata. Nel paziente con Diabete, quindi, il trattamento della dislipidemia assume importanza fondamentale in quanto la coesistenza delle due condizioni amplifica il rischio CV. Il profilo lipidico del paziente diabetico si caratterizza per alti livelli di colesterolo totale, alti livelli di LDL, alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL. Considerati i livelli di colesterolo LDL e l'efficacia terapeutica di ogni singola statina è possibile, a priori, stabilire quale statina usare e a quale dosaggio. Il target lipidico da raggiungere nella popolazione diabetica è ambizioso, difficilmente raggiungibile con statine meno efficaci. Anche con le statine più potenti spesso è necessario aumentare le dosi con il rischio di vedere insorgere effetti collaterali. L'associazione con Ezetimibe permette di amplificare l'efficacia delle statine senza dover aumentare le dosi. A Luino abbiamo voluto provare l'associazione Rosuvastatina Ezetimibe in pazienti diabetici con rilevante dislipidemia.

**Scopo** Valutare l'efficacia dell'associazione Rosuvastatina Ezetimibe nella riduzione dei livelli di colesterolo e valutare la tollerabilità di questa associazione.

**Materiali e Metodi** Abbiamo aggiunto Ezetimibe 10 mg/die a 6 pazienti in terapia con Rosuvastatina 10mg/die, non a target per quanto riguarda Colesterolo Totale e Colesterolo LDL ed abbiamo rivalutato i pazienti dopo 6 settimane.

**Risultati** Abbiamo ottenuto riduzione del colesterolo totale del 35,31% dal valore di partenza e del 22,32% del valore ottenuto con la sola rosuvastatina. Il colesterolo LDL è diminuito del 41,97% rispetto al basale e del 34,26% rispetto alla sola rosuvastatina. Il target lipidico è stato raggiunto e nessuno dei pazienti ha riportato effetti collaterali.

**Conclusioni** I risultati ottenuti sono in linea con i dati in letteratura e con quanto atteso in base alla tabella di efficacia delle statine. L'ag-

giunta di Ezetimibe ha permesso di raggiungere il target di Colesterolo totale e Colesterolo LDL senza dover ricorrere a raddoppio della dose di Rosuvastatina. I pazienti non hanno riportato alcun effetto collaterale e la terapia è stata ben tollerata. Nella nostra esperienza Ezetimibe aggiunta alla terapia in atto, in alternativa al raddoppio della dose con statina, è una valida ipotesi da prendere in considerazione in pazienti con dislipidemia non a target, specie se in terapia con statine potenti per importante dislipidemia di partenza.

## Topic

### GRAVIDANZA. ASPETTI ORGANIZZATIVI DELLA CURA DEL DIABETE

#### Diabete e transizione: Audit in un centro di riferimento lombardo

C. Molinari, C. Bonura, A. Laurenzi, A.M. Bolla, A. Caretto, F. Meschi, A. Rigamonti, G. Frontino, R. Bonfanti, N. Dozio, E. Bosi, M. Scavini

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

Abbiamo identificato pazienti con T1D ( $n=194$ ) o monogenico ( $n=2$ ), passati dall'Ambulatorio di Pediatria a quello dell'Adulto (AmbuAdulti) della nostra struttura nel 2011-2016. Di questi l'80,6% ha effettuato almeno una visita presso l'AmbuAdulti (PASS+). I pazienti PASS- avevano HbA1c più alte ( $61,6\pm 9,6$  vs  $58,4\pm 9,0$  mmol/mol,  $p=0,543$ ) ed erano più frequentemente in MDI (84,2% vs 71,3%,  $p=0,15$ ). Alla transizione il 26,1% dei pazienti PASS+ era in CSII.

Dei pazienti PASS+ abbiamo dati disponibili per il 92,3% dei pazienti. Il 9,6% dei pazienti PASS+ ha fatto una sola visita presso l'AmbuAdulti. Questi pazienti avevano HbA1c più alta rispetto a quelli che continuavano nel percorso ( $68\pm 13,5$  vs  $58\pm 10,7$  mmol/mol,  $p=0,009$ ).

Nel periodo 2012-2016 il tempo mediano tra ultima visita pediatrica e prima visita nell'AmbuAdulti era 189 giorni (IQR 123-298), simile tra sessi e maggiore nei pazienti in MDI rispetto a quelli in CSII (197 [IQR 131-348] vs 158 [IQR 111-241] giorni,  $p=0,06$ ). In questo periodo il compenso glicemico non si è deteriorato (ultima HbA1c pediatrica  $60\pm 10,2$  vs HbA1c all'arrivo in AmbuAdulti  $59\pm 11,7$  mmol/mol), ma la maggioranza dei pazienti alla transizione ha HbA1c  $\geq 53$  mmol/mol. Otto pazienti hanno effettuato visite in pediatria dopo il primo contatto con l'AmbuAdulti. Dopo la transizione 18 pazienti hanno iniziato CSII e 1 ha scelto di tornare a MDI. Nell'AmbuAdulti i pazienti in CSII avevano visite più frequenti rispetto ai pazienti in MDI (giorni tra visite 114 [IQR 93-145] vs 126 [IQR 99-187]), ma non significativamente ( $p=0,1$ ), e valori di HbA1c sovrapponibili.

Questo audit ha evidenziato che nella nostra struttura il passaggio dal diabetologo pediatrico a quello dell'adulto ritiene ~80% dei pazienti, nonostante un tempo di attesa alla prima visita di ~6 mesi. La frequenza delle visite osservata nell'AmbuAdulti e l'inizio di terapia con CSII del 20% dei pazienti in MDI suggerisce un buon adattamento al cambiamento del team di cura specializzato nella transizione.

#### "Promozione di un corretto stile di vita e della giornata mondiale del diabete" progetto di alternanza scuola lavoro c/o UOS diabetologia PO Montichiari: un'esperienza di Health Literacy

P. Desenzani<sup>1</sup>, D. Assanelli<sup>2</sup>, V. Buccinotti<sup>3</sup>, R. Gardoni<sup>3</sup>, A. Engheben<sup>4</sup>, M. Cotali<sup>4</sup>, M. Mazzolari<sup>4</sup>, C. Covri<sup>4</sup>, R. Perillo<sup>5</sup>, E. Corona<sup>5</sup>, E. Ceccardi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> UOS Diabetologia. <sup>2</sup> Servizio Medicina dello Sport. <sup>3</sup> Direzione Amministrativa del PO Montichiari-ASST Spedali Civili Brescia. <sup>4</sup> Liceo Scientifico (indirizzo sportivo) Don Milani Montichiari. <sup>5</sup> ADPB - Sezione Nizzola Fernanda di Montichiari.

Dal 2017 presso l'Unità Operativa Semplice di Diabetologia del Presidio Ospedaliero di Montichiari è attivo un progetto di alternanza scuola la-

voro (ASL) per gli studenti del Liceo Scientifico (indirizzo Sportivo) Don Milani di Montichiari. I professori d'accordo con il tutor esterno hanno elaborato una progetto dal titolo "Promozione di un corretto stile di vita e della Giornata Mondiale del Diabete (GMD)" che si articola sul triennio liceale (dal 3 al 5 anno). Sono previste delle lezioni frontali per far acquisire conoscenze di base riguardo al tema della sindrome metabolica, l'obesità, il diabete mellito e le sue complicanze, i principali parametri vitali ed antropometrici. Durante gli incontri che si svolgono presso i locali dell'Ambulatorio di Diabetologia, l'Aula Magna del PO di Montichiari gli studenti ricevono informazioni riguardo al concetto di salute, prevenzione primaria, dieta (con particolare attenzione a quella mediterranea), stile di vita ed attività fisica strutturata. In particolare viene fornita la possibilità di assistere a sedute di fitness, che si svolgono, tre volte alla settimana c/o i locali della Fisioterapia del PO di Montichiari, da parte di pazienti diabetici e/o con sdr metabolica che praticano attività fisica strutturata prescritta dal Medico Specialista dello Sport supervisionati da un Laureato in Scienze Motorie. Scopo dell'esperienza di ASL è anche quello di sapere cosa significhi poter lavorare in "team": in particolare gli studenti sperimentano attività di "problem solving", "team working" e "collaborative learning" imparando a conoscere il valore aggiunto di tale forma di operatività in particolare per la gestione delle patologie croniche. Il Team di Diabetologia coadiuvato dai volontari dell'Associazione Diabetici della Provincia di Brescia - Sezione di Montichiari "Nizzola Fernanda" promuove ogni anno lo svolgimento della GMD che quest'anno si svolgerà sia il 5 che l'11 Novembre rispettivamente nelle piazze di Carpenedolo e di Montichiari. Pertanto i ragazzi, dopo aver seguito tale percorso formativo volto a conoscere le problematiche connesse all'epidemia diabete, vengono chiamati attivamente a contribuire alla progettazione e realizzazione della GMD: inviano email ai principali "stake holder" dell'iniziativa (Medici di medicina Generale del territorio, ADPB, Protezione Civile, Proloco, Uffici comunali competenti, Polizia municipale), realizzano articoli per la stampa locale, per i social ed organizzano eventi socio-culturali (serata d'informazione per la popolazione) volti a promuovere la stessa iniziativa. Si ritiene che tale progetto di ASL possa rappresentare per i giovani alunni un'esperienza di Health Literacy (alfabetizzazione sanitaria) volta a perseguire, sin dalla giovane età, un corretto stile di vita quale arma fondamentale per la prevenzione della patologia diabetica.

### Controllo glicemico e farmaci nelle donne in età fertile con Diabete di tipo 2 in Inghilterra

M. Gaudio<sup>1,2</sup>, N. Dozio<sup>2,3</sup>, M. Feher<sup>1</sup>, J. Van Vlymen<sup>1</sup>, M. Joy<sup>1</sup>, M. Scavini<sup>2,3</sup>, W. Hinton<sup>1</sup>, S. De Lusignan<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Surrey (UK). <sup>2</sup> Università Vita-Salute San Raffaele, Milano (IT). <sup>3</sup> Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano (IT). <sup>4</sup> Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC), London (UK).

**Introduzione** La pianificazione della gravidanza nelle donne con diabete è essenziale per la riduzione delle complicanze ostetriche e fetali. Le linee guida inglesi del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomandano l'uso di metodi contraccettivi in presenza di condizioni sfavorevoli per la gravidanza.

**Scopo** Descrivere il trend negli anni 2004-2017 del management glicemico nelle donne con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in età fertile.

**Metodi** Sono state identificate le donne con diagnosi di diabete mellito tra i 16 e 45 anni dal Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC), una rete sentinella che include circa 200 ambulatori di medicina generale in Inghilterra. Sono considerate condizioni sfavorevoli per la gravidanza non pianificata: HbA1c > 7% e/o la prescrizione di farmaci per la terapia del DMT2 diversi da insulina o metformina. Viene considerata la prescrizione di contraccet-

tivi orali combinati, dispositivi intrauterini o a base di solo progestinico come evidenza di programmazione. Per l'analisi dei dati è stata usata una statistica descrittiva.

### Risultati

Nel data base del RCGP RSC vi sono 316.461 donne in età fertile nel 2004 e 465.898 nel 2017. Tra queste 3.218 (1%) con diagnosi di diabete nel 2004 di cui il 61.5% con DMT2 e 6,657 (1.4%) nel 2017 di cui il 65.0% con DMT2. La proporzione di donne con HbA1c < 7% è aumentata dal 21.7% (95% CI: 19.9%-23.5%) al 37.5% (95% CI: 36.1%-39.0%). Contemporaneamente, la prescrizione di farmaci diversi da insulina e metformina è aumentata dal 22.3% (95% CI: 20.5%-24.2%) al 27.3% (95% CI: 26.0%-28.6%). Indipendentemente dalle condizioni sfavorevoli per una gravidanza non pianificata, solo un quinto delle donne con DMT2 utilizza metodi contraccettivi.

### Conclusioni

Nonostante un miglioramento del controllo glicemico negli anni, le donne con DMT2 del RCGP RSC presentano condizioni potenzialmente sfavorevoli nel caso di una gravidanza non pianificata.

### Valutazione del Burnout in Diabetologia: uno strumento per migliorare competenze e strategie del team?

V. Turra, E. Cimino, S. Bonfadini, A. Cimino, A. Girelli, L. Rocca, E. Zarra, E. Piccini, S. Vacchi, U. Valentini

ASST Spedali Civili di Brescia, Medicina Generale ad indirizzo metabolico diabetologico.

**Introduzione** Il burnout è una sindrome da esaurimento emotivo, da spersonalizzazione e riduzione delle capacità personali che può presentarsi in professionisti che si occupano della sofferenza delle persone soprattutto con malattia cronica. Nelle persone in burnout si osserva un rapido decadimento delle risorse psicofisiche ed un peggioramento delle prestazioni professionali; questo può avere una ripercussione negativa sulla relazione terapeutica e sugli esiti di cura nella persona con patologia cronica.

**Scopo** Valutazione del livello di burnout in un team diabetologico dedicato (infermieri, dietista, medici) con analisi delle diverse componenti (depersonalizzazione, distacco emotivo, esaurimento emotivo e realizzazione personale) con obiettivo di costruire percorsi per l'implementazione delle competenze dell'operatore e l'apprendimento di strategie di gestione emotiva e relazionale nei diversi componenti del team.

**Materiali e Metodi** È stato somministrato all'equipe diabetologica del nostro centro (8 infermieri, 1 dietista, 7 medici) il Questionario MBI (Maslach Burnout Inventory - versione italiana), validato per la valutazione del burnout. Il questionario è stato analizzato dalla psicoterapeuta del team che, partendo dall'analisi dei bisogni/aree di miglioramento emerse, ha realizzato negli 8 mesi successivi 3 incontri di equipe di 2 ore ciascuno su tematiche quali intelligenza emotiva, riconoscimento/gestione delle emozioni e comunicazione medico/paziente. Al termine del percorso, a tutta l'equipe è stato nuovamente proposto il questionario MBI.

**Risultati** Sono stati compilati il 100% dei questionari nelle due somministrazioni dall'intero team. Sono emerse delle modifiche di riduzione dei valori tra le due somministrazione nei differenti criteri di esaurimento emotivo e depersonalizzazione. Rilevante risultava la presenza nella prima somministrazione di soggetti con alto esaurimento emotivo che risultava ridotto nella seconda somministrazione dopo incontri specifici sulla consapevolezza, comunicazione e intelligenza emotiva. Risulta elevato il valore medio di realizzazione personale nella seconda somministrazione.

**Conclusioni** La nostra esperienza ha evidenziato come la valutazione del livello di burnout del team sia uno strumento utile per creare percorsi ad hoc per l'apprendimento di nuove strategie di gestione emotiva e relazionale, utili a migliorare il benessere dell'operatore sanitario e la relazione di cura verso la persona con malattia cronica.



**Aderenza ai criteri di screening del diabete gestazionale: analisi dei dati 2012-2017**

E. Sprio<sup>1</sup>, E. Lovati<sup>1</sup>, P.C. Lucotti<sup>1</sup>, B. Valvo<sup>1</sup>, D. Dell'Aera<sup>1</sup>, F. Manzoni<sup>2</sup>, B. Beneventi<sup>3</sup>, A. Di Sabatino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicina Generale I. <sup>2</sup> Serv. Epidemiologia Clinica e Biometria. <sup>3</sup> Ostetricia, Ginecologia e Riproduzione Umana - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia, Università di Pavia.

**Introduzione** La diagnosi precoce e la corretta gestione del diabete gestazionale (GDM) giocano un importante ruolo nella riduzione del rischio di complicanze materno-fetali. Dal 2011 in Italia sono stati adottati i criteri di screening e diagnosi di GDM della International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, che prevedono la somministrazione di curva da carico di glucosio 75g (OGTT) tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana per le gestanti a medio rischio e tra la 16<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana nelle donne ad alto rischio.

**Scopo** Valutare la corretta applicazione dei criteri di screening e diagnosi di GDM in una coorte di 657 gestanti affette da GDM, afferite all'ambulatorio di secondo livello del nostro centro negli anni 2012-2017.

**Materiali e Metodi** Studio retrospettivo di coorte.

**Risultati** Solo la metà della popolazione a elevato rischio ha effettuato lo screening anticipato (117 su 219 donne ad elevato rischio). Tra i fattori di elevato rischio (obesità, glicemia a digiuno nel primo trimestre 100-125 mg/dl, pregresso GDM), l'obesità è quello maggiormente rappresentato (62% del campione). Tuttavia, riceve la minore attenzione nella prescrizione anticipata della OGTT: solo nel 48% delle donne con BMI ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup> e nel 70% delle donne con BMI ≥ 40 Kg/m<sup>2</sup>, mostrando una associazione significativa tra grado di obesità e screening anticipato (p < 0.05). Al contrario, lo screening è stato correttamente anticipato nel 70% dei casi di elevata glicemia a digiuno nel primo trimestre (44 su 63) e nel 65% dei casi di pregresso GDM (42 su 65). Circa il 7% delle pazienti a rischio moderato ha effettuato OGTT oltre la 29<sup>a</sup> settimana, ritardando dunque le cure.

**Conclusioni** L'aderenza ai criteri internazionali mostra ancora alcune criticità, principalmente correlate al timing dello screening con la conseguenza di tardare la diagnosi e il trattamento rispetto all'optimum indicato dalle raccomandazioni internazionali, per cui la sensibilizzazione della classe ginecologica risulta fondamentale.

**Il progetto Yosid diabete e gravidanza**

A.M. Bolla<sup>1</sup>, G. De Feudis<sup>1</sup>, E. Succurro<sup>1,2</sup>, A. Tumminia<sup>1,2</sup>, C. Festa<sup>2</sup>, C. Lencioni<sup>2</sup>, E. Torlone<sup>2</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>, F.C. Sasso<sup>1</sup>, E. Vitacolonna<sup>2</sup>

<sup>1</sup> YoSID. <sup>2</sup> Gruppo di Studio AMD-SID Diabete e Gravidanza

**Introduzione** Il diabete di tipo 1 (DM1) e di tipo 2 (DM2) aumentano il rischio di complicanze materne e fetali/neonatali. Nonostante l'evidenza dell'efficacia di un percorso di educazione e della pianificazione nel migliorare gli outcome, meno del 50% delle donne con DM programma la gravidanza.

**Scopo e Metodi** YoSID, in collaborazione con il GDS AMD-SID Diabete e Gravidanza, ha promosso un progetto di ricerca per: 1) documentare il livello delle conoscenze in tema di diabete e gravidanza nei professionisti del settore e nelle donne con DM in età fertile mediante questionari *ad hoc* autosomministrati; 2) preparare un progetto FAD su diabete e gravidanza per i componenti del team diabetologico e specifico materiale informativo per le donne con DM in età fertile; e 3) valutare a distanza l'effetto della formazione dei professionisti e dell'informazione delle pazienti sulle conoscenze relative alla gravidanza con diabete.

**Risultati** Vengono presentati i risultati preliminari del questionario anonimo rivolto ai professionisti del team diabetologico e compilato online. Nel periodo 16/11/2017-06/06/2018, n=390 professionisti (14% dei soci SID, 32% degli iscritti YoSID) hanno compilato il questionario (60% specialisti in Endocrinologia/Diabetologia/Medicina interna, 28% specializzandi, 6% area nutrizione, 2% biologi/biotecnologi), prevalentemente donne (72%), età mediana 36 anni (IQR 31-53), operanti prevalentemente in Lombardia (19%), Lazio (14%), Campania (11%).

Il 59% degli specialisti riporta di essere stato formato su diabete e gravidanza durante la specializzazione, con percentuale maggiore per gli specializzati dopo il 2006 (78%). Il 60% degli specialisti che ha ricevuto training ha fatto formazione presso un ambulatorio dedicato diabete e gravidanza, il 70% esperienza supervisionata nella diagnosi/trattamento del diabete gestazionale, il 32% nel counselling preconcezionale. Nella professione attuale il 53% degli specialisti ritiene di avere una formazione buona/ottima su diabete e gravidanza, il 31% su diabete e contraccezione e il 38% su diabete e obesità.

Tutti i partecipanti sono risultati consapevoli dell'importanza della programmazione della gravidanza e del rischio di macrosomia fetale per le donne con diabete. La tabella descrive le risposte ad alcune domande del questionario, considerando gli Specialisti che riportano di aver eseguito un training specifico (Specialisti Format) o meno (Specialisti Non Format) (vedi Tabella).

	SPECIALISTI NON FORMATI	SPECIALISTI FORMATI
Identificazione dei rischi fetali di un inadeguato compenso glicemico preconcezionale (% risposte corrette)	36%	44%
Identificazione dei rischi materni di un inadeguato compenso glicemico preconcezionale (% tutte risposte corrette)	51%	55%
Identificazione dei rischi correlati a sovrappeso/obesità (% tutte risposte corrette)	30%	39%
Prescriverebbe un contraccettivo orale a una donna con diabete (% risposte SI)	53%	59%
Prescriverebbe un contraccettivo orale a una donna con diabete solo se in buon compenso metabolico (% risposte SI)	43%	39%
Ritiene che alcuni farmaci frequentemente utilizzati nel diabete siano controindicati in gravidanza (% risposte SI)	97%	97%
Seleziona correttamente tra i farmaci elencati quelli che possono essere utilizzati in gravidanza (% tutte risposte corrette)	40%	42%

**Conclusioni** Questi risultati preliminari evidenziano spazio per migliorare la formazione dei professionisti in area diabetologica in tema di diabete e gravidanza.

**Topic**

**SGLT2 INIBITORI E GLP-1 RA**

**Associazione Dapaglifozin/Saxagliptin nella terapia del Diabete 2: l'esperienza di Luino**

C. Malagola, E. Duratorre, V. Gessi, C. Donato, C. Dedionigi, F. Dentali  
ASST Seta Laghi Varese, SC Medicina Interna Ospedale di Luino

**Introduzione** Dapaglifozin è stato il primo ISGLT2 commercializzato in Italia. Gli ISGLT2 son una nuova classe di farmaci il cui effetto ipo-

glicemizzante si attua con l'inibizione del riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale. In conseguenza di ciò il glucosio viene escreto nelle urine, riducendosi così la glicemia ed HbA1C. Recenti trials hanno evidenziato gli effetti benefici in tema di protezione cardiovascolare con questa classe di farmaci, effetti che si ottengono a prescindere dai livelli di HbA1C raggiunti. L'eliminazione urinaria di glucosio viene equilibrata dalla neoglucogenesi. Per ridurre ulteriormente i livelli glicemici c'è bisogno di insulina. Nelle persone con diabete, è dimostrato, la carenza dei livelli di insulina è secondaria alla ridotta produzione di GLP1. Gli inibitori DPPIV vicariano questa riduzione, prolungando il tempo di azione del GLP1 endogeno per blocco del processo di degradazione: più bassi livelli di GLP1 riescono ad avere effetto attivo sulla beta cellula per prolungato tempo di azione, grazie al blocco dell'enzima di degradazione. L'associazione I-SGLT2 plus I-DPPIV trova un suo razionale d'impiego, in quanto promuove la riduzione della glicemia in due mosse: da un lato inducendo eliminazione urinaria del glucosio e dall'altro promuovendo l'utilizzazione del glucosio da parte delle cellule grazie a livelli maggiori di insulina. A Luino abbiamo voluto provare questa associazione, utilizzando 2 molecole: Dapaglifozin e Saxagliptin, con o senza metformina e/o insulina basale.

**Scopo** Valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione Dapaglifozin plus Saxagliptin.

**Materiali e Metodi** da Aprile a Giugno 2018 sono stati monitorizzati 14 pazienti di entrambi i sessi, in precedente terapia con Dapaglifozin in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina basale, ai quali è stato aggiunto Saxagliptin 5 mg/die in terapia.

**Risultati** Su 14 pazienti 12 hanno ottenuto riduzione di Hb glicata con miglioramento del compenso glicemico. 2 pazienti, invece, sono stati avviati a terapia insulinica basal/bolus per peggioramento del compenso glicemico. La riduzione media di Hb glicata in 3 mesi di osservazione è stata di 0,9 punti percentuali. Nessun paziente ha riportato effetti collaterali né ha avuto episodi di ipoglicemia.

**Conclusioni** L'attuale disponibilità di varie molecole antidiabetiche permette di articolare ed armonizzare la terapia sulle effettive necessità del paziente, attuando così il concetto di sartrorialità, in modo che ogni paziente riceva il trattamento a lui più adatto. Nella nostra esperienza, pazienti altrimenti candidati a tp insulinica basal/bolus sono stati trattati con successo, aggiungendo Saxagliptin al Dapaglifozin sia in duplice terapia sia in associazione con Metformina e/o Insulina basale. Purtroppo l'associazione Dapaglifozin+Saxagliptin non è ancora mutuabile in Italia, ma probabilmente lo diventerà nei prossimi mesi. Alla luce della nostra esperienza riteniamo auspicabile che vengano superate le attuali restrizioni prescrittive e che anche i Medici di MG possano iniziare a prescrivere farmaci i cui effetti benefici vanno oltre il mero risultato sulla HbA1C. Le più recenti linee guida SID AMD sulla terapia del diabete hanno recepito l'importanza dei nuovi farmaci soprattutto per quanto riguarda gli effetti protettivi cardiovascolari, ma queste linee guida difficilmente potranno essere attuate in maniera diffusa, se il medico che per primo vede il paziente con diabete ha a disposizione solo sulfaniluree, che, in tutte le linee guida mondiali, sono attualmente relegate in secondo piano tra le varie opzioni terapeutiche consigliate e realizzabili.

### Semplificare la terapia del diabete aiuta l'anziano fragile e semplifica l'assistenza

C. Malagola, E. Duratorre, V. Gessi, C. Donato, C. Dedionigi, F. Dentali  
ASST Settelaghi Varese, SC Medicina Interna Ospedale di Luino

**Introduzione** L'anziano fragile necessita di assistenza più o meno intensa, a seconda della sua riserva di autonomia. Un anziano non autonomo richiede una grande intensità di assistenza, che grava economicamente e organizzativamente sulla famiglia, ma anche sull'eventuale struttura di lunga degenza. È intuitivo, infatti, che anche una struttura sanitaria di lunga degenza deve disporre di un maggior numero di personale per far fronte alle esigenze degli ospiti, il che comporta aumento

dei costi di gestione e aumentato rischio di malattia/infortunio del personale di assistenza.

La presenza di pluripatologie rende difficile la gestione terapeutica dell'anziano fragile: la terapia polifarmacologica richiede attenzione ed i tanti farmaci utilizzati molto spesso contrastano tra di loro, perché ciò che è indicato per una patologia potrebbe non essere ideale per la presenza di altra complicanza. La terapia del diabete dell'anziano non autosufficiente generalmente è l'insulina, la cui gestione crea non poche difficoltà: la somministrazione ai pasti, l'incertezza del quantitativo di cibo che l'anziano realmente assumerà, la necessità di dover monitorare la terapia, il rischio di ipoglicemia.

Capita molto spesso che anche la formulazione di insulina utilizzata non sia idonea, in quanto argomentazioni di tipo economico inducono a riservare formulazioni meno costose (ma anche più vecchie, meno efficaci e a maggior rischio ipoglicemico) a persone con ridotta aspettativa di vita.

Conseguenza di tutto ciò è che spesso non si raggiungono obiettivi terapeutici efficaci. Del resto anche le linee guida tendono a riservare obiettivi meno stringenti di compenso glicemico alle persone con pluripatologie, indicando target di HbA1C di 8% od anche 9% (valori medi di glicemia da 180 a 210 mg/dl). Questi limiti sono dettati dalla paura delle ipoglicemie, ma non garantiscono prevenzione delle complicanze soprattutto infettive a cui viene esposto il paziente in iperglicemia.

La disponibilità di nuove molecole iniettive e di nuove device può semplificare la terapia e permettere il raggiungimento di miglior compenso glicemico.

**Scopo** Valutare l'efficacia e la sicurezza di Dulaglutide settimanale in pazienti anziani e fragili, precedentemente in terapia insulinica, con compenso glicemico e frequenti episodi di ipoglicemia iatrogeni.

**Materiali e Metodi** Vengono proposti tre casi clinici emblematici di pazienti non più autosufficienti, con insufficienza renale, in tp insulinica prescritta per valutazione approssimativa piuttosto che per reale necessità.

**Risultati** Il controllo glicemico ottenuto con Dulaglutide settimanale è stato migliore di quello ottenuto precedentemente con insulina basal/bolus. La terapia è stata ben tollerata, non si sono più avute ipoglicemie, precedentemente registrate, è stata di molto semplificata anche l'assistenza da parte dei familiari.

**Conclusioni** I tre casi presentati sono un esempio di come troppo spesso si prescrive tp insulinica, in considerazione delle rilevanti comorbidità e della complessità del paziente. Questo atteggiamento poteva essere giustificato quando non si avevano a disposizione altri strumenti terapeutici alternativi: la terapia con metformina non sempre è prescrivibile per la presenza di comorbidità che la controindicano; la terapia con sulfaniluree è pericolosa per le ipoglicemie fatali che può provocare nel paziente a ridotta o assente autonomia. La terapia insulinica, quindi, appariva ancora come quella più sicura, più maneggevole e più efficace. La disponibilità attuale di altri strumenti terapeutici come il GLP1 settimanale permette una gestione migliore del paziente fragile: la facilità d'uso semplifica l'attività assistenziale, viene ridotta la frequenza dei controlli glicemici capillari, si ottiene un controllo metabolico efficace e maggiormente fisiologico, non si corre il rischio di ipoglicemia, non si hanno effetti negativi sul peso corporeo, il cui incremento può significare aumentato rischio di lesioni nel paziente allettato. La terapia con GLP1 è attuabile nei pazienti con DM2 e lunga storia di terapia insulinica perché la terapia insulinica ha preservato la beta cellula dall'esaurimento precoce, che si sarebbe potuto osservare se il paziente fosse stato tenuto in terapia con sulfaniluree. Infine, ultimo aspetto, sul piano economico non c'è aggravio di spesa nel passaggio da tp insulinica multiiniettiva a terapia con GLP1 settimanale.

### Effetto metabolico di dulaglutide nella pratica clinica: lo studio Andrew (Active notes on dulaglutide in the Real world)

V. De Mori<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>2</sup>, A. Belviso<sup>3</sup>, D. Berzi<sup>3</sup>, I. Franzetti<sup>3</sup>, G. Ghilardi<sup>4</sup>, F. Querci<sup>4</sup>, C. Scaranna<sup>5</sup>, S.C. Severgnini<sup>6</sup>, L. Zenoni<sup>4</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>, G. Lepore<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ASST Bergamo Ovest, Treviglio (Bg). <sup>2</sup> ASST Brescia. <sup>3</sup> ASST Valle Olona, Gallarate (Va). <sup>4</sup> ASST Bergamo Est, Seriate (Bg). <sup>5</sup> ASST PG23, Bergamo; <sup>6</sup> ASST Crema (Cr).

**Introduzione** Dulaglutide è un agonista recettoriale del GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) per il trattamento del diabete tipo 2 (DMT2) con somministrazione s.c. monosettimanale.

**Scopo** ANDREW è uno studio osservazionale multicentrico lombardo volto a valutare l'efficacia di dulaglutide sui parametri antropometrici e glico-metabolici, registrando possibili eventi avversi.

**Materiali e Metodi** sono stati presi in esame soggetti maggiorenni con DMT2 posti in trattamento con dulaglutide in duplice associazione (metformina o SU o pioglitazone o insulina basale) o in triplice terapia (metformina + SU o metformina + pioglitazone o metformina+ insulina basale).

**Risultati** sono stati arruolati 950 pazienti (435 F; 515 M), con durata di malattia media  $9,5 \pm 6,5$  anni ( $\pm$ DS). Sono attualmente disponibili i dati di 108 pazienti che hanno completato il follow-up di 18 mesi. Il trattamento ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo dei parametri glicometabolici rispetto al basale: HbA<sub>1c</sub>  $64,2 \pm 9,8$  vs  $47,9 \pm 17,4$  mmol/mol, glicemia basale  $162,8 \pm 38,8$  vs  $139 \pm 30,5$  mg/dl, peso corporeo  $94 \pm 18,7$  vs  $90,5 \pm 18,5$  kg.

**Conclusioni** I dati preliminari al follow-up a medio termine confermano l'efficacia di dulaglutide nel migliorare il compenso glicometabolico e nella riduzione del peso corporeo. Si ritiene utile acquisire informazioni da esperienze "real-world" per meglio comprendere gli effetti complessivi di trattamenti innovativi per la malattia diabetica.

#### **Evoluzione dei parametri glicometabolici ed antropometrici in pazienti in trattamento con gliflozina: lo studio Sidecar (SGLT2-inibitori in diabetes: evaluation of metabolic control and adverse events in the Real-world)**

V. De Mori<sup>1</sup>, A. Braus<sup>2</sup>, A. Balini<sup>1</sup>, D. Berzi<sup>1</sup>, E. Cipponeri<sup>1</sup>, F. Forloni<sup>1</sup>, G. Meregalli<sup>1</sup>, R. Piccinelli<sup>3</sup>, S. Vavassori<sup>3</sup>, G. Veronesi<sup>4</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito. <sup>2</sup> ASST Bergamo Ovest, UOC Farmacia. <sup>3</sup> ATS Bergamo, USS Farmacoeconomia, Servizio Farmaceutico Territoriale. <sup>4</sup> Università degli Studi dell'Insubria, Dip. Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Varese.

**Introduzione** gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), utilizzati nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DMT2), agiscono in modo indipendente dall'attività insulinica riducendo il riassorbimento di glucosio a livello renale, favorendo la normalizzazione della glicemia e la riduzione del peso corporeo.

**Scopo** lo studio monocentrico prospettico osservazionale intende valutare l'andamento nel tempo dei dati clinici in soggetti con DMT2 che iniziano terapia con SGLT2i.

**Materiali e Metodi** sono stati valutati 223 soggetti diabetici maggiorenni (M: 132; F: 91), età  $60,7 \pm 11,3$  anni, con durata di malattia  $12,3 \pm 8,3$  anni (media $\pm$ DS), posti in trattamento con SGLT2i secondo le indicazioni AIFA.

**Risultati** al baseline la glicemia a digiuno era  $182,9 \pm 63,6$  mg/dl, l'HbA<sub>1c</sub>  $8,9 \pm 1,7\%$ . Dopo 6, 12 e 18 mesi sono stati rivalutati 137 pazienti (drop-out 38,5%) in trattamento persistente con SGLT2i che hanno mostrato una precoce e perdurante diminuzione di HbA<sub>1c</sub> (mediamente  $-11,4\%$  dopo 18 mesi di trattamento,  $p < 0.0001$ ). Anche i parametri antropometrici hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa: peso corporeo  $-4$  Kg, BMI  $-4,4\%$  (per entrambi  $p < 0.0001$ ), circonferenza addominale  $-2,1$  cm ( $p < 0.002$ ).

**Conclusioni** si conferma l'efficacia dei farmaci SGLT2i, con significativo miglioramento dei parametri clinici, soprattutto in coloro con più elevata glicemia basale e maggior valore di HbA<sub>1c</sub> al baseline.

#### **Variazioni di alcuni fattori di rischio cardiovascolari in pazienti con Diabete tipo 2 trattati con dulaglutide. Dati dello Studio Andrew (Active notes on dulaglutide in the Real world).**

V. De Mori<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>2</sup>, A. Belviso<sup>1</sup>, D. Berzi<sup>1</sup>, I. Franzetti<sup>3</sup>, G. Ghilardi<sup>4</sup>, F. Querci<sup>4</sup>, C. Scaranna<sup>5</sup>, S.C. Severgnini<sup>6</sup>, L. Zenoni<sup>4</sup>, G. Lepore<sup>5</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ASST Bergamo Ovest, Treviglio (Bg). <sup>2</sup> ASST Brescia. <sup>3</sup> ASST Valle Olona, Gallarate (Va). <sup>4</sup> ASST Bergamo Est, Seriate (Bg). <sup>5</sup> ASST PG23, Bergamo. <sup>6</sup> ASST Crema (Cr).

**Introduzione** dulaglutide è un agonista recettoriale del GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) utilizzato nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DMT2), con potenziale effetto favorevole su alcuni fattori di rischio cardiovascolare (CV) (iperglicemia, peso corporeo, pressione arteriosa).

**Scopo** lo studio ANDREW (multicentrico osservazionale) si prefigge di analizzare il possibile effetto di un trattamento persistente con dulaglutide sui principali fattori di rischio cardiovascolare (CV).

**Materiali e Metodi** sono stati presi in esame 950 soggetti diabetici (435 F; 515 M), con durata di malattia media  $9,5 \pm 6,5$  anni ( $\pm$ DS), età  $61,8 \pm 9,6$  anni posti in trattamento con dulaglutide secondo le indicazioni AIFA.

**Risultati** 108 pazienti hanno effettuato un follow-up di 18 mesi. Il trattamento ha evidenziato, oltre al miglioramento del compenso glicometabolico, una favorevole evoluzione (statisticamente significativa a medio termine) dei principali fattori di rischio CV rispetto al basale: peso corporeo  $94 \pm 18,7$  vs  $90,5 \pm 18,5$  kg, colesterolo totale  $178 \pm 37,5$  vs  $166 \pm 25,7$  mg/dl, trigliceridi  $160 \pm 45$  vs  $140,5 \pm 59$  mg/dl.

**Conclusioni** il trattamento con dulaglutide permette di ottenere un miglioramento di alcuni fattori di rischio CV in pazienti con DMT2. Tale dato conferma la potenzialità "extra-glicemica" del GLP-1 RA settimanale. Riteniamo utile proseguire il monitoraggio clinico per osservare l'evoluzione del rischio CV nel lungo termine.

#### **L'importanza del contenimento dei drop-out in diabetici trattati gliflozine: dati dello Studio Sidecar (SGLT2-inibitori in diabetes: evaluation of metabolic control and adverse events in the Real-world)**

V. De Mori<sup>1</sup>, A. Braus<sup>2</sup>, A. Balini<sup>1</sup>, D. Berzi<sup>1</sup>, E. Cipponeri<sup>1</sup>, F. Forloni<sup>1</sup>, G. Meregalli<sup>1</sup>, R. Piccinelli<sup>3</sup>, S. Vavassori<sup>3</sup>, G. Veronesi<sup>4</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito. <sup>2</sup> ASST Bergamo Ovest, UOC Farmacia. <sup>3</sup> ATS Bergamo, USS Farmacoeconomia, Servizio Farmaceutico Territoriale. <sup>4</sup> Università degli Studi dell'Insubria, Dip. Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Varese.

**Introduzione** Gli SGLT2i riducono la soglia plasmatica renale del glucosio, inducendo glicosuria. Tale trattamento si associa a un maggior rischio di infezioni genito-urinarie (GUTIs) dovute alla diuresi osmotica.

**Scopo** lo studio (monocentrico prospettico osservazionale) valuta gli effetti delle gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), riportando l'incidenza delle GUTIs e di altri fattori determinanti la sospensione del trattamento con SGLT2i.

**Materiali e Metodi** sono stati valutati 223 soggetti maggiorenni (M: 132; F: 91) con DMT2, età  $60,7 \pm 11,3$  anni, con durata di malattia  $12,3 \pm 8,3$  anni (media $\pm$ DS), posti in trattamento con gliflozine previa attività educativa per la corretta prevenzione e gestione dei potenziali effetti di tali farmaci sulle vie genito-urinarie.

**Risultati** i pazienti che non proseguono la terapia presentano valori di HbA<sub>1c</sub> statisticamente maggiori ( $9,2 \pm 1,7$  vs  $8,7 \pm 1,5\%$ ) rispetto a coloro che continuano il trattamento (N=137). A 18 mesi di fol-

low-up, 86 pazienti (38,5%) hanno sospeso l'assunzione di SGLT2: 32 pazienti (14,3%) per insorgenza di GUTIs (nonostante adeguata attenzione comportamentale), 35 pazienti (15,7%) per inefficacia terapeutica, 7,6% per motivi personali o per ospedalizzazione.

**Conclusioni** si ritiene prioritario potenziare l'azione educativa al fine di diminuire la percentuale di pazienti che devono sospendere il trattamento con gliflozine per la comparsa di GUTIs.

### Exenatide prolunga la sopravvivenza dell'allotrapianto neutralizzando le cellule T effettrici

F. Rocchio<sup>1</sup>, M. Ben Nasr<sup>1,2</sup>, F. D'Addio<sup>1</sup>, F. Folli<sup>3,4</sup>, S. Dellepiane<sup>1,5</sup>, V. Usuell<sup>1,2</sup>, C. Loretelli<sup>1</sup>, E. Assi<sup>1</sup>, A. Maestroni<sup>1</sup>, A. Abdelsalam<sup>1</sup>, A. Dasano<sup>1</sup>, T. Letizia<sup>1</sup>, A. Malvandi<sup>1</sup>, E. Ippolito<sup>1</sup>, S. Uccella<sup>6</sup>, S. La Rosa<sup>7</sup>, M. Venturini<sup>8</sup>, L. Biancone<sup>5</sup>, G.V. Zuccotti<sup>9</sup>, P. Fiorina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>International Center for T1D, Romeo ed Enrica Invernizzi Pediatric Clinical Research Center, Department of Biomedical and Clinical Science L. Sacco, University of Milan, Milan, Italy. <sup>2</sup>Nephrology Division, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Texas, Health System, San Antonio, Texas, USA. <sup>4</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Milan, Italy. <sup>5</sup>Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Division, "Città della Salute e della Scienza di Torino", Università degli Studi di Torino, Torino. <sup>6</sup>Department of Pathology, Ospedale di Circolo, Varese. <sup>7</sup>Department of Pathology, University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland. <sup>8</sup>Radiology Division, Ospedale San Raffaele, Milan. <sup>9</sup>Ospedale dei Bambini, University of Milan, Milan.

**Introduzione** GLP-1R (Glucagon-Like Peptide 1 Receptor) è un regolatore chiave del metabolismo del glucosio ed è espresso in diversi siti dell'organismo: cellule beta del pancreas, mucosa gastrica, ipotalamo. Recentemente si è scoperto che anche i linfociti T esprimono questa proteina, in quanto è stato trovato il suo mRNA al loro interno. Al momento la funzione di GLP-1R, all'interno delle cellule T del sistema immunitario, non èosciuta ed è tutta da chiarire.

**Scopo** Lo scopo del nostro studio è quello di caratterizzare il ruolo di GLP-1R linfocitario durante l'allotrapianto.

**Metodi e Risultati** I dati in nostro possesso hanno evidenziato che GLP-1R è espresso dai linfociti T naïve, umani e murini, anche in condizioni basali. Quando si effettua un allotrapianto di isole pancreatiche o cardiache su topi C57BL/6, da donatori BALB/c, le cellule GLP1R<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> si espandono nella milza e infiltrano la zona interessata da trapianto, comportando un aumento del fenomeno del rigetto. Ciò però non avviene nel caso in cui i topi vengano trattati con Exenatide, un agonista di GLP-1R. In questo caso abbiamo infatti notato che la percentuale di rigetto diminuisce drasticamente insieme a quella del numero di linfociti T infiltranti. Inoltre abbiamo notato che Exenatide è capace di indurre l'espansione delle cellule T regolatorie (Treg).

**Conclusione** In conclusione possiamo dire che GLP-1R sembra essere un modulatore della funzione delle cellule T e che Exenatide, il suo agonista, riesce a regolare la risposta allo-immune, modulando l'equilibrio tra cellule effettrici e regolatrici delle cellule T, riducendo il rischio di rigetto.

### La terapia con SGLT2-I previene lo sviluppo di fibrosi miocardica nell'ipertensione arteriosa angiotensina-dipendente

M. Colzani<sup>1</sup>, C.R.T. di Gioia<sup>2</sup>, R. Carletti<sup>2</sup>, S. Ippolito<sup>3</sup>, A. Stella<sup>1</sup>, G. Zerbin<sup>4</sup>, G. Perseghin<sup>1,5</sup>, G. Castoldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza. <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche, Istituto di Anatomia Patologica, Sapienza Università di Roma, Roma. <sup>3</sup>Laboratorio Analisi Chimico Cliniche. Osp San Gerardo. ASST Monza. <sup>4</sup>Unità Complicanze del Diabete. Istituto Scientifico San Raffaele, Milano. <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza.

**Introduzione** Il trattamento con gli inibitori di SGLT2, nei pazienti diabetici di tipo 2, ha dimostrato effetti cardioprotettivi, ma non è chiaro se questi effetti possano essere prodotti anche nelle cardiopatie non associate a diabete.

**Obiettivo** L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'effetto della somministrazione di empagliflozin sullo sviluppo di fibrosi miocardica in un modello sperimentale di ipertensione arteriosa angiotensina-dipendente.

**Metodi** Gli esperimenti sono stati eseguiti in Ratti Sprague Dawley, divisi in 4 gruppi in base al trattamento: a) Angiotensina II (Ang II, 200 ng/kg/min, minipompe osmotiche s.c, n=7); b) Ang II+empagliflozin (10 mg/kg/die, per os, n=7); c) controllo (nessun trattamento, n=7), controllo+empagliflozin (n=7). Durante il periodo sperimentale della durata di due settimane è stata misurata la pressione arteriosa (tecnica pletismografica), e al termine è stato prelevato il miocardio per la valutazione della fibrosi interstiziale (colorazione Rosso Sirio, istomorfometria, Image J Software).

**Risultati** La somministrazione di Ang II causava un aumento significativo della pressione arteriosa (p<0.0001) e della fibrosi miocardica interstiziale (p<0.01) rispetto al gruppo di controllo e al gruppo di controllo trattato con empagliflozin. Empagliflozin non modificava significativamente l'aumento di pressione causato dalla somministrazione di Ang II, ma preveniva lo sviluppo di fibrosi miocardica interstiziale nei ratti trattati con Ang II (p<0.01).

**Conclusioni** La somministrazione di empagliflozin previene lo sviluppo di fibrosi miocardica interstiziale nell'ipertensione arteriosa angiotensina-dipendente. L'effetto antifibrotico ottenuto dall'inibizione di SGLT2 risulta essere indipendente dalla modulazione della pressione arteriosa.

### Utilizzo di SGLT2 inibitori e GLP1-RA nei pazienti con Diabete tipo 2 e complicanza cardiaca maggiore

E. Cimino, S. Bonfadini, B. Agosti, A. Cimino, A. Girelli, L. Rocca, E. Zarra, U. Valentini

UOC Medicina Generale ad Indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia

**Introduzione** È noto come la persona con diabete presenti un profilo di rischio cardiovascolare aumentato. Alcune delle terapie con SGLT2 inibitori ed GLP1-RA hanno dimostrato una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare; l'utilizzo di questi farmaci sarebbe pertanto da preferire nelle persone con diabete e precedente evento cardiovascolare e valutarlo in prevenzione primaria.

**Scopo** Osservazione retrospettiva sull'utilizzo delle terapie con SGLT2 inibitori o GLP1-RA in pazienti con diabete tipo 2 e pregresso evento cardiaco nella normale pratica ambulatoriale.

**Materiali e Metodi** Valutazione della terapia con SGLT2 inibitori o GLP1-RA in pazienti con diabete tipo 2 e pregresso evento cardiaco maggiore (infarto, procedura di angioplastica/bypass, angina instabile o scompenso cardiaco) in carico presso la nostra Unità di Diabetologia in un periodo di osservazione di 12 mesi (1/06/2017 e 1/06/2018). I dati sono stati estratti dalla nostra cartella ambulatoriale informatizzata.

**Risultati** Il 19% (298) dei pazienti con diabete tipo 2 osservati presentava in anamnesi almeno un evento cardiaco maggiore con prevalenza della rivascularizzazione miocardica. Il 57% (169) di questi pazienti era in terapia con SGLT2 inibitori o GLP1-RA, con un maggior utilizzo dei SGLT2 inibitori (p<0,01). La terapia con SGLT2 inibitori è stata prescritta nel 72% dei casi in add-on a metformina (+/- insulina). Nel 60% dei casi di terapia con GLP1-RA è stato utilizzato il device a somministrazione settimanale. In entrambe le classi di farmaci, si sono osservate differenze significative nella prescrizione delle diverse molecole.

**Conclusioni** L'osservazione ha evidenziato come nella nostra popolazione un quinto dei pazienti con diabete tipo 2 abbia in anamnesi uno o più eventi cardiaci. L'utilizzo di SGLT2 inibitori o GLP1-RA è risultata

elevata, con prevalenza per gli SGLT2 inibitori e differenze significative fra le diverse molecole della classe. Sono in corso ulteriori sotto analisi delle caratteristiche cliniche delle due popolazioni e loro follow up nel tempo.

## TESI

### Comportamento anomalo dei neutrofili nel sangue e nel pancreas nella fase presintomatica e sintomatica del Diabete di tipo 1 nell'uomo

F. Vecchio

Università degli Studi di Milano Bicocca - Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche

**Introduzione** Il diabete di tipo 1 (DMT1) è una patologia autoimmune che si sviluppa attraverso delle fasi presintomatiche ben distinte. Nessuna cellula del sistema immunitario è stata identificata in modo conclusivo come la vera promotrice del processo patogenico e il ruolo dei neutrofili è stato a lungo ignorato. I neutrofili sono coinvolti in molte patologie autoimmuni, suggerendo che la loro disregolazione potrebbe essere una componente comune in contesti diversi di autoimmunità.

Nel topo NOD è stato dimostrato il ruolo chiave dei neutrofili nella fase iniziale dello sviluppo del DMT1.

**Scopo** Abbiamo in precedenza riportato l'evidenza di una diminuzione del numero di neutrofili circolanti in pazienti diabetici e in soggetti a rischio. In questo studio abbiamo cercato di confermare che nell'uomo queste cellule sono coinvolte attivamente nello sviluppo di questa patologia.

**Materiali e Metodi** Sono stati utilizzati campioni di sangue da donatori TrialNet e sezioni pancreatiche provenienti da nPOD, DiVID, Siena and Exeter, analizzati con tecniche di immunofluorescenza e immunostochimica su tessuto, ELISA e citofluorimetria.

**Risultati** Con questo lavoro mostriamo, innanzitutto, che una minore funzionalità delle beta-cellule caratterizza i soggetti con un minor numero di neutrofili circolanti. In secondo luogo, dimostriamo che i neutrofili infiltrano il pancreas prima della fase sintomatica del DMT1, che sono presenti nel tessuto pancreatico mentre la patologia procede, e che una frazione di questi è coinvolta nel processo di NETtosi. Infine, la misurazione delle proteine del neutrofilo nel plasma ha rivelato caratteristiche anomale di queste cellule in soggetti con rischio genetico di sviluppare DMT1 e in soggetti con malattia conclamata.

**Conclusioni** Questi risultati mostrano un comportamento anomalo dei neutrofili in soggetti affetti da DMT1 sin dalla fase che precede la comparsa dei sintomi, suggerendo che essi potrebbero contribuire attivamente alla patogenesi attraverso marginalizzazione nel pancreas, infiammazione, formazione di NETs e danno tissutale. L'utilizzo di farmaci mirati ad inibire la migrazione dei neutrofili nei tessuti potrebbe permettere di prevenire l'insorgenza di questa patologia.

**ANNALI AMD**

**Coordinatore**

Valeria Manicardi

**Componenti**

Alberto Rocca  
Chiara Mazzucchelli  
Salvatore De Cosmo  
Gennaro Clemente  
Roberta Manti  
Paola Pisanu

**Referenti del CDN**

Alberto Agliodoro  
Paolo Di Bartolo

**Altri referenti**

Danila Fava:  
referente per la cartella clinica  
Giacomo Vespasiani:  
referente per il Full Data Circle  
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:  
referenti per le elaborazioni dati  
Carlo Giorda:  
referente per le Monografie Annali.  
Elisa Nada: segreteria Gruppo Annali

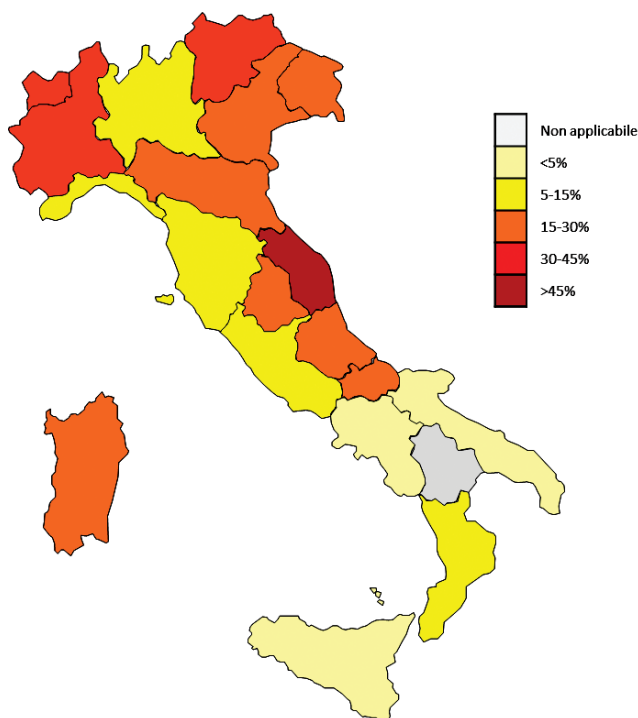
## Annali 2018 in fase di pubblicazione

Questa tanto attesa nuova edizione degli Annali AMD rappresenta un aggiornamento della descrizione dei profili assistenziali diabetologici in Italia. Nella scorsa edizione (Annali AMD 2012), il monitoraggio degli indicatori di qualità si fermava al 2011, in questa nuova elaborazione verrà invece considerato l'anno 2016. Questi nuovi Annali hanno lo scopo di:

- Mostrare, a distanza di 5 anni dall'ultima valutazione, come si è evoluta la qualità della cura in Italia dal 2011 al 2015, seppur in questo gruppo selezionato di centri;
- Valutare i nuovi Indicatori AMD (revisione 2015) sull'intero network Annali e confrontare la performance dei centri con quelli del Full Data Circle;
- Dare informazioni sul trattamento farmacologico della popolazione, in virtù dell'immissione sul mercato negli ultimi anni di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 225 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano per un totale di 28.538 soggetti con DM1e 427.124 con DM2.

La mappa fornisce un'indicazione di quale percentuale di soggetti stimati con diabete all'interno di ogni singola Regione sia registrata nel database Annali. A tale scopo, è stata utilizzata una stima di prevalenza del diabete noto per Regione e una quantificazione della popolazione residente utilizzando i dati ISTAT 2016. L'intensità di colorazione delle Regioni è quindi proporzionale alla percentuale di pazienti inclusi nel File Dati rispetto a quella stimata.



OPEN  
ACCESS

**Copyright** © 2018 AMD. This is an open access table edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Rispetto agli anni precedenti, si conferma il dato delle Marche con oltre il 45% dei soggetti diabetici stimati nella regione inclusi nel database. Inoltre, continua ad essere ampio il numero di Regioni che hanno incluso fra il 15% e il 45% dei pazienti. Puglia, Campania, Sicilia e Basilicata sono le regioni in cui sarebbe particolarmente importante aumentare la partecipazione dei centri per avere una fotografia rappresentativa dell'assistenza specialistica al diabete. Sarà cruciale in tal senso il coinvolgimento e le iniziative promosse dai e con i tutor regionali degli Annali.

**EASD DI BERLINO: ANTEPRIMA  
DEI DATI DEL FULL DATA  
CIRCLE ENGLISH VERSION**

In attesa della imminente pubblicazione della versione in inglese del report "Annali AMD – Full Data Circle" è stato presentato al 54th EASD Annual Meeting 2018, svoltosi a Berlino dall'1 al 5 Ottobre 2018, un poster con i risultati chiave e con il significato dell'iniziativa.



**FULL DATA CIRCLE  
A MONOGRAPH OF THE AMD ANNALS**



Valeria Manicardi, Alberto Agliata, Genaro Clemente, Salvatore De Cosmo, Paolo Di Bartolo, Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Roberta Manti, Chiara Mazzucchelli, Antonio Nicolucci, Paola Pisano, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Giacomo Vespasiani, Antonio Carlella, Domenico Mannino, Nicoletta Musacchio, on behalf of the AMD ANNALS STUDY GROUP.

**INTRODUCTION**

- The AMD Annals Initiative is in place from 2006 and aims to monitor and continuously improve the quality of diabetes care in Italy [Acta Diabetol. 2015;52:557-71].
- A specific set of 70 quality indicators is measured annually, starting from clinical data routinely collected in electronic medical records (EMRs) by 300 diabetes clinics, without requiring additional tasks to healthcare operators.
- Quality of care is strictly related to quality of data recorded in EMRs. Therefore, AMD promoted a parallel evaluation of quality indicators in those centers ensuring the highest completeness of data (Full Data Circle).
- The primary aim of the Full Data Circle initiative was to assess process and outcome quality indicators using **high quality data** and to measure the **final outcomes indicators** for the first time.

**METHODS**

- Specifically, to be included in the Full Data Circle, diabetes clinics had to show adequate completeness on 4 key parameters: albuminuria monitoring, eye examination, history of myocardial infarction, and history of stroke. These parameters were selected based on the previous AMD Annals reports, as those showing a high missingness rate in many participating centers.

The centers had to meet the criteria of data completeness in 4 critical indicators to be eligible for the Full Data Circle:

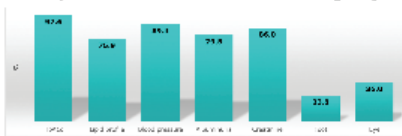
Criteria for data quality evaluation	Minimum percentage requested	Selection criteria of the cut-off
% patients with myocardial infarction*	≥ 5%	*Existing epidemiologic data on the expected prevalence
% patients with stroke*	≥ 2%	**Best performance obtained in the previous AMD Annals reports
% patients with albuminuria monitoring**	≥ 50%	
% patients with eye examination**	≥ 30%	

**RESULTS**

- The analysis included **47,858** patients with DM2 examined at least once during the year 2015 by 17 eligible centers (mean 56.4%, mean age 69.2±11.1 years, mean diabetes duration 12.2±9.3 year).

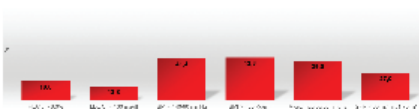
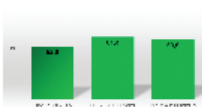
**Process Indicators**

% of patients with at least 1 evaluation during the year of...



**Intermediate outcome indicators**

% of patients with...



**Use of drugs indicators**

% of patients treated with...



**Final Outcome Indicators NEW**

% of patients with...



**Overall quality of care (Q score)**



**CONCLUSIONS**

- Data obtained from Full Data Circle are extremely encouraging: 63.7% of patients have a Q score > 25, supporting the hypothesis that the higher the quality of data, the higher the quality of overall care.
- Some indicators need improvements even in these centers (e.g. eye examination, and proportion of patients with unfavorable outcome indicators).
- The low proportion of patients treated with sulphonylureas as compared to 2011 (35.4%) is an important prescriptive appropriateness indicator.
- The selection of centers with high quality of care allows the regular monitoring of prevalence of diabetes complications.

AMD - Associazione Medici Diabetologi  
Viale delle Milizie, 96  
00192 - Rome - Italy  
segreteria@aemmedi.it - fondamc@aemmedi.it  
www.aemmedi.it

Il Full Data Circle, lo ricordiamo, rappresenta un primo “circolo” di Centri che fossero in grado di garantire un elevato grado di completezza e di qualità delle informazioni da elaborare. L’analisi ha coinvolto 17 strutture, per un totale di 47.868 soggetti con diabete tipo 2, visitati almeno una volta nel corso dell’anno 2015 ed ha mostrato come, sulla larga maggioranza degli indicatori, qualità del dato sia sinonimo di qualità di cura.

Il FDC è, però, un circolo aperto e vuole essere e rappresentare motivo di crescita, stimolando tutti i Centri a migliorare la propria capacità e qualità di raccolta dati. Il prossimo passo sarà quello di ottenere un significativo incremento della numerosità dei Centri che rispondano ai requisiti per partecipare al FDC e, in tempi che speriamo rapidi, l’inclusione di tutti.

Questa prima monografia rappresenta la prima elaborazione dei dati dei Centri così raccolti e rappresenta una lettura che genera non poche riflessioni. Il report è scaricabile liberamente dalla pagina (<http://aemmedi.it/monografia-annali-full-data-circle/>).

## PROPOSTE DEI TUTOR REGIONALI DEGLI ANNALI AMD

Alla fine dell’estate il coordinatore degli Annali AMD – a nome del gruppo – ha inviato una lettera ai TUTOR Regionali chiedendo loro di

- Informarci su come sta andando la diffusione della nuova cartella SDC

- Di proporre idee per migliorare la raccolta dati nelle proprie regioni, ed aumentare l’adesione al Full Data Circle.

Le risposte che fino ad oggi ci sono arrivate – dai tutor di 10 regioni – hanno confermato che la nuova versione della Cartella è presente a macchia di leopardo nelle loro regioni, in gran parte per la necessità di concordare con i servizi informatici aziendali i tempi e i modi della installazione

Per quanto riguarda le **azioni da mettere in campo per migliorare la raccolta dati** è venuta da molti la richiesta di

- **riorganizzare e riproporre il corso “DATI PULITI”** che anni fa era stato condotto in molte regioni e che è stato ritenuto molto utile per migliorare la raccolta dati
- Così come è stato ritenuto **fondamentale la predisposizione di uno Slide Kit** che aiuti a inserire i dati al posto giusto e nel modo giusto al fine di estrarre correttamente e compiutamente gli indicatori AMD, da utilizzare in ogni regione, e come strumento di lavoro dei tutor
- Organizzare il **corso residenziale per i Tutor** – proposto dal Gruppo Annali – per scambiare esperienze ed opinioni su difficoltà e buone pratiche attuate nelle diverse realtà
- **Produrre gli Annali Regionali per permettere di fare benchmarking e di organizzare AUDIT** tra i centri di ogni regione

In attesa di ricevere proposte e idee anche dalle altre regioni, si sta lavorando per proporre il CORSO RESIDENZIALE per i TUTOR, di cui daremo al più presto le informazioni necessarie.



## Uomini e donne rispondono in modo diverso alla rapida perdita di peso: esiti metabolici di uno studio di intervento multicentrico dopo una dieta a basso contenuto energetico in 2500 individui sovrappeso con prediabete (PREVIEW)

G. Speroni

Corresponding author: [guglielmina-speroni@libero.it](mailto:guglielmina-speroni@libero.it)

Uomini e donne sovrappeso con prediabete, sottoposti per un breve periodo ad una dieta fissa a basso contenuto energetico, hanno risposto in modo differente da un punto di vista metabolico e antropometrico ad una rapida perdita di peso.

Questo è quanto emerge dai dati dello studio PREVIEW, pubblicati recentemente sulla rivista *Diabetes, Obesity and Metabolism*<sup>(1)</sup>.

### INTRODUZIONE

Il Diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una delle malattie croniche in più rapida crescita in tutto il mondo. Sovrappeso e obesità rappresentano importanti fattori di rischio e la riduzione del peso corporeo si è dimostrata in grado di prevenire/ritardare la comparsa di DMT2.

Lo studio di intervento sullo stile di vita PREVIEW (PREvention of diabetes through lifestyle Intervention and population studies in Europe and around the World; [www.previewstudy.com](http://www.previewstudy.com)) è, ad oggi, il più grande studio multicentrico sulla prevenzione del DMT2 in soggetti sovrappeso con prediabete.

Tra il 2013 e il 2015 sono stati arruolati 2.224 adulti in 8 sedi in Europa, Australia e Nuova Zelanda, con un'età compresa tra 25 e 70 anni, indice di massa corporea (BMI) >25 kg/m<sup>2</sup> e prediabete (diagnosi basata sui criteri ADA). La maggior parte erano bianchi (88%) e circa due terzi erano donne.

Lo studio prevedeva una prima fase di restrizione calorica di 8 settimane in cui i partecipanti dovevano perdere almeno l'8% del loro peso, e una seconda fase di 148 settimane con modifiche dello stile di vita (in particolare dieta, attività fisica, e rinforzo comportamentale) focalizzate al mantenimento della perdita di peso.

### OBIETTIVO

Lo scopo di questo studio è stato di valutare se l'iniziale dieta fissa a basso contenuto energetico, condotta per 8 settimane, inducesse perdita di peso e effetti metabolici diversi negli uomini rispetto alle donne.



**Copyright** © 2018 G. Speroni. This is an open access review edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati un totale di 2.224 soggetti adulti in sovrappeso o obesi con prediabete.

Tutti i partecipanti hanno seguito una dieta fissa a basso contenuto energetico (810 kcal al giorno) per 8 settimane (Cambridge Weight Plan). L'alimentazione prevedeva l'assunzione di quattro bustine di polvere al giorno come sostituto per zuppe, frullati e porridge; tre bustine da sciogliere ognuna in una tazza di latte magro (250 ml) e una bustina in una tazza d'acqua. Era consentita anche l'aggiunta di 375 grammi (circa una tazza) di verdure come pomodori, lattuga e cetrioli. Per compensare il basso apporto di fibre di soli 13 g al giorno, i partecipanti sono stati invitati ad assumere fibra di psillio e a bere acqua in abbondanza per evitare gli effetti collaterali gastrointestinali.

Il regime dietetico forniva 810 calorie al giorno con una distribuzione definita dei nutrienti fondamentali: 44% di proteine, 41% di carboidrati e il 15% di grassi.

I partecipanti hanno avuto incontri di gruppo con un dietologo o un consulente alle settimane 2, 4, 6 e 8.

## OUTCOMES

Tutti gli outcomes sono stati misurati prima e dopo 8 settimane di intervento.

Comprendevano cambiamenti di peso corporeo, resistenza all'insulina (HOMA), massa grassa (FM), massa magra (FFM), circonferenza vita e fianchi, pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP), frequenza cardiaca, glicemia a digiuno, HbA1c, C-Peptide, colesterolo tot., HDL, LDL, trigliceridi, CPR, transaminasi. La sindrome metabolica (SM) è stata valutata mediante un indice di severità (SM Z-score), specifico per sesso e razza, basato su 5 parametri: circonferenza vita (cm), HDL (mg/dl), SBP (mmHg), trigliceridi a digiuno, (mg/dl), glicemia a digiuno (mg/dl).

## RISULTATI

2224 individui (1504 donne, 720 uomini) hanno partecipato alla visita di riferimento e 2020 (90,8%) hanno completato la visita di controllo. In seguito alla dieta a basso contenuto calorico, la perdita media di peso in tutti i partecipanti è stata di  $10.7 \pm 0.4$  Kg (10,8%,  $P < 0,001$ ), maggiore del 16% negli uomini rispetto alle donne (11,8% vs 10,3%, rispettivamente,  $P < 0,001$ ), ma i miglioramenti nella resistenza all'insulina sono stati simili. HOMA-IR è diminuito di  $1,50 \pm 0,15$  negli uomini e di  $1,35 \pm 0,15$  nelle don-

ne (ns). HOMA-IR è diminuito di  $1.42 \pm 0.15$  unità ( $P < 0.001$ ) in tutti i partecipanti. Tutti i partecipanti hanno avuto una riduzione nel SM Z-score ( $-2.5 \pm 0.2$ ,  $P < 0.001$ ), ma il miglioramento è stato inferiore nelle donne rispetto agli uomini ( $-2.1 \pm 0.2$  vs  $-3.4 \pm 0.2$ , rispettivamente). La differenza resta significativa anche dopo aggiustamento per la differenza di perdita di peso (%) ( $P < 0.001$ ). Gli uomini hanno avuto maggiori riduzioni di FM ( $9.3 \pm 0.4$  kg vs  $7.1 \pm 0.4$  kg rispettivamente,  $P < 0.001$ ), C-Peptide e frequenza cardiaca, mentre le donne hanno avuto riduzioni maggiori nel FFM ( $3.2 \pm 0.4$  kg vs  $1.9 \pm 0.4$  kg rispettivamente,  $P < 0.001$ ), colesterolo HDL, circonferenza fianchi e pressione arteriosa differenziale (pulse pressure, PP).

Seguendo la dieta a basso contenuto calorico, il 35% dei partecipanti di entrambi i sessi è tornato alla normo-glicemia (40% di quanti hanno perso più dell'8% del loro peso iniziale). La compliance è stata alta: oltre il 90% dei partecipanti ha completato le 8 settimane di trattamento. Gli effetti collaterali scarsi. Il principale effetto collaterale, la stipsi, ha interessato circa il 7,6% dei partecipanti. Il livello di attività fisica non è stato valutato in questa fase dello studio.

## DISCUSSIONE

I partecipanti allo studio hanno perso oltre il 10% del peso corporeo e hanno mostrato miglioramenti significativi nella resistenza all'insulina dopo 8 settimane di dieta a basso contenuto calorico. Nel complesso gli uomini hanno avuto esiti metabolici migliori rispetto alle donne. Hanno perso più peso, più FM e grasso addominale. La maggior perdita di peso negli uomini dipende dal superiore fabbisogno energetico legato alla maggiore massa corporea. Inoltre gli uomini mobilitano più grasso intra-addominale rispetto alle donne durante la perdita di peso. Le donne hanno perso più FFM e contenuto minerale osseo. La perdita di FFM è stata, in media, il 25% della perdita di peso totale. Le variazioni di FFM di questa grandezza sono considerate normali durante la perdita di peso a seguito di diete a basso contenuto energetico. È interessante notare, tuttavia, che le donne hanno perso il doppio della FFM degli uomini (31,4% vs 16,1%, rispettivamente). Gli uomini, pur avendo un deficit energetico maggiore durante la fase di dieta a basso contenuto energetico, hanno perso più peso, a sono riusciti a preservare più FFM rispetto alle donne. Questo suggerisce differenze intrinseche nel modo in cui gli uomini e le donne si adattano ai deficit energetici della dieta.

**COMMENTO**

Un periodo di dieta a basso contenuto energetico per 8 settimane è stato accompagnato da significativi miglioramenti antropometrici e metabolici in donne e uomini in sovrappeso con prediabete. Questo approccio si è dimostrato efficace, sicuro e ben accetto. Gli uomini nel complesso hanno avuto esiti migliori rispetto alle donne anche dopo aggiustamento per le differenze nella perdita di peso. Sono però necessarie ulteriori ricerche per valutare se le maggiori riduzioni di FFM e di HDL nelle donne, dopo una rapida perdita di peso, siano davvero utili o, piuttosto, possano compromettere il mantenimento della perdita di peso nel tempo e la salute cardiovascolare futura. Perdere grasso intorno alla vita come avviene negli uomini è più efficace perché colpisce il grasso viscerale, mentre perdere grasso intorno ai fianchi, come avviene nelle donne, significa perdere grasso sottocutaneo che è meno metabolicamente dannoso. Sarà anche importante valutare se gli effetti a lungo termine della rapida perdita di peso siano effettivamente più vantaggiosi per gli uomini rispetto alle donne per quanto riguarda la prevenzione sia del DMT2 che delle malattie cardiovas-

colari. I dati relativi alla seconda fase dello studio verranno presentati al meeting annuale EASD in Berlino ad ottobre 2018<sup>(2)</sup>.

Questi risultati sono clinicamente significativi e devono essere tenuti presenti quando si preparano programmi di perdita di peso specifici per sesso al fine di ottenere un maggiore miglioramento metabolico nei pazienti con eccesso di peso e prediabete di entrambi i sessi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Christensen P, Larsen TM, Westerterp-Plantenga M, Macdonald I, Martinez AJ, Handjiev S, Poppitt S, Hansen S, Ritz C, Astrup A, Pastor-Sanz L, Sandø-Pedersen F, Pietiläinen KH, Sundvall J, Drummen M, Taylor MA, Navas-Carretero S, Handjieva-Darlenska T, Brodie S, Silvestre MP, Huttunen-Lenz M, Brand-Miller J, Fogelholm M, Raben A. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes Obes Metab* Published online August 7, 2018. doi: 10.1111/dom.13466.
2. Main results from the large EU-project PREVIEW: PREvention of diabetes through lifestyle Intervention and population studies in Europe and around the World. Langerhans Hall EASD Berlin, 2018.

## NORME PER GLI AUTORI

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione.

Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### Tipologia dei contributi

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

**Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

**Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli

Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### Esempi di corretta citazione bibliografica

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.