



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
Andrea Da Porto

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

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

Paolo Di Bartolo

Vice-Presidente

Graziano Di Cianni

Consiglieri

Alberto Agliandolo
Maurizio Di Mauro
Riccardo Fornengo
Annalisa Giancaterini
Giacomo Guaita
Paola Ponzani
Ernesto Rossi
Giovanni Sartore
Franco Tuccinardi

Segretario

Marco Gallo

Tesoriere

Lelio Morviducci

Presidenti regionali

Abruzzo G. La Penna

Calabria P.F.P. Tripodi

Campania S. De Riu

Emilia Romagna M. Michelini

Friuli-Venezia Giulia C. Miranda

Lazio C. Grande

Liguria M. Patrone

Lombardia R. Dagani

Marche M. Galetta

Molise C. Pedicino

Piemonte-Valle d'Aosta M.C. Ponziani

Puglia-Basilicata M. Modugno

Delegato Basilicata P.S. Bellitti

Sardegna G. Madau

Sicilia S. Corrao

Toscana P. Orsini

Umbria R. Celleno

Veneto-Trentino Alto Adige N. Simioni

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di luglio 2021**

Indice

- 84** **EDITORIALE**
Di memoria corta – Have a short memory
L. Monge
- 86** **ARTICOLI ORIGINALI**
Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale - New horizons for insulin therapy with a pump: the artificial pancreas
G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Finocchiaro
- 97** **Visita diabetologica in telemedicina: l'opinione dei pazienti (dati preliminari) - Diabetes management in telemedicine: patients' opinion (preliminary data)**
A. Foglia, V. Guardasole, M.R. De Luca, C. Annunziata, A. Costantino, A. De Simone, M. Agrusta
- 105** **REVIEW**
Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2 - GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement in the treatment of type 2 diabetes mellitus
R. Candido
- 116** **SIMPOSIO**
Vaccinazioni: ci sarà un perché
Il rischio infettivo nel diabete prima e durante il COVID-19: revisione della letteratura – Risk of infection in diabetes before and during COVID-19: a review
V. Adinolfi
- 122** **Storia dei vaccini e... dintorni - History of vaccines: the prequel to Edward Jenner**
L. Richiardi
- 132** **Raccomandazioni attuali alla vaccinazione nei soggetti diabetici – Current recommended immunizations for patients with diabetes**
F. Tassone
- 137** **I vaccini contro SARS CoV 2 e la campagna vaccinale in Italia - Vaccines against SARS CoV 2 and the vaccination campaign in Italy**
M. C. Ponziani, L. Ferrara
- 143** **La vaccinazione in popolazioni speciali: la donna in gravidanza e il paziente oncologico - Vaccination in special populations: pregnancy and patients with cancer**
A. Clerico, M. Gallo

- 152** **Le norme vaccinali. Un commento personale – The vaccination rules. A personal comment**
R. Fornengo
- 154** **POSITION STATEMENT**
La gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID – Guidance for the management of inpatient hyperglycemia in COVID-19
E. Forte, A. Gigante, C. Teti, S. Acquati, A. Agliandolo, G. Brunori, A. di Carlo, A. Maffettone, C. Sale, C. Suraci
- 164** **ATTIVITÀ DEI GRUPPI**
Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup
- 168** **Risposta farmacologica ai farmaci basata su sesso e genere**
Differenze di genere nella valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e nello screening delle complicanze croniche nei soggetti con diabete: una revisione sistematica della letteratura

Temi

Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence

Di memoria corta

Have a short memory

L. Monge¹

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

Leggendo l'articolo "storico" di Luca Richiardi pubblicato nell'ambito del simposio dedicato ai vaccini, riflettevo sull'importanza di conoscere la storia e mi chiedevo perché i *Sapiens* (per dirla alla Mario Tozzi) dimenticano così in fretta il passato: paura della verità, opportunismo, semplice ignoranza? In ogni caso, nella memoria collettiva ante COVID-19 era ormai andata persa qualunque traccia di pandemia, tant'è che la prima reazione al virus è stata negare o minimizzare.

Cito da un testo del 1348 di Gaetano Mussi, piacentino, sulla peste in Crimea e sui mercanti che spaventati rientravano in Italia: «Parenti e amici e vicini da ogni parte ci venivano incontro per accoglierci. Ma ahimè, noi portavamo i dardi della morte. Durante i baci e gli abbracci, mentre parlavamo, inevitabilmente versavamo il veleno». Ma alcuni (purtroppo non pochi) in questa pandemia si sono opposti all'uso delle mascherine, al coprifuoco, alla chiusura delle discoteche!

Anche l'idea del complotto, superato il concetto di "castigo di Dio", permane in una parte dell'opinione pubblica. Se nelle cronache del 1348 gli "untori" erano gli ebrei, oggi è una potenza ostile; come scrive la medievista Chiara Frugoni: «Il complotto è un grande sollievo per una società impaurita perché la ricompatta, [...] una volta individuato un capro espiatorio lo si deve combattere e distruggere e certamente tutto il male si allontanerà».

Vichianamente tutto si ripete, stessi processi che si ripetono a distanza di secoli.

Perfino tra medici e infermieri si sono avuti atteggiamenti di rifiuto: a detta dei sindacati a marzo 2021 il 2% dei medici non aveva aderito alla richiesta di vaccinazione, un comportamento ingiustificabile che ha reso necessario l'obbligo vaccinale per i sanitari. La vaccinazione è stata una delle più importanti scoperte scientifiche della storia e non solo della medicina, il suo impatto sulla salute pubblica è stata paragonata dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) alla possibilità per la popolazione di accedere all'acqua potabile. È incredibile, anche in considerazione del percorso di formazione, che alcuni colleghi (non consola che siano pochi) la rifiutino o la mettano in discussione; vi sono sacche di negazionismo, direi non tanto della pandemia, ma del metodo scientifico, il che è inconciliabile per chi come un medico si occupa professionalmente di scienza.

Penso che una rilettura attenta e critica del passato aiuti a comprendere il presente e anche ad affrontare meglio il futuro, facendo tesoro delle



OPEN
ACCESS

Citation L. Monge (2021) Di memoria corta. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published July, 2021

Copyright © 2021 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.

evidenze (e penso proprio all'EBM) della storia della medicina, rielaborando i passi falsi di ieri per evitare di ripeterli. Riattraversare il passato nella sequenza degli eventi può contribuire a progettare un dopo, scrollandosi di dosso fake news e paure. Peccato che la Storia della Medicina sia una materia del Corso di formazione di laurea pressoché dimenticata.

«I vaccini sono un bene comune globale. È prioritario aumentare la loro produzione, garantendone la sicurezza, e abbattere gli ostacoli che limitano le campagne vaccinali». Queste sono le parole enunciate il 6 maggio scorso dal premier Mario Draghi all'Europa, parole che speriamo abbiano una compiuta realizzazione, non solo in Europa, ma anche nel mondo con una sospensione temporanea dei brevetti in nome dell'emergenza collettiva. Il Simposio sui vaccini è stato fortemente voluto proprio per mettere un punto fermo sul problema anche in ambito diabetologico e devo ringraziare Maria Chantal Ponziani per averlo pensato e organizzato. Tra i contributi, tutti di indubbia qualità, mi soffermo sul commento "politico" di Riccardo Fornengo che ci ricorda quanto i vaccini tocchino la nostra responsabilità nei confronti della collettività, un'affermazione che condivido totalmente. I vaccini non sono l'arma assoluta, per ora dovranno essere accompagnati dalle misure di contenimento individuali e colletti-

ve volte a ridurre la circolazione del virus, ma sono più che una speranza di uscire definitivamente dalla pandemia.

Questo numero di JAMD ci presenta alcuni articoli originali. Il primo, a nome di Giuseppe Papa et al., ripercorre l'evoluzione della terapia del diabete tipo 1: sensori "stand alone", microinfusori e sistemi integrati con algoritmi di controllo, tappe fondamentali verso la completa chiusura del "loop".

Angelo Foglia et al. riprendono l'argomento della telemedicina, già trattato nei numeri precedenti di JAMD: un'esperienza in diabetologia durante il periodo del lockdown, ma con un punto di vista decisamente originale, quello dei pazienti.

Infine Riccardo Candido analizza alla luce dei più recenti trial il ruolo degli AR del GLP-1 nel trattamento del DMT2: dalla gestione del controllo glicemico e dei fattori di rischio CV alla prevenzione primaria e secondaria degli eventi CV e renali.

Anche in questo numero accogliamo un documento, purtroppo ancora di attualità, dedicato all'emergenza COVID-19: una guida proposta dal gruppo Diabete e Inpatient di AMD per la gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID-19. Il taglio scelto è quello di un prezioso supporto clinico decisionale di facile consultazione.

Buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale

New horizons for insulin therapy with a pump: the artificial pancreas

G. Papa¹, M.P. Iurato¹, C. Licciardello¹, D. Moretti¹, C. Finocchiaro¹

¹Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Diabete, Catania.

Corresponding author: gpapa_98@yahoo.com

Abstract

The monitoring and treatment of type 1 diabetes (T1D) are undergoing profound changes today. Notable steps include the improvement and widespread adoption of glucose sensors which are now extremely reliable and furthermore are used with insulin pumps in an integrated manner. Over the last 2 to 3 years these systems have evolved rapidly with the development and use of algorithms which permit the autonomous regulation of basal insulin. Correct control and administration of basal insulin is often the greatest stumbling block in multiple daily injection therapy as basal insulins cannot replicate the physiological rhythms of basal insulin secretion. Hypoglycemia is another critical point in standard insulin pen therapy as it does not permit dosage modulation in the same way as with an insulin pump. In this article we cover the fundamental steps in this revolution of insulin therapy which promises, in the not too distant future, the ultimate achievement of the artificial pancreas and thus the complete closure of the loop. All those working in diabetes care must be adequately trained and familiar with this technology as it should no longer be considered a niche treatment reserved for carefully selected patients and managed in only a few centers of excellence. In order to choose the best treatment, tailored to each individual patient's needs, medical staff involved in the treatment of T1D require a thorough knowledge of standalone glucose sensors, insulin pumps and integrated systems with control algorithms. Once the critical issues (costs, psychological aspects, system management difficulties, alarm fatigue, etc.) still related to their use have been resolved, new Hybrid Closed Loop and Advanced Hybrid Closed Loop systems could become the new standard in the treatment of T1D.

KEY WORDS type 1 Diabetes; insulin pump; decision-making algorithms; integrated system.

Riassunto

Il monitoraggio e la cura del diabete tipo 1 (DT1) sono oggi caratterizzati da significativi cambiamenti che hanno visto come tappe fondamentali



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Finocchiaro (2021). Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2021

Accepted March, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Papa 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.

da una parte il miglioramento e la diffusione dei sensori glicemici e dall'altra l'integrazione di questi ultimi con i microinfusori insulinici. Negli ultimi 2-3 anni l'evoluzione di questi sistemi ha conosciuto una rapida accelerazione che ha portato allo sviluppo e utilizzo di algoritmi che riescono in autonomia a controllare la secrezione insulinica basale. La corretta insulinizzazione basale è spesso il limite più importante della terapia insulinica multi-iniettiva visto che le insuline basali non riescono a ricreare un profilo che si adatti perfettamente ai ritmi fisiologici della secrezione basale. L'ipoglicemia è l'altra criticità della terapia standard con le penne che non offrono la possibilità di modulare in corsa l'erogazione stessa. In questo articolo abbiamo rivisto le tappe fondamentali di questo percorso che vedrà in un futuro forse neanche troppo lontano come punto di arrivo il pancreas artificiale con la completa chiusura del *loop*. La sfida che oggi pone la tecnologia investe tutto il mondo della diabetologia e non può essere più considerata come una nicchia da riservare solo a pazienti altamente selezionati e gestiti da pochi centri di eccellenza. In realtà tutti coloro che si occupano di DT1 dovrebbero avere familiarità con le nuove tecnologie, siano essi sensori *stand-alone*, microinfusori o sistemi integrati con algoritmi di controllo, per scegliere sempre una terapia quanto più possibile sartoriale. I nuovi sistemi *Hybrid Closed Loop* e *Advanced Hybrid Closed Loop* potrebbero diventare i nuovi standard di cura nel trattamento del DT1, una volta risolte le criticità ancora legate al loro utilizzo (costi, aspetti psicologici, difficoltà di gestione del sistema, stress derivati dagli avvisi/allarmi, etc.).

PAROLE CHIAVE diabete tipo 1; microinfusori insulinici; algoritmi decisionali; sistemi integrati.

Introduzione

La sfida che da sempre pone la gestione del paziente con diabete mellito tipo 1 (DT1) è, da una parte il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale per evitare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine, dall'altra la riduzione degli eventi ipoglicemici, gravati anch'essi da elevato rischio in acuto, ma anche da morbilità/mortalità in cronico.

I due grandi trial diventati punti di riferimento in letteratura (DCCT ed EDIC) hanno dimostrato in maniera conclusiva i benefici a lungo termine di un precoce e intensivo controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze croniche, soprattutto micro-, ma anche macroangiopatiche⁽¹⁻²⁾.

Da almeno trent'anni lo standard di cura del DT1 è

rappresentato dalla terapia multiiniettiva basal-bolus che mira a ricreare la secrezione insulinica fisiologica con l'utilizzo di insuline rapide ai pasti e di una basale giornaliera. Lo sviluppo e la commercializzazione d'insuline ultrarapide e d'insuline lente con caratteristiche cinetiche caratterizzate da curve piatte e riproducibili hanno permesso di ottenere profili glicemici molto più stabili rispetto all'uso delle insuline più datate e di ridurre significativamente il rischio ipoglicemico interprandiale e notturno.

Sul fronte del monitoraggio lo standard è invece ancora considerato il *Self Monitoring Blood Glucose* (SMBG) attraverso l'utilizzo di glucometri con i quali rilevare la glicemia capillare in qualsiasi momento; la digitalizzazione di tali strumenti e la possibilità oggi di connetterli ad appositi applicativi (APPs) che scaricano direttamente sulla propria piattaforma web (*Cloud*) hanno reso particolarmente semplice la conservazione di tali dati e facilmente comprensibile la loro presentazione in formati di immediata interpretazione da parte del diabetologo/ internista curante.

I progressi tecnologici sia sul versante terapeutico che nell'ambito del monitoraggio sono stati molto rapidi negli ultimi anni registrando una significativa accelerazione soprattutto nell'ultimo quinquennio.

Per tale motivo si stanno oggi imponendo come nuovi standard di monitoraggio e di cura da una parte i sensori glicemici che garantiscono un *Continuous Glucose Monitoring* (CGM), dall'altra la *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* (CSII) con i moderni microinfusori, piccoli, sicuri, affidabili e multifunzione. Il principale motivo dell'avanzamento terapeutico è stato probabilmente l'integrazione delle due tecnologie, che ha cercato di realizzare quello che in diabetologia probabilmente ancora rappresenta il Santo Graal, il pancreas artificiale.

Tutto ciò sta comportando un radicale cambiamento anche nell'approccio terapeutico degli specialisti del settore che hanno visto ampliarsi significativamente il loro armamentario di monitoraggio e terapeutico. La pandemia da COVID-19 ha tristemente amplificato l'importanza del monitoraggio da remoto mettendo in risalto i grandi vantaggi che l'evoluzione tecnologica oggi offre.

L'evoluzione della terapia insulinica con microinfusore

Perché un microinfusore

Attualmente nel mondo si stima che oltre un milione di soggetti con DT1 utilizzino un microinfusore⁽³⁾. Negli ultimi annali AMD (2020) è stato evidenziato

che in Italia circa il 18% dei pazienti con DT1 sono trattati con microinfusore, con un significativo aumento rispetto al report precedente, anche se la media rimane bassa rispetto ad aree geografiche come l'America e il Nord Europa dove le percentuali superano abbondantemente il 20%⁽⁴⁾. I microinfusori sono piccoli dispositivi che erogano in maniera continua insulina ad azione rapida attraverso cateteri (a meno che non si tratti di *patch pumps*, dispositivi che vengono applicati direttamente sulla cute) e cannule sottocutanee che lo stesso paziente cambia periodicamente (usualmente ogni tre giorni). Il vantaggio più ovvio e immediato è che il paziente non deve più pungersi tante volte al giorno. Dietro il semplice meccanismo di funzionamento della pompa che eroga continuamente insulina rapida con ritmi diversi e programmabili nelle 24 ore, si cela la più grande risorsa rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva: riuscire a mimare in maniera più fisiologica la secrezione insulinica "basale" delle β -cellule pancreatiche che immettono l'ormone in circolo in maniera continua e pulsatile, con ritmi differenti nei vari segmenti temporali. L'insulinizzazione basale rappresenta circa il 30-50% del dosaggio insulinico giornaliero per i soggetti con DT1, a tutte le età. Comune regola esemplificativa usata spesso in clinica è quella di programmare come basale il 50% della dose insulinica totale⁽⁵⁻⁶⁾. Il fabbisogno insulinico basale tuttavia non si distribuisce in maniera uniforme nelle 24 ore ma varia nell'arco della giornata, sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici. Le insuline basali che utilizziamo oggi sono caratterizzate da un profilo piatto con emivita intorno alle 24 ore che offre il vantaggio di avere cinetiche riproducibili e assenza di picco, cosa che si traduce in un basso rischio ipoglicemico, interprandiale e notturno⁽⁷⁾; il risolto della medaglia tuttavia è certamente il fatto che spesso l'insulinizzazione basale risulta non adeguata al risveglio e spesso nel segmento temporale pomeridiano/serale.

Il rispetto del ritmo circadiano della secrezione insulinica basale è di grande importanza poiché consentirebbe di ottenere un buon profilo glicemico notturno ed evitare il picco glicemico al risveglio, il cosiddetto "fenomeno alba" che spesso condiziona il compenso glicemico nel paziente con DT1⁽⁸⁾. I pattern secretori cambiano nelle diverse decadi di età ma il più elevato fabbisogno insulinico si verifica tipicamente nella prime ore del mattino (di solito dalle 4.00 alle 8.00 a.m.) ed è legato all'aumento della secrezione degli ormoni contro-regolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo) che riducono la sensibilità insulinica⁽⁹⁾. Nei soggetti con DT1 giovani-adulti al-

trettanto importante è evitare il "fenomeno tramonto" non meno frequente e critico dell'iperglicemia del mattino: in questa popolazione è tipica la distribuzione circadiana bimodale dell'insulina basale (Figura 1A)⁽¹⁰⁾.

Risulta evidente come questo pattern non possa essere sostituito accuratamente da un profilo insulinico piatto come quello fornito dalle moderne insuline basali (Figura 1B)⁽¹¹⁾ ma piuttosto da un andamento a "scalini" che può essere ricreato solo attraverso un microinfusore (Figura 1C).

La secrezione insulinica basale varia poi in base a modifiche comportamentali, attività fisica, pasti, alternanza tra attività lavorativa e riposo, stress⁽¹²⁾.

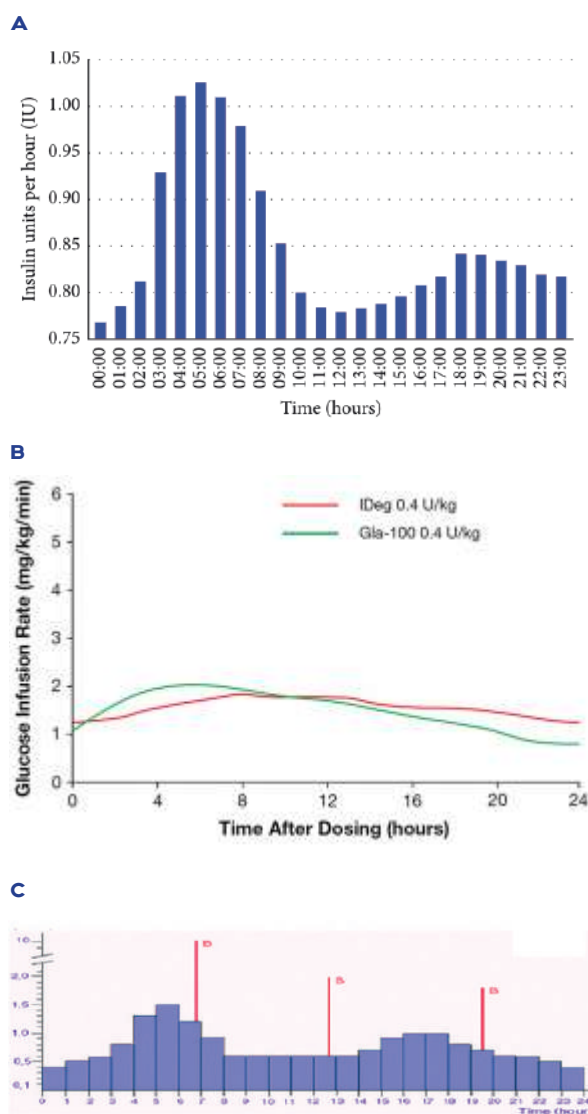


Figura 1 | A. Distribuzione circadiana dell'insulina basale in una coorte di pazienti adulti con diabete tipo 1. B. Profilo di infusione di glucosio di I-Deg (Degludec) e Gla-300 (Glargine U300) (profili farmacocinetici). C. Esempio di profilo insulinico basale con microinfusore.

Ricreare uno o più profili secretori basali che si adattino il più possibile al soggetto che stiamo curando nei suoi diversi ritmi di vita che cambiano anche all'interno di una stessa settimana (es. giorni lavorativi e week-end, ciclo mestruale, turni di notte, attività fisica, etc.) è la sfida più grande ma anche quella più stimolante che i microinfusori ci permettono di superare.

L'altra componente della terapia con microinfusore è il bolo insulinico effettuato prima del pasto o per correggere una eventuale iperglicemia. In questo caso la somministrazione ricorda molto il bolo effettuato con la tradizionale penna pre-riempita con la differenza non secondaria di non doversi pungere ogni volta che si mangia, ma erogare l'insulina programmando la dose sul *display* della pompa o attraverso un *controller* remoto. Anche in questo caso abbiamo a disposizione elementi aggiuntivi che possono migliorare l'efficacia e la sicurezza di questa somministrazione. Innanzitutto la maggioranza degli strumenti moderni è dotato di un calcolatore del bolo, attraverso il quale, con la sola introduzione della glicemia attuale e della stima dei carboidrati in grammi che saranno consumati, il sistema consiglia il bolo da erogare (precedentemente impostati il fattore di sensibilità insulinica, *ISF*, e il rapporto insulina/carboidrati, *I/CHO*). L'altro elemento è il poter usufruire dei cosiddetti "boli speciali", i "boli onda doppia" e "onda quadra" attraverso i quali possiamo suddividere il bolo in momenti differenti, allo scopo di ottimizzare e far collimare, in rapporto ai costituenti del pasto e del tempo in cui esso sarà consumato, assorbimento insulinico con assorbimento dei carboidrati.

L'accuratezza di erogazione anche di basse quantità d'insulina (da 0,01 fino a 0,025 U/h) ottenibile solo con questi strumenti è un altro vantaggio particolarmente importante per chi necessita di dosaggi estremamente bassi (come i pazienti pediatrici)⁽¹³⁾.

Microinfusori e sensori glicemici

La letteratura è piena di studi che, anche se non tutti univocamente concordanti, hanno per lo più dimostrato che l'utilizzo di un microinfusore anche in assenza di sensore glicemico porta con sé molteplici benefici come un miglior controllo glicemico, una riduzione della variabilità glicemica, una minor frequenza di ipoglicemie severe, una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero e un miglioramento della qualità della vita attraverso una maggiore flessibilità nello stile di vita⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Tuttavia proprio i CGM hanno garantito l'evoluzione di tale terapia attraverso la *Sensor-Augmented Pump (SAP) therapy* che ha rappresentato il primo tentativo di connessione tra sensore e microinfusore. Il sensore infatti ha iniziato ad affiancare il microinfusore, tuttavia qualsiasi decisione terapeutica era ancora demandata all'utilizzatore. In questo contesto i pazienti hanno iniziato a prendere decisioni estemporanee in accordo al monitoraggio glicemico in continuo. Evidenti benefici sono stati registrati rispetto a terapia multi-iniettiva sia sul fronte del compenso glicemico sia sulla riduzione degli eventi ipoglicemici⁽¹⁹⁻²⁰⁾. L'associazione del monitoraggio in continuo della glicemia ha quindi reso la terapia con microinfusore maggiormente efficace e sicura⁽²¹⁾.

Il primo e importante passo nella rivoluzione tecnologica che sta oggi caratterizzando la terapia insulinica con pompa è stato l'introduzione degli algoritmi decisionali automatici. Dalla semplice associazione del sensore al microinfusore si è passati alla totale integrazione dello stesso nel sistema. La prima a essere utilizzata è stata la funzione *Low Glucose Suspend (LGS) (Minimed™ Paradigm Veo, 2009)*. Per la prima volta i pazienti potevano osservare la lettura glicemica e le tendenze sul display del microinfusore e con modalità on-off arrestare la terapia insulinica basale al raggiungimento del sensore di una soglia ipoglicemica precedentemente impostata (Figura 2A). Questo avanzamento tecnologico ha dato prova di ridurre la durata dell'ipoglicemia notturna, di ridurre gli eventi ipoglicemici severi e in generale tutti gli episodi ipoglicemici⁽²²⁻²⁵⁾.

La tappa successiva è stata l'introduzione della funzione *Predictive Low Glucose Suspend (PLGS) (Sistema Minimed™ 640G, 2015)*: essa ha rappresentato una novità rispetto al passato poiché ha introdotto il concetto della predittività. L'algoritmo del sistema, infatti, su una base previsionale della glicemia a trenta minuti, si assume la decisione terapeutica di interrompere l'infusione insulinica basale qualora fosse stata predetta un'ipoglicemia. Sia gli studi RCT che quelli Real-World hanno dimostrato come questa tecnologia abbia permesso di ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia senza peggiorare né il *Time in Range (TIR)* ovvero la % glicemie nel range compreso tra 70 e 180 mg/dl, né l'emoglobina glicata (anzi spesso migliorandola)⁽²⁶⁾ (Figura 2B).

Nel 2018 è stato approvato da FDA e successivamente da EMA un altro dispositivo con funzione PLGS (*Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Basal-IQ™*)⁽²⁷⁾.

Tra il 2016 (approvazione FDA) e il 2018 (approvazione EMA) è stato introdotto per la prima volta un sistema ibrido (perché non è totalmente automatico,

ha ancora bisogno dell'intervento dell'utilizzatore) ad ansa chiusa (perché l'algoritmo riesce a controllare in autonomia l'erogazione insulinica basale) o *Hybrid Closed Loop* (HCL) (*Sistema Minimed™ 670G*) che rappresenta il primo tentativo di pancreas artificiale commercializzato e oggi utilizzato in molti Paesi del mondo. Per la prima volta abbiamo visto all'opera un sistema che riesce ad adattare l'infusione insulinica basale alla glicemia rilevata dal sensore con un algoritmo di tipo *PID* (*Proportional Integrate Derivative*). La velocità insulinica basale viene calcolata sulla base di quanto la glicemia del momento sia distante dall'obiettivo glicemico (fisso a 120 mg/dl, ma temporaneamente modificabile a 150 mg/dl come durante attività fisica) (componente *Propor-*

tional), per quanto tempo sia stata lontana da questo obiettivo (componente *Integral*) e sulla base di quanto rapidamente si stia modificando la glicemia (componente *Derivative*)⁽²⁸⁾ (Figura 3A).

Sia i trial clinici che gli studi Real-World hanno documentato un miglioramento del compenso glicemico (in termini di TIR e di HbA1c) ed una riduzione significativa del *TBR* (*Time Below Range*, % glicemie <70 mg/dl) con questa tecnologia⁽²⁹⁾. È stato evidenziato come il tempo di utilizzo del sensore, che è un prerequisito per godere dell'automatismo, sia strettamente legato all'aumento del TIR con contestuale riduzione del TBR e del TAR (*Time Above Range*, % glicemie >180 mg/dl)⁽³⁰⁾.

A breve verrà commercializzato anche un sistema *patch HCL* (*Omnipod Five™*)^(31,32).

L'ultima evoluzione del sistema HCL è l'*Advanced Hybrid Closed Loop* (AHCL), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l'erogazione dell'insulina basale ma anche in grado di erogare boli correttivi in automatico alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permanesse elevata a dispetto di una velocità insulinica basale massimale (Figura 3B).

Il primo sistema di tal genere che ha ricevuto l'approvazione da parte di FDA è stato il *Tandem t:slim X2™* con *Tecnologia Control-IQ™*, in Europa invece il *Sistema Minimed™ 780G*. Il primo utilizza il sensore *Dexcom G6* con un algoritmo di tipo MPC (Modello Predittivo di Controllo) che in maniera predittiva riesce a controllare la glicemia minimizzando la diffe-

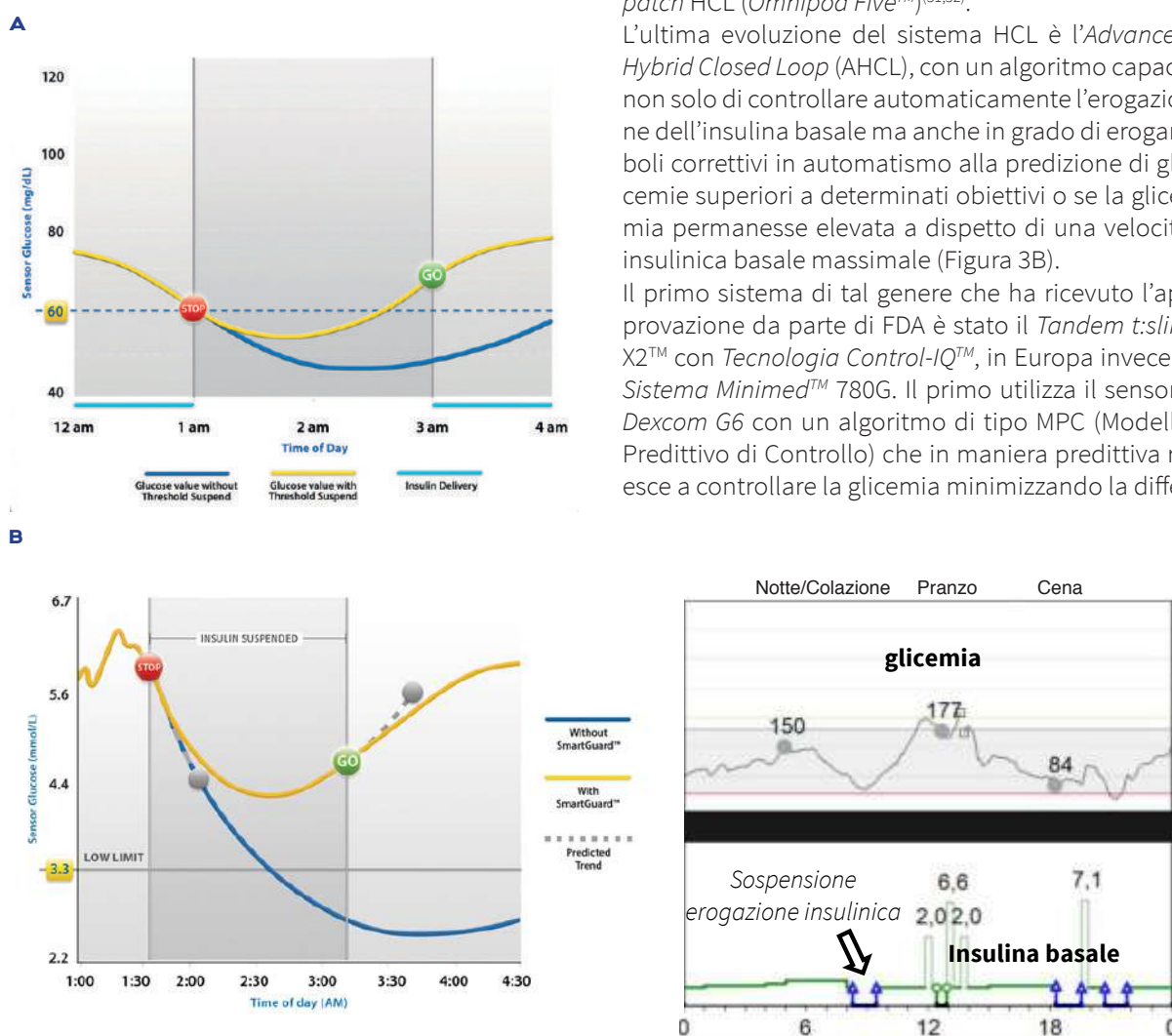


Figura 2 | A. La funzione LGS sospende l'infusione di insulina basale al raggiungimento del target ipoglicemico rilevato dal sensore. La somministrazione di insulina riparte dopo 2 ore indipendentemente dal valore glicemico o può essere riattivata dal paziente. B. La funzione PLGS sospende automaticamente la somministrazione di insulina in previsione di un evento ipoglicemico. La somministrazione di insulina riparte automaticamente dopo 120 minuti indipendentemente dal valore glicemico o già dopo 30 minuti se la glicemia del paziente rilevata dal sensore intanto aumenta oltre un valore soglia definito.

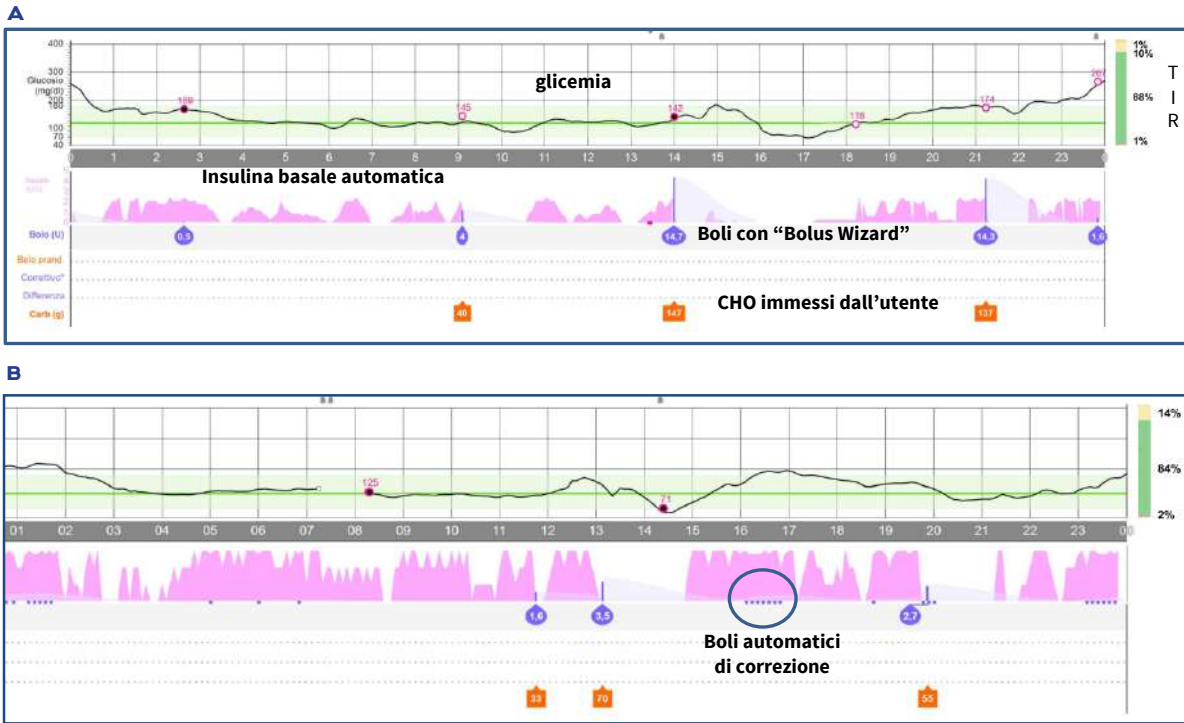


Figura 3 | A. La velocità di erogazione dell'insulina basale viene totalmente controllata dall'algoritmo in funzione nel sistema (PID, nel Sistema Minimed™ 670G). In viola è rappresentata l'insulina basale e la sua "magnitudo" che varia in funzione della glicemia. Al paziente viene richiesto di eseguire i boli con il calcolatore del bolo inserendo i carboidrati che verranno consumati ai pasti.
 B. Rispetto al grafico precedente si possono vedere in aggiunta i micro-boli di correzione automatica che vengono erogati quando il sistema raggiunge la massima velocità basale (Sistema Minimed™ 780G).

renza tra glicemia prevista e quella target. Il sistema in modalità normale aumenta la basale se il valore a 30 minuti è previsto essere superiore a 160 mg/dl, esegue invece un bolo di correzione se tale valore sarà sopra i 180 mg/dl; interrompe invece l'erogazione se predirà un valore al di sotto dei 70 mg/dl, sempre a 30 minuti. È dotato di parametri che cambiano se il paziente imposta la modalità "sonno" (con riduzione della soglia glicemica per l'aumento della basale ma con il blocco delle correzioni automatiche) o "attività fisica" (con riduzione della basale per soglie più elevate di glicemia). Il sistema ha dimostrato di aumentare il TIR (specialmente quello notturno) con una media glicemica vicino al target senza incrementare gli eventi ipoglicemici e il TBR⁽³³⁾. Il sistema Minimed™ 780G è stato invece lanciato sul mercato italiano in ottobre 2020 e rispetto al modello precedente (Minimed™ 670G) è in grado di erogare microboli insulini quando la funzione SmartGuard® stabilisce la necessità di una correzione in maniera da massimizzare il TIR. Ciò può essere utile per compensare imprecisioni nella stima dei carboidrati e correggere così glicemie elevate; in aggiunta è dotato di connettività Bluetooth® tramite la quale i

pazienti possono visualizzare in tempo reale i dati sull'andamento del glucosio direttamente sul loro smartphone, ricevendo notifiche su iper e ipoglicemie e condividendoli con i caregiver e gli operatori sanitari tramite CareLink Connect App⁽³⁴⁻³⁵⁾ (Figura 4). Problemi comuni che portano una discontinuità non trascurabile (fino al 30%) nell'uso della pompa, del CGM o di entrambi i devices, sono rappresentati dal dover indossare due diversi dispositivi e dallo stress di dover fronteggiare molteplici allarmi nell'arco della stessa giornata ("alarm fatigue")⁽³⁶⁾. In tabella 1 vengono riportati i sistemi attualmente disponibili in commercio con algoritmi integrati (PLGS, HCL, AHCL). Accanto ai dispositivi "ufficiali" è doveroso citare anche il fenomeno definito "DIY APS" ("Do It Yourself Artificial Pancreas System"), un vero e proprio fai-da-te utilizzato da pazienti con DT1 e loro familiari di solito particolarmente esperti in informatica: in questo caso vengono utilizzati microinfusori per lo più di vecchia generazione, un CGM ed un algoritmo gratuitamente scaricato dal web (appunto Open APS) sullo smartphone o su un micro-computer, che controlla la pompa in

Tabella 1 | Sistemi attualmente disponibili in commercio con algoritmi integrati (PLGS, HCL, AHCL).

Funzione	Microinfusore	Sensore	Piattaforma Web Cloud	Età di utilizzo
PLGS	Tandem t:slimX2™ con Tecnologia Basal-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Sistema Minimed™ 640G	Enlite™ Sensor e Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Nessun limite di età
HCL	Sistema Minimed™ 670G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni
AHCL	Tandem t:slimX2™ con Tecnologia Control-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Sistema Minimed™780G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni

PLGS: Predictive Low Glucose Suspend. HCL: Hybrid Close Loop. AHCL: Advanced Hybrid Close Loop

base al dato del CGM⁽³⁷⁾. L'algoritmo di controllo è inserito su un applicativo che può essere costruito direttamente dal paziente. Sono sistemi HCL di solito molto performanti ma privi dei controlli di sicurezza propri dei sistemi tradizionali. Si tratta quindi di un sistema non riconosciuto dalle società scientifiche poiché il collegamento microinfusore-CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati per comunicare tra loro con aspetti anche medico-legali particolarmente critici e non esistono (e non potrebbero) trial clinici che li abbiano testati⁽³⁸⁾.

Cosa prescrivono le attuali linee guida nazionali e internazionali

Nei nostri standard italiani per la cura del diabete mellito (2018) l'uso della terapia insulinica tramite CSII è indicata in soggetti selezionati che presentino livelli di emoglobina glicata persistentemente superiore al target desiderabile nonostante terapia multi-iniettiva intensiva e ottimizzata e/o con ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna e dovrebbe essere prescritta da un team esperto nel suo utilizzo⁽³⁹⁾. In un più recente documento congiunto del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e Diabete" (2019) sono state ribadite le stesse indicazioni, aggiungendo che i sistemi integrati con algoritmi LGS e PLGS sono utili in pazienti con episodi di ipoglicemia invalidante, ipoglicemia

grave e ipoglicemia inavvertita; il "paziente ideale" dovrebbe essere motivato, disponibile al cambiamento, avere aspettative realistiche, disposto a usare il CGM per un tempo superiore al 70% ed eseguire le calibrazioni se richieste, conoscere la conta dei carboidrati ed applicarla regolarmente, essere stato adeguatamente istruito sull'uso dello strumento e dovrebbe dimostrare stabilità emotiva⁽⁴⁰⁾. Nelle ultime linee guida American Diabetes Association (2021) viene chiaramente affermato che la terapia con pompa può essere considerata un'opzione terapeutica per tutti i pazienti con DT1 che sono in grado di maneggiare in sicurezza il dispositivo. I sistemi integrati con algoritmo PLGS sono utili per prevenire o ridurre gli episodi ipoglicemici, mentre i sistemi HCL possono ulteriormente migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio ipoglicemico. I sistemi fai-da-te (DIY APS) non dovrebbero essere né incoraggiati né suggeriti⁽⁴¹⁾. Appare chiaro come sia essenziale un continuo aggiornamento delle linee guida nell'ambito della tecnologia, in un mondo che si evolve rapidamente. Come ribadito anche dalla posizione dell'ADA, il più importante componente del sistema tuttavia resta ancora il paziente: la tecnologia scelta deve essere appropriata per la persona che si ha di fronte. La scelta del microinfusore più evoluto non è ancora garanzia di successo, a meno che non si realizzi la corretta integrazione non solo sensore-microinfusore ma anche sistema-paziente. E perché questo accada il medico ha un ruolo chiave di educazione, training e monitoraggio.

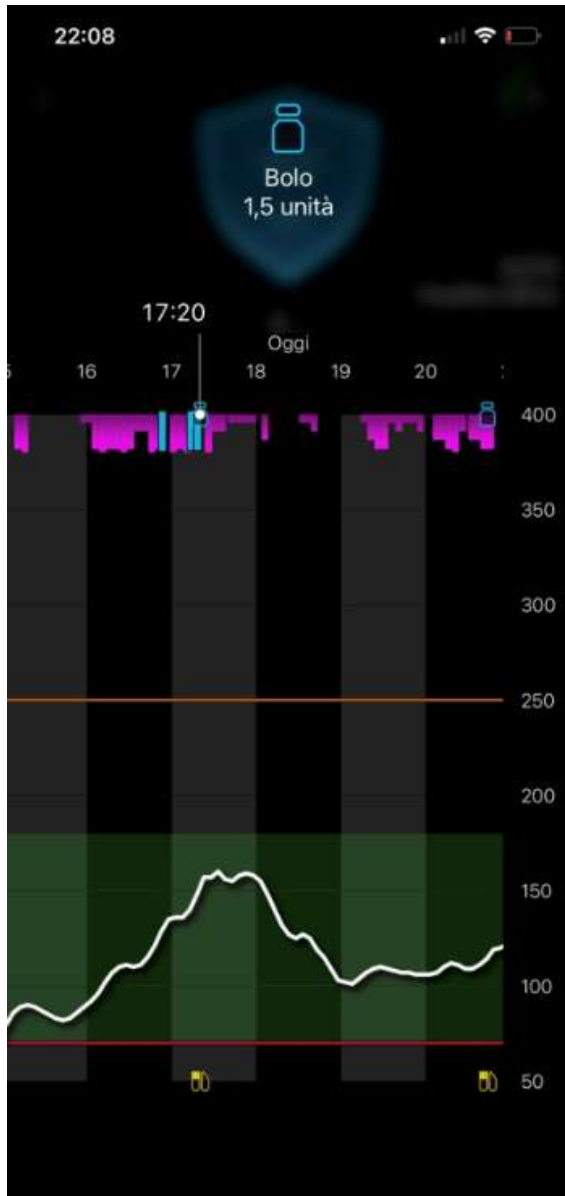


Figura 4 | Visualizzazione su smartphone del grafico del sensore e della terapia insulinica praticata con Sistema Minimed™ 780G (in collegamento Bluetooth®). Le colonnine viola esprimono i micro-boli della basale automatica controllata dall’algoritmo, le colonnine azzurre i boli di correzione automatica. I boli erogati dal paziente sono visualizzati come flaconcini azzurri (App Carelink™ Connect).

Discussione e conclusioni

Il sogno del pancreas artificiale, cullato per tanti anni, sembra oggi materializzarsi con i nuovi strumenti che lo sviluppo tecnologico ci ha portato. Osservare il microinfusore elaborare ed erogare, sotto il controllo dell’algoritmo utilizzato dal sistema, micro-boli insulinici (basale e/o correzione au-

tomatica) in accordo al CGM, allo scopo di condurre la glicemia del paziente sempre al target impostato, evitando nel contempo le ipoglicemie, è per tanti diabetologi, che hanno visto l’evoluzione di questi sistemi e la loro crescita passo dopo passo, un’esperienza eccitante. Anche se il sistema lavora in automatico il medico deve sempre controllare, di volta in volta, che tutti i parametri impostati siano corretti per garantire un ottimale funzionamento dell’algoritmo; il paziente d’altra parte diventa veramente protagonista della terapia stessa poiché è chiamato ad eseguire in maniera più corretta possibile la conta dei carboidrati, gestire il sensore glicemico e rispondere prontamente alle richieste del microinfusore per garantire il mantenimento dell’automatismo.

La parte educativa e di training diventano cruciali per il successo terapeutico. Anche il follow-up è fondamentale per capire se il sistema stia facendo bene il suo lavoro e se il paziente lo utilizzi secondo protocollo. Certo abbiamo ancora un sistema “ibrido” in cui l’intervento umano è fondamentale ed è bene non dimenticarlo. Molti pazienti e perfino tanti medici potrebbero avere un concetto di pancreas artificiale che ancora non è realtà. Un sistema ad ansa totalmente chiusa ancora non c’è, qualcosa che possa realizzare il sogno di ottenere un TIR prossimo al 100% con episodi ipoglicemici totalmente assenti. I sistemi AHCL hanno recentemente introdotto anche la correzione automatica dei boli e la possibilità di abbassare il target glicemico fino a 100 mg/dl (come nel Minimed™ 780G). Certamente ancora situazioni per cui l’automatismo non può essere mantenuto accadono di frequente e il paziente è chiamato spesso a dover risolvere in prima persona criticità del sistema che vengono puntualmente segnalate e rappresentano la causa di quella “alarm fatigue” che spesso è alla base della rinuncia a questi dispositivi per tornare a terapie più semplici⁽⁴²⁾. L’accettazione da parte del paziente di una soluzione comunque “protesica” per una patologia altrimenti “invisibile”, l’impegno che ne deriva per la gestione del cambio del set d’infusione (di solito da praticare ogni tre giorni), per l’applicazione e, laddove richiesto, per la calibrazione del sensore, per la conta dei carboidrati e, come ricordato prima, per una rapida risposta ad innumerevoli allarmi e richieste da parte del microinfusore per poter mantenere attivo l’automatismo, sono tutte cause potenziali di abbandono di tale terapia. Bisogna quindi preventivamente affrontare con il paziente che si avvicina alle nuove tecnologie tutte queste criticità per fargli comprendere come solo la migliore gestione della tecnologia

può dare i risultati attesi. Non da meno la terapia con microinfusori e sistemi integrati pone anche per il clinico dei carichi assistenziali senz'altro più gravosi: la fase di educazione e training prevede di solito diversi incontri con i pazienti che devono apprendere la gestione ottimale dei sistemi proposti; anche il follow-up è più impegnativo perché prevede ad ogni visita la verifica dell'apprendimento da parte del paziente dei diversi argomenti e del corretto utilizzo del sistema e lo scarico dei dati sensore/microinfusore da analizzare attentamente per scoprire errori e manchevolezze. Non esistono linee guida codificate che definiscano le caratteristiche della struttura diabetologica e del team che si deve occupare di pazienti che utilizzano le tecnologie più evolute. Tuttavia sarebbe utile, come suggerisce anche il nostro ultimo documento del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e Diabete", la presenza, oltre al diabetologo e l'infermiere, anche di un dietista e di uno psicologo esperto nel campo della terapia insulinica sottocutanea⁽⁴⁰⁾.

In questo momento storico caratterizzato dalla pandemia da COVID-19 altre modalità di training, come il *virtual training*, sono state implementate e supportate dalle stesse aziende produttrici con risultati estremamente lusinghieri⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

La sfida del futuro è proprio quella di rendere più semplice l'utilizzo di questa tecnologia riducendo al minimo l'occorrenza di situazioni per cui la modalità automatica non può essere mantenuta. Il CGM è una parte fondamentale del sistema poiché ogni algoritmo, per quanto valido, ha bisogno di letture glicemiche assolutamente affidabili. I sensori di ultima generazione hanno MARDs (*Mean Absolute Relative Differences*) molto basse (cioè elevata accuratezza), tuttavia alcuni hanno ancora bisogno di frequenti calibrazioni al dì (per es. da 2 a 4 il *Guardian Sensor 3*), altri invece già attualmente non ne richiedono (per es. *Dexcom G6*). La calibrazione è un elemento di particolare criticità poiché rappresenta, se non eseguita, la causa più importante per cui la modalità automatica non può essere mantenuta ed uno dei principali motivi di stress per il paziente. Attualmente i sistemi *HCL* e *AHCL* (come anche i *PLGS*) sono in grado di sospendere l'infusione insulinica alla predizione di una ipoglicemia; tuttavia nella vita reale tali sistemi non riescono a prevenire il 100% degli episodi ipoglicemici. Per questo l'infusione di glucagone, attualmente in corso di sperimentazione nei sistemi bi-ormonali, potrebbe potenzialmente risolvere quelle ipoglicemie che non sono state prevenute con la sospensione automatica di erogazione insulinica, senza dover somministrare zuccheri per

os⁽⁴⁵⁾. Un'altra criticità degli attuali sistemi è il bolo prandiale. I pazienti non sono sempre in grado di eseguire una conta dei carboidrati corretta cosa che si traduce in glicemie post-prandiali spesso superiori al target desiderato. Si stanno sperimentando algoritmi che riescano a fronteggiare anche pasti non annunciati al sistema e i risultati sembrano essere promettenti⁽⁴⁶⁾.

Tra le criticità delle nuove tecnologie non sono affatto trascurabili i costi, ancora sopportabili solo perché i pazienti con DT1 in terapia con microinfusore in Italia, seppure in costante aumento, rappresentano una percentuale relativamente bassa (18,1% in Italia rispetto al totale secondo l'ultimo report degli Annali di AMD). Il carico economico che deriva dall'utilizzo dei nuovi device è significativamente più elevato rispetto all'utilizzo della MDI o anche rispetto all'uso di CSII + SMBG. D'altra parte numerosi studi di farmaco-economia hanno dimostrato come la terapia con microinfusore e l'utilizzo dei sensori sia *cost-effective* specialmente in sottogruppi di pazienti con elevati valori di HbA1c e alto rischio ipoglicemico; i risultati di analoghi studi per l'utilizzo di tecnologia con sistemi integrati (con algoritmi *PLGS*, *HCL* e *AHCL*) sono meno robusti anche perché si tratta di strumenti più recentemente immessi sul mercato mondiale⁽⁴⁷⁾.

Considerato il ritmo di avanzamento tecnologico registrato negli ultimi 2-3 anni è verosimile che in un futuro prossimo possano vedere la luce sistemi *fully closed-loop* che richiedano al paziente solo una minima interazione. Ciò che sembrava una chimera soltanto pochi anni fa adesso sembra un obiettivo ormai prossimo. Tuttavia bisogna sempre considerare, nonostante il notevole e innegabile miglioramento degli strumenti oggi utilizzati, che sono ancora presenti numerosi limiti e controindicazioni che il personale sanitario dovrebbe considerare per scegliere opportunamente una terapia sartoriale e riuscire a essere efficacemente di supporto.

Bibliografia

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleaty P, et al. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
2. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-years follow-up. *Diabetes Care* 39:686-693, 2016.
3. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther* 27:e30-e41, 2020.

4. Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico.
5. Walsh J, Roberts R. Setting and testing your basal rates. In "Pumping Insulin. Everything you need for success with an insulin pump". 3rd ed. Torrey Pines Press, San Diego, CA, pp. 89-104, 2000.
6. Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. Eco Ed. Internazionali, pp. 105-106, 2006.
7. Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 36:1018-30, 2019.
8. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 11:55-64, 2005.
9. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, et al. German/Austrian DPV Initiative; German Pediatric CSII Working Group; BMBF Competence Network Diabetes. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 13:1-5, 2012.
10. Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A, et al. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv in Med* 2018 doi.org/10.1155/2018/1473160.
11. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 38:637-43, 2015.
12. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 17:1011-20, 2015.
13. Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 17:597-599, 2015.
14. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14:1-181, 2010.
15. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. Equality1 Study Group—Evaluation of QUALITY of life and costs in diabetes type 1. *Diabet Med* 25:213-220, 2008.
16. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, et al. CSII vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD00503, 2010.
17. Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. *N Engl J Med* 366:1616-24, 2012.
18. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetologica* 56:973-80, 2019.
19. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB et al. STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 34:2403-05, 2011.
20. Schmidt S and Nargaard K. Sensor-Augmented Pump Therapy at 36 Months. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 14:1174-77, 2012.
21. Battellino T, Conget I, Olsen B, Schultz-Fuhrmann I, et al. Switch Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 55:3155-62, 2012.
22. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 13:1129-34, 2011.
23. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Ee Mun Lim et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1240-47, 2013.
24. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369:224-32, 2013.
25. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Ashari S, et al. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 5:1137-41, 2011.
26. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 41:303-10, 2018.
27. Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habif S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-dependent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. *Endocr Pract*, 2020 doi:10.4158/EP-2019-0554.
28. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G HCL System. *Clin Diabetes* 37:94-95, 2019.
29. Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 25:477-84, 2019.
30. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the minimed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 20:689-92, 2018.
31. Buckingham BA, Forlenza GP, Pinsker JE, Christiansen MP, et al. Safety and feasibility of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in adult, adolescent, and pediatric patients with type 1 diabetes using a personalized model predictive control algorithm. *Diabetes Technol Ther* 20:257-62, 2018.
32. Forlenza GP, Buckingham BA, Christiansen MP, Wadwa RP, et al. Performance of the Omnipod personalized model predictive control algorithm with moderate intensity exercise in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21:265-72, 2019.
33. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, et al. Successful at-home use of the Tandem Control-IQ artificial pancreas system in young children during a RCT. *Diabetes Technol Ther* 21:159-69, 2019.
34. Nimri E, Grosman B, Roy A, Nir J, et al. Feasibility study of a HCL system with automated insulin correction boluses. *Diabetes Technol Ther* Doi: 10.1089/dia.2020.0448, 2020.
35. Lee MH, Vogrin S, Paldus B, Jones HM et al. Glucose control in adults with type 1 diabetes using a Medtronic prototype enhanced-hybrid closed-loop system: a feasibility study. *Diabetes Technol Ther* 21: 499-506, 2019.
36. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, et al. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care* 40:181-87, 2017.
37. <https://openaps.org/>

38. Hng TM and Burren D. Appearance of do-it-yourself closed-loop system to manage type 1 diabetes. *Intern Med J* 48:1400-04, 2018.
39. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018.
40. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIE-DP "Tecnologia e Diabete", <https://www.siditalia.it/news/2315-30-04-2019-documento-del-gruppo-di-studio-intersocietario-amd-sid-siedp>, 2019.
41. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 44:S85-S99, 2021.
42. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative frame work analysis of patients narratives. *Diabetes Care* 38:544-50, 2015.
43. Vigersky RA, Velado K, Zhong A, Agrawal P et al. The Effectiveness of virtual training on the MiniMedTM 670G system in people with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Technol Ther* 23, 2021.
44. Pinsker JE, Singh H, McElwee Malloy M, Constantin A, Leas S et al. A virtual training program for the Tandem t:slim X2 Insulin Pump: implementation and outcomes. *Diabetes Technol Ther* (doi: 10.1089/dia.2020.0602), 2021.
45. Payne FW, Ledden B, Lamps G. Capabilities of next-generation patch pump: improved precision, instant occlusion detection and dual-hormone therapy. *J Diabetes Sci Technol* 13:49-54, 2019.
46. Samadi S, Rashid M, Turksoy K, Feng J et al. Automatic detection and estimation of unannounced meals for multivariable artificial pancreas system. *Diabetes Technol Ther* 20:235-46, 2018.
47. Pease A, Zomer E, Liew D, Lo C et al. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. *Syst Rev* 9:171, 2020.

ARTICOLO ORIGINALE

Visita diabetologica in telemedicina: l'opinione dei pazienti (dati preliminari)

Diabetes management in telemedicine: patients' opinion (preliminary data)

A. Foglia¹, V. Guardasole², M.R. De Luca², C. Annunziata¹, A. Costantino¹, A. De Simone¹, M. Agrusta³

¹ASLNA1 Centro, PO dei Pellegrini, UOC Medicina, DH Diabetologia. ²Medicina Interna ad Indirizzo Metabolico e Riabilitativo, AOU Federico II, Napoli. ³Coordinatore Nazionale Gruppo AMD Psicologia e Diabete.

Corresponding author: angelo.foglia@alice.it

Abstract

With the outbreak of the COVID-19 pandemic and the resulting restrictions, telemedicine has enabled healthcare to be provided to patients with chronic diseases, although with some restrictions. During the lockdown The Campania region was the first to order (03/27/2020), to protect the health of citizens suffering from diabetes mellitus, the use of telemedicine and a tele-health service was activated in our clinics. At the end of the consultation, a survey was submitted to our diabetic patients in order to evaluate their opinion about the telemedicine experience in comparison with the traditional clinic visit.

100% of both type 1 and type 2 patients consider the telemedicine visit adequate, 89.2% of types 1 and 75.9% of types 2 consider the two forms of visit absolutely overlapping from a professional point of view, and even 6.9% of type 2, but none of type 1, considers the tele-visit more effective than the traditional visit. However, only 44.8% (type 2 diabetic patients) and 13.5% (type 1 diabetic patients) expressed a preference for telemedicine visits over traditional visits. Telemedicine has allowed continuity of care for diabetic patients despite the difficulties of this emergency time. We believe that the opinion of patients and health care professionals on the telemedicine experience can be useful to assess the limitations and advantages in order to improve and enhance the use of this method.

KEY WORDS diabetes mellitus; telemedicine system; survey.

Riassunto

Con l'insorgere della pandemia COVID-19 e le conseguenti restrizioni, la telemedicina ha consentito l'assistenza sanitaria ai pazienti affetti da patologie croniche, sia pur con qualche limitazione. Durante il periodo di lockdown la Regione Campania per prima ha disposto (27/03/2020), a tutela della salute dei cittadini affetti da diabete mellito, l'utilizzo della telemedicina ed è stato attivato presso i nostri Ambulatori il servizio



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Foglia, V. Guardasole, MR. De Luca, C. Annunziata, A. Costantino, A. De Simone, M. Agrusta (2021). Visita diabetologica in telemedicina: l'opinione dei pazienti (dati preliminari). JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2021

Accepted April, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Foglia 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.

di tele-visita. Al termine della prestazione è stato somministrato ai nostri pazienti diabetici un questionario con l'obiettivo di valutare la loro opinione circa l'esperienza in telemedicina confrontandola con la visita tradizionale ambulatoriale. Il 100% dei pazienti sia tipo 1 che tipo 2 ritengono adeguata la visita in telemedicina, l'89.2 % dei tipi 1 e il 75.9 % dei tipi 2 ritiene le due forme di visita assolutamente sovrapponibili dal punto di vista professionale, e addirittura il 6.9% dei tipo 2, ma nessuno dei tipi 1, ritiene la tele-visita più efficace della visita tradizionale. Tuttavia soltanto il 44,8 % (pazienti diabetici tipo 2) ed il 13,5% (pazienti diabetici tipo 1) hanno espresso la loro preferenza a favore della visita in telemedicina rispetto alla visita tradizionale. La telemedicina ha permesso la continuità dell'assistenza ai pazienti diabetici nonostante le difficoltà di questo momento di emergenza. Riteniamo che l'opinione dell'esperienza in telemedicina da parte di pazienti e di operatori sanitari possa essere utile per valutarne i limiti ed i vantaggi con il fine di migliorare e potenziare l'utilizzo di questa metodica.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; telemedicina; survey.

Introduzione

L'innovazione tecnologica può contribuire a una riorganizzazione dell'assistenza sanitaria, in particolare sostenendo lo spostamento del fulcro dell'assistenza dall'ospedale al territorio, attraverso modelli assistenziali innovativi incentrati sul cittadino e facilitando l'accesso alle prestazioni sul territorio nazionale. La modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie abilitate dalla telemedicina sono fondamentali in tal senso, contribuendo ad assicurare equità nell'accesso alle cure nei territori remoti, un supporto importantissimo alla gestione della cronicità, una migliore continuità della cura attraverso il confronto multidisciplinare e un fondamentale supporto per i servizi di emergenza-urgenza.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la telemedicina come: "l'erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'in-

dividuo e della comunità"⁽¹⁾. L'Unione europea, nel 1990, ha concordato una definizione per la telemedicina stabilendo che essa comprende: "Il controllo, il monitoraggio e la gestione dei pazienti, nonché la loro educazione e quella del personale, attraverso l'uso di sistemi che consentano un tempestivo accesso alla consulenza di esperti e alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove il primo o le seconde risiedano"⁽²⁾. La telemedicina si affaccia in diabetologia agli inizi degli anni Ottanta con un impiego limitato alla trasmissione di dati metabolici fra medico e paziente; nel tempo le aree di applicazione nella cura del diabete si sono moltiplicate ed i progetti attuali sono finalizzati nella gestione terapeutica ed educativa. Ottenere un buon controllo metabolico, ritardare le complicanze, adeguare la terapia insulinica, fornire indicazioni alimentari e consigli sull'attività fisica sono gli obiettivi che si propone la pratica clinica e che possono essere affrontati e perseguiti adeguatamente anche attraverso un sistema di cura a distanza. Ciò è possibile grazie all'impiego di tecnologie sempre più avanzate che offrono sistemi organizzativi e strumenti di assistenza continua sempre più evoluti. Il risultato è di una migliore gestione dei pazienti logisticamente svantaggiati, una riduzione delle assenze scolastiche, lavorative, degli spostamenti e dei tempi di attesa⁽³⁻⁷⁾. Tuttavia, i pazienti che utilizzano la telemedicina devono essere motivati, anche se non estremamente "smart", ed attenti nel perseguire gli obiettivi di buon equilibrio glicometabolico⁽⁸⁾. Devono, altresì, essere consapevoli dei limiti di un sistema che non permette l'approccio diretto con il medico. Di conseguenza restano indispensabili i controlli clinici e la relazione diretta medico-paziente anche se intervallata da incontri telematici. Se ben utilizzata, la telemedicina permette al paziente di sentirsi più protetto e, talora, in condizioni di urgenza, ottenere dal medico i suggerimenti utili alla risoluzione dei problemi intercorsi^(7,9-11). Questo è possibile anche tramite l'uso delle piattaforme per lo scarico dei dati in tempo reale e degli allarmi dei sistemi di tele-monitoraggio. Nello scenario sanitario attuale, la possibilità di incrementare il numero e la qualità delle prestazioni sanitarie in telemedicina dipende fortemente dall'utilizzo di tecnologie innovative per la cura del diabete ed impone che medici acquisiscano nuove competenze. Nell'era della "mobile-health" sono state ideate ed utilizzate numerose applicazioni (App) per la cura e la gestione dei pazienti diabetici.

In una revisione del 2013, l'American Diabetes Association (ADA) stimava in 2.250 le applicazioni disponibili per questa specifica patologia, solo sul

mercato statunitense⁽¹²⁾. In Italia, l'Associazione medici diabetologi (AMD) ne ha censite nel 2019 più di 900⁽¹³⁾. Il problema fondamentale di queste applicazioni è legato alla valutazione della loro affidabilità scientifica. Nel nostro Paese, AMD insieme al Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha di recente promosso uno studio clinico atto a verificare e misurare i benefici della telemedicina in diabetologia. Il progetto nasce dalla necessità di riorganizzare l'assistenza per le patologie croniche, secondo i principi del "Chronic Care Model". Il modello telemedicina è basato sulla centralità del paziente e sulla sua capacità di gestione della malattia, e garantendo una continuità assistenziale "a distanza" con il servizio sanitario, riduce la necessità di visite ambulatoriali.

Uno degli obiettivi, quindi, che si pone la telemedicina, non è ridurre il rapporto medico paziente ad una fredda interlocuzione attraverso un video o ad un impersonale messaggio, ma al contrario è quello di mettere la persona al centro, il paziente al centro, ed intorno costruire una rete fatta di servizi che non solo siano in grado di assisterlo nella malattia, ma anche di garantire quella buona qualità di vita, che spesso è inficiata in una patologia complessa quale il diabete.

Con la diffusione della pandemia da SARS-CoV-2 ed il conseguente lockdown si è reso necessario modificare la modalità di gestione terapeutica dei pazienti affetti da patologie croniche. Gli organi di governo e le società scientifiche hanno prontamente promosso ed incentivato il ricorso all'utilizzo della telemedicina, proponendo la tele-visita/teleconsulto come alternativa alla visita tradizionale accanto al tele-monitoraggio già in uso. In Italia, la Regione Campania per prima ha disposto (27/03/2020), a tutela della salute dei cittadini affetti da diabete mellito, l'utilizzo della telemedicina nel corso dell'emergenza COVID-19 considerando che la nostra regione è, insieme alla Sicilia, la più colpita da questa patologia cronica (Incidenza del 6,3%)⁽¹⁴⁾. Prendersi cura piuttosto che curare come nella migliore tradizione della diabetologia italiana.

Finalità del progetto

Lo scopo del nostro progetto è stato quello di valutare l'impatto dell'uso della telemedicina applicato all'attività medica ambulatoriale, valutando l'opinione dei pazienti e le loro perplessità attraverso un semplice questionario, allo scopo di migliorare, an-

che con i loro suggerimenti, questa nuova modalità, alternativa alla visita diabetologica ambulatoriale classica.

È stata quindi attivata l'apertura di una "Agenda Diabetologica Telemedicina Covid" con le specifiche prestazioni di Visita Diabetologica di controllo (motivazione: Telemedicina/ Tele-salute) e di Visita Diabetologica (primo accesso) con motivazione Tele-visita COVID-19.

I medici di medicina generale (MMG) sono stati informati attraverso il portale aziendale sull'attivazione del servizio di telemedicina e sui codici da adoperare sulle ricette dematerializzate. Tutte le richieste di prestazioni sono state inviate alla mail aziendale delle nostre strutture dopo eventuale saldo ticket effettuato sia presso le farmacie che per via telematica. La prenotazione è stata corredata di numero telefonico del paziente o di indirizzo mail. I pazienti sono stati contattati per fissare un appuntamento al fine di espletare la visita lasciando a loro la scelta su tre possibili modalità:

- A) visita telefonica,
- B) visita con videochiamata WhatsApp,
- C) televisita in web conference (Zoom, Meet, Skipe).

Tutte le visite sono state prenotate dopo invio tramite e-mail, foto WhatsApp (su cellulare aziendale) o fax di esami di laboratorio, profili glicemici ed eventuali consulenze specialistiche.

Inoltre le visite sono state catalogate per tipo di prestazione:

- 1) Prima visita
- 2) Visita di controllo
- 3) Addestramento terapeutico con particolare riguardo all'uso dei device e alle modalità di somministrazione di insulina.
- 4) Rinnovo presidi e/o piani terapeutici di farmaci

Le prestazioni erano prenotate ad orario ogni 30 minuti.

Durante l'attività il medico si è avvalso della cartella elettronica Smart Digital Clinic e di una Check list.

È stato quindi possibile creare un percorso alternativo che, grazie all'ausilio delle tecnologie, ha consentito di continuare la cura dei pazienti diabetici anche a distanza, annullando il rischio di contagio legato agli spostamenti e ai contatti previsti per le visite tradizionali.

Il nostro gruppo quindi si è proposto di valutare l'opinione dei pazienti diabetici che afferiscono ai nostri Ambulatori sull'esperienza in telemedicina, sia sul piano assistenziale che emozionale, tramite la somministrazione di un questionario (survey).

L'osservazione si riferisce ad un piccolo campione di pazienti allo scopo di evidenziare gli indicatori necessari per una indagine su popolazione più ampia.

Materiali e metodi

66 pazienti, di cui 29 affetti da diabete mellito tipo 2 e 37 affetti da diabete mellito tipo 1, hanno ricevuto via mail e compilato un questionario per la valutazione delle prestazioni di consulenza ambulatoriale espletate in telemedicina. La compilazione dei questionari da parte dei pazienti è stata proposta al termine della tele-visita ed è avvenuta in maniera anonima.

La survey ha previsto 15 domande tra quelle aperte e/o chiuse e ha compreso tre sezioni. Una di queste ha analizzato le caratteristiche individuali dei pazienti (età, sesso, scolarità); la seconda l'efficacia in termini assistenziali e le eventuali difficoltà riscontrate nell'uso della tecnologia; l'ultima sezione è stata dedicata alla valutazione del grado di soddisfazione e adeguatezza della prestazione sia sotto il profilo professionale che umano, richiedendo anche il confronto con la visita ambulatoriale tradizionale e la eventuale preferenza. È possibile visualizzare il questionario alla pagina:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQL-SeX203ZT1CMpnofwa_95sYDHZbUs7CPGXtUTnY4O-4o3Rfi_qw/viewform?

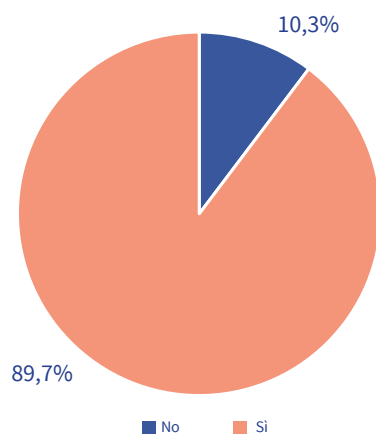
Il questionario somministrato ha avuto l'obiettivo di valutare l'opinione degli stessi circa la nuova modalità di visita rispetto alla visita tradizionale.

Dall'elaborazione dei dati raccolti sono stati estrapolati i seguenti risultati (Figure 1-6).

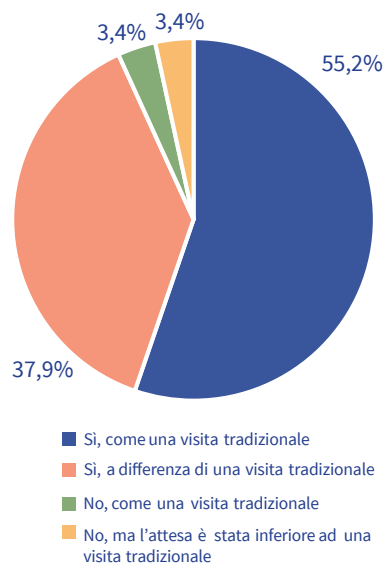
Risultati

Dei 29 pazienti affetti da DMT2 il 65,5% era di sesso maschile, 18 (62,1%) con età > 60 anni ed il 48,3% aveva acquisito un diploma di scuola media superiore. Nella quasi totalità dei casi (89,7%), i pazienti erano alla prima esperienza di visita in telemedicina. (Figura 1). Il 100% dei pazienti ha ritenuto la prestazione adeguata sia dal punto di vista professionale che umano (Figura 2). Dei pazienti di tipo 2 intervistati, il 44,8% ha dichiarato di preferire la visita in telemedicina, il 34,5% la visita tradizionale, mentre il restante 20,7% non ha riscontrato differenze tra le due modalità di prestazione (Figura 3). I 37 pazienti diabetici di tipo 1 (70,3% di sesso femminile) di cui la maggioranza (51,4%) con età compresa tra 31 e 50 anni, per la maggior parte avevano acquisito un diploma di scuola media superiore (43,2%) ed un buon numero era laureato (27%). Per il 91,9% dei pazienti tipo 1 si trattava della prima esperienza di visita in telemedicina (Figura 4). L'89,2% dei pazienti ha dichiarato che la visita in telemedicina è stata condotta in modo adeguato

È la prima volta che fai una visita in telemedicina?



La visita si è svolta in orario rispetto all'appuntamento?



Hai avuto difficoltà a partecipare alla visita in telemedicina?

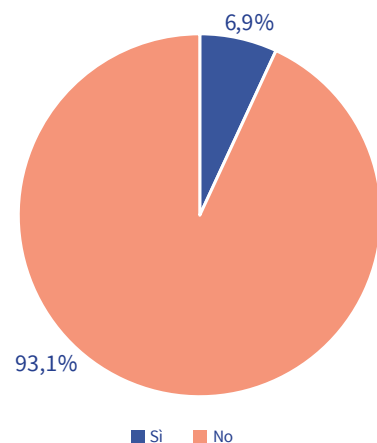
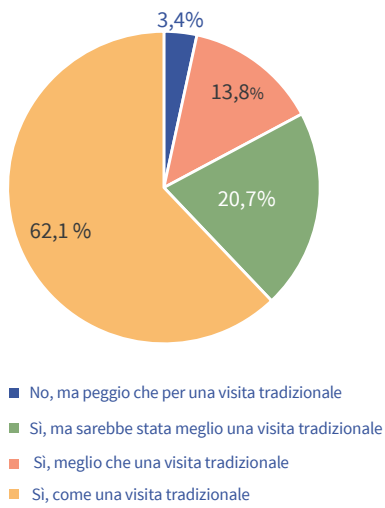
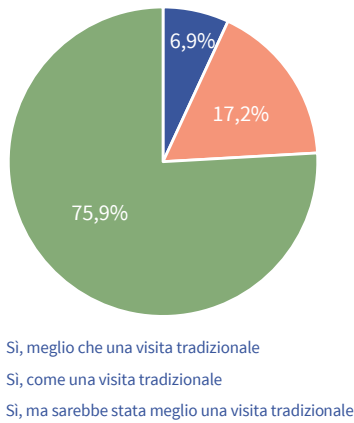


Figura 1 | Domande preliminari.

Ha avuto modo e tempo di spiegarsi?



È adeguata sotto il profilo professionale?



È adeguata sotto il profilo umano?

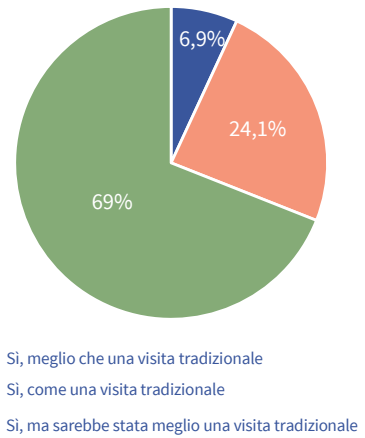
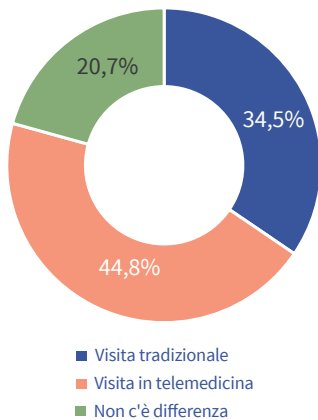
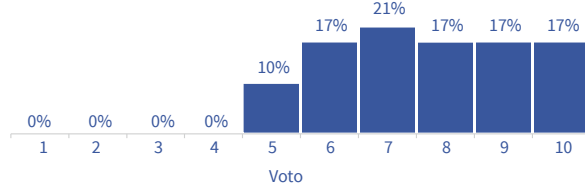


Figura 2 | Domande di comparazione con visite tradizionali.

Cosa preferisce?



Visita tradizionale



Visita in telemedicina

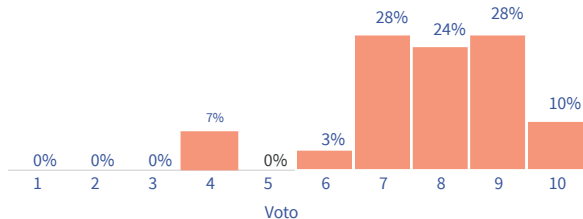


Figura 3 | Valori di comparazione.

dal punto di vista professionale, allo stesso modo di una visita in presenza, mentre il 10,8% ha ritenuto la visita in telemedicina inferiore a quella tradizionale benché adeguata. Per il 78,4% la tele-visita è stata soddisfacente anche dal punto di vista della relazione empatica analogamente ad una visita tradizionale. Il 18,9% l'ha ritenuta valida ma non quanto una visita tradizionale e il 2,7% ha reputato la prestazione non solo adeguata dal punto di vista umano, ma addirittura superiore ad una visita in presenza. Tuttavia, soltanto il 13,5% dei pazienti ha dichiarato di preferire la visita in telemedicina a quella tradizionale. Il 40,5% non ha riscontrato differenze tra le due modalità mentre il restante 45,9% ha preferito la visita tradizionale (Figura 5). Ai pazienti è stato infine chiesto di esprimersi liberamente sui punti di forza e i punti di debolezza della visita tradizionale vs teleconsulto e di dare un voto alle due diverse modalità di visita: il 43% dei pazienti affetti da DMT1 ed il 41% dei pazienti con DMT2 ha assegnato 10/10 alla visita in telemedicina (Figura 6).

Discussione dei risultati

I dati forniti fanno riferimento ad un numero ristretto di pazienti, tuttavia offrono numerosi spunti di riflessione. I risultati più interessanti della survey vanno ricercati nelle risposte libere, dove i pazienti hanno espresso realmente i propri bisogni e le proprie emozioni nonché i propri suggerimenti per rendere l'operato dei medici più efficace e responsivo. Per quanto riguarda la visita tradizionale è opinione comune dei pazienti che essa sia la modalità miglio-

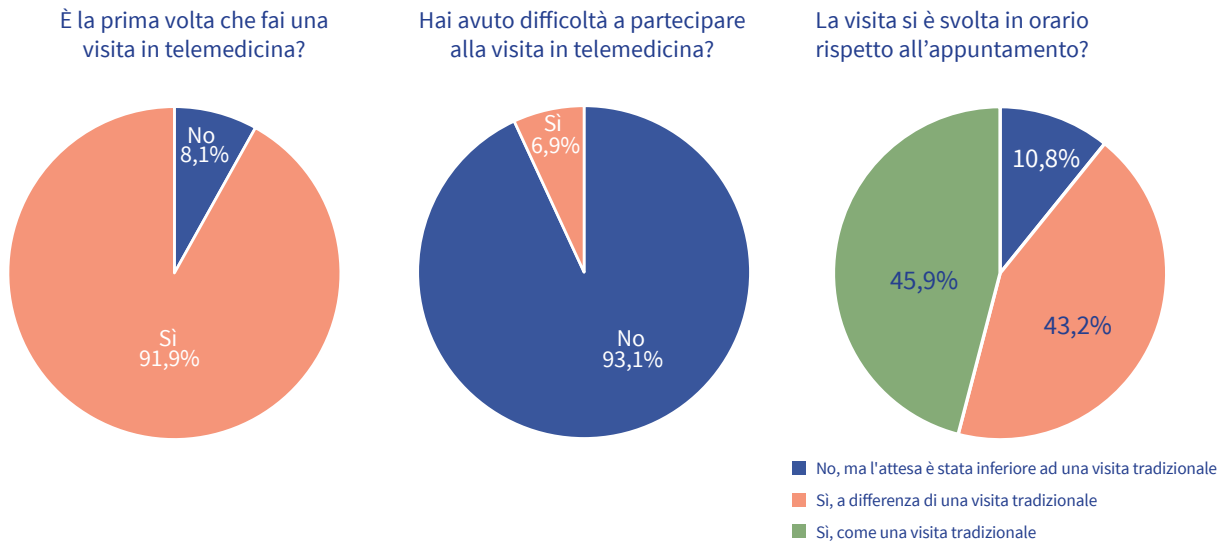


Figura 4 | Valori di frequentazione alle visite in telemedicina.

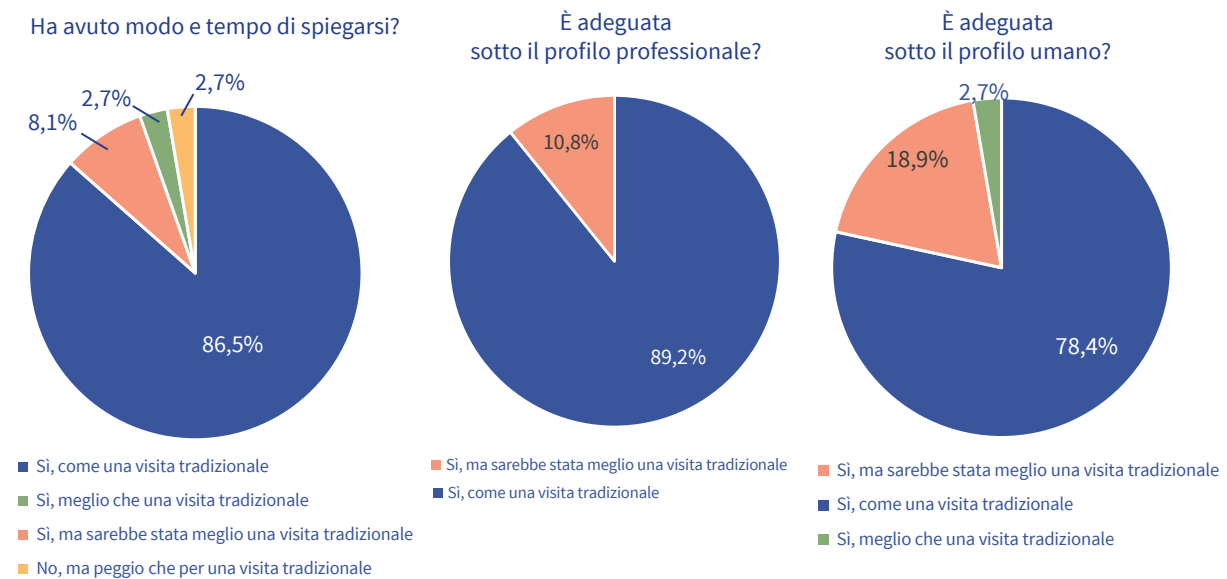


Figura 5 | Valori preferenziali.

re per dare espressione al rapporto personale con il medico, per ricevere attenzione, calore umano, senso di accoglienza, per comunicare anche con gli occhi e con il linguaggio del corpo. Le lunghe attese nei corridoi, la scarsa organizzazione, le lunghe liste di attesa, gli ambienti vetusti ed igienicamente non adeguati, il traffico ed i tempi di percorrenza sono il risvolto negativo della medaglia.

La telemedicina è comunque considerata dai pazienti

una grande opportunità per la possibilità di un confronto più rapido e preciso senza difficoltà logistiche e senza interferenze esterne. La puntualità, la possibilità di un contatto più frequente ed un senso di protezione e sicurezza sono le caratteristiche positive della tele-visita. Permane per molti pazienti la difficoltà di avvalersi di strumenti tecnologici, che non sono alla portata di tutti, specie dei pazienti più anziani.

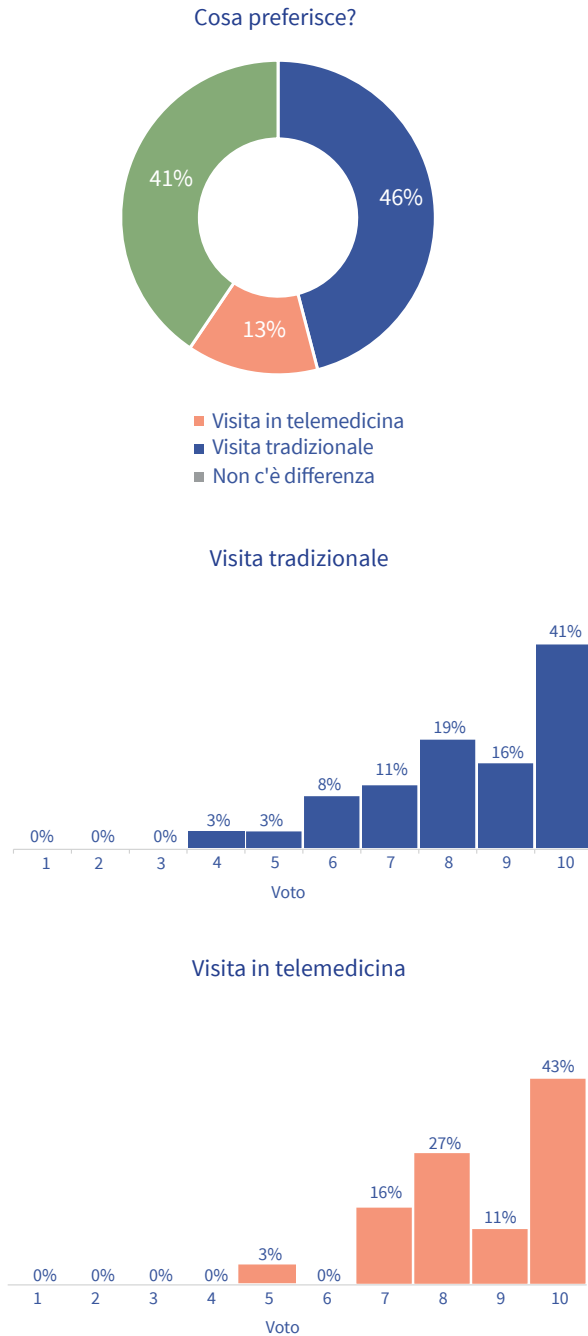


Figura 6 | Valori di gradimento delle due modalità di visita.

Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento

L'uso della telemedicina ha fornito la possibilità di continuare ad assistere i pazienti diabetici in un momento di emergenza come quello che stiamo vivendo attualmente per la pandemia da COVID-19. La tele-visita può e deve essere considerata un'arma terapeutica a disposizione del diabetologo, da uti-

lizzare ogni qual volta la distanza rappresenti un fattore critico. L'utilizzo della telemedicina e l'uso delle tecnologie andrebbero implementate e rese parte integrante del bagaglio formativo del diabetologo e dell'offerta assistenziale al paziente diabetico. Studi e progetti volti alla valutazione dell'esperienza della telemedicina sia da parte degli operatori sanitari che da parte dei pazienti diabetici possono essere utili per valutarne a fondo vantaggi e limiti al fine di ottimizzare e potenziare il suo utilizzo.

Dal nostro punto di vista i punti di forza della telemedicina sono i seguenti.

- Avere un contatto costante con il paziente, facendolo sentire protetto
- Dare maggior ascolto senza interferenze esterne e migliorare il coinvolgimento del paziente
- Avere la possibilità di attuare una reale continuità terapeutica nei pazienti fragili, nei pazienti impossibilitati per condizioni logistiche e/o lavorative e di affrontare eventuali casi di urgenza
- Ridurre le liste di attesa
- Aumentare la flessibilità, la rapidità e la frequenza delle prestazioni
- Offrire una maggiore sensazione di sicurezza al paziente.

La medicina del presente e del futuro ha bisogno della tecnologia digitale, per offrire al paziente, al centro di tutto, i migliori percorsi di cura, capaci di offrire diagnosi rapide, terapie adeguate, qualità di vita e rapporto medico-paziente, al quale niente mai potrà sostituirsi.

La definizione che descrive al meglio il concetto di visita in telemedicina è la seguente: la possibilità di "stare vicino" al paziente pur essendo lontano. La possibilità di "entrare nella sua casa". La possibilità di continuare a prendersi cura, indipendentemente dalle circostanze esterne.

Il nostro gruppo sta continuando questa indagine preliminare su scala più vasta per dare una risposta di maggior valore a questi dati preliminari già molto significativi.

Bibliografia

1. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2016.
2. European Commission (2003): Health Telematics Working Group of the High Level Committee on Health - Final Report. HLCH/2003/1/7, 2003.
3. Noel HC, Vogel DC, Erdos JJ, Cornwall D, Levin F. Home telehealth reduces healthcare costs. *Telemed JE Health*, 10:170-83, 2004.
4. Darkins A, Ryan P, Kobb R, Foster L, Edmonson E, Wakefield

- B, Lancaster A. Implementation of health informatics, home telehealth and disease management to support the care of veteran patients with chronic conditions. Office of Care Coordination Services, Washington DC, USA Care Coordination/Home Telehealth: the systematic Telemedicine and e-Health, 2008.
5. Guy P, Sicotte JM, Claude. Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence based. J Am Med Inform Assoc, 2007.
6. Bu D et al. Benefits of Information technology enable diabetes management Diabetes Care 30, 2007.
7. Velussi M. Miglioramento significativo del compenso glicemico in un gruppo di soggetti diabetici ipo 1 e 2 mediante l'utilizzo a lungo termine di un sistema di telemedicina (Glucobeeep) per la trasmissione di dati e di istruzioni vocali. MeDla 3:128-134, 2003.
8. Boaz M, Hellman K, and Wainstein J. An Automated Telemedicine System Improves Patient-Reported Well-Being Diabetes Technology & Therapeutics, 2009.
9. Chase PH et al. Modem transmission of glucose values reduces the costs and needs for clinic visit. Diabetes Care, 2003.
10. Vadheim LM, McPherson C, Kassner DR, Vanderwood KK, Hall T.O., Butcher M.K. , Helgersen S.D. , Harwell T.S.. Adapted diabetes prevention program lifestyle intervention can be effectively delivered through telehealth. Diabetes Educ 36:651-56, 2010.
11. Webb T.L., Joseph J., Yardley L. and Michie S. Using the Internet to Promote Health Behavior Change: A Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Theoretical Basis, Use of Behavior Change Techniques, and Mode of Delivery on Efficacy J Med Internet Res 12, 2010.
12. Stephen W. Ponder, MD, FAAP, CDE. Diabetes Telehealth in the 21st Century: Log In to the Future of Medicine. Diabetes Spectrum 26: 207-209, 2013.
13. D. Mannino, P. Di Bartolo. Istituto Superiore di Sanità e AMD, un'alleanza per la valorizzazione della telemedicina nella diabetologia. JAMD 21:82-85, 2018.
14. Epicentro. Istituto superiore di Sanità. Sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) (2016-2019), 2020.

REVIEW

Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2

GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement in the treatment of type 2 diabetes mellitus

R. Candido¹

¹SS Centro Diabetologico Distretto 4, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste.

Corresponding author: riccardocandido@yahoo.it

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a progressive disease, associated with multiple cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, dyslipidemia) and with the development of micro- and macro-vascular complications. Several anti-diabetic drugs commonly used, such as sulfonylureas, thiazolidinediones and insulin induce weight gain and have modest or negative effects on cardiovascular risk factors and cardiovascular events. In this context, the GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) instead have an important action on glycemic control and β -cell dysfunction, show favorable effects on body weight, hypertension and lipid profile, have a reduced risk of hypoglycemia and more recently have demonstrated clear benefits on major cardiovascular events, cardiovascular mortality and renal damage. In these years it has been an evolution on the role of the GLP-1 RA in the new paradigm of type 2 diabetes. For this reason the GLP-1 RA find place at any moment of the cardiovascular and renal continuum, from the initial one for controlling blood glucose and the different risk factors to the most advanced when cardiovascular damage is already present. The GLP-1 RA therefore represent a key elements in the management of patients with type 2 diabetes at any time in the natural history of the disease both for glycemic control and for the prevention of CV and renal events.

KEY WORDS GLP-1 receptor agonists; type 2 diabetes; cardiovascular risk factors; cardiovascular disease; cardiovascular outcome trials.

Riassunto

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a multipli fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia) ed allo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. Diversi farmaci anti-iperlipidizzanti comunemente impiegati, quali sulfaniluree, tiazolidinedioni e insulina inducono un incremento



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Candido (2021). Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Candido. 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.

Competing interest The Author declare no competing interests.

ponderale ed hanno effetti modesti, nulli o a volte negativi sugli altri fattori di rischio e sugli eventi cardiovascolari. In questo senso gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) esercitano invece una importante azione sul controllo glicemico e sulla disfunzione β -cellulare, mostrano effetti favorevoli sul peso corporeo, sull'ipertensione arteriosa e sul profilo lipidico, hanno un ridotto rischio di ipoglicemia ed hanno più recentemente dimostrato chiari benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori ma anche sulla mortalità cardiovascolare e sul danno renale. Alla luce delle evidenze emerge chiaramente come in questi anni vi sia stata una evoluzione del ruolo dei GLP-1 RA nel nuovo paradigma del diabete tipo 2. Per questo motivo i GLP-1 RA trovano collocazione in ogni momento del continuum cardiovascolare e renale, da quello iniziale per il controllo della glicemia e dei diversi fattori di rischio CV a quello più avanzato quando il danno cardiovascolare è già presente. I GLP-1 RA rappresentano pertanto un elemento chiave nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 in qualsiasi momento della storia naturale della malattia sia per il controllo glicemico che per la prevenzione degli eventi CV e renali.

PAROLE CHIAVE GLP-1 agonisti recettoriali; diabete tipo 2; fattori di rischio cardiovascolare; malattia cardiovascolare; cardiovascular outcome trials.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a multipli fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia) ed allo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari, che costituisce un importante problema di salute pubblica^(1,2). È ben noto che il controllo glicemico nei soggetti con diabete va progressivamente deteriorandosi nel tempo qualora l'intervento terapeutico non sia appropriato od intensificato per contrastare il declino della funzione β -cellulare^(3,4). In aggiunta, è stato anche dimostrato come l'alterata funzione della β -cellula possa essere migliorata attraverso un trattamento precoce della malattia⁽⁵⁾. Pertanto, farmaci in grado di prevenire, ritardare o ridurre il declino della funzione β -cellulare rappresentano un importante approccio terapeutico del DMT2⁽⁶⁾.

Un problema nella gestione dei pazienti con DMT2 è quello costituito dalla presenza, oltre all'iperglicemia, di altri fattori di rischio cardiovascolare (CV), quali obesità, ipertensione e dislipidemia che richiedono di essere trattati e control-

lati ai fini della prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. Diversi farmaci anti-iper-glicemizzanti comunemente impiegati, quali sulfoniluree, tiazolidinedioni e insulina inducono un incremento ponderale ed hanno effetti modesti o nulli sugli altri fattori di rischio^(3,4).

Inoltre un altro aspetto da considerare nel trattamento del diabete è quello costituito dal rischio di ipoglicemie. Diversi trattamenti impiegati nella cura del diabete aumentano il rischio di ipoglicemia che a sua volta incrementa la morbilità e mortalità CV^(3,7-9).

Questi aspetti rappresentano un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici sia per gli effetti negativi sull'aderenza terapeutica sia per i potenziali effetti avversi sul rischio CV. Pertanto, farmaci che minimizzano l'incremento ponderale, il rischio di ipoglicemie ed hanno effetti positivi su ipertensione arteriosa e dislipidemia possono implementare l'aderenza dei pazienti al trattamento e migliorare il loro profilo di rischio CV.

Infine, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari è un obiettivo fondamentale nel trattamento del DMT2. Le malattie cardiovascolari rappresentano, infatti, la principale causa di morbilità e mortalità nelle persone con diabete: il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica ed il 50-60% dei decessi sono attribuibili alle MCV⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Nella cura del DMT2 è necessaria quindi una strategia globale ed un approccio terapeutico innovativo che privilegino farmaci che non agiscano solo sull'iperglicemia, ma che contestualmente abbiano un effetto positivo sul peso e sugli altri fattori di rischio CV, riducano le complicanze macro- e micro-vascolari annullando o minimizzando il rischio di ipoglicemie. In questo senso gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) esercitano un'importante azione sul controllo glicemico e sulla disfunzione β -cellulare, mostrano effetti favorevoli sul peso corporeo, sull'ipertensione arteriosa e sul profilo lipidico, hanno un ridotto rischio di ipoglicemia ed hanno più recentemente dimostrato chiari benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori ma anche sulla mortalità cardiovascolare e sul danno renale⁽¹³⁾.

In questo articolo verrà fornita una panoramica sugli effetti dei GLP-1 RA e verrà analizzata la loro evoluzione da farmaci per il "semplice" trattamento dell'iperglicemia ad opportunità di cura del diabete mellito tipo 2.

Effetti dei GLP-1 RA sul controllo glicemico

Dal momento che il GLP-1 ha un'emivita di eliminazione molto breve che ne preclude il suo uso clinico a meno che non venga somministrato in infusione continua, sono stati sviluppati composti a breve durata d'azione (short-acting) ed a lunga durata d'azione (long-acting) che permettessero la somministrazione iniettiva ad intervalli più lunghi (Figura 1)⁽¹³⁾. Mentre all'inizio si pensava che la frequenza delle somministrazioni fosse l'aspetto più rilevante che differenziava i GLP-1 RA short- e long-acting, successivamente si sono evidenziate significative differenze farmacologiche tra queste molecole⁽¹⁴⁾. Per definizione, i GLP-1 RA short-acting (exenatide B.I.D. e lixisenatide) sono caratterizzati da picchi di breve durata nella loro concentrazioni plasmatiche che seguono ogni iniezione, con periodi intermittenti di concentrazioni molto basse e quasi vicino allo zero durante le quali i recettori del GLP-1 non sono minimamente attivati. In contrasto, i GLP-1 RA a lunga durata d'azione, una volta raggiunto lo stato stazionario, sono caratterizzati da concentrazioni costantemente elevate del farmaco che determinano una continua stimolazione del recettore GLP-1 e solo fluttuazioni minori tra una somministrazione e l'altra del farmaco (ad esempio, 24 ore per liraglutide ed una settimana per semaglutide)⁽¹³⁾. Un'eviden-

te conseguenza della diversa cinetica farmacologica dei GLP-1 RA, legata alla maggior esposizione al farmaco durante le ore notturne che si determina per i GLP-1 RA a lunga durata d'azione, è la loro maggior efficacia nel ridurre il glucosio plasmatico a digiuno rispetto a quelli a breve durata (Figura 2)⁽¹³⁾.

Un'altra peculiarità legata alla differente farmacocinetica delle molecole si riferisce alla maggior capacità, dei GLP-1 RA a breve durata d'azione, di rallentare lo svuotamento gastrico che determina l'effetto di riduzione della glicemia post-prandiale⁽¹⁴⁾. Questo effetto ha fatto ipotizzare, sulla base di alcuni iniziali dati, una possibile maggior efficacia dei GLP-1 RA short-acting sulla glicemia post-prandiale^(15,16). In realtà successivi studi hanno indicato una pari effetto anche dei GLP-1 RA a lunga durata d'azione sulla glicemia post-prandiale con un meccanismo diverso dagli short-acting e legato all'aumento dell'insulinemia e alla soppressione del glucagone⁽¹⁴⁾. In una recente meta-analisi che ha confrontato l'effetto dei GLP-1 RA a breve e lunga durata d'azione, l'incremento del glucosio post-prandiale non erano significativamente differente⁽¹⁷⁾.

L'efficacia dei GLP-1 RA short- e long-acting sul controllo della glicemia e sull'HbA1c in pazienti con diabete di tipo 2 è stata valutata in studi testa a testa in pazienti con DMT2 che ricevevano già una terapia background con altri anti-iperglicemizzanti⁽¹³⁾. Un esempio rappresentativo di questi studi clinici è ri-

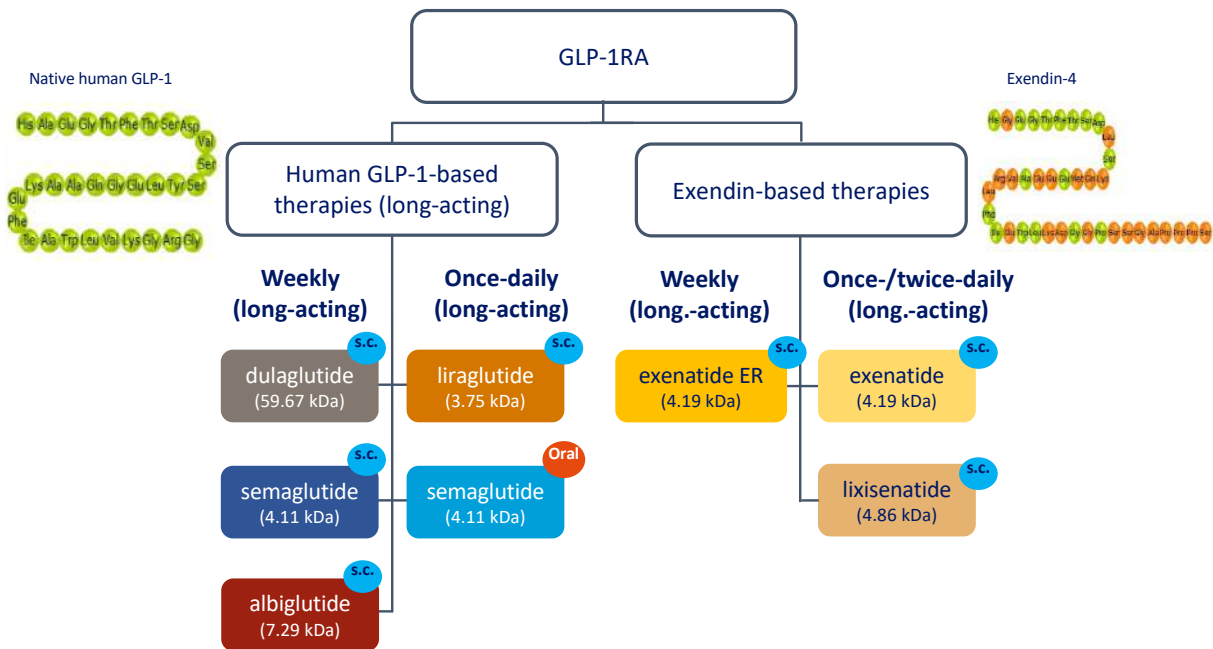


Figura 1 | Caratteristiche dei diversi GLP-1 agonisti recettoriali. Adattato da:⁽¹³⁾

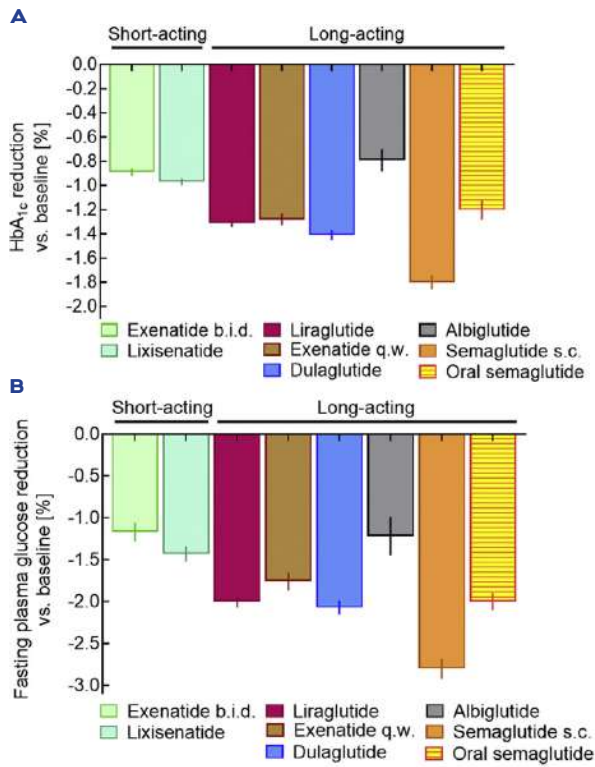


Figura 2 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali short- e long-acting su HbA_{1c} (A) e sulla glicemia a digiuno (B). Da:⁽¹³⁾.

portato in figura 3⁽¹⁷⁾. Come già rilevato in precedenza la riduzione della glicemia a digiuno è sistematicamente più marcata con i composti a lunga durata e di conseguenza i valori di HbA_{1c} si riducono in modo più significativo (Figura 2)⁽¹³⁾. Conclusioni simili sono state riportate da Nauck e Meier confrontando 4 studi clinici che hanno valutato in un confronto testa a testa i GLP-1 RA a breve e lunga durata d'azione⁽¹⁸⁾. La riduzione della glicemia indotta dai GLP-1 RA è determinata quindi dalla loro capacità di ridurre lo svuotamento gastrico, di aumentare la secrezione insulinica e di ridurre la secrezione di glucagone. Queste azioni, unitamente all'effetto anoressizzante centrale, e alla conseguente perdita di peso, contribuiscono ad una marcata e duratura riduzione della glicemia. In generale i GLP-1 RA vengono considerati come gli anti-iperglicemizzanti con maggior efficacia⁽¹⁹⁾. Nei vari studi di confronto la riduzione dell'HbA_{1c} indotta dalla classe è compresa tra lo 0.7% osservato con albiglutide alla dose di 50 mg/die e l'1.8% con semaglutide alla dose di 1 mg/settimana, rappresentando attualmente quest'ultima la molecola più efficace in termini di controllo glicemico negli studi "head-to-head"⁽²⁰⁾. L'esempio dell'efficacia della semaglutide è rappresentato

anche dallo studio SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) in cui si è osservata una differenza di circa 1% nell'HbA_{1c} tra il gruppo randomizzato a 1 mg di semaglutide e il gruppo placebo⁽²¹⁾. Se poi si considera la durata di malattia nel SUSTAIN-6, circa 14 anni, e quella nello studio REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes)⁽²²⁾, circa 10.5 anni, appare evidente come i GLP-1 RA mantengano la loro efficacia anti-iperglicemizzante inalterata nel tempo nonostante il progredire della storia naturale della malattia.

Effetti dei GLP-1 RA sul peso corporeo

I GLP-1RA sono in grado di ridurre significativamente il peso corporeo sia nei pazienti senza (-3.2 kg, da -4.3 a -2.1) che con diabete (-2.8 kg, da -3.4 a -2.3)⁽²³⁾. Tra i vari GLP-1 RA semaglutide, 1 mg/settimana, esplica l'effetto più significativo: gli studi pre-registrativi hanno dimostrato, sia in monoterapia che in

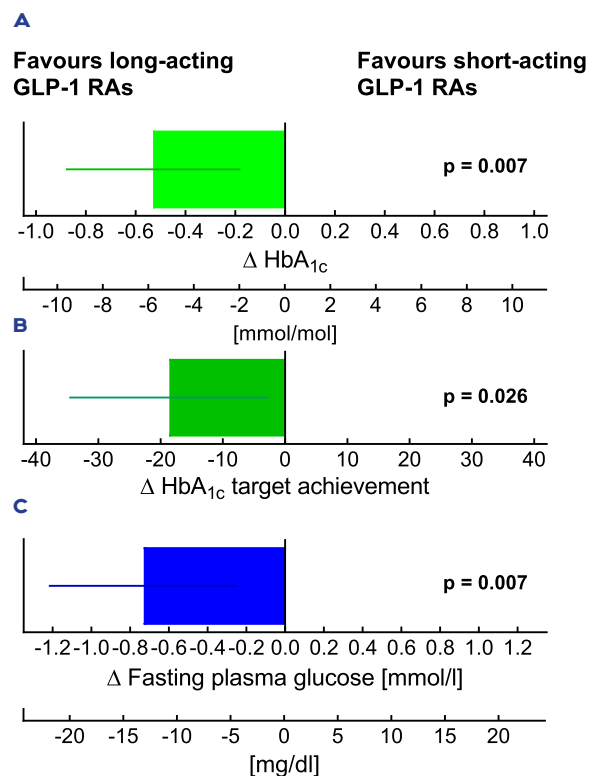


Figura 3 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali a breve e lunga durata d'azione aggiunti all'insulina basale su HbA_{1c} (A), raggiungimento dell'obiettivo di HbA_{1c} < 7,0% (B) e glicemia a digiuno (C). Adattata da:⁽¹⁷⁾.

associazione, riduzioni del peso corporeo comprese tra 4.4 a 6.5 kg⁽²⁴⁾. Questi effetti sono di gran lunga superiori a quelli osservati per qualsiasi altro anti-iper-glicemizzante. Liraglutide (a dose superiore a quella utilizzata per trattare il diabete mellito) è anche approvato per la terapia farmacologica dell'obesità^(25,26) ed analogamente semaglutide, come rilevato in precedenza il GLP-1 RA con la massima efficacia in merito alla perdita di peso in studi clinici nei pazienti con diabete di tipo 2 (Figura 4), è in fase di valutazione come agente per il trattamento dell'obesità^(27,28). Le differenze quantitative nella riduzione del peso corporeo osservate con i diversi GLP-1 RA dipendono dalle rispettive dosi utilizzate negli studi di fase 2. Dal momento che l'indicazione primaria per l'utilizzo dei GLP-1 RA è il trattamento del diabete di tipo 2, la selezione della dose è basata sul controllo glicemico (riduzione HbA1c). Alcuni studi suggeriscono che mentre per la di riduzione dell'HbA1c si raggiunge un plateau a dosi relativamente inferiori, dosi più elevate possono invece essere maggiormente efficaci per la perdita di peso^(29,30). Questo è uno dei motivi principali per testare ed utilizzare dosi più elevate di GLP-1 RA, come recentemente pubblicato con dulaglutide nello studio AWARD 11⁽³¹⁾, per coloro che le tollerano. Il fatto che alcuni GLP-1 RA abbiano effetti sensibilmente minori sul peso corporeo (ad es. albiglutide), rispetto ad altre molecole della stessa classe (ad es. semaglutide), anche se i loro effetti di riduzione della glicemia non sono sempre così marcatamente differenti, ha aperto grande interesse nel caratterizzare il meccanismo d'azione di questi farmaci sul peso. Gli effetti alla base della riduzione di peso indotta dai GLP-1RA sono soprattutto centrali: in particolare, sperimentalmente, è stato dimostrato come semaglutide e liraglutide, più di altri GLP-1 RA, sembrano essere in grado di penetrare e attivare

le regioni cerebrali coinvolte nell'assunzione di cibo e nella gratificazione indotta dallo stesso⁽³²⁾. Questi effetti si traducono nell'uomo in un maggior controllo nella ricerca e nell'assunzione del cibo con conseguente calo di peso.

Perché alcuni pazienti non riducono affatto il loro peso corporeo quando sono trattati con i GLP-1 RA, mentre altri rispondono con una perdita di peso di molto superiore ai valori medi riportati negli studi clinici non è ancora del tutto chiaro. Schlogel et al.⁽³³⁾ hanno valutato i soggetti "responders" e "non-responders" al peso e hanno trovato un'azione a livello ipotalamico dei GLP-1 RA solo nei "responders". Questo effetto potrebbe essere il risultato di polimorfismi genetici diversi per quanto riguarda i recettori del GLP-1 o altri componenti della trasduzione del segnale. Tuttavia, gli effetti di riduzione del peso dei GLP-1 RA possono essere anche modulati dalle misure sullo stile di vita che mirano ad una riduzione dell'introito calorico⁽³⁴⁾. Sebbene non vi siano studi che abbiano valutato l'efficacia combinata del trattamento con GLP-1 RA e degli interventi sulla dieta e sullo stile di vita, una possibile spiegazione per le differenze nella perdita di peso, osservata nei diversi soggetti nella pratica clinica, potrebbe essere legata al fatto che alcuni pazienti si sentono motivati a migliorare il loro comportamento alimentare e lo stile di vita poiché la considerano una realistica possibilità di successo. Altri pazienti possono invece ritenere che il GLP-1 RA li aiuti nel calo di peso senza la necessità di modificare le loro abitudini. Questa è un'ipotesi che varrebbe la pena indagare in studi clinici disegnati ad hoc, nei quali si valuti, in soggetti con DMT2, gli effetti combinati di un programma dedicato all'educazione dei pazienti che mira alla riduzione del peso con l'associazione dei GLP-1 RA⁽³⁵⁾.

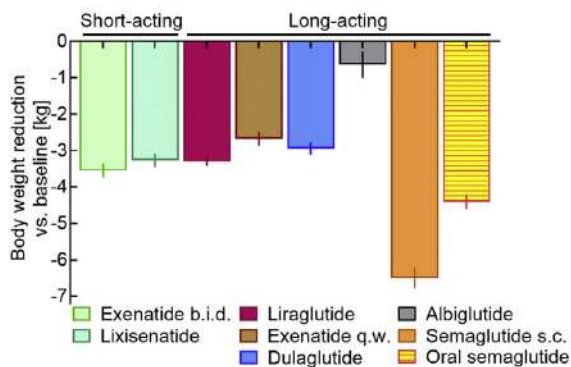


Figura 4 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali short- e long-acting sul peso corporeo. Da:⁽¹³⁾.

Effetti dei GLP-1 RA sulla pressione arteriosa

Sebbene non siano stati condotti trial mirati a valutare come end-point principale l'effetto della terapia con analoghi del GLP-1 sulla pressione arteriosa, gli studi disponibili indicano concordemente un effetto ipotensivo di questi farmaci⁽³⁶⁾. I dati sperimentali suggeriscono che i meccanismi responsabili della riduzione pressoria sono legati al rilascio delle cellule muscolari lisce, secondario ad un aumento delle concentrazioni di guanosin- monofosfato ciclico (cGMP); all'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali e ad un effetto natriuretico diretto⁽³⁷⁾. L'azione dei GLP-1 RA sulla pressione arteriosa non

pare invece attribuibile al calo ponderale⁽³⁸⁾, considerato che l'effetto ipotensivo si manifesta già nelle prime settimane, quando il peso corporeo non si è ancora modificato^(39,40). Nell'uomo, una meta-analisi che ha analizzato 18 trials randomizzati controllati ha evidenziato come liraglutide, rispetto al placebo, era in grado di ridurre la pressione arteriosa sistolica (PAS) di 3.18 mmHg (95% CI -4.32, -2.05) e la diastolica (PAD) di 1.46 mmHg (95% CI -2.61, 0.32)⁽⁴¹⁾. Nello studio REWIND dulaglutide, 1.5 mg/settimana, riduceva significativamente la PAS di 1.7 mmHg rispetto al placebo⁽²²⁾, mentre nello studio SUSTAIN-6 semaglutide, 1 mg/settimana, produceva un calo della PAS pari a 2.6 mmHg⁽²¹⁾. Anche semaglutide orale, 3 mg al giorno, nello studio PIONEER-6 induceva riduzioni significative della PAS, pari a 2.6 mmHg, e della PAD pari a 0.7 mmHg, rispettivamente⁽⁴²⁾. Considerando l'impatto dell'ipertensione arteriosa sul rischio CV nel diabete tipo 2, questo effetto ancillare dei GLP-1 RA può avere un impatto comunque rilevante sul rischio CV dei pazienti trattati

Effetti dei GLP-1 RA sui lipidi

Nei trial clinici condotti su pazienti con diabete tipo 2, i GLP-1 RA mostrano effetti positivi sul profilo lipidico^(43,44). Questi effetti si manifestano nella riduzione significativa del colesterolo totale ed LDL. Negli studi a più lungo termine, si è osservata anche una riduzione più marcata della trigliceridemia, associata ad un significativo aumento del colesterolo HDL⁽⁴⁵⁾. Il miglioramento della lipemia postprandiale è secondario all'effetto inibitorio degli GLP-1 RA sulla sintesi intestinale di apolipoproteina B48⁽⁴⁶⁾ ed è stato osservato anche in pazienti all'esordio di diabete⁽⁴⁷⁾. In particolare semaglutide riduce in fase postprandiale i trigliceridi del 41%, le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) del 43% e l'ApoB48 del 50%: questo effetto sembra, almeno in parte, mediato dal rallentato svuotamento gastrico⁽⁴⁸⁾. Nel complesso la riduzione dei lipidi soprattutto in fase postprandiale può rappresentare uno dei meccanismi mediante i quali i GLP-1 RA possono ridurre il rischio CV.

Effetti dei GLP-1 RA sugli eventi cardiovascolari

Nel 2009, in seguito alla evidenza, determinata da alcune metanalisi, dalla farmacovigilanza e dai risultati di alcuni trials, che mostrava come alcuni farmaci anti-iperlipemizzanti potessero avere effetti

avversi sull'incidenza di malattia cardiovascolare, la FDA ha radicalmente modificato le indicazioni alle Aziende produttrici di anti-iperlipemizzanti, imponendo l'esecuzione di trials di "safety" cardiovascolare per tutti i nuovi farmaci proposti per l'immissione in commercio⁽⁴⁹⁾. Sono così nati i "Cardiovascular Safety Outcomes Trials" o CVSOTs. L'obiettivo principale di questi studi non è più sapere di quanto si abbasserà l'HbA1c nella popolazione trattata, che pure resta un obiettivo accessorio ed importantissimo, ma in quale misura si modifica l'incidenza di un "outcome" composito definito "MACE" (Major Adverse Cardiovascular Events)⁽⁵⁰⁾, composto da infarto miocardico, stroke e mortalità per malattia cardiovascolare (three points MACE), cui si aggiungono la mortalità per ogni causa e l'ospedalizzazione per malattia CV.

Per quanto riguarda i GLP-1RA, il primo studio pubblicato (ELIXA)⁽⁵¹⁾, è stato condotto con lixisenatide in pazienti con recente sindrome coronarica acuta. Questo studio non ha dimostrato aumento del rischio cardiovascolare rispetto al placebo ma neanche una sua riduzione (4-point MACE: HR 1.02; 95% CI 0.89-1.17; P < 0.001 per non-inferiorità e P = 0.81 per la superiorità). Va a tal proposito ricordato che lixisenatide, al pari di exenatide, è un analogo a breve durata, con effetti glicemici ed extra-glicemici inferiori a quelli degli analoghi a più lunga durata. Uno di questi ultimi, liraglutide, nello studio LEADER⁽⁵²⁾, ha invece dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza del MACE (HR 0.87; 95% CI 0.78-0.97; P = 0.01), soprattutto per una riduzione della mortalità cardiovascolare (HR 0.78; 95% CI 0.66-0.93; P = 0.007). Da sottolineare come in questo studio la differenza tra le curve di incidenza degli eventi nei 2 gruppi si manifestava solo dopo 12 mesi di trattamento, il che sta ad indicare che questo effetto del farmaco potrebbe coinvolgere i meccanismi fisiopatologici sottostanti la malattia cardiovascolare. Liraglutide nello studio LEADER è stato l'unico GLP-1 RA a ridurre in modo significativo non solo il MACE, ma anche la mortalità CV e per tutte le cause⁽⁵²⁾. Inoltre, liraglutide aveva effetti positivi sulla progressione della nefropatia, soprattutto per una riduzione della microalbuminuria⁽⁵²⁾. Anche nello studio SUSTAIN-6 condotto con semaglutide⁽²¹⁾ si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza dell'end-point primario (HR 0.74; 95% CI 0.58-0.95; P = 0.02), in questo caso legata principalmente ad una riduzione dello stroke non fatale (HR 0.61; 95% CI 0.38-0.99; P=0.04). A ulteriore evidenza della protezione CV dei GLP-1RA ed in particolare di quella cerebrovascolare vi sono i dati dello studio REWIND,

nel quale il trattamento con dulaglutide in una popolazione a rischio CV elevato ma prevalentemente senza pregressi eventi CV, ha dimostrato ridurre in maniera significativa lo stroke ischemico (HR 0.76; 95% CI 0.61-0.95; $p=0.017$)⁽²²⁾.

L'ultimo studio ad oggi disponibile con i farmaci attualmente in commercio in Italia di questa classe, è l'EXCEL⁽⁵³⁾, condotto con exenatide a somministrazione mono-settimanale, che si è dimostrata sicura ma non superiore in maniera significativa al placebo nella riduzione degli eventi; va però ricordato che questo studio, a differenza dei precedenti, era di tipo pragmatico, cioè condotto secondo le regole della "usual care" (visite ogni 6 mesi, supporto organizzativo limitato, ecc.); nonostante questo si è registrata una riduzione del 9% dell'incidenza dell'end-point primario, anche se non sufficiente a raggiungere la significatività statistica.

Più recentemente semaglutide, unica della classe, ha dimostrato la sua protezione CV sia con la formulazione sottocutanea una volta alla settimana, sia con la formulazione orale. Considerando nel loro insieme i dati dello studio SUSTAIN-6 con semaglutide sottocutanea e dello studio PIONEER-6 con semaglutide orale, si è infatti osservata una significativa protezione per quanto riguarda il MACE pari al 24% rispetto al gruppo di controllo⁽⁵⁴⁾. I risultati di questi due studi^(21,42) sono di particolare impatto considerando le piccole dimensioni del campione e la breve durata di osservazione⁽¹³⁾.

L'unico studio ad aver reclutato pazienti prevalentemente senza precedenti eventi CV (68,5% dei soggetti arruolati) è rappresentato dallo studio REWIND⁽²²⁾. Una analisi per sottogruppi dello studio ha evidenziato che dulaglutide è in grado di indurre una significativa riduzione della MACE nella popolazione arruolata indipendentemente dalla storia o meno di precedente evento CV⁽²²⁾. Una recente meta-analisi di Marsico et al.⁽⁵⁵⁾ ha rafforzato questi risultati dimostrando un effetto dei GLP-1 RA sia nei soggetti in prevenzione secondaria che in quelli senza precedente evento CV.

Nel complesso gli studi di sicurezza CV hanno dimostrato la superiorità di liraglutide, semaglutide, albiglutide e dulaglutide, rispettivamente, rispetto al placebo nel ridurre il rischio di un end-point primario costituito da morte CV, infarto e stroke non fatali. In una recente meta-analisi che ha incluso tutti i trials di sicurezza CV è stata documentata una riduzione del 12% dei MACE, del 12% della morte CV, dell'infarto fatale e non fatale del 9%, del 16% dello stroke fatale e non fatale, della morte per tutte le cause del 12%, dell'ospedalizzazione per scompen-

so cardiaco del 9%, tutte altamente significative⁽⁵⁶⁾. Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, a differenza di quanto osservato con gli SGLT2 inibitori, i risultati disponibili sono contrastanti: i GLP-1 RA non sarebbero indicati nello scompenso acuto⁽⁵⁷⁾, ma, al contrario, alcune meta-analisi, come precedentemente menzionato, ne dimostrano un effetto positivo, con una riduzione significativa del 9% del ricovero per scompenso cardiaco^(56,58). Sebbene i trial di sicurezza CV non abbiano arruolato pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV, una recente rianalisi dello studio LEADER ha dimostrato che non vi sono differenze significative nei vari end-points tra i pazienti con scompenso cardiaco compreso tra le classi I e III NYHA trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con placebo⁽⁵⁹⁾.

A tal proposito va rilevato come i diversi studi non siano stati disegnati per valutare i singoli endpoint CV, ma l'endpoint composito MACE (Figura 5A). Tuttavia, i risultati delle meta-analisi di tutti i singoli studi hanno fornito alcuni dati suggerendo che gli eventi CV possono generalmente essere prevenuti dal trattamento con GLP-1 RA⁽⁵⁶⁾. Come mostrato nella figura 5B, si ottiene una riduzione significativa del 9-16% nell'incidenza di infarto miocardico acuto, ictus, mortalità cardiovascolare e persino mortalità per tutte le cause⁽⁵⁶⁾. Nei singoli studi, questi effetti sui vari end-point cardiovascolari erano solo occasionalmente significativi, ma il numero di tali eventi in ciascuno studio era troppo basso per fornire una potenza statistica che potesse rilevare differenze significative. Ciò va anche applicato alla riduzione del ricovero per insufficienza cardiaca, che non era significativa in nessuno dei singoli trial, ma nella meta-analisi emergeva una riduzione significativa del 9%⁽⁵⁶⁾.

I risultati dei trials di sicurezza cardiovascolare e delle successive meta-analisi sono alla base delle raccomandazioni della Consensus ADA-EASD che ribadisce l'uso prioritario dei GLP-1RA non solo in ogni paziente che sia in sovrappeso o obeso e che sia a rischio di ipoglicemie, ma anche nei soggetti che presentino multipli fattori di rischio o malattia CV⁽⁶⁰⁾.

L'importanza della titolazione iniziale dei GLP-1 RA

Tutti i GLP-1 RA attualmente disponibili sono stati studiati per essere utilizzati a dosaggi standard applicabili alla maggior parte dei pazienti. La nausea e il vomito, gli effetti collaterali più comuni di questa classe, si verificano principalmente all'inizio del trat-

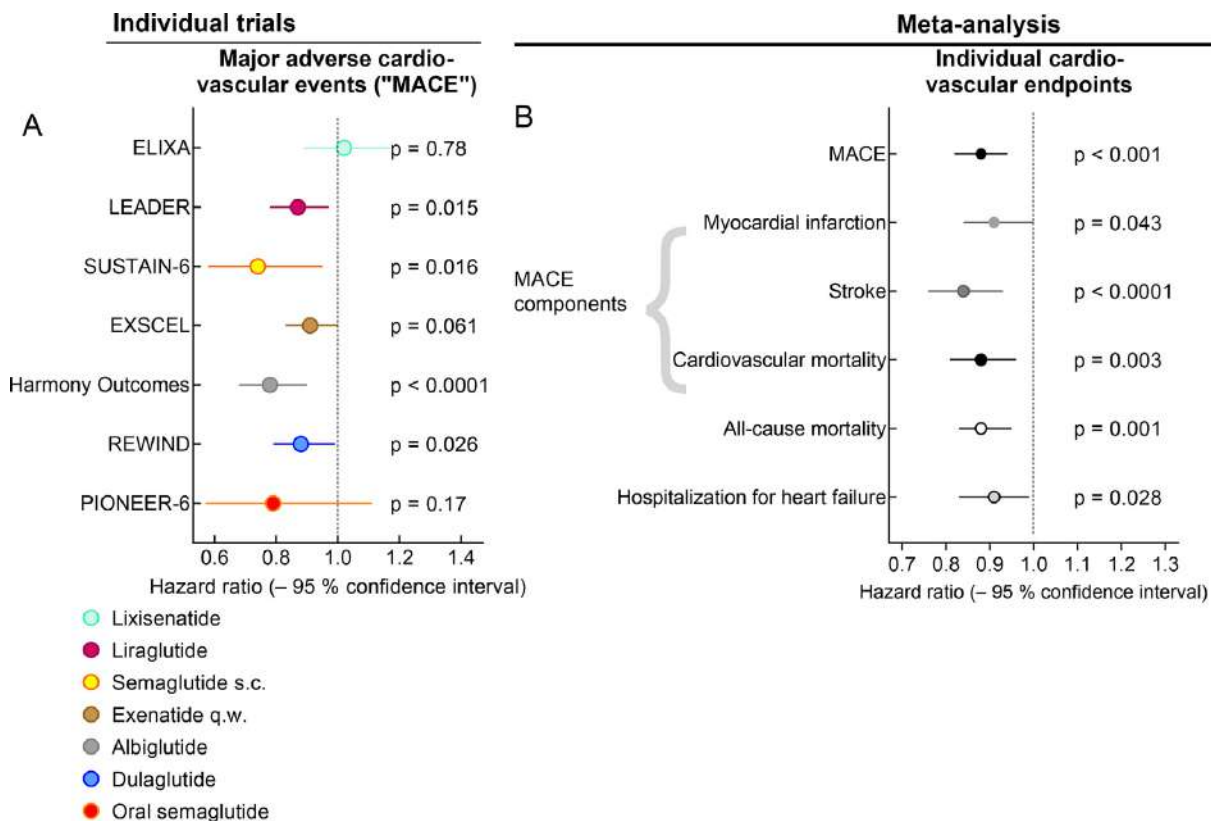


Figura 5 | Risultati degli studi di outcome cardiovascolare. (A) Riduzione dei principali eventi cardiovascolari (MACE): mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. (B) Meta-analisi dei singoli endpoint cardiovascolari su tutti gli studi clinici riportati nel pannello A. Da:⁽⁵⁶⁾

tamento o dopo ogni aumento della dose⁽¹³⁾. Nelle prime fasi di sviluppo dei diversi GLP-1 RA una strategia per ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali è stata quella di iniziare con una dose inferiore del farmaco aumentando lentamente il dosaggio fino a raggiungere lo stato stazionario. Da allora, sono state sviluppate indicazioni per un approccio di titolazione (dose escalation) per indurre tolleranza prima che i pazienti siano esposti a dosi più elevate di GLP-1 RA (Figura 6)⁽¹³⁾. Se è necessario raccomandare la titolazione iniziale per una determinata molecola dipende dalle sue proprietà farmacocinetiche. Questa non è in genere necessaria per i composti come exenatide lar perché l'azione protratta del farmaco è il risultato del lento assorbimento, mentre la sua eliminazione segue la stessa cinetica della formulazione short-acting. In genere per le molecole la cui lunga durata d'azione è principalmente legata alla loro lenta eliminazione, come liraglutide e semaglutide, è raccomandata una titolazione, mentre quelle con assorbimento più lento come dulaglutide possono essere iniziate

direttamente alla dose finale senza titolazione (Figura 6)⁽¹³⁾. Tuttavia i regimi di trattamento che prevedono la titolazione possono determinare il vantaggio di ridurre evitabili effetti collaterali come quello gastrointestinale. Vi è evidenza che la frequenza e la gravità degli effetti collaterali dei GLP-1 RA possono essere modulate attraverso regimi ottimizzati di titolazione⁽⁶¹⁾. Questo può dare anche il vantaggio, nella pratica clinica, di raggiungere sempre la dose massima efficace della molecola per il raggiungimento degli obiettivi di cura, senza fermarsi a dosaggi più bassi nel timore di eventi avversi⁽¹³⁾. Un altro aspetto da valutare quando si parla di titolazione è se questa sia necessaria quando si passa da una molecola ad un'altra della stessa classe (ad esempio, per ottenere un'efficacia maggiore). Non esistono in questo senso studi clinici ad hoc ma rifacendosi agli studi di farmacocinetica disponibili si può suggerire di effettuare lo "switch" iniziando già con la dose più elevata del farmaco. A tal proposito Overgaard et al. ⁽⁶²⁾ hanno valutato gli effetti sul

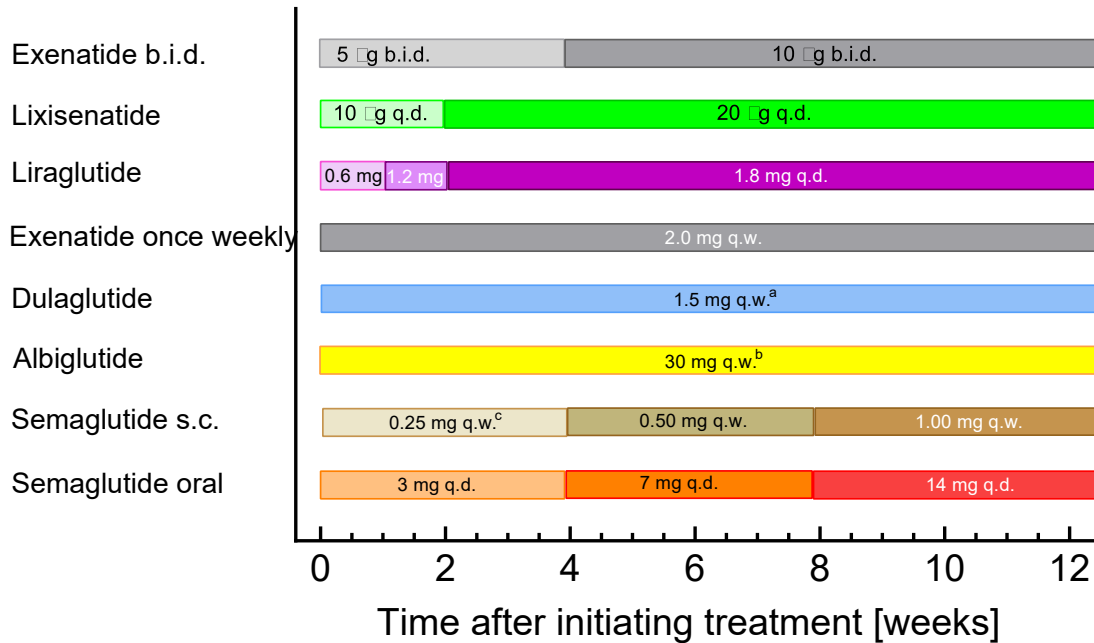


Figura 6 | Raccomandazioni per la titolazione degli agonisti del recettore GLP-1 attualmente approvati. Da:⁽¹³⁾.

controllo glicemico e sul peso della sostituzione di un GLP-1 RA già in atto (liraglutide, dulaglutide ed exenatide lar) con semaglutide. Le conclusioni degli autori sono che il passaggio a semaglutide determina una ulteriore riduzione dell’HbA1c e del peso corporeo. Nello stesso lavoro si era osservato un lieve iniziale peggioramento quando si titolava la dose del farmaco partendo dal dosaggio iniziale di 0.25 mg. Per questo motivo gli autori dello studio concludono che questo transitorio peggioramento può essere evitato iniziando direttamente il trattamento con semaglutide alla dose più elevata⁽⁶²⁾.

Conclusioni

Alla luce delle evidenze qui discusse emerge chiaramente come in questi anni vi sia stata una evoluzione del ruolo dei GLP-1 RA nel nuovo paradigma del diabete tipo 2. Questi farmaci, inizialmente pensati come strumenti per ridurre la glicemia, si sono dimostrati in grado di migliorare simultaneamente anche gli altri fattori di rischio CV (peso, pressione arteriosa, dislipidemia), di interferire direttamente sui meccanismi patogenetici della placca aterosclerotica ed infine di prevenire gli eventi cardiovascolari e renali. Per questo motivo i GLP-1 RA trovano collocazione in ogni momento del continuum cardiovascolare e renale, da quello iniziale (*early treatment*)

per il controllo dei diversi fattori di rischio a quello più avanzato quando il danno cardiovascolare è già presente. I GLP-1 RA sono pertanto un elemento chiave nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 in qualsiasi momento della storia naturale della malattia. Queste considerazioni giustificano le indicazioni delle più recenti linee guida che ne indicano sia il loro utilizzo precoce nel paziente diabetico di tipo 2 ma anche quando il danno d’organo cardiovascolare e renale è già determinato.

Bibliografia

1. Efendić S, Luft R, Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 5:395-410, 1984.
2. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 29:1-5, 2007.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2424-43, 2006.
5. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27: 2597-2602, 2004.
6. Standl E. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 153: 10-19, 2007.

7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–59, 2008.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–39, 2009.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: Randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080–86, 2003.
10. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-41, 2011.
11. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077-83, 1999.
12. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-78, 2006.
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021 Apr;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102.
14. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8:728-42, 2012.
15. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240-50, 2008.
16. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38:1263-73, 2015.
17. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 43:2303-12, 2020.
18. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 181:R 211-R 234, 2019.
19. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 7: 322-28, 2015.
20. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 136: 849-70, 2017.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834-44, 2016.
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394: 121-30, 2019.
23. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344: d7771, 2012.
24. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97: e0420, 2018.
25. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374:1606-16, 2009.
26. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373:11-22, 2015.
27. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 19:1242-51, 2017.
28. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* 28:1050-61, 2020.
29. Nauck M, Marre M. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug monotherapy: efficacy and weight benefits. *Postgrad Med* 121:5-15, 2009.
30. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 314:687-99, 2015.
31. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 44:765-773, 2021.
32. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord* 14:387-407, 2013.
33. Schlogl H, Kabisch S, Horstmann A, Lohmann G. et al., Exenatide-induced reduction in energy intake is associated with increase in hypothalamic connectivity. *Diabetes Care* 36:1933-40, 2013.
34. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH et al. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *International Journal of Clinical Pharmacy* 38:144e151, 2016.
35. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy (IBT) for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity* 28:529-536, 2020.
36. Avogaro A. L'importanza dell'early treatment nella gestione del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete* 32 (suppl.):1-12, 2020.
37. Mikhail N. Cardiovascular Effects of Liraglutide. *Curr Hypertens Rev* 15:64-9, 2019.
38. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 375:1447-56, 2010.

39. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24:275-86, 2008.
40. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373:473-81, 2009.
41. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 19:4, 2019.
42. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381:841-51, 2019.
43. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR et al. for the LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 11:1163-72, 2009.
44. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. for the LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type-2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224-30, 2009.
45. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L et al. for the DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 376:431-39, 2010.
46. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B et al. Liraglutide Reduces Post-prandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apo-lipoprotein B48) Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 38:2198-206, 2018.
47. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 212: 217-22, 2010.
48. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 20:610-19, 2018.
49. Regulatory watch: FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel antidiabetic agents. *Nat Rev Drug Discov* 8:99, 2009.
50. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 51:701-07, 2008.
51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247-57, 2015.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.
53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228-39, 2017.
54. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIO-NEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 22: 442-51, 2020.
55. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 41:3346-58, 2020.
56. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:776-85, 2019.
57. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:500-08, 2016.
58. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K et al. Effects of oral anti-diabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev Heart Fail Rev Online* ahead of print, 2020.
59. Marso SP, Baeres FMM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes With or Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 75:1128-41, 2020.
60. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487-93, 2020.
61. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 19:336-47, 2017.
62. Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab* 21:43-51, 2019.

SIMPOSIO

Il rischio infettivo nel diabete prima e durante il COVID-19: revisione della letteratura

Risk of infection in diabetes before and during COVID-19: a review

V. Adinolfi¹

¹ UOC Endocrinologia, Servizio di Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Corresponding author: valerio.adinolfi@policlinico.mi.it

Abstract

the risk of almost all types of infection is increased both in type 1 and type 2 diabetic patients. Notably, infections are one of the most important cause of hospitalization and death in diabetes and the risk is increased in patients with poor glycemic control. SARS-CoV2 pandemic stressed this association, since diabetic patients showed a particularly high risk of worse outcomes. This review analyzes the association of diabetes and different infections, underlining how the risk of worse outcomes was present both before and during SARS-CoV2 pandemic.

KEY WORDS COVID-19; infection; diabetes; immunology; susceptibility.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. Adinolfi (2021). Il rischio infettivo nel diabete prima e durante il COVID-19: revisione della letteratura. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Adinolfi. 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.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

Sia il diabete tipo 1 sia il diabete tipo 2 incrementano la suscettibilità a quasi tutte le infezioni e il rischio di peggiori esiti. In particolare, le infezioni rappresentano una delle cause principali di ospedalizzazione e decesso nel diabete e il rischio appare incrementato nei pazienti con scarso controllo glicemico. La pandemia da SARS-CoV2 ha rafforzato questa associazione, in quanto i pazienti diabetici si sono dimostrati particolarmente a rischio di andare incontro agli outcome peggiori. Questa review analizza l'associazione tra diabete e diverse infezioni, sottolineando come il rischio di peggiori outcome nei diabetici sia maggiore, sia prima sia durante la pandemia da SARS-CoV2.

PAROLE CHIAVE COVID-19; infezione; diabete; immunologia; suscettibilità.

Introduzione

Le infezioni rappresentano un'importante comorbilità nella vita dei pazienti affetti da diabete mellito, nonché una causa significativa di mortalità: in particolare, le infezioni, escluse le polmoniti, rappresentano la seconda causa di morte non vascolare e non neoplastica dopo le ma-

lattie renali e, se si considerano solo le polmoniti, queste rappresentano la settima causa di decesso⁽¹⁾. Di conseguenza, le infezioni rappresentano una causa molto frequente di ospedalizzazione per i pazienti diabetici: Carey IM et al nel 2018 hanno dimostrato come il diabete aumenti significativamente il rischio di andare incontro a ricovero ospedaliero in seguito a qualsiasi infezione e questo dato è consistente a prescindere da età, sesso e durata del diabete. Lo stesso studio ha inoltre evidenziato come sia il diabete mellito tipo 2 sia il diabete tipo 1 determinino un incremento significativo delle ospedalizzazioni e che questo dato sia ancora più evidente per il diabete tipo 1 rispetto al diabete tipo 2, quando si vanno a confrontare con popolazioni di pazienti non diabetici appaiati per caratteristiche simili⁽²⁾. Il diabete mellito incrementa il rischio per qualsiasi infezione, dal cavo orale e vie respiratorie superiori e inferiori, gastrointestinali, cutanee e dei tessuti molli e genitourinarie⁽³⁾. In particolare, le infezioni che più frequentemente si associano al diabete sono le infezioni genitourinarie, con un odds ratio (OR) da 1.5 a 2, le infezioni cutanee e dei tessuti molli, con un OR di circa 1.8, e le polmoniti, con un OR di circa 1.4 rispetto ai soggetti non diabetici⁽⁴⁾. Diversi studi hanno inoltre correlato il rischio infettivo con il compenso glicometabolico: Hine JL et al hanno confrontato il rischio per alcune infezioni con un compenso “moderato” (emoglobina glicata 7-8.5%) rispetto a un compenso “scarso” (emoglobina glicata >8.5%). Lo studio ha evidenziato come le infezioni ad etiologia prevalentemente batterica o micotica, come le genitourinarie, le polmoniti e le cutanee, siano più frequenti nei pazienti con compenso scarso, mentre quelle ad etiologia prevalentemente virale, come le bronchiti e altre infezioni respiratorie non polmonari, siano comunque più frequenti nei diabetici rispetto ai non diabetici ma senza significativa differenza tra compenso “moderato” e “scarso”⁽⁴⁾. Un altro studio ha correlato il rischio per molti tipi di infezione con il compenso glicometabolico, suddividendo i pazienti per gruppi molto più ristretti di emoglobina glicata: lo studio ha evidenziato come il rischio di alcune infezioni, come le infezioni ossee e articolari (in cui rientra il capitolo del piede diabetico), le candidosi, le endocarditi e di conseguenza le sepsi, e la tubercolosi, aumenti in maniera estremamente significativa all'aumentare dell'emoglobina glicata. In particolare, il rischio relativo (RR) aggiustato per le infezioni ossee e articolari, tenendo una glicata tra 6 e 7 come riferimento, diventa 8.7 per la categoria glicata >11%, con un rischio “attribuibile” del 46%. Il medesimo studio ha anche correlato il rischio di

ospedalizzazione e morte per infezione con il compenso glicometabolico, concludendo che, al peggiorare del compenso, il rischio di essere ricoverati o di morire per infezione incrementa significativamente, superando un RR di 6 per i pazienti con glicata >11% ed età tra 40 e 60 anni. Paradossalmente, i pazienti con emoglobina glicata inferiore a 6% sembrano avere un rischio di ospedalizzazione e decesso per infezione tendenzialmente maggiore rispetto ai pazienti con glicata 6-7%, come se si delineasse una sorta di curva J, probabilmente a causa di un contributo delle ipoglicemie nel peggiorare la prognosi di questi pazienti⁽⁵⁾.

Diabete e rischio di infezioni specifiche

Infezioni delle vie respiratorie

Entrando nel dettaglio di alcuni tipi di infezione, uno studio osservazionale prospettico spagnolo ha evidenziato come i soggetti affetti da diabete tipo 2 abbiano una incidenza significativamente maggiore, rispetto ai non diabetici, di *polmoniti acquisite in comunità (CAP)*, mentre non sembra esserci una differenza significativa per le polmoniti da ventilatore (VAP) né per le polmoniti ospedaliere non da ventilatore (NV-HAP). Tuttavia, quando si va a valutare lo stesso dato per i pazienti con più di 65 anni e con comorbidità (quali cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e nefropatia), i pazienti diabetici hanno un rischio significativamente più alto anche per le VAP e le NV-HAP⁽⁶⁾. Gli agenti etiologici delle CAP nei pazienti diabetici non sembrano differenti rispetto a quelli dei soggetti non diabetici, in quanto prevalgono le infezioni da pneumococco ed *Haemophilus influenzae*. Tra i fattori che sembrano incrementare la mortalità tra i diabetici, la presenza di complicanze, in particolare cardiovascolari e renali, risulta la più impattante, mentre le vaccinazioni antipneumococcica e antinfluenzale riducono significativamente la mortalità⁽⁷⁾. Per quanto riguarda invece l'influenza stagionale, un recente studio ha evidenziato come il rischio di morte a 90 giorni dall'ospedalizzazione per complicanze legate all'infezione nei diabetici sia circa 4 volte rispetto ai diabetici non ospedalizzati e che la vaccinazione annuale riduce significativamente di circa il 70-80% il rischio di ospedalizzazione per complicanze legate all'infezione stessa⁽⁸⁾.

Infezioni genitourinarie

Molto interessante il capitolo delle infezioni genitourinarie, frequenti nei pazienti affetti da diabete. In particolare, Nichols GA et al hanno evidenziato, su due coorti di pazienti appaiate secondo propensity score di circa 40000 soggetti ciascuna, come le infezioni genitourinarie siano di gran lunga più frequenti nelle donne, a prescindere dal diabete, e come il diabete incrementi significativamente il rischio di infezioni urinarie di 1.1-1.2 volte e genitali di 1.3 volte sia negli uomini sia nelle donne rispetto ai non diabetici⁽⁹⁾. L'incidenza delle infezioni genitourinarie è incrementata anche in seguito al sempre maggior uso degli inibitori dell'SGLT2 nella terapia antiperglicemica. Molti studi hanno valutato il rischio di infezioni genitali e urinarie nei pazienti in trattamento con questi farmaci e hanno dimostrato un incremento significativo solo per le infezioni genitali, in particolari micotiche (con un hazard ratio di 2.2 circa), senza dimostrare un incremento significativo delle infezioni urinarie, a prescindere dall'età dei pazienti (più o meno di 75 anni)⁽¹⁰⁾. Lo stesso dato è stato confermato da una metanalisi dei trial clinici con gli inibitori dell'SGLT2 che ha incluso 22 studi e ha evidenziato un rischio di 3.9 circa per le infezioni genitali e 1.1 (non significativo) per le infezioni urinarie⁽¹¹⁾.

Sepsi ed infezioni in ambiente chirurgico

Altro dato che consolida l'importanza del diabete nel rischio infettivo è quello relativo alla sepsi: Hansen MU et al hanno valutato il rischio per sepsi da batteriemia da *Staphylococcus aureus* in una popolazione di pazienti diabetici confrontata con una popolazione di non diabetici. Lo studio ha dimostrato un OR per sepsi da *S. aureus* di circa 2.5 nei diabetici rispetto ai non diabetici e un OR di circa 3.6 in caso di presenza di complicanze rispetto ai pazienti diabetici senza complicanze⁽¹²⁾. Altro capitolo estremamente interessante è quello delle infezioni delle ferite chirurgiche. Il diabete incrementa significativamente il rischio di infezione praticamente in tutte le chirurgie, ginecologica, articolare, spinale etc. anche se il ruolo della glicemia pre e postoperatoria non è chiaro; una metanalisi lo ha valutato e ha evidenziato un incremento, non significativo, del rischio di infezione della ferita chirurgica all'aumentare della glicemia sia pre sia postoperatoria⁽¹³⁾. Un'altra interessante metanalisi è andata a valutare se un protocollo di mantenimento della glicemia pre e intraoperatoria entro certi livelli possa ridurre

questo rischio infettivo: mantenere la glicemia sotto 150 mg/dl sembrerebbe ridurre di circa il 60% il rischio di infezione della ferita chirurgica, a scapito, però, di un rischio incrementato di 5 volte di ipoglicemie (per la maggior parte, tuttavia, non severe)⁽¹⁴⁾.

Infezioni del cavo orale

Alcune infezioni stabiliscono con il diabete una sorta di rapporto reciproco. Ad esempio, le infezioni dentali e in particolare le malattie del periodonto, sono frequenti nei soggetti diabetici, soprattutto al peggiorare del compenso. Il peggioramento del compenso glicometabolico incrementa ulteriormente il rischio di infezioni dentali, ma l'aspetto ancor più interessante è che il trattamento adeguato da parte di un odontoiatra è in grado di migliorare il compenso glicemico e l'emoglobina glicata quasi quanto un farmaco antiperglicemico (meno 0.4-0.6%)⁽¹⁵⁾. Non solo, ci sono diversi dati in letteratura che mostrano come le infezioni dentali aumentino il rischio di alcune complicanze del diabete, come quelle cardiovascolari: la presenza di parodontite grave incrementa significativamente il rischio di avere un ispessimento mediointimale arterioso maggiore di 1 mm e di avere una malattia coronarica, mentre il trattamento adeguato della parodontite stessa sembra in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come infarto e scompenso cardiaco nei diabetici^(16,17).

Infezioni da virus dell'epatite

Altra relazione reciproca tra diabete e infezione è quella con l'infezione da HCV. La presenza del diabete aumenta significativamente la gravità della cirrosi HCV-relata, in particolare aumenta il rischio di scompenso cirrotico, rottura di varici esofagee, ascite ed encefalopatia epatica⁽¹⁸⁾. Inoltre, la presenza del diabete incrementa il rischio di morte per cirrosi, di epatocarcinoma e di morte per epatocarcinoma rispetto ai non diabetici⁽¹⁹⁾. A sua volta l'infezione da HCV peggiora il compenso glicometabolico e l'eradicazione dell'infezione con i nuovi antivirali diretti (DAA) migliora il compenso, in particolare nei soggetti con scarso controllo dei valori glicemici prima del trattamento [20], anche se è stato recentemente dimostrato come tale miglioramento dipenda dal grado di compromissione epatica al basale⁽²¹⁾.

Infezione da SARS-CoV2

Come visto sopra, il diabete rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni polmonari, in particolare, in presenza di complicanze croniche sia macro sia microvascolari. Il diabete incrementa il

rischio di ospedalizzazione, di forme più gravi e di decesso⁽²²⁾. Un nuovo capitolo del rapporto tra diabete e infezioni è stato aperto dalla pandemia da SARS-CoV2 iniziata nel 2019/2020. Alcuni studi non hanno dimostrato una maggiore suscettibilità dei soggetti affetti da diabete nei confronti dell'infezione da SARS-CoV2⁽²³⁾, mentre altri hanno evidenziato un maggior rischio di contrarre il virus in soggetti con diabete misconosciuto e/o Hb glicata ≥ 6.5 ⁽²⁴⁾. È ormai noto come la presenza del diabete incrementi significativamente il rischio di incorrere nelle forme severe di COVID-19 e quindi di ospedalizzazione e decesso. Questo rischio, secondo un recente studio americano, sembra essere di oltre 3 volte, sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2. Questo stesso studio ha evidenziato come l'OR per ospedalizzazione da COVID-19 sia 3.4 per il diabete tipo 2 e 3.9 per il diabete tipo 1 rispetto ai non diabetici. Per quanto riguarda il diabete tipo 1, nella stessa analisi vengono anche valutati i fattori associati a maggiore gravità del COVID-19: come nella popolazione generale, l'ipertensione sembra avere un ruolo significativo, insieme al compenso scarso e a un ricovero per chetoacidosi diabetica nell'anno precedente, mentre molto interessante risulta essere il dato relativo all'utilizzo della tecnologia nel diabete, in quanto i pazienti non utilizzatori di tecnologia (sia in termini di monitoraggio sia di microinfusore) sono andati incontro a maggiore ospedalizzazione⁽²⁵⁾. Uno studio inglese ha valutato il rischio di mortalità intraospedaliera per COVID-19 nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e tipo 2. Lo studio ha mostrato un OR nei diabetici di tipo 1 di 3.5 e nei diabetici tipo 2 di 2.0 rispetto ai non diabetici e il dato si manteneva simile, anche se leggermente inferiore, dopo aggiustamento per pregressi ricoveri per cardiopatia ischemica, ictus e scompenso cardiaco⁽²⁶⁾. Già all'inizio del 2020, diversi studi cinesi avevano dimostrato che il diabete correlava con gli esiti più gravi per infezione da SARS-CoV2; in particolare, il diabete era presente nel 22% circa dei pazienti deceduti dopo ricovero in terapia intensiva⁽²⁷⁾. I dati italiani hanno evidenziato come il diabete era presente in circa il 30% dei pazienti deceduti per COVID-19, in particolare nella prima ondata, e uno studio condotto in terapia intensiva a Milano ha mostrato che il 17% dei pazienti ricoverati in rianimazione per COVID-19 erano diabetici. Di grande interesse i risultati dello studio CORONADO condotto in 53 ospedali francesi. Nella prima fase dello studio sono stati analizzati oltre 1300 pazienti affetti da diabete, ospedalizzati per COVID-19, nei quali sono stati valutati i fattori di rischio per l'evoluzione severa in termini di neces-

sità di ventilazione meccanica e decesso a 7 giorni dal ricovero (outcome primario). Lo studio ha evidenziato, nell'analisi univariata, un ruolo significativo del sesso maschile, del BMI e dei farmaci agenti sul sistema RAAS sul rischio per l'outcome primario, mentre i fattori indipendenti associati al rischio di morte per COVID-19 nei diabetici sono risultati l'età, in particolare nei soggetti con più di 75 anni (OR 14.6), le complicanze macro e microvascolari e le apnee notturne in terapia⁽²⁸⁾. Lo stesso gruppo ha effettuato un'estensione dello studio pubblicata nel 2021, allargando la coorte a oltre 2000 pazienti diabetici e valutando i fattori prognostici negativi e positivi per la dimissione o il decesso entro 28 giorni dal ricovero per COVID-19. Tra i fattori prognosticamente negativi spiccano l'età, le complicanze microvascolari (significativamente di più rispetto alle complicanze macrovascolari), la dispnea, l'entità della leucocitosi e i livelli di proteina C reattiva (PCR). Anche in questa analisi, i diabetici di oltre 75 anni di età presentavano un elevatissimo rischio per decesso entro 28 giorni dal ricovero per COVID-19 (OR 8); altrettanto significativo il ruolo della durata del diabete, dell'obesità, della terapia insulinica prericobero e un effetto apparentemente protettivo della metformina (OR 0.63)⁽²⁹⁾. Ci sono, inoltre, evidenze riguardo la possibilità che l'infezione da SARS-CoV2 possa peggiorare drammaticamente il compenso glicometabolico nei soggetti diabetici e sono riportati diversi casi di chetoacidosi indotta dall'infezione in soggetti con diabete preesistente o precedentemente non noto⁽³⁰⁾. Inoltre, lo stesso studio CORONADO ha analizzato il ruolo dell'entità di questo scompenso con il rischio di peggiorare esito da COVID-19: più alta era la glicemia (e non l'Hb glicata) al momento del ricovero, peggiore era l'outcome⁽²⁸⁾. Un'interessante review ha analizzato i possibili fattori per cui i soggetti diabetici abbiano un rischio maggiore per un'evoluzione più grave dell'infezione da SARS-CoV2. Sicuramente i pazienti affetti da diabete, in particolare tipo 2, sono generalmente di età più avanzata, hanno più spesso comorbidità rispetto alla popolazione non diabetica di pari caratteristiche, sono più spesso obesi e ipertesi, condizioni associate ad una prognosi peggiore del COVID-19 anche nei non diabetici. Altri fattori, tuttavia, possono essere considerati: il diabete è spesso caratterizzato da un'inflammatione cronica "low-grade" che appare essere un terreno fertile per la tempesta citochinica che caratterizza le forme severe di COVID-19; il diabete rappresenta uno stato protrombotico che quindi facilita ed amplifica la disfunzione endoteliale e l'attivazione della coagulazione indotta dall'in-

fezione da SARS-CoV2. Infine, un ruolo significativo è anche quello dell'iperglicemia e del compenso glicometabolico: la maggior parte degli studi mostra una correlazione tra un peggiore compenso e peggiori outcome relativi al COVID-19⁽³¹⁾. Uno studio inglese ha mostrato un hazard ratio (HR) per morte di 3.36 nei soggetti con Hb glicata superiore a 7.5% rispetto a 1.5 nei soggetti con glicata inferiore⁽³²⁾. Infine, la gestione della glicemia durante il ricovero è cruciale: uno studio americano su oltre 1000 pazienti con infezione da SARS-CoV2 ha mostrato un tasso di decessi significativamente maggiore nei soggetti con iperglicemia durante il ricovero (28.8%) rispetto ai soggetti con glicemia normale (6.2%)⁽³³⁾ e una glicemia migliore sembrerebbe anche correlata con minor rischio di linfopenia, neutrofilia e livelli inferiori di PCR e di procalcitonina⁽³⁴⁾.

Conclusioni

Il diabete mellito, sia tipo 2 sia tipo 1, è caratterizzato da un rischio significativamente maggiore per quasi tutti i tipi di infezione e sembra peggiorarne la prognosi in termini di ospedalizzazione e decesso. Moltissimi studi in letteratura hanno cercato di indagare le motivazioni fisiopatologiche alla base di questa suscettibilità. Il diabete è in grado di determinare una discrasia del sistema immunitario e, in particolare, sembra alterare il funzionamento di tutti i livelli di difesa dell'organismo, dall'immunità innata, a quella acquisita, alterando l'azione del complemento, delle cellule *natural killer*, dei macrofagi, dei linfociti T e riducendo la produzione di immunoglobuline⁽³⁵⁾. Ognuno di questi difetti va a indurre una maggiore suscettibilità nei confronti di infezioni batteriche, micotiche e virali. Per quanto riguarda la pandemia da SARS-CoV2, il ruolo del diabete sembra ancora più complesso: oltre all'alterazione funzionale del sistema immunitario, l'infiammazione cronica "low-grade" e la disfunzione endoteliale, determinate dal diabete, sembrano avere un ruolo chiave nell'evoluzione sfavorevole del COVID-19.

Bibliografia

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-41, 2011 doi: 10.1056/NEJMoa1008862.

2. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 41:513-21, 2018. doi: 10.2337/dc17-2131.

3. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*. 39:101044, 2020. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.

4. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P, Jones S, Jiang D, Williams J, Elliot AJ, Smith GE, Brownrigg J, Hinchliffe R, Munro N. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med*. 34:551-57, 2017 doi: 10.1111/dme.13205.

5. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care* 41:2127-35, 2018. doi: 10.2337/dc18-0287.

6. Lopez-de-Andres A, Albaladejo-Vicente R, de Miguel-Diez J, Hernandez-Barrera V, Ji Z, Zamorano-Leon JJ, Lopez-Herranz M, Jimenez-Garcia R. Incidence and outcomes of hospitalization for community-acquired, ventilator-associated and non-ventilator hospital-acquired pneumonias in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 8:e001447. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001447.

7. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, Vilarrasa N, Garcia-Somoza MD, Dorca J, Carratalà J. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 92:42-50, 2013 doi: 10.1097/MD.0b013e31827f602a.

8. Ruiz PLD, Bakken IJ, Håberg SE, Tapia G, Hauge SH, Birkeland KI, Gulseth HL, Stene LC. Higher frequency of hospitalization but lower relative mortality for pandemic influenza in people with type 2 diabetes. *J Intern Med* 287:78-86, 2020 doi: 10.1111/joim.12984.

9. Nichols GA, Brodovicz KG, Kimes TM, Déruaz-Luyet A, Bartels DB. Prevalence and incidence of urinary tract and genital infections among patients with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:1587-91, 2017. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.018.

10. Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, Guan J, Stall NM, Lam K, McCarthy LM, Gruneir A, Rochon PA. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 21:2394-2404, 2019. doi: 10.1111/dom.13820.

11. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Fillion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 55:503-14, 2018. doi: 10.1007/s00592-018-1116-0.

12. Hansen MU, Gotland N, Mejer N, Petersen A, Larsen AR, Benfield T; Danish Staphylococcal Bacteremia Study Group. Diabetes increases the risk of disease and death due to *Staphylococcus aureus* bacteremia. A matched case-control and cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 49:689-97, 2017. doi: 10.1080/23744235.2017.1331463.

13. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:88-99, 2016. doi: 10.1017/ice.2015.249.

14. de Vries FE, Gans SL, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, Boermeester MA. Meta-analysis of lower perioperative

- blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. *Br J Surg* 104:e95-e105, 2017. doi: 10.1002/bjs.10424.
15. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol* 2000 83:59-65, 2020. doi: 10.1111/prd.12271.
 16. Southerland JH, Moss K, Taylor GW, Beck JD, Pankow J, Gangula PR, Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*. 222:196-201, 2012. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.026.
 17. Peng CH, Yang YS, Chan KC, Kornelius E, Chiou JY, Huang CN. Periodontal Treatment and the Risks of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Intern Med* 56:1015-21, 2017. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7322.
 18. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *J Clin Gastroenterol* 51:70-76, 2017. doi: 10.1097/MCG.0000000000000566.
 19. Huang TS, Lin CL, Lu MJ, Yeh CT, Liang KH, Sun CC, Shyu YC, Chien RN. Diabetes, hepatocellular carcinoma, and mortality in hepatitis C-infected patients: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 32:1355-62, 2017. doi: 10.1111/jgh.13670.
 20. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, Chang M, Ioannou GN. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care* 40:1173-80, 2017. doi: 10.2337/dc17-0485.
 21. Cacciola I, Russo G, Filomia R, Pitrone C, Caccamo G, Giandalia A, Alibrandi A, Stella Franzè M, Porcari S, Maimone S, Saitta C, Squadrito G, Raimondo G. Over time evaluation of glycaemic control in direct-acting antiviral-treated hepatitis C virus/diabetic individuals with chronic hepatitis or with cirrhosis. *Liver Int*, 2021. doi: 10.1111/liv.14905.
 22. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 128:3233-39, 2005. doi: 10.1378/chest.128.5.3233.
 23. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 43:867-69, 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
 24. Hamer M, Gale CR, Batty GD. Diabetes, glycaemic control, and risk of COVID-19 hospitalisation: Population-based, prospective cohort study. *Metabolism* 112:154344, 2020. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154344.
 25. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, McCoy AB, Luther JM, Giovannetti ER, Boeder S, Pettus JH, Moore DJ. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44:526-32, 2021. doi: 10.2337/dc20-2260.
 26. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:813-22, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
 27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475-81, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C et al. *Diabetologia* 63:1500-15, 2020. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
 29. Wargny M, Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY et al. *Diabetologia* 64:778-94, 2021.
 30. Reddy PK, Kuchay MS, Mehta Y, Mishra SK. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 14:1459-62, 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.050.
 31. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782-92, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
 32. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584(7821):430-36. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
 33. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 14:813-21, 2020. doi: 10.1177/1932296820924469.
 34. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 31:1068-77, 2020. e3, 2020. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
 35. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol* 11:1582, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.

SIMPOSIO

Storia dei vaccini... e dintorni

History of vaccines: the prequel to Edward Jenner

L. Richiardi¹

¹ Gruppo AMDcomunicazione, Torino.

Corresponding author: lucarich@tin.it

Abstract

In times of pandemics, it is inevitable for dissertations to revolve around epidemics and that cost efficient cure that can save most lives. Much has already been written about vaccines and much more will be published in the future. When tracing the history of vaccines, authors often begin with the Jenner's revolutionary technique, and follow its evolution up to the present day. But one's technique or discovery, however ingenious and innovative, does not originate from thin air. Since the dawn of days, the genus Homo had to deal with infectious and non-communicable diseases, trying to tackle them with the cultural means that were available at any given time. "Producing the first vaccine was therefore a long and fascinating adventure of human ingenuity"¹. I want then to retrace this path with what archeology, molecular biology, literature and history have to offer, placing Edward Jenner's work as the culmination of our journey

KEY WORDS history of medicine; epidemics; vaccines.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation L. Richiardi (2021). Storia dei vaccini... e dintorni. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Richiardi. 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.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

In tempi di pandemia è naturale che le argomentazioni siano centrate sulle epidemie e su quell'arma, a basso costo, che è in grado di salvare più vite umane. Sui vaccini già molto è stato scritto e molto altro verrà pubblicato in futuro. Parlando della storia dei vaccini, la maggior parte degli autori comincia con la rivoluzionaria tecnica di Jenner, per seguirne le evoluzioni sino ai giorni nostri. Ma una tecnica o una scoperta, per quanto geniale e innovativa, non parte mai dal nulla. D'altra parte il genere Homo fin dagli albori ha sempre dovuto confrontarsi con le malattie infettive e non, cercando di affrontarle con i mezzi culturali di cui disponeva. "Arrivare a disporre di un vaccino è stata quindi una lunga e affascinante avventura dell'ingegno umano"¹. Voglio quindi ripercorrere questo sentiero con quanto l'archeologia, la biologia molecolare, la letteratura e la storia ci mette a disposizione, ponendo il lavoro di Edward Jenner come il punto di arrivo del nostro cammino.

PAROLE CHIAVE storia della medicina; epidemie; vaccini.

Introduzione

È fuori discussione che stiamo vivendo una crisi sanitaria epocale, seconda solo a quella della pandemia influenzale spagnola di 100 anni

fa, che fece più morti di quelli causati dalla prima guerra mondiale. Non siamo a quei livelli e la stiamo affrontando con altri mezzi, anche se negli Stati Uniti si registrano più morti di quelli dovuti al secondo conflitto mondiale e l'Italia ha già pagato un tributo pari quello della "Campagna" di Russia. Stiamo affrontando il problema con lo sviluppo a tempi record di quell'arma che rappresenta l'intervento preventivo, a basso costo, maggiormente efficace per salvare più vite umane: il vaccino. Molto è stato scritto sull'argomento e molto si scriverà ancora sia da un punto di vista scientifico che letterario. Fra tutto quanto già prodotto voglio ricordare un articolo a firma Corrado Augias, comparso sul quotidiano la Repubblica il 23 dicembre 2020, che considera la storia dei vaccini come "una delle più straordinarie avventure dell'ingegno umano ovvero la lotta, e la vittoria, contro un nemico invisibile, capriccioso e mortale"⁽¹⁾. Voglio fare mio questo punto di vista e considerare la scoperta di Edward Jenner, non l'inizio della storia vaccinale, ma il punto di arrivo di un lungo percorso del pensiero umano.

L'uomo e le malattie

L'uomo nella sua storia ha sempre dovuto confrontarsi con le malattie, siano esse trasmissibili o non trasmissibili.

L'approccio alla malattia fin dai tempi del paleolitico è stato di tipo "magico-religioso" con rituali che da una parte permettevano di ridurre i rischi del contagio, ma nello stesso tempo permettevano di dare un senso ai disagi ed alle sofferenze causati dalle malattie stesse.

Solo con la Medicina ippocratica comparve un approccio naturalistico alla malattia, quindi come fenomeno che doveva essere affrontato sul piano della spiegazione delle cause naturali, che lo avevano determinato, e formulare una terapia con un ragionamento logico-razionale i cui effetti potevano essere controllati.

Con l'Illuminismo si va oltre il concetto ippocratico di malattia, come disequilibrio fra i vari "umori interni", e si ammettono anche cause estranee al corpo poi, con la rivoluzione microbiologica, s'identificano i germi patogeni. Per arrivare, infine, verso la metà del Novecento alla definizione del concetto che una malattia possa anche essere dovuta alla mutazione di "strutture interne", come i geni responsabili delle predisposizioni a determinate malattie non trasmissibili (ma questa è un'altra storia).

Un altro passaggio chiave è quello relativo al concetto di *salute*, definita solo negativamente (assenza di malattia) nelle medicine ancestrali, ma che, con lo sviluppo dei concetti funzionali della medicina ippocratica, ha portato a una concezione positiva di salute, nel senso che non esiste una soluzione di continuità fra stato di salute e quello di malattia. Si può essere parzialmente sani ovvero parzialmente malati⁽²⁾.

Nel Paleolitico, e comunque nelle comunità di cacciatori-raccoglitori, prevalentemente le infezioni erano quelle legate a traumi o esiti di traumi, possibili le infezioni opportunistiche in soggetti defedati. Le più comuni parassitosi erano la Brucellosi, la Trichinellosi e l'Anisakidosi, fondamentalmente legate a cattiva cottura delle carni e, nei climi montani, la possibilità di una Strongiloidosi polmonare, legata al contatto diretto della pelle con terreni infetti. Tutti questi dati li desumiamo da analisi biomolecolari di residui fecali nei siti di stanziamento⁽³⁾. Sempre le analisi fecali di quei siti, ma specificamente volte alla ricostruzione del microbiota arcaico, poi confrontate a quelle di società di cacciatori raccoglitori ancora attualmente esistenti, ci mostrano la loro sostanziale similarità, ma ben diverso da quello delle moderne popolazioni sedentarie sia urbane che rurali. Inoltre rivelano come tale microbiota arcaico sia incompatibile con un profilo per lo sviluppo di malattie autoimmuni⁽⁴⁾. È vero però che questi nostri antenati, ahimè, erano sicuramente tormentati da pulci e zecche e, nelle aree caldo umide anche dalla malaria! In ogni caso le dimensioni ridotte dei nuclei tribali e le pratiche sciamaniche riducevano la possibilità di diffusione degli agenti patogeni.

Un discorso del tutto particolare va fatto per quanto riguarda la diffusione della tubercolosi, il cui ceppo ancestrale è stato identificato nell'Africa occidentale e risalente a circa 40.000 anni fa (e ivi tuttora presente). Siamo nel periodo della seconda grande emigrazione di *homo sapiens* che portò al suo seguito anche questa malattia, il cui genoma modificato, ma sempre riconducibile a quello ancestrale, è stato ritrovato in reperti scheletrici di mummie di epoca precolombiana nell'America del sud, oltre a tipiche deformazioni vertebrali legate al Morbo di Pott⁽⁵⁾. Forse questo è il primo esempio di pandemia, documentata con tecniche biomolecolari.

Con l'avvento del neolitico e soprattutto il moltiplicarsi degli insediamenti stanziali le cose sotto il profilo sanitario cominciarono a cambiare. Con il contatto ravvicinato con i nuovi compagni di cammino, i cosiddetti animali domestici, cominciarono a comparire malattie come la salmonellosi e tutte

quelle infezioni gastroenteriche che la loro vicinanza e la scarsa igiene si portano dietro; inoltre è probabile la comparsa in questo periodo del vaiolo, anche se non tutti i dati sono concordanti. Negli insediamenti umani fa la sua comparsa anche un altro mammifero, che domestico non è, ma vettore di altre malattie come leptospirosi, peste, tifo murino, tularemia, rabbia e colera: il topo⁽⁶⁾. Il topo si insinua negli insediamenti umani in un rapporto di puro parassitismo alimentare e, da sempre, è considerato un vero flagello per le derrate alimentari⁽⁶⁾. Si può dire che l'uomo, da quando ha cominciato a produrre cibo, si è sempre dovuto industriare non solo per conservarlo, ma soprattutto per difenderlo. Si capisce come gli antichi egizi considerassero il gatto un animale sacro. Ricordiamo anche che durante il neolitico fa la sua comparsa la carie dentaria, prima quasi sconosciuta⁽⁷⁾.

La prima pandemia

Con lo sviluppo degli insediamenti urbani si sono create le condizioni per lo sviluppo delle epidemie. Voglio ricordare, ad esempio, Catal Huyuk in Anatolia, datato intorno al 7400 a.C., e la famosa Gerico in Cisgiordania probabilmente anche più antica della prima, ma con un impianto urbano di tipo cittadino sicuramente datato intorno al 6800 a.C. Non sappiamo con certezza quali furono le prime epidemie e i

reperti paleo-archeo-biologici non ci aiutano ancora molto.

Di sicuro la più antica pandemia, storicamente documentata, è avvenuta in uno di quei “momenti cerniera” della storia umana ed ha coinvolto la gran parte del mondo “civilizzato” del periodo del Bronzo medio dall’Egitto alla Turchia e alla Civiltà Minoica, passando per tutto il Medio Oriente, fino al mitico Regno di Elam sul Golfo Persico (attuale porzione sud dell’Iran) (Figura 1).

Diversi sono i testi che trattano del periodo, ma pochi mettono in risalto il ruolo giocato dalla pandemia. Sappiamo, e ahimè lo stiamo vivendo, che una pandemia è in grado di sconvolgere non solo equilibri demografici, ma anche equilibri socio-politici, e far deviare o rimodellare il corso della Storia. Questo primo evento documentato storicamente ne è un perfetto esempio.

La storia inizia con il ritrovamento di un sito archeologico dell’Antico Egitto a Tel El-Amarna risalente alla XVIII dinastia, e più precisamente sotto il regno di Amenophis IV, che cambiò il suo nome in quello di Akhenaton (colui che guida la barca di Athon Ra), inaugurando la prima “rivoluzione monoteista” della Storia, ed El-Amarna era la nuova Capitale del Regno in onore ad Aton Ra. L’altro attore principale della storia è Suppiluliuma I, re ittita e avversario dell’Impero egizio. Anche in questo caso disponiamo di una documentazione ritrovata nella biblioteca di Hattusa, la capitale ittita. In realtà si tratta di

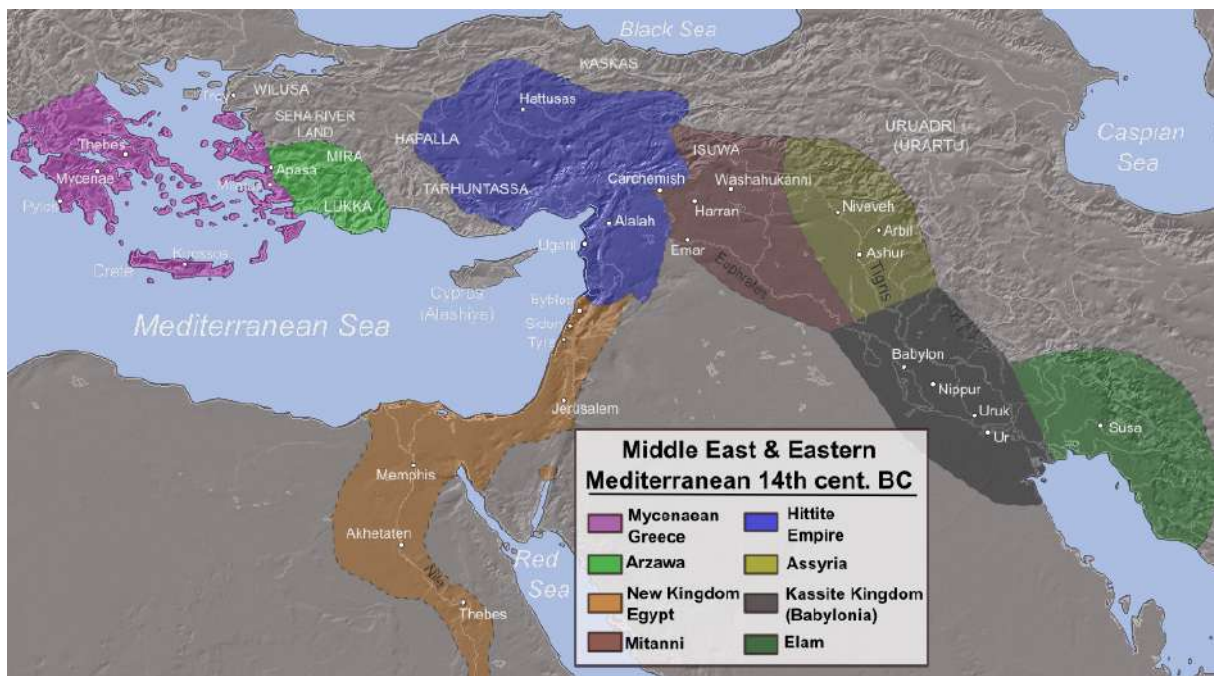


Figura 1 | Cartina geopolitica del Mediterraneo orientale e del Medio Oriente nel XIV secolo a.C.

una duplice documentazione, entrambe scritte dal figlio e successore Mursili II: la prima è di tipo celebrativo “Le imprese e le vittorie di Suppiluliuma I” e la seconda, datante almeno una decina di anni posteriore, si intitola “Preghiere per la Piaga”.

Cosa era successo?

Siamo fra il 1338-1336 a.C. (le datazioni egiziane sono più precise) e Suppiluliuma I aveva infranto il patto di non aggressione, siglato fra Ittiti ed Egiziani più di 100 anni prima. Aveva invaso il nord della Siria a Kadesh, ove era stato posto il confine d’influenza fra i due Paesi, aveva fatto qualche saccheggio e poco altro. Il suo era più un atto dimostrativo che vera volontà di invadere l’Egitto; infatti il suo vero obiettivo era un altro: intimorire Shuttarna II re dei Mitanni ed estendere il suo regno più a nord. Akhenaton non rispose con energia, limitandosi ad azioni militari di contenimento, impegnato come era nella sua riforma religiosa. A questo punto è necessario fare un doppio inciso. Il primo è legato al sito di ritrovamento della documentazione egiziana di El-Amarna: i documenti non sono scritti su papiri in geroglifici, bensì su tavolette di argilla con caratteri cuneiformi e in lingua accadica, la lingua ufficiale della diplomazia dell’epoca. Un intero edificio dedicato alla politica estera! Il secondo inciso riguarda le guerre o le imprese militari dell’epoca: sicuramente vi erano diversi morti in battaglia e sicuramente avvenivano anche delle stragi, ma certamente di proporzioni molto più limitate di quanto la scenografia hollywoodiana ci abbia trasmesso. L’obiettivo era il “bottino” e il principale bottino erano proprio i prigionieri che, riportati in patria, venivano poi venduti come schiavi; una vera ricchezza! Da quegli scontri s’innestò un’epidemia che i contendenti eserciti, con i rispettivi prigionieri, si portarono in patria. Non sappiamo con esattezza di quale infezione si trattasse: nei testi egizi era definita come la “Piaga venuta da est” e in quelli ittiti semplicemente come “la Piaga”. Questa epidemia, che col tempo raggiunse le dimensioni di vera pandemia, coinvolgendo come già detto tutto il mondo civilizzato, durò vent’anni.

Sono state fatte delle ipotesi di quale infezione si potesse trattare. I sintomi potevano essere inizialmente lievi, ma poi comparivano ulcerazioni, febbre, in alcuni casi tosse violenta e in numerosi casi avveniva poi il decesso. Considerando che gli scontri avvenivano in Siria, ovvero a 3-4 settimane di marcia dalla patria, e che gli eserciti con i loro prigionieri erano il vettore del contagio, pare difficile che potesse trattarsi di peste o di febbre tifoide: sarebbero morti prima di rientrare. Premesso che difficilmente sapremo con esattezza la natura del patogeno, l’i-

potesi più accreditata è che si trattasse di Tularemia, trasmessa dai roditori alle zecche e quindi all’uomo, con possibilità d’infezione interumana attraverso le “droplets” e per via polmonare. Inoltre potevano essere infettati altri mammiferi come i quadrupedi. Ci sono testimonianze di come, nell’acme della pandemia, ci fossero difficoltà di approvvigionamento in quanto “tutti gli asini erano ammalati”. Non abbiamo una stima di quanti furono i morti, ma sicuramente numerosi⁽⁸⁻¹¹⁾.

Quali le conseguenze?

Da parte egiziana pochi anni dopo (1334-1333 a.C.) Akhenaton morì per cause indipendenti e subito si avviò una restaurazione religiosa: la “Piaga” rappresentava la collera degli antichi dei che erano stati abbandonati. Gli successe il giovane Tutankhaton, costretto a sua volta a cambiare il proprio nome in Tutankhamon, che morì in giovane età nel pieno della restaurazione. Gli studi sulla mummia hanno però rivelato che era affetto da malaria e la causa ultima fu un’infezione secondaria a una frattura esposta. Il clima non era certo dei più sereni, tanto che la giovane regina Ankhesenamun inviò una missiva al nemico Suppiluliuma I in cui scriveva: «Per favore inviami uno dei tuoi figli che io lo possa sposare e far diventare Faraone. Qui io non posso fidarmi di nessuno». Le trattative andarono avanti qualche tempo per sfiducia da parte del re ittita, che alla fine cedette inviandole uno dei suoi figli più giovani, Zannanza. Il povero principe però non raggiunse mai l’Egitto ucciso in un agguato. I responsabili non furono mai rintracciati. A questo punto il Reggente Ay costrinse al matrimonio la regina Ankhesenamun e divenne lui stesso Faraone. Da parte ittita si scatenò ovviamente una guerra di vendetta che però non riuscì mai a culminare con l’invasione dell’Egitto, grazie anche all’abilità del giovane generale Horemheb che dopo la morte di Ay divenne a sua volta Faraone, riportando la pace anche all’interno del suo paese⁽¹²⁾. Così con il termine della pandemia si estinse anche la XVIII dinastia. Da parte ittita, dopo la morte di Zannanza e l’inizio della guerra di vendetta, anche Suppiluliuma I morì, questa volta a causa della “Piaga”, che stava devastando tutto il paese e gran parte della Famiglia reale stessa. Mursili si salvò e successe al padre con il nome di Mursili II, ma nonostante tutti gli sforzi e le offerte fatte per placare l’ira degli dei l’epidemia non cessò di fare vittime. Dopo anni di infruttuosi tentativi fatti e con il crescere della sua impopolarità presso il ceto nobiliare, come atto estremo di contrizione verso gli dei, scrisse quelle che ci sono pervenute come “Preghiere per la Piaga”, nelle quali riconosceva le colpe del padre, per

aver assassinato tutti i suoi fratelli al fine di raggiungere il potere.

Ai nostri occhi può apparire sorprendente che popolazioni già molto evolute e con una ricca tradizione medica, come emerge dalla biblioteca di Hattusa o dai numerosi papiri egizi sulla medicina, possano contemporaneamente ammettere che le epidemie o malattie, che determinano una qualche “corruzione” del corpo, fossero inevitabilmente legate a una “maledizione” divina. Sotto questo profilo anche l’Antico Testamento è perfettamente in linea quando, parlando a proposito dei lebbrosi, sancisce che è compito del Gran Sacerdote “dividere i puri dagli impuri” e «Il lebbroso, affetto da questa piaga, porterà le vesti strappate e il capo scoperto; si coprirà la barba e griderà: – Impuro! Impuro! – Sarà impuro tutto il tempo che avrà la piaga; è impuro; se ne starà solo; abiterà fuori del campo» (Levitico 13, 45-46)⁽¹³⁾. Era il pensiero di quei tempi. Per arrivare a un “cambio di passo” dobbiamo aspettare lo sviluppo del pensiero laico filosofico.

La “Peste di Atene”

Sempre sul tema delle pandemie un ottimo esempio è la cosiddetta “Peste di Atene”. Molti importanti

Autori ne parlano, da Platone, Aristotele, per arrivare a Lucrezio nel *De rerum Natura*, ma tutti si rifanno alla descrizione dello storico Tucidide, che l’aveva vissuta in prima persona, ne era stato colpito e l’aveva superata (Figura 2).

Merita riportarne un paio di stralci, che chi ha fatto il Liceo Classico ricorderà, magari come versione dal greco in un compito in classe. Siamo nel 430 a.C., secondo anno di guerra del Peloponneso, e gli Spartani con i loro alleati hanno circondato Atene; molta gente dalle campagne si è riversata nella città, ma si sentono relativamente tranquilli: i rifornimenti alimentari arrivano dal Pireo, il loro porto, ma «non erano ancora passati molti giorni da quando costoro erano giunti in Attica (gli Spartani), che la pestilenza cominciò a sorgere in Atene; si dice, sì, che essa anche prima fosse scoppiata in molte località, a Lemno e in altri paesi, tuttavia un tale contagio e una tale strage non erano avvenuti in nessun luogo a memoria d’uomo. Ché non bastavano a fronteggiarla, neppure i medici, i quali non conoscendo la natura del male, lo trattavano per la prima volta; anzi loro stessi morivano più degli altri, in quanto più degli altri si accostavano al malato, e nessun’altra arte umana bastava contro la pestilenza. Tutte le suppliche fatte nei luoghi sacri e ogni rivolgersi



Figura 2 | Michiel Sweerts, La Peste di Atene (1652-1654), olio su tela, LACMA, Ca, USA.

ai vaticini e a cose del genere risultò inutile, e alla fine gli uomini abbandonarono questi espedienti, sopraffatti dal male». La malattia era arrivata da lontano: Egitto, Libia e poi via mare aveva raggiunto le isole greche. Il punto di forza degli Ateniesi, le flotte marinare, si rivelò, in questo caso, anche il maggior punto di debolezza.

La malattia cominciava con forti dolori di testa, poi veniva colpita la gola, poi tosse, a seguire lo stomaco con vomito biliare e dolori addominali violenti, infine il corpo si ricopriva di pustoline e ulcere; ma era l'arsura a dominare la sintomatologia e non cambiava neanche bevendo molta acqua. La morte poi interveniva tra il settimo e nono giorno. Si stima che il numero di morti si aggirasse intorno ai 75mila, sempre Tucidide descrive come, all'apice dell'epidemia, gli edifici pubblici e i templi fossero pieni di cadaveri o di morenti. Anche in questo caso la colpa venne data agli dei e in particolare al dio Apollo (dio della medicina), che si sarebbe schierato a favore degli Spartani. A questo punto però Tucidide, già fervente seguace dei principi di Ippocrate, fa due osservazioni. La prima: «tuttavia quelli che erano scampati compiangevano in maggior grado chi moriva e chi stava male, perché ne avevano già fatto esperienza ed erano ormai al sicuro: il morbo non colpiva la stessa persona una seconda volta in modo mortale». E la seconda che quegli animali o uccelli, che si cibavano dei cadaveri insepolti, a loro volta si ammalavano. Concludeva quindi che la causa non poteva essere una maledizione divina ma una causa naturale⁽¹⁴⁾.

In questo racconto si evidenziano due salti qualitativi del pensiero umano: il primo è il passaggio da un pensiero magico-religioso a uno di tipo naturalistico e deduttivo; il secondo è la presa di coscienza che una qualche difesa dell'organismo umano si era instaurata. Riguardo all'agente patogeno, anche in questo caso sono state fatte molte ipotesi. Tuttavia in relativamente recenti indagini, effettuate in un cimitero ateniese risalenti all'epoca, sono stati rilevati batteri patogeni della febbre tifoide dalla polpa dentaria di tre cadaveri⁽¹⁵⁾. Negli anni successivi vi furono altre due ondate dell'epidemia, ma ormai il danno più grosso era già stato fatto: Pericle e la sua famiglia erano morti nella prima ondata e, come Tucidide ci riferisce ancora, al comando di Atene si succedettero dirigenti incapaci. Si arrivò quindi nel 404 a.C. alla congiura dei Trenta tiranni. È vero che la Democrazia fu ristabilita poco più di un anno dopo, ma Atene non raggiungerà più quel prestigio di prima dell'epidemia; questo non significa che non continuò a essere la culla famosa di numerosi intelletti quali filosofi, poeti, scrittori ed artisti.

La peste

Fra il 541 e 542 d.C. a Costantinopoli si diffuse un'altra pandemia, chiamata successivamente la "Peste di Giustiniano" e descritta dallo scrittore Procopio di Cesarea, che ne fu testimone. Questa volta si tratta proprio di peste bubbonica, causata dal batterio *Yersinia pestis*, che a ondate imperverserà per tutto il Medio Evo fino alla famosa "Peste di Milano", descritta dal Manzoni. Furono delle pandemie devastanti. Procopio di Cesarea ci racconta come, al culmine della "Pestilenza", a Costantinopoli morissero 10.000 persone al giorno. Il numero è senz'altro esagerato, ma alla fine la popolazione della città si era ridotta del 40% e in tutto l'Impero Bizantino la popolazione si ridusse del 25%. Questa pandemia fu trasportata, in Italia prima e in Europa successivamente, proprio dalle truppe bizantine nella cosiddetta Guerra gotica e qui raggiunse l'apice intorno agli anni '70 dello stesso secolo. Recenti studi parlano di complessivi 100 milioni di morti. Le città si spopolarono, sia per la pandemia sia per le guerre, portando a quello che molti storici considerano il tramonto della Civiltà Antica e l'inizio del Medio Evo^(16,17). Ancora più devastante è stato l'impatto della cosiddetta "Peste nera", che sconvolse l'Europa e il Medio Oriente fra il 1346 e il 1353. La popolazione europea passò da 80 milioni a 30^(18,19). Da allora e per quasi 400 anni la peste divenne endemica in Europa tanto che una delle più diffuse preghiere dell'epoca recitava: *a peste, fame et bello, libera nos, Domine*.

Anche l'epidemia di peste, che colpì il nord Italia e la Svizzera fra il 1629 ed il 1631, ebbe degli esiti molto pesanti, con la riduzione della popolazione del 25%. All'inizio l'epidemia fu sottostimata e il Manzoni descrive in maniera formidabile il fenomeno nel personaggio del Don Ferrante, marito di Donna Prassede, tipico erudito seicentesco, che con un ragionamento ippocratico-aristotelico ineccepibile, ma fuori contesto, nega l'esistenza della malattia; tuttavia nella notte fu contagiato e morì, prendendosi con gli astri. Esempio di negazionismo ante litteram⁽²⁰⁾.

Il vaiolo

Nel secolo successivo avverrà una rivoluzione nella lotta alle malattie infettive. Per comprenderlo dobbiamo fare un passo indietro nella storia e parlare di un'altra malattia epidemica: il vaiolo.

Di questa malattia virale del genere Variola ne esistono due forme: quella *maior* e la *minor* che differiscono non tanto per la diversità della sintomatolo-

gia, ma per il grado di letalità (ovviamente le forme cliniche sono più numerose). Il virus, trasmesso prevalentemente per via inalatoria o da contatto con materiale infetto, presenta una prima fase di aggressione del sistema linfatico con sintomi sistemici quali mialgie, prostrazione, febbre, per poi avere uno sviluppo a livello delle mucose oro-faringee con lesioni, che vanno rapidamente incontro a rottura spontanea. A questo punto a essere interessata con lesioni maculo-pustolose evidenti è la fronte, il volto intero, il tronco e gli arti. Il processo è rapido e non dura più di 24-36 ore. È in quest'ultima fase che la malattia evolve in quadri differenti: *ordinario* con evoluzione in guarigione, quando tutte le croste si saranno disseccate e cadranno, lasciando nell'80% dei casi cicatrici permanenti; *maligno* (il nome dice già tutto) ed *emorragico*, questi ultimi entrambi letali. La mortalità media è del 30% nella forma *maior* e dell'1% in quella *minor*⁽²¹⁾. Si tratta di una malattia relativamente recente; gli animali si possono infettare, ma non esiste un serbatoio animale naturale. L'origine è probabilmente in Etiopia e quindi in Egitto. Dai rilievi archeologici non si rintracciano delle descrizioni di questa malattia, ma si sono ritrovate alcune mummie con le lesioni tipiche derivanti dal vaiolo, la più famosa è quella di Ramsete V (1145 a.C.)⁽²²⁾. La malattia doveva quindi essere endemica. Durante il primo millennio avanti Cristo per via commerciale il vaiolo dall'Egitto raggiunse l'India, quindi la Cina, ove rimase endemico, e da lì, nei primi secoli della nostra era, il Giappone, ove uccise un terzo della popolazione locale.

Per quanto riguarda il mondo classico greco-romano, anche in questo caso non vengono descritte epidemie di questa malattia e verosimilmente la malattia non era presente, vista l'attenzione posta verso le altre epidemie da storici e scrittori; probabilmente il vaiolo fu introdotto in Europa con le invasioni musulmane del VII secolo. Tuttavia in Europa, pur mietendo vittime, non divenne endemico fino al periodo delle Crociate, cui corrisposero diverse epidemie di vaiolo. Di sicuro a partire dal XVI secolo la malattia era presente su tutto il territorio europeo con il suo contributo di vittime che, intorno alla metà del 1700, era di circa 600mila morti all'anno, con una popolazione 10 volte inferiore all'attuale. La scoperta delle Americhe traghettò il virus nel Nuovo Mondo e già dalla seconda spedizione di Colombo si verificò un'epidemia a Hispaniola nelle Grandi Antille, che portò ad una decimazione della popolazione; stesso discorso per la spedizione di Cortés, che diffuse il virus in Messico, facilitandogli non poco la conquista. Di qui il virus raggiunse spontaneamente

l'America meridionale tanto che, quando Pizarro cominciò la sua conquista del Perù, il virus era già presente. I Portoghesi lo diffusero in Brasile, mentre gli Inglesi in Nord America e Canada e successivamente in Australia e Sud Africa. Ormai non esisteva continente che ne fosse libero⁽²³⁾. Contrariamente alle epidemie precedentemente descritte, verso questa malattia, in India e sicuramente in Cina già nel II secolo vi era la pratica di insufflare nelle narici del candidato polvere di pustole essiccate di persone affette dal vaiolo. Questa pratica determinava una forma di malattia generalmente lieve, ma non sempre. Questa pratica raggiunse la Turchia probabilmente intorno al XV-XVI secolo e fu adottata in modo sistematico dai Circassi per proteggere la "bellezza" delle loro figlie, anche se con una tecnica leggermente differente: veniva praticato un taglietto in una parte poco visibile del braccio e qui si inseriva una crosticina di un malato o la crosticina veniva fatta aderire alla cute dopo scarificazione. I risultati comunque erano gli stessi di quelli ottenuti in Cina. Questa tecnica veniva chiamata variolazione o variolizzazione⁽²⁴⁾.

Qui comincia una storia di coraggio al femminile: Lady Mary Wortley di nobili origini sposò Eduard Montagu, che divenne prima membro del parlamento inglese e poi Ambasciatore presso l'Impero Ottomano a Istanbul. Qui venne a conoscenza di questa pratica; era molto sensibile al tema, essendone stata contagiata durante il soggiorno a Londra e avendo perso un fratello per la stessa malattia. Cominciò quindi a frequentare quegli ambienti dove veniva praticato questo procedimento e, nel corso di una epidemia di vaiolo, sottopose suo figlio alla variolazione, nel timore che si ammalasse, e si impadronì contemporaneamente della tecnica. Famose sono le lettere che scrisse da Istanbul e la descrizione che fa di quel mondo orientale⁽²⁵⁾ (Figura 3).

Al suo rientro in Inghilterra fu promotrice della pratica della variolazione, raccogliendo molto scetticismo; ma, quando nel 1721 si diffuse a Londra un'altra epidemia di vaiolo, lei applicò la variolazione anche alla figlia, dando risalto al fatto. Contemporaneamente ottenne un'altra conferma: il medico del re usò questa tecnica su 7 condannati a morte e tutti sopravvissero; uno di questi venne poi messo a contatto con malati e ne risultò immune. Questi fatti convinsero la Famiglia reale, che si sottopose alla variolazione. Tale tecnica rimase comunque un fenomeno elitario; vi era coscienza di trasmettere realmente la malattia seppur più debole e molti medici temevano che si potesse scatenare un'epidemia. Proprio per questo motivo l'Inghilterra fu la prima a fondare nel 1746 a Londra un ospedale per



Figura 3 | Jerry Barrett, Lady Mary Wortley Montagu in Turkey (XIX secolo), olio su tela, Sutcliffe Galleries, Harrogate, UK.

l'inoculazione del vaiolo e la quarantena dei variolizzati, oltre che per la cura del vaiolo stesso⁽²⁶⁾. Se alcuni paesi nordici seguirono l'esempio, tale pratica non trovò favore in Francia sia per gli insuccessi inevitabili, sia perché la cultura medica francese era saldamente ancorata alla tradizione ippocratica; mentre pensatori del calibro di Voltaire erano favorevoli e cercarono di promuoverla, molti furono gli oppositori. Voltaire stesso in una delle sue "Lettres philosophiques" descrive mirabilmente le dispute fra i detrattori e i favorevoli, fra chi aderiva e chi rifiutava energicamente questa pratica (i no vax esistevano già!) e concludeva: "Il pregiudizio salì sul pulpito per primo e la ragione solo in seguito"⁽²⁷⁾. Dello stesso avviso è il poeta Giuseppe Parini che nell'Ode dedicata al genovese "dottore Giammaria Bicetti De' Buttinoni" (1761) denuncia «la superstizion del ver nemica»⁽²⁸⁾.

Edward Jenner: il vaccino

Verso la fine del XVIII secolo la pratica della virulizzazione andò esaurendosi, anche perché si affacciava un nuovo metodo certamente più sicuro. Per ironia della sorte l'ultimo personaggio famoso a essere vi-



Figura 4 | Edward Jenner che vaccina il suo bambino, tenuto in grembo dalla signora Jenner. Incisione colorata da C. Manigand successivamente a E. Hamman.

rulizzato fu Luigi XVI, ma questo non lo salvò dalla ghigliottina.

Edward Jenner aveva solo 13 anni quando Lady Mary Montagu morì, ma il suo metodo lo conosceva bene. Membro della Royal Society di Londra e medico condotto nel suo paese natale di Berkeley, ricevette l'incarico nel 1775, da parte del Governo inglese, di praticare la variolizzazione nella Contea di Gloucester (Figura 4). Fu proprio durante questo suo incarico che osservò come su alcuni contadini la pratica della variolizzazione non attecchisse. Un'altra osservazione lo colpì: chi mungeva una mucca affetta da vaiolo bovino sviluppava una forma lieve e di breve durata, ma generalmente senza strascichi. Era proprio su questi ultimi che la pratica della variolizzazione non attecchiva. Dopo queste sue ripetute osservazioni, durate anni (era molto meticoloso e scrupoloso nella ricerca), decise di passare alla sperimentazione e scarificò il braccio di un bambino di 8 anni con del pus, tratto da una lesione della mano di una giovane mungitrice, che si era infettata con la forma bovina. Il bambino andò incontro a ingrossamento dei linfonodi, successivamente febbre moderata con mal di testa per un giorno, poi guarì. Messo a contatto con persone infette non si ammalò (da segnalare che nelle ultime decadi del 1700 in Inghilterra si verificarono numerose ondate epidemiche di vaiolo). Nel 1797 Jenner relazionò di questo suo esperimento e delle sue deduzioni alla Royal Society, ma la cosa non fu presa con favore. Egli era convinto della bontà del suo lavoro, quindi proseguì nelle sperimentazioni e l'anno seguente pubblicò, a sue spese, il libretto dal titolo *Ricerche sulle cause e sugli effetti del vaiolo vaccino*, attirando l'attenzione di molti governi. Napoleone Bonaparte volle che tutto il suo esercito venisse trattato con questa nuova tecnica e contribuì molto alla sua diffusione^(29,30). La pubblicazione ufficiale dell'articolo "The Origin of the Vaccine Inoculation" avvenne nel 1801⁽³¹⁾, ma la sua fama aveva già attraversato la Manica. L'innovazione jenneriana era rappresentata dal disporre di un metodo efficace (pur perfezionato nei decenni successivi) di prevenzione verso una malattia virale letale.

Molti Stati italiani lo adottarono, anche con il favore del Vaticano. Storia curiosa è quella della vaccinazione in Piemonte e riguarda un medico di Pinerolo, Michele Buniva. Medico promettente aveva già ricoperto incarichi scientifici di primo piano, ma per le sue simpatie repubblicane fu costretto all'esilio a Parigi. Qui aderì quasi subito al comitato parigino per il vaccino, quindi nel 1800 si trasferì in

Inghilterra per seguire di persona la metodologia di Jenner. Dopo l'occupazione napoleonica del Piemonte, venne richiamato in patria e nominato Presidente del Magistrato di Sanità e Professore di Igiene pubblica e privata. In questa veste si prodigò per la diffusione della pratica vaccinale in Piemonte. Non fu senza difficoltà: dalla mancanza cronica di fondi allo scetticismo, se non avversione, di molti colleghi, i pregiudizi radicati, come l'idea che il vaiolo fosse una malattia necessaria per depurare l'organismo dai suoi umori stantii o che, essendo di derivazione animale, non potesse indurre alterazioni bestiali. Un aiuto gli arrivò dalla Chiesa che dopo un'iniziale diffidenza accolse favorevolmente il progetto, invitando i Parroci alla collaborazione. Contemporaneamente Buniva scrisse libretti informativi sul metodo vaccinale e altri di formazione del personale sanitario alla pratica della vaccinazione. Nel 1807 intraprese una vera campagna vaccinale percorrendo il Piemonte a cavallo con un piccolo seguito di allievi e il materiale per il vaccino. In seguito con lo stanziamento di nuovi fondi da parte del governo francese riuscì a intensificare le campagne vaccinali. Con il ritorno di Casa Savoia gli furono tolti gli incarichi, ma intanto il cammino era avviato.⁽³²⁾

Altra tappa miliare è quella del vaccino antirabico di Luis Pasteur; fu lui che propose di chiamare "vaccino" questo tipo di metodologia, indipendentemente dalla malattia cui si riferiva e... numerosi altri vaccini in seguito furono sviluppati⁽³³⁾. Voglio ricordare ancora che nel maggio 1979 l'OMS dichiarò che il vaiolo era stato eradicato⁽³⁴⁾. E nell'agosto 2020 sempre l'OMS ha dichiarato che la poliomielite era debellata in Africa; restano solo due paesi al mondo ancora da sanare: il Pakistan e l'Afghanistan.

Voglio terminare riproponendo una considerazione letta su "La Stampa" del 20 dicembre dello scorso anno. In pandemie come questa – scrive l'immunologo Alberto Mantovani – ha un ruolo estremamente importante la "comunicazione" e avanza, a questo riguardo, la regola delle "3 R":

1. Rispetto dei dati condivisi (non si può dichiarare che il virus è clinicamente morto o che il COVID-19 è come un'influenza).
2. Rispetto delle competenze (quella di un immunologo è diversa da quella di un epidemiologo).
3. Responsabilità sociale (se uno scienziato o una figura pubblica dichiara che il virus si è indebolito, non possiamo stupirci poi che i nostri ragazzi si assebrino senza mascherina).

E conclude: «Il non rispetto delle "3R" disorienta chi è in prima linea e danneggia i pazienti»⁽³⁵⁾.

Bibliografia

1. Augias C, Peste, colera e vaiolo: Tutte le volte che i vaccini hanno cambiato la Storia, *La Repubblica*, 23 dicembre 2020.
2. Storia delle idee di malattia. Dizionario di Medicina. Treccani, 2010.
3. Landini L. Cotto o crudo? Preistoria del cibo e origine delle infezioni, *MED. STORIES* 30 marzo 2020. <https://medstories.it/2020/03/cotto-o-crudo-preistoria-cibo-e-origine-infezioni/>.
4. Schnorr SL, Candela M e coll. La flora intestinale anomala dei cacciatori-raccoglitori. *Le Scienze*, 16 aprile 2014.
5. Sabbatani S, Fiorino S. L'infezione da micobatteri nell'uomo preistorico. Un cammino parallelo (co-evoluzione) dimostrato già in epoche remote. *Le Infezioni in Medicina* 1:83-93, 2015.
6. Centini A. Insieme ai cani, ma prima dei gatti: cosa dice di noi la domesticazione del topo. *Scienze Fanpage.it* 28 marzo 2017.
7. Thompson J. Fat of land: What ancient bones tell us about the origin of human diet. Arizona State University, 2018.
8. Cordani V. Lettere fra Egiziani ed Ittiti, Paideia Ed. 2017.
9. Greco C, De Martino S. Cause e conseguenze della pandemia che colpì Egitto e regno Ittita nel XIV° secolo a.C.; visibile sul canale del Museo Egizio di Torino, 2020.
10. Jacq C. L'Égypte ancienne au jour le jour, Perrin Ed. 2002.
11. Cline EH. 1177 b.C. The year Civilization collapsed. Princeton University Press p. 68-89, 2014.
12. Booth C. Horemheb: the forgotten Pharaoh. Amberley Publishing Limited, 2009.
13. La Sacra Bibbia. Ed. CEI, 2008.
14. Tucidide. La guerra del Peloponneso. BUR Ed, 1996.
15. Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou-Valavani E. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *Int J Infect Dis* 10:206-14, 2006.
16. di Cesarea P. La guerra gotica. Garzanti Ed, 2007.
17. Wagner DM, Klunk J, Harbeck M, Devault A, Waglechner N, Sahl JW, Enk J, Birdsell DN, Kuch M, Lumibao C, Poinar D, Pearson T, Fourment M, Golding B, Riehm JM, Earn DJ, Dewitte S, Rouillard JM, Grupe G, Wiechmann I, Bliska JB, Keim PS, Scholz HC, Holmes EC, Poinar H. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect Dis* 14:319-26, 2014.
18. Huguet Panè G. Le grandi epidemie della Storia, *Storica* 19 maggio, National Geographic Ed, 2020.
19. Herlihy D. The Black Death and the Transformation of the West. Harvard University Press, 1997.
20. Manzoni A. I Promessi Sposi. Bietti, Milano.
21. Vaiolo. Enciclopedia della Scienza e della Tecnica Treccani.
22. Hornung E. The Pharaoh. In: *The Egyptians*. S. Donadoni and R. Bianchi (eds.), p. 292. University of Chicago Press, 1997.
23. Isabel Bueno, Le epidemie che devastarono il Nuovo Mondo: LE PIAGHE DELLA CONQUISTA, *Storica*, National Geographic Ed, 2021.
24. Hopkins DR, The Greatest Killer: Smallpox in history, University of Chicago Press, 2002.
25. The complete letters of Lady Mary Wortley Montagu, 3 vols, edited by Robert Halsband, Oxford: Clarendon Press, 1965-67.
26. Semprini A. Storia del Vaiolo, *Pediatria on line*, http://www.pediatria.it/storiapediatria/p.asp?nfile=storia_del_vaiolo.
27. Voltaire. Lettere Filosofiche, (lettera 11), GBR Rusconi Ed, 2015.
28. Parini G. Le Odi, Einaudi, Torino, 1977.
29. Jenner E. English Surgeon. Enciclopedia Britannica, Britannica.com.
30. An Inquiry Into Cause and Effects of the Variolae Vaccinae By Edward Jenner M.D.F.R.S. London, printed for the Autor 1797.
31. Jenner E. On the Origin of the Vaccine Inoculation, *Med Phys J*. 5, 1801.
32. Cavallero S. Quando Buniva sconfisse i No Vax e i Medici che temevano "trasformazioni bestiali", *Corriere della Sera/Torino Cultura*, 2021.
33. Dubos R. Pasteur e la scienza moderna, trad. it. Einaudi, Torino, 1962.
34. WHO, Commemorating Smallpox Eradication – a legacy of hope, for COVID-19 and other diseases. <https://www.who.int/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases>.
35. Mantovani A. Voci dalle epidemie, *La Stampa*, 2020.

SIMPOSIO

Raccomandazioni attuali alla vaccinazione nei soggetti diabetici

Current recommended immunizations for patients with diabetes

F. Tassone¹

¹SC di Endocrinologia, Diabetologia & Metabolismo, ASO Santa Croce & Carle, Cuneo.

Corresponding author: francesco.tassone@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is associated with an increased susceptibility towards infectious diseases, with a more severe course of these diseases and with an increased risk of hospitalization and death. For these reasons all vaccinations are strongly recommended in diabetic people. In this paper, after a quick review of the main pathophysiological mechanisms underlying the increased risk of infectious pathology in the diabetic patient, the main recommendations of the current guidelines on vaccination in diabetic patients will be reviewed.

KEY WORDS vaccination; guidelines; influenza virus; Herpes Zoster.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation F. Tassone (2021). Raccomandazioni attuali alla vaccinazione nei soggetti diabetici. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Tassone. 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.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

Il diabete mellito è associato ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni, ad un decorso più grave di queste patologie e ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e morte. Per questi motivi tutte le vaccinazioni sono fortemente raccomandate nelle persone diabetiche. In questo lavoro, dopo una rapida rassegna dei principali meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumento del rischio di patologia infettiva nel paziente diabetico, verranno riviste le principali raccomandazioni delle attuali linee guida sulla vaccinazione nelle persone con diabete.

PAROLE CHIAVE vaccinazione; linee guida; virus influenzale; Herpes Zoster.

Come già precedentemente affrontato in una rassegna su questo giornale, il soggetto diabetico presenta un'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni⁽¹⁾. Il diabete mellito si associa a un decorso più severo di diverse patologie infettive, con un aumentato rischio di ospedalizzazione e decesso rispetto ai soggetti non affetti da diabete mellito⁽¹⁾. Molteplici sono i meccanismi, secondari all'iperglicemia cronica, che verosimilmente sottendono alla più alta frequenza e severità delle infezioni nel paziente diabetico. Tra questi si possono segnalare: un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e della funzione fagocitica), un'aumentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto

rilascio di citochine infiammatorie, dei disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema anti-ossidante, vari difetti a carico della funzione respiratoria, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, associate al diabete mellito⁽¹⁾.

Per tali motivi, come viene anche sottolineato nel documento dell'Istituto Superiore di Sanità⁽²⁾, "tutte le vaccinazioni sono fortemente raccomandate nelle persone diabetiche perché queste persone hanno difetti nella fagocitosi e nella funzione dei neutrofili. Le vaccinazioni non interferiscono con i livelli di insulina e con il controllo della glicemia"⁽²⁾.

In tabella 1 si presenta un quadro sinottico delle indicazioni vaccinali per le persone con diabete.

Vaccinazione antinfluenzale

L'infezione da virus dell'influenza quale impatto ha nel paziente diabetico? Ebbene vi è un'aumentata suscettibilità e severità dell'influenza nel soggetto con diabete. Il paziente diabetico affetto da influenza presenta un aumentato rischio di infarto miocardico, ricoveri in terapia intensiva, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause. I meccanismi chiamati in causa sono rappresentati da un effetto diretto del virus (oltreché dell'aterosclerosi che caratterizza questi pazienti) su tachicardia, ipossia, infiamma-

zione, rilascio citochinico, vasocostrizione, effetto su recettori, rottura della placche, trombogenesi⁽¹⁾.

La vaccinazione antinfluenzale si associa a vari benefici nel paziente affetto da diabete mellito come la riduzione del rischio di ospedalizzazione per ictus, scompenso cardiaco, influenza / polmonite e mortalità per tutte le cause⁽¹⁾. In modo singolare la vaccinazione antinfluenzale risulterebbe parimenti efficace (se non addirittura maggiormente efficace) a comprovate misure (farmacologiche e non) di prevenzione cardiovascolare nel ridurre il rischio di infarto miocardico, quali il fumo di sigaretta, la terapia con statine, la terapia antiipertensiva⁽¹⁾.

Nonostante questo le coperture vaccinali nel soggetto diabetico tra 18 e 64 anni risultano inferiori all'auspicabile (meno del 30%), sebbene tale vaccinazione venga offerta gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale e sia raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche.

A tale proposito cosa ci raccomandano le attuali linee guida diabetologiche?

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018 raccomandano (con livello di raccomandazione III A) di effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti con diabete mellito di età superiore ai 6 mesi.⁽³⁾

Gli Standards of Medical Care in Diabetes 2021 dell'American Diabetes Association (ADA) raccomandano in modo simile alle linee guida italiane di effettuare tale

Tabella 1 | Indicazioni vaccinali per le persone con diabete.

Vaccinazione	Gruppo d'età	Frequenza
Anti-Influenzale ^{3,4}	Tutti i pazienti con età superiore a 6 mesi	Annuale
Anti-Pneumococcica ^{3,4}	Tra i 19 e i 64 anni PPSV23 Età uguale o superiore a 65 anni, effettuare una seconda dose di PPSV23, almeno dopo cinque anni dalla prima	Una dose Una dose; se era stato utilizzato PCV13, allora somministrare seconda dose di PPSV23 dopo un anno o più dal PCV13 e dopo cinque anni dalla prima dose di PPSV23 ad età inferiore a 65 anni
Anti Zoster ^{3,4}	Maggiore o uguale 50 anni	Due dosi preferenzialmente di vaccino ricombinante
Anti Meningococcica ^{3,5}	Tutti i pazienti DMT1	Due dosi i.m.: la prima dose viene somministrata all'età di 11-12 anni e la seconda all'età di 16 anni.
Anti Difterite-Pertosse-Tetano ⁴	Tutti gli adulti, alle donne in gravidanza sarebbe da somministrare una dose 'extra'.	Un richiamo ogni 10 anni
Anti Epatite B ^{3,4}	Tutti i pazienti di età compresa tra i 19 e 60 anni, per età > 60 anni discuterne con il proprio medico	Due o tre serie di dosi
Anti Papilloma Virus ⁴	≤26 anni di età; 27-45 anni di età discuterne con il proprio medico	Tre dosi in 6 mesi
Anti-morbillo / parotite / rosolia ^{3,4}	Tutti i pazienti	Due dosi s.c.: all'età di 12-15 mesi e, di solito, all'età di 4-6 anni.

vaccinazione a tutti gli individui di età maggiore di 6 mesi che non hanno controindicazioni, considerati i benefici di tale vaccino. Viene specificato che l'importanza di questa vaccinazione è critica soprattutto in questo periodo di pandemia mondiale in cui sono attivi sia il virus influenzale sia il severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Viene inoltre specificato come il vaccino antinfluenzale vivo attenuato, somministrato attraverso uno spray nasale, sia un'opzione per pazienti dai 2 anni di vita fino a 49 anni di età e per le donne non in gravidanza, ma i pazienti con patologie croniche come il diabete mellito dovrebbero preferire il vaccino antiinfluenzale inattivato o ricombinante. Soggetti di età maggiore ai 65 anni potrebbero trarre un beneficio addizionale dal vaccino antiinfluenzale inattivato quadrivalente "high-dose"⁽⁴⁾.

Vaccinazione antipneumococcica

La malattia da pneumococco (la cui infezione può causare, ad esempio, otite media, polmonite, sepsi, meningite) è causata da alcuni fra le molte decine di sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (pneumococchi). I vaccini sono diretti contro molti dei sierotipi che causano la malattia.

Esistono due tipi di vaccini antipneumococcici:

- 1) il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) contenente 13 polisaccaridi capsulari purificati dello *Streptococcus pneumoniae*; ciascuno dei quali è associato a una variante non tossica della tossina difterica. Questo vaccino ha sostituito il vaccino 7-valente. Il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente contiene i 7 sierotipi contenuti nel vaccino 7-valente più 6 sierotipi aggiuntivi;
- 2) il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) contenente gli antigeni derivati dai 23 sottotipi più virulenti di *S. pneumoniae* tra gli 83 noti.

Diversamente dal vecchio vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico, il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) può stimolare la risposta anticorpale nei neonati. Rispetto al vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico, sembra conferire inoltre una maggiore protezione contro le patologie pneumococciche invasive. Il vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico riduce la batteriemia del 56-81% nella popolazione adulta, ma è meno efficace negli anziani debilitati. Riduce inoltre l'incidenza della polmonite⁽⁵⁾.

Il paziente affetto da diabete mellito presenta un aumentato rischio di polmonite pneumococcica ed infezione pneumococcica invasiva. Vi sono inoltre dati che documentano che il diabete mellito è associato ad un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni secondarie a polmonite pneumococcica. Per tali motivi la vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata sia dal Ministero della Salute sia dalle società scientifiche, e, nel soggetto diabetico, tale vaccinazione è associata a riduzione del rischio di polmonite, ricoveri, insufficienza respiratoria ed a minore durata di degenza ospedaliera.

Anche in questo caso, nonostante siano evidenti i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica, le attuali coperture vaccinali in Italia sono al di sotto del target ministeriale del 75%. La raccomandazione ad effettuare tale vaccinazione ad opera del MMG rappresenterebbe un fattore favorente l'accesso del soggetto diabetico alla vaccinazione contro lo pneumococco, mentre i timori del paziente e/o del clinico verso la 'safety' vaccinale ne rappresentano una barriera⁽¹⁾.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD/SID 2018 recitano, con forza di raccomandazione III A, che "la vaccinazione contro la polmonite (pneumococcica) è raccomandata per tutte le persone con diabete fino a 64 anni, con le modalità previste dalla normativa nazionale." A pazienti di età superiore ai 65 anni, con forza di raccomandazione IIIB, si specifica di «somministrare il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) almeno un anno dopo la vaccinazione con PPSV23 (vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente), quindi una altra dose di PPSV23 almeno un anno dopo PCV13 ed una ulteriore dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo l'ultimo PPSV23».⁽³⁾

Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 forniscono delle raccomandazioni simili⁽⁴⁾.

Si raccomanda di somministrare a tutti i bambini una serie di quattro dosi di PCV13 entro i 15 mesi di età. Per i bambini con diabete di età compresa tra 2 e 5 anni che hanno effettuato un ciclo vaccinale incompleto, il CDC raccomanda un programma di recupero per garantire che questi bambini completino il ciclo vaccinale di quattro dosi. Si consiglia inoltre ai bambini con diabete di età compresa tra 6 e 18 anni di ricevere una dose di PPSV23, preferibilmente dopo aver ricevuto PCV13.

Per gli adulti affetti da diabete mellito, si raccomanda una dose di PPSV23 tra i 19 ed i 64 anni e un'altra dose a pazienti di età maggiore di 65 anni. Il PCV13 non è più raccomandato di routine per i pazienti di età superiore ai 65 anni a causa del calo dei tassi di

polmonite dovuto a questi ceppi. I pazienti più anziani dovrebbero discutere con il proprio medico per condividere i rischi e benefici. Il PCV13 è raccomandato per i pazienti con compromissione del sistema immunitario quali asplenia, malattia renale avanzata, impianti cocleari o perdite di liquido cerebrospinale. Per alcuni pazienti anziani che risiedono in strutture di residenza assistita si può anche prendere in considerazione il PCV13. Se si deve effettuare una vaccinazione con il PCV13, questo deve essere somministrato prima della dose successiva di PPSV23⁽⁴⁾.

Vaccinazione per l'herpes zoster

L'Herpes Zoster (HZ) è una malattia debilitante causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV) silente nei gangli del sistema nervoso. Il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio di infezione da VZV e di nevralgia post-erpetica. La patologia diabetica si associa a un decorso clinico più severo di infezione da VZV, infatti il paziente con diabete presenta una maggiore persistenza e severità clinica della nevralgia post-erpetica rispetto al soggetto euglicemico. L'infezione da VZV e l'HZ determinano un peggioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, e sono responsabili di aumentati costi sanitari nel soggetto diabetico. Pertanto, anche la vaccinazione anti HZ è raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche, ed offerta gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale, anche negli individui ultra-cinquantenni affetti da diabete mellito⁽¹⁾.

Esistono due tipi di vaccini per l'HZ: un vaccino ricombinante, che è il vaccino preferibile perché fornisce una protezione migliore e più duratura rispetto al vaccino vivo attenuato; ed un vaccino vivo attenuato, che è simile al vaccino della varicella ma ha una maggiore quantità di virus attenuato. Il vaccino zoster ricombinante viene somministrato per via intramuscolare in 2 dosi (0,5 mL ciascuna), da 2 a 6 mesi l'una dall'altra⁽⁵⁾.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD – SID 2018 raccomandano, con forza III B, che la vaccinazione contro herpes zoster è consigliabile in tutte le persone anziane con diabete⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 in modo simile raccomandano tale vaccinazione in pazienti di età maggiore di 50 anni e specificano di effettuare due dosi di vaccino ricombinante anche se già preventivamente vaccinati⁽⁴⁾.

Vaccinazione antimeningococcica

Nel panel di vaccinazioni raccomandate dall'attuale Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) per il soggetto con diabete è presente anche la vaccinazione anti-meningococcica (nella fattispecie in presenza di diabete tipo 1), 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⁽⁶⁾. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato nei soggetti affetti da condizioni patologiche tra cui, appunto, il diabete di tipo 1.

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 diabete tipo 1 con forza di raccomandazione III A⁽³⁾.

Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 curiosamente invece non menzionano tale vaccinazione⁽⁴⁾.

Vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella contro difterite-tetano-pertosse (dTp), che deve essere offerta in maniera attiva, con richiamo decennale e con dosaggio per adulto. L'attuale PNPV non menziona i soggetti con diabete tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è particolarmente raccomandata la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTp; diversamente il CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense, che fa, invece, specificamente riferimento a questi pazienti come destinatari di tale vaccinazione. Risulta tuttavia implicito come gli individui con diabete rientrano, a pieno titolo, tra i soggetti per i quali è raccomandata (dal PNPV 2017-19) la vaccinazione anti-dTp, in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate⁽¹⁾. Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 non menzionano stranamente questa vaccinazione⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 invece raccomandano questa vaccinazione in tutti gli adulti, con frequenza di richiamo ogni 10 anni e

sottolineano che le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a una 'extra-dose'⁽⁴⁾.

Vaccinazione contro l'epatite B

Il virus dell'epatite B (HBV) causa un'infezione epatica acuta associata a sostanziale morbilità e occasionalmente mortalità. Circa 1 su 20 infezioni acute progredisce in infezione cronica che può portare a cirrosi o cancro al fegato; individui con infezione cronica da HBV fungono da serbatoio per la trasmissione continua della malattia. L'HBV è altamente trasmissibile e stabile per lunghi periodi di tempo su superfici come dispositivi punge dito, glucometri, nei serbatoi delle penne per insulina, il che ha portato raccomandare contro la condivisione di tali dispositivi tra i pazienti. Sono descritti in letteratura focolai di infezione da HBV in strutture di residenza assistenziali e in ospedali, la maggior parte dei quali coinvolge adulti con diabete che ricevono un "monitoraggio assistito della glicemia", in cui tale monitoraggio viene eseguito da un operatore sanitario con responsabilità per più di un paziente. Tali focolai infettivi potrebbero essere prevenuti con una più attenta e capillare raccomandazione ed implementazione della strategia vaccinale in questi soggetti⁽⁷⁾. Per quanto riguarda la vaccinazione anti-epatite B gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018 raccomandano, con forza di raccomandazione III B, di effettuare tale vaccinazione nei pazienti non vaccinati di età compresa tra i 19 e 59 anni. Raccomandano inoltre di considerare tale vaccinazione anche per i pazienti non vaccinati di età maggiore o uguale ai 60 anni⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 analogamente raccomandano tale vaccinazione in pazienti di età uguale o maggiore di 60 anni discutendone con il proprio medico⁽⁴⁾.

Altre vaccinazioni

La vaccinazione anti-papilloma virus umano (HPV) non viene menzionata negli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018⁽³⁾. Viene invece contemplata negli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 e raccomandata in soggetti di età inferiore ai 26 anni di età. Viene inoltre specifica-

to che i soggetti tra i 27 ed i 45 anni di età possono essere vaccinati contro l'HPV dopo averne discusso con il proprio sanitario curante⁽⁴⁾.

Negli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD/SID 2018 viene raccomandata la vaccinazione anti-morbillo/parotite/rosolia (con forza di raccomandazione III A) in tutte le persone con diabete, anche in età adulta, in assenza di accettabili evidenze di immunità verso anche una sola delle tre patologie incluse nel vaccino⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 non menzionano tale vaccinazione⁽⁴⁾.

Conclusioni

In conclusione le persone affette da diabete mellito spesso presentano condizioni che aumentano la morbilità e la mortalità per malattie infettive. Inoltre, la gestione del compenso glicometabolico è più difficile quando è presente un'infezione. I vaccini sono tra le misure di prevenzione clinica più convenienti e sono una componente fondamentale di qualsiasi misura di prevenzione.

Gli adulti con diabete dovrebbero ricevere regolarmente i vaccini come raccomandato dalle Linee guida delle Società Scientifiche e dalle Istituzioni Sanitarie⁽⁸⁾.

Bibliografia

1. SID, AMD, Siti, FIMMG, SIMG. Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto. JAMD 21:232-241, 2018.
2. Istituto Superiore di Sanità. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Aggiornamento 2018.
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 44, 2021.
5. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/vaccinazione>
6. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
7. Kirkman MS, Schaffner W. Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist. Diabetes Care 35:941-42, 2012.
8. Vaccination Practices for Adults with Diabetes, 2019 American Association of Diabetes Educators, <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/educator-tools/vaccination-practices-for-adults-with-diabetesv2.pdf?sfvrsn=2>.

SIMPOSIO

I vaccini contro SARS CoV 2 e la campagna vaccinale in Italia

Vaccines against SARS CoV 2 and the vaccination campaign in Italy

M.C. Ponziani¹, L. Ferrara²

¹SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Novara. ²SeREMI, ASL di Alessandria.

Corresponding author: chantal.ponziani@asl.novara.it

Abstract

The SARS COV 2 pandemic has created an unprecedented need to manufacture and distribute a safe and effective vaccine to immunize an exceptionally large number of individuals planning diversified vaccination approaches quickly. A few weeks have passed since the sequencing of the viral genome for the design of the first vaccines and a few months for the implementation of the efficacy and safety studies. The article analyzes the types of vaccines available by examining their characteristics, efficacy and safety, also examining some debated issues such as the thrombotic risk of viral vector vaccines. The second part deals with the issue of the vaccination campaign in our country.

KEY WORDS vaccination; COVID-19; spike protein; efficacy; safety.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M.C. Ponziani, L. Ferrara (2021). I vaccini contro SARS CoV 2 e la campagna vaccinale in Italia. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Ponziani. 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

La pandemia da SARS CoV 2 ha creato una necessità senza precedenti di produrre e distribuire un vaccino sicuro ed efficace per immunizzare un numero eccezionalmente ampio di individui pianificando approcci vaccinali diversificati in tempi rapidi. Dal sequenziamento del genoma virale sono passate poche settimane per la progettazione dei primi vaccini e pochi mesi per la realizzazione degli studi di efficacia e di sicurezza. L'articolo analizza le tipologie di vaccini disponibili esaminandone le caratteristiche, l'efficacia e la sicurezza, approfondendo anche alcuni temi dibattuti come il rischio trombotico di vaccini a vettore virale. Nella seconda parte viene affrontato il tema della campagna vaccinale nel nostro paese.

PAROLE CHIAVE vaccinazione; COVID-19; proteina spike; efficacia; sicurezza

La pandemia da SARS CoV 2 ha creato una necessità senza precedenti di produrre e distribuire un vaccino sicuro ed efficace per immunizzare un numero eccezionalmente ampio di individui. La diffusione globale dell'infezione ha reso necessario più di un approccio vaccinale da pianificare in tempi rapidi. Il 10 gennaio 2020 è stato realizzato il sequen-

ziamento del genoma virale e successivamente creato il genoma sintetico. Successivamente nel giro di poche settimane sono stati progettati e realizzati i vaccini ad mRNA e a vettore virale, mentre è occorso qualche mese per la messa a punto di vaccini a proteine ricombinanti ed adiuvanti. La maggior parte dei vaccini candidati è andata incontro a prove cliniche nel giro di 2-4 mesi e al successivo percorso di approvazione da parte delle autorità regolatorie. Il primo vaccino approvato è stato il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty). Tale vaccino è costituito da molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni perché le cellule del vaccinato sintetizzino le proteine Spike. Nel vaccino le molecole di mRNA sono inserite in una microscopica vescicola lipidica che permette l'ingresso del mRNA nelle cellule. Una volta iniettato, l'mRNA viene assorbito nel citoplasma delle cellule e avvia la sintesi delle proteine Spike. Le proteine prodotte stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici. In chi si è vaccinato e viene esposto al contagio virale, gli anticorpi così prodotti bloccano le proteine Spike e ne impediscono l'ingresso nelle cellule. Questo vaccino si conserva 6 mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Va ricostituito con sodio cloruro al 0,9% prima dell'uso; una volta ricostituito va usato entro 6 ore a una temperatura compresa tra 2 e 30°C⁽¹⁾. Il vaccino Comirnaty è stato testato in termini di efficacia e sicurezza su circa 44.000 partecipanti alla sperimentazione clinica di fase 3. L'endpoint primario di efficacia è stato considerato la comparsa di malattia da COVID-19 con infezione confermata da dato di Laboratorio. Nello studio sono stati inclusi soggetti di età compresa tra 16 e 89 anni che sono stati suddivisi in un gruppo trattato con due dosi di vaccino a distanza di 21 giorni e in un gruppo trattato con due dosi di placebo. Sono stati rilevati 8 casi di malattia nel gruppo che aveva assunto il vaccino e 162 casi nel gruppo placebo con una efficacia stimata del 95%. L'efficacia è stata confermata nei sottogruppi (età, sesso, BMI, etnia e condizioni patologiche). Il profilo di sicurezza del vaccino ha evidenziato come eventi avversi comuni il dolore di breve durata da lieve a moderato nella sede di iniezione, l'astenia e la cefalea. Gli eventi di maggiore gravità riscontrati sono stati la linfadenopatia ascellare e la paralisi periferica acuta del nervo facciale. Relativamente ai 10 casi di infezione severa da COVID-19 dopo la prima dose 9 si

sono verificati nel gruppo placebo⁽²⁻³⁾. Questo vaccino dispone già di uno studio real life⁽⁴⁾. Lo studio SIREN è uno studio prospettico di coorte condotto in UK che ha coinvolto oltre 23.000 soggetti in età lavorativa (età media 46 anni.) Una singola dose di vaccino ha mostrato una efficacia del 70% a 21 giorni dalla prima dose mentre è del 86% a 7 giorni dalla seconda dose. Il secondo vaccino approvato è stato il vaccino Moderna mRNA-1273 che si basa sempre su tecnologia a RNA messaggero. Il vaccino non introduce nelle cellule il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire copie della proteina *spike*. L'mRNA utilizzato non rimane nell'organismo, ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Il vaccino va conservato a -25°/-15° fino a 7 mesi, ma è possibile conservarlo a una temperatura compresa tra 2° e 8°C nei luoghi stessi deputati alla vaccinazione per 30 giorni. Non è richiesta alcuna diluizione/ricostituzione prima della somministrazione e le dosi possono essere mantenute a temperatura ambiente (8-25°C) fino a un massimo di 12 ore⁽⁵⁾. Lo studio clinico di fase 3 ha incluso circa 30.000 soggetti seguiti per una mediana di 92 giorni. Nel gruppo trattato con le due dosi di vaccino si sono avuti solo 11 casi di COVID-19 (nessuno grave), mentre nel gruppo placebo 185 casi (di cui 30 gravi) con una efficacia stimata del 94% sovrapponibile nei sottogruppi (età, sesso, razza e comorbidità). Gli eventi avversi più comuni sono risultati astenia, cefalea e dolore in sede di iniezione⁽⁶⁾. Successivamente a questi vaccini sono stati approvati i vaccini a vettore virale. Il vaccino AZD1222 Vaxzevria è un vaccino a vettore virale che utilizza una versione modificata dell'adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare la proteina *spike* di SARS-CoV-2. Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria sia anticorpale che cellulare. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola nel 2019. Questa tecnologia presenta una maggiore stabilità e non richiede temperature notevolmente basse per la conservazione e il trasporto⁽⁷⁾. L'efficacia clinica del vaccino Vaxzevria è stata valutata in una analisi ad interim di quattro studi randomizzati e controllati per un totale di quasi 12.000 soggetti. L'efficacia complessiva è risultata 70,4%. Sono stati segnalati 84 eventi avversi gravi nel gruppo dei soggetti vaccinati. Uno solo di questi eventi (mielite trasversa) è stato considerato verosimilmente correlato alla somministrazione del vaccino⁽⁸⁾. Per questo vaccino sono stati effettuati anche studi relativi all'efficacia sulle varianti. Tra gennaio e dicembre 2020 è stato

condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare l'efficacia del vaccino sulla variante B.1.351 (sudafricana) che ha evidenziato una efficacia del 10.4% facendo concludere agli autori per inefficacia del vaccino verso questa variante⁽⁹⁾. A seguito della somministrazione del vaccino Vaxzevria in Europa e in UK, è stata osservata, una combinazione di trombosi in sedi atipiche (in particolare seno venoso cerebrale) e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da emorragia⁽⁷⁾. Greinacher A. e coll. hanno riportato 11 casi di trombosi trombocitopenica dopo vaccinazione (di cui 9 donne di età media 36 anni), La maggior parte presentava eventi trombotici multipli complessivamente 9 casi di trombosi venosa cerebrale, 3 casi di trombosi splancnica, 3 di embolia polmonare e 4 in altre sedi con 6 decessi (uno dei quali per emorragia cerebrale fatale senza trombosi). La maggior parte dei casi segnalati da altri autori o riportati nei database delle Autorità regolatorie si sono verificati in donne di età inferiore ai 60 anni, entro 2 settimane dalla somministrazione della prima dose. Per quanto riguarda il meccanismo eziologico, l'ipotesi più plausibile è che il vaccino possa innescare una risposta immunitaria che porta a un disturbo simile alla trombocitopenia indotta dall'eparina, con la formazione di anticorpi nei confronti del fattore piastrinico PF4. Per tale ragione viene consigliato in presenza del sospetto clinico e laboratoristico di evitare di trattare le trombosi con eparina o con dicumarolici e di ricorrere a inibitori diretti della trombina o del fattore X attivato evitando anche in assenza di sanguinamento massivo le trasfusioni di piastrine⁽¹⁰⁾. In seguito a tali segnalazioni il vaccino è stato temporaneamente sospeso e sottoposto a valutazione da parte di EMA. EMA ha concluso che i benefici complessivi del vaccino Vaxzevria nella prevenzione del COVID-19, nella riduzione di ricoveri e decessi associati, superano i rischi degli effetti indesiderati e l'AIFA ha autorizzato in Italia il vaccino Vaxzevria per la prevenzione della malattia COVID-19. Il vaccino Vaxzevria viene somministrato come ciclo di due iniezioni a distanza 12 settimane. Tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte dell'elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, e del maggior rischio riportato negli individui di sesso femminile al di sotto dei 60 anni, con la circolare del 7 aprile 2021 il ministero della Salute raccomanda un uso preferenziale del vaccino Vaxzevria nelle persone di età superiore ai 60 anni⁽⁷⁾. Recentemente è stato approvato l'uso del vaccino Janssen Ad26.CO2, un vaccino a vettore virale composto da un vettore ricombinante basato su adeno-

virus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione del vaccino, le cellule utilizzano il gene per produrre la proteina *spike*. Una volta prodotta, la proteina viene espressa in maniera transitoria, stimolando la risposta anticorpale contro COVID-19. A differenza dei vaccini approvati finora, prevede una singola dose⁽¹¹⁾.

Un trial clinico multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio Ensemble), è stato condotto negli Stati Uniti, in Sudafrica e nei Paesi del Sud America, per valutare l'efficacia, la sicurezza di una dose singola di vaccino Janssen in adulti di età uguale o superiore a 18 anni. Lo studio ha coinvolto 44.325 persone. Tra i partecipanti che hanno ricevuto il vaccino, il 44% era di sesso femminile e l'età media era di 51 anni (*range* 18-100 anni), con circa l'80 tra i 18 e i 64 anni e il restante 20% oltre i 65 anni. Il 39,9% presentava almeno una comorbidità associata a un rischio aumentato di sviluppare una forma grave di infezione: obesità (BMI≥30), ipertensione, diabete di tipo 2, infezione da HIV, cardiopatie gravi, asma.

Lo studio ha mostrato un'efficacia del 66,9% nel prevenire lo sviluppo di malattia da moderata a grave/critica negli adulti sopra 18 anni di età 14 giorni dopo la vaccinazione, e del 66,1% dopo 28 giorni dalla vaccinazione. L'efficacia nel prevenire solo le forme più gravi, raggiunge il 76,7% dopo 14 giorni dalla somministrazione e il 85,4% dopo 28 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si sono manifestate a distanza di 1-2 giorni dalla vaccinazione e sono state di grado lieve-moderato e di breve durata. La reazione avversa più comune è stata il dolore nel sito di iniezione (48,6%) seguita da cefalea (38,9%), astenia (38,2%), dolori muscolari (33,2%) e nausea (14,2%)⁽¹¹⁻¹²⁾. Anche per questo vaccino a vettore virale sono stati osservati rari casi di trombosi venosa in sedi atipiche associata a trombocitopenia. L'evento si è verificato più frequentemente nei soggetti di sesso femminile di età inferiore a 60 anni. I casi esaminati sono molto simili a quelli che si sono verificati con il vaccino anti COVID-19 Vaxzevria e viene ritenuto plausibile lo stesso meccanismo patogenico e conseguentemente indicato lo stesso trattamento. EMA ha ritenuto che i benefici complessivi del vaccino COVID-19 Janssen nella prevenzione del COVID-19 superino i rischi degli effetti indesiderati. Aifa ha autorizzato il vaccino COVID-19 Janssen per la prevenzione della malattia COVID-19 come singola dose, raccomandando le stesse condizioni di

utilizzo del vaccino Vaxzevria ovvero la somministrazione preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni⁽¹¹⁾.

Sebbene non approvati per uso nel nostro paese per completezza si ricordano anche i vaccini utilizzati in altri paesi o che prossimamente completeranno l'iter approvativo.

Il vaccino Sputnik V, or Gam-Covid-Vac, è basato su due tipi di adenovirus umano inattivati, incapaci di replicarsi e di causare malattia: Ad26 per la prima dose e Ad25 per la seconda, a 21 giorni dalla prima. Nello studio di fase 3 comprendente quasi 22.000 soggetti l'efficacia è risultata pari al 91,6 % contro le forme sintomatiche moderate/gravi di COVID-19. Gli eventi avversi più comuni sono risultati nella maggior parte lievi/moderati (astenia, cefalea, dolore in sede di iniezione)⁽¹³⁾.

Il candidato vaccino NVX-CoV2373 è un vaccino a base proteica contenente minuscole particelle ottenute da una versione prodotta in laboratorio della proteina spike (S) presente sulla superficie del coronavirus SARS-CoV-2. Contiene anche un "adiuvante", una sostanza che contribuisce a rafforzare le risposte immunitarie al vaccino. Una volta iniettato il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà le particelle proteiche come estranee e risponderà producendo anticorpi e cellule T. Gli studi di fase 3 in UK hanno arruolato circa 15000 soggetti di età tra 18 e 84 anni documentando una efficacia del 86% contro la variante inglese, ma una riduzione di efficacia verso la variante sudafricana (60%) e nei soggetti HIV+⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Il vaccino cinese denominato CoronaVac è costituito da virus inattivato cioè non in grado di entrare dentro una cellula e replicarsi. La procedura di produzione di questo vaccino è simile a quella usata per produrre il vaccino contro il virus dell'epatite A o molti vecchi vaccini contro malattie batteriche (ad esempio, colera, tifo, pertosse). Gli altri vaccini stimolano la produzione di anticorpi e linfociti T diretti contro la proteina spike, invece, il vaccino cinese stimola una risposta contro il virus nel suo insieme. Il principale vantaggio è che se il virus cambiasse in modo sostanziale una delle sue proteine (ad esempio, la proteina spike), potrebbe comunque essere riconosciuto dal sistema immunitario del soggetto vaccinato. D'altra parte, la risposta contro la proteina spikes, ritenuta l'antigene più importante, può essere più debole rispetto alla risposta indotta dagli altri vaccini. Infatti il tasso di efficacia del vaccino nel prevenire contagi sintomatici da COVID-19 si attesta al 50,4% secondo i trial clinici effettuati in Brasile⁽¹⁶⁾. Il vaccino Covaxin sviluppato in collaborazione con

Indian Council of Medical Research (ICMR) - National Institute of Virology (NIV); è un virus inattivato e purificato attualmente in fase 3 di sperimentazione. Sul sito dell'azienda viene riportata una interim efficacy del 78% verso le forme live/moderate e del 100% verso le forme gravi⁽¹⁷⁾.

Fatte queste premesse vediamo come è stata organizzata la campagna vaccinale in Italia.

La campagna vaccinale in Italia ha avuto inizio il 27 Dicembre 2020 inizialmente con l'utilizzo del vaccino Comirnaty. Sono stati in seguito introdotti il vaccino Moderna (7 Gennaio), Vaxzevria (30 Gennaio) e Janssen (12 marzo).

Il Piano strategico nazionale per la vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19 adottato con DM del 2 Gennaio 2021, basandosi sul dettato della Costituzione italiana ed ispirandosi ai valori e principi di equità, reciprocità, legittimità, protezione, promozione della salute e del benessere, riconosce che, nella fase iniziale di disponibilità limitata di vaccini contro COVID-19, è necessario definire delle priorità in modo chiaro e trasparente, tenendo conto delle raccomandazioni internazionali ed europee. Inoltre, relativamente alla strategia di sanità pubblica, viene indicato che nella fase iniziale della campagna la strategia si focalizzerà sulla riduzione diretta della mortalità e morbilità⁽¹⁸⁾.

Date queste premesse il documento ha individuato come categorie prioritarie della prima fase della campagna vaccinale: gli operatori sanitari e socio-sanitari, il personale ed ospiti dei presidi residenziali per anziani, gli anziani over 80.

Con i successivi aggiornamenti del suddetto documento, avvenuti in data 8 Febbraio 2021 e 10 marzo 2021, in considerazione della iniziale indicazione di utilizzo del vaccino Vaxzevria per la fascia di età 18-55 anni, sono state individuate ulteriori categorie di popolazione da vaccinare, tra le quali quelle appartenenti ai servizi essenziali, quali insegnanti e personale scolastico, forze dell'ordine, personale delle carceri e dei luoghi di comunità. Le forze dell'ordine, in particolare, sono state coinvolte anche nella somministrazione della vaccinazione utilizzando personale medico e infermieristico arruolato nelle diverse forze armate.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Nello stesso documento veniva inoltre definito l'ordine di priorità delle categorie di cittadini da vaccinare dopo quelle della prima fase, con particolare rilievo a considerazioni di carattere sanitario, definito sulla base del criterio del maggior rischio di letalità correlato al COVID-19.

È stato pertanto individuato un gruppo di individui di qualunque età con aumentato rischio clinico per

comorbidità all'interno del quale è stato considerato un sottogruppo a maggior priorità rappresentato da patologie per le quali è possibile individuare soggetti estremamente vulnerabili, intesi come aventi un rischio particolarmente elevato di sviluppare forme gravi o letali di COVID-19.

A seguire l'offerta vaccinale è stata ampliata alla fascia 70-79, poi alla fascia 60-69 anni e quindi ai soggetti di età compresa tra i 16 e i 59 anni con comorbidità non sufficientemente gravi da rientrare nella categoria degli estremamente vulnerabili.

In seguito l'offerta vaccinale è stata progressivamente ampliata alle fasce di popolazione più giovani sempre seguendo un criterio di progressività legato all'età.

La conduzione di una campagna vaccinale di questa entità ha richiesto un enorme sforzo logistico e organizzativo, ben dettagliato nel piano vaccinale COVID del 13 Marzo 2021 redatto dal commissario straordinario per l'emergenza. Da tale documento si evince come capillarità e spinta sulla distribuzione e somministrazione siano capisaldi necessari per sostenere la campagna vaccinale che coinvolgono numerose strutture dello Stato. Obiettivo del piano è quello di raggiungere le 500mila somministrazioni giornaliere in modo da arrivare entro il mese di settembre ad aver vaccinato almeno l'80% della popolazione.

Per raggiungere questo obiettivo è stato necessario prevedere il coinvolgimento, oltre alle usuali sedi vaccinali delle ASL e degli ospedali, di diverse strutture e figure professionali che potessero permettere di far fronte all'elevato numero di somministrazioni giornaliere: in prima battuta è stato fondamentale l'apporto dato dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta che hanno contribuito all'immunizzazione dei loro pazienti sia presso i loro studi

sia all'interno dei centri vaccinali delle ASL. La capillarità della somministrazione del vaccino anti COVID si è infatti tradotta in un enorme aumento delle sedi vaccinali con conseguente necessità di personale medico, infermieristico e di supporto. Molto importante in questo senso è stato l'apporto dato dalla Protezione Civile, dalla Croce Rossa Italiana e dalle varie organizzazioni di volontariato (sanitarie e non) che hanno fornito proprio personale per la gestione logistica degli spazi vaccinali. Sono inoltre state coinvolte le strutture del privato accreditato con ulteriore aumento dei luoghi di somministrazione.

L'ampliamento dell'offerta vaccinale alla popolazione di età inferiore ai 60 anni e il contestuale aumento delle dosi a disposizione hanno richiesto, a partire dal mese di maggio, un ulteriore ampliamento delle possibilità di somministrazione; si è pertanto deciso di coinvolgere anche i farmacisti, abilitati alla somministrazione in seguito allo svolgimento di un apposito corso predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità, e si sono messe in atto collaborazioni con le aziende produttive e le associazioni di settore (Confindustria...) in modo tale per cui sia l'azienda stessa a vaccinare i propri dipendenti e, auspicabilmente, anche i loro familiari.

Questo enorme sforzo dal punto di vista logistico e organizzativo ha portato alla data del 28/05/2021, secondo i dati presenti sul sito istituzionale del Ministero della Salute, alla somministrazione complessiva di 32.958.928 dosi. In tale data 11.206.454 soggetti, pari al 18,91 % della popolazione, risultano vaccinati con due dosi di vaccino.

I dati di copertura vaccinale per fascia di età sono riassunti in tabella 1 dalla quale si evince come la fascia over 80 sia naturalmente quella che al momento ha raggiunto un livello di immunizzazione maggiore, seguita dalla popolazione di 70 e 60 anni⁽²¹⁾.

Tabella 1 | Dati di copertura vaccinale per fascia di età.

Fascia di età	Popolazione con ciclo vaccinale completo	Popolazione con ciclo vaccinale in corso
>80 anni	82.30%	91.36%
70-79 anni	32.25%	80.89%
60-69 anni	24.79%	66.72%
50-59 anni	16.53%	40.33%
40-49 anni	11.50%	22.77%
30-39 anni	9.94%	17%
20-29 anni	7.93%	13.98%
16-19 anni	1.53%	3.46%

Bibliografia

1. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-pfizer-biontech>.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383:2603-15, 2020.
3. Mortazavi S. Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination Associated Axillary Adenopathy: Imaging Findings and Follow-Up Recommendations in 23 Women. *AJR Am J Roentgenol*, 2021. doi: 10.2214/AJR.21.25651. Online ahead of print.
4. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, Wellington E, Stowe J, Gillson N, Atti A, Islam J, Karagiannis I, Munro K, Khawam J, Chand MA, Brown CS, Ramsay M, Lopez-Bernal J, Hopkins S. SIREN Study Group. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* 307: 1725-35, 2020.
5. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-moderna>.
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupshaal N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T. COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384: 403-16, 2021.
7. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-astrazeneca>.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Borat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujajidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbold AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambie T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 397:99-111, 2021.
9. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, Padayachee SD, Dheda K, Barnabas SL, Borat QE, Briner C, Kwatra G, Ahmed K, Aley P, Bhikha S, Bhiman JN, Borat AE, du Plessis J, Esmail A, Groenewald M, Horne E, Hwa SH, Jose A, Lambie T, Laubscher M, Malahleha M, Masenya M, Masilela M, McKenzie S, Molapo K, Moultrie A, Oelofse S, Patel F, Pillay S, Rhead S, Rodel H, Rossouw L, Taoushanis C, Tegally H, Thombayil A, van Eck S, Wibmer CK, Durham NM, Kelly EJ, Villafana TL, Gilbert S, Pollard AJ, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A, Izu A; NGS-SA Group and the Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 384:1885-98, 2021.
10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 02-10, 2021.
11. [epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-janssen](https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-janssen).
12. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douguih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 01-15, 2021.
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 397: 671-81, 2021.
14. <https://www.novovax.com>.
15. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borat Q, Fairlie L, Lalloo U, Masilela MSL, Moodley D, Hanley S, Fouche L, Louw C, Tameris M, Singh N, Goga A, Dheda K, Grobbelaar C, Kruger G, Carrim-Ganey N, Baillie V, de Oliveira T, Lombard Koen A, Lombaard JJ, Mngqibisa R, Borat AE, Benadé G, Lalloo N, Pitsi A, Vollgraaff PL, Luabeya A, Esmail A, Petrick FG, Oommen-Jose A, Foulkes S, Ahmed K, Thombayil A, Fries L, Cloney-Clark S, Zhu M, Bennett C, Albert G, Faust E, Plested JS, Robertson A, Neal S, Cho I, Glenn GM, Dubovsky F, Madhi SA, 2019nCoV-501 Study Group. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 384, 1899, 2021.
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, Han W, Chen Z, Tang R, Yin W, Chen X, Hu Y, Liu X, Jiang C, Li J, Yang M, Song Y, Wang X, Gao Q, Zhu. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Disease* 21:181-92, 2021.
17. <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>.
18. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale. Aggiornamento 12 dicembre 2020.
19. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Aggiornamento 8 Febbraio 2021.
20. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Aggiornamento 10 Marzo 2021.
21. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>.

SIMPOSIO

La vaccinazione in popolazioni speciali: la donna in gravidanza e il paziente oncologico

Vaccination in special populations: pregnancy and patients with cancer

A. Clerico¹, M. Gallo²

¹SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL Città di Torino. ²SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Corresponding author: marco.gallo@ospedale.al.it

Abstract

The current COVID-19 pandemic and the strategies implemented for tackling its spread have highlighted the importance of vaccination strategies for immunization from communicable diseases. Vaccinations are one of the most effective preventive tools in Public Health, being able to effectively and safely prevent the development of some infectious diseases, their complications, and their spread. Compared to the general population, there are groups of individuals who present a specific risk of contracting particular infections or developing more serious consequences. The purpose of this brief review is to describe the vaccination strategies currently recommended for pregnant women and cancer patients, paying particular attention to subjects simultaneously suffering from diabetes and providing some specific information on COVID-19 vaccination. The knowledge of this constantly evolving issue, also in relation to special populations such as pregnant or lactating women and cancer patients, allows Diabetologists to safeguard the undisputed health and social value of this fundamental preventive strategy.

KEY-WORDS diabetes mellitus; pregnancy; cancer; vaccination; COVID-19.

Riassunto

La pandemia da COVID-19 e le strategie attuate per contrastarne la diffusione hanno riportato alla ribalta l'importanza delle strategie vaccinali per l'immunizzazione dalle patologie trasmissibili. Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica, potendo prevenire in modo efficace e sicuro lo sviluppo di alcune malattie infettive, le loro complicanze e la loro diffusione. Rispetto alla popolazione generale, esistono gruppi di individui che presentano un rischio specifico di contrarre particolari infezioni o sviluppare conseguenze più gravi. Scopo di questa breve rassegna è descrivere le strategie vaccinali attualmente



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Clerico, M. Gallo (2021). La vaccinazione in popolazioni speciali: la donna in gravidanza e il paziente oncologico. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Clerico. 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.

raccomandate per le donne in gravidanza e i pazienti oncologici, con una particolare attenzione ai soggetti contemporaneamente affetti da diabete e alcune informazioni specifiche sulla vaccinazione anti COVID-19. La conoscenza di questa tematica in continua evoluzione, anche relativamente a popolazioni speciali quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici, permette infatti di salvaguardare l'indiscusso valore sanitario e sociale di questa fondamentale strategia preventiva.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; gravidanza; neoplasie; vaccinazione; COVID-19.

Introduzione

Le vaccinazioni sono da sempre considerate uno strumento di comprovata efficacia e sicurezza per la prevenzione delle malattie infettive, tant'è vero che alcune patologie sono state eradicate grazie ai vaccini mentre altre sono state controllate al punto da non rappresentare più un problema di salute pubblica.

Ciononostante negli ultimi anni si registra una riduzione delle coperture vaccinali a causa di un fenomeno di "vaccine hesitancy" ossia un ritardo nell'adesione o un rifiuto della vaccinazione, nonostante la disponibilità di adeguati servizi vaccinali. Ciò spesso è causato da campagne di disinformazione che mettono a rischio non solo la salute dei soggetti non vaccinati, ma anche la protezione della popolazione nel suo complesso.

A questo proposito, poiché molti sono i dubbi relativi alla necessità di vaccinare popolazioni particolari quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici, il presente articolo analizza la letteratura, le linee guida ed i documenti di consenso al fine di poter fare chiarezza sull'argomento.

Scopo dell'articolo

Scopo di questo articolo è descrivere le attuali raccomandazioni in tema di vaccinazione per le donne in gravidanza e per le persone affette da tumori.

Vaccinazioni in gravidanza, epoca pre-concezionale e allattamento

Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica perché sono in grado

di prevenire, in modo efficace e sicuro, lo sviluppo di alcune malattie infettive, le loro complicanze e la loro diffusione. Se ciò è noto per quanto riguarda la popolazione generale, non è altrettanto scontata per tutti l'importanza delle vaccinazioni come strumento di promozione della salute della donna in età fertile, in previsione e durante la gravidanza e di protezione del nascituro da alcune specifiche patologie infettive⁽¹⁻²⁾.

Nell'anno 2000 nel mondo vi sono stati 1,7 milioni di decessi neonatali per malattie prevenibili con la vaccinazione materna.

Oggi siamo alle prese con una pandemia che ha sconvolto i paradigmi di cura, ma contro la quale la ricerca scientifica ha prodotto vaccini efficaci. Che cosa siamo in grado di affermare per ciò che riguarda l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini in gravidanza?

L'articolo che segue prende spunto dalle raccomandazioni ufficiali del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità, da documenti ufficiali di consenso e da position statement ad interim delle società scientifiche del settore e ha la finalità di fare chiarezza su quali siano -allo stato attuale- le raccomandazioni in campo vaccinale per le donne in età fertile⁽³⁻⁵⁾.

Innanzitutto si possono distinguere tre momenti importanti della vita della donna, dal punto di vista vaccinale:

- Epoca pre-concezionale
- Gravidanza
- Allattamento.


Vaccini in epoca pre-concezionale e allattamento

Vaccino MPR-V (morbillo-parotite-rosolia-varicella)

Tutte le donne, in epoca pre-concezionale, dovrebbero essere protette dall'infezione per varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione. Esiste un rischio molto elevato di aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pre-termine, e danno embrio-fetale correlato a tali infezioni contratte per la prima volta in gravidanza, in particolare nelle fasi più precoci della gestazione. Qualora la donna non risulti immune contro tali infezioni è importante che si sottoponga alla vaccinazione in fase pre-concezionale o subito dopo il parto (Tabella 1).

Poiché sia il vaccino MPR sia quello della varicella non possono essere somministrati durante la gravidanza, è necessario che, al momento dell'inizio della gestazione, la donna sia vaccinata regolarmente con due dosi da almeno un mese.

Tabella 1 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾

Morbillo	Parotite	Rosolia	Varicella
Patologia esantematica ad andamento non sempre benigno	Patologia ad andamento variabile in base ad età	Patologia ad andamento benigno	Patologia esantematica ad andamento non sempre benigno
Febbre/otite/polmonite/Encefalite/p anencefalite sclerosante subacuta	Bambino: febbre, cefalea otalgia Adulto: complicanze encefalite meningite pancreatite orchite	Febbre/rinite/tosse/artralgie	Febbre/cefalea/anoressia/polmonite/glomerulonefrite/encefalite
In gravidanza: polmonite materna, aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine	In gravidanza primo trimestre: aborto spontaneo 20%	I trimestre gravidanza: danno embrio fetale 90% aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine. Malformazioni del nascituro: vista, udito, malformazioni cute, difetti di crescita	In gravidanza: polmonite meningite encefalite Al feto: lesioni della pelle, ossa, occhi, cervello
Vaccino MPR-V; da sapere... 			
Raccomandato se la donna non è vaccinata anche solo ad 1 delle malattie. Deve avere effettuato almeno 2 dosi di vaccino, la seconda almeno ad un mese dal concepimento Documentati casi di inoculo vaccino durante gravidanza misconosciuta: nessun danno			


Vaccino HPV (papilloma Virus)

Tutte le giovani donne in fase adolescenziale, e comunque all'inizio della loro attività sessuale, devono essere vaccinate contro il virus del papilloma umano che, come noto, favorisce l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina. Non è altrettanto noto che l'HPV può causare problemi al feto in corso di gravidanza, come riportato nella Tabella 2.

COCOONING come strategia complementare

Il cocooning, detto anche “strategia del bozzolo”, è un modo per offrire protezione indiretta al bambino. Consiste nell'assicurarsi che tutti coloro che circondano il neonato siano vaccinati contro la pertosse, abbiano effettuato un richiamo del vaccino di recente e siano vaccinati contro l'influenza stagionale. Il cocooning potrebbe non essere sufficiente a prevenire il contagio e la malattia stessa, ma ne riduce il rischio.

Tabella 2 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾

Condilomi
Patologia sessualmente trasmessa.
Verruche condilomi/papillomi/ca. collo utero
In gravidanza: lesioni estese del canale del parto
Al feto: papillomatosi respiratoria ricorrente, condilomatosi genitale
Vaccino anti HPV: da sapere... 
Raccomandato alla età di 12 anni. Se non eseguito da effettuare prima dell'inizio attività sessuale o in occasione del primo Pap-test Documentati casi di inoculo vaccino durante gravidanza: nessun danno

Vaccini in gravidanza

La vaccinazione in gravidanza viene anche definita immunizzazione, perché in grado di fornire protezione verso le infezioni sia nella donna sia nel feto e nel neonato durante i suoi primi mesi di vita, attraverso il trasferimento di anticorpi materni per via transplacentare o attraverso l'allattamento al seno.

In Italia il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 include il vaccino dTpa e quello anti-influenzale tra quelli raccomandati in gravidanza, pertanto è di fondamentale importanza che a livello organizzativo si identifichino le modalità più opportune per fare in modo che le gestanti ricevano un'adeguata informazione e possano consapevolmente aderire alle vaccinazioni proposte. Infatti le donne in gravidanza necessitano di chiare informazioni e rassicurazioni per poter comprendere che è di fondamentale importanza proteggere il proprio figlio e se stesse mediante l'immunizzazione vaccinale. È altresì fondamentale che tutti gli operatori sanitari siano essi stessi vaccinati sia per ridurre il rischio di trasmissione alle gestanti sia come attivi promotori delle politiche sanitarie sulle vaccinazioni.

d-Tpa: difterite, pertosse tetano

La vaccinazione effettuata durante il terzo trimestre di gravidanza stimola la produzione di anticorpi materni, che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare e successivamente attraverso l'allattamento materno. È raccomandata la ripetizione nella stessa donna in ogni sua gravidanza, anche se consecutive. Se la donna non ha effettuato la vaccinazione in gravidanza, la stessa può essere somministrata in corso di allattamento al fine di ot-

tenere il trasferimento di anticorpi attraverso il latte. Quest'ultima opportunità tuttavia non deve essere considerata una scelta alternativa (Tabella 3).

Controindicazioni e ridotta efficacia

Le seguenti condizioni controindicano la vaccinazione: ipersensibilità nota, presenza di stato febbrile, di patologia neurologica progressiva o di epilessia incontrollata.

L'efficacia vaccinale è ridotta in caso di immunodeficienza, immunosoppressione, infezione da HIV.

Influenza

L'influenza stagionale è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme diverse e con diverse gravità. Le donne in gravidanza possono esserne più soggette poiché hanno un sistema immunitario depresso, e l'infezione da virus influenzale in gravidan-

za aumenta il rischio di ospedalizzazione, aborto spontaneo, prematurità, distress fetale, basso peso alla nascita (Tabella 4).

Controindicazioni e attenzioni

Le seguenti condizioni controindicano la vaccinazione: ipersensibilità nota a precedente vaccino, ipersensibilità grave a componenti dell'uovo, stato febbrile.

È raccomandata attenzione in caso di trombocitopenia, deficit coagulativi, terapia anticoagulante.

Vaccino anti-COVID e gravidanza

È doveroso sottolineare che le considerazioni che seguono sono frutto delle osservazioni sino ad ora raccolte sull'argomento, e potranno essere oggetto di revisioni alla luce dei nuovi dati che pressoché quotidianamente vengono aggiornati.

Tabella 3 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾.



Difterite	Tetano	Pertosse
Patologia grave a trasmissione interumana.	Patologia infettiva acuta non contagiosa causata da neurotossina	Patologia respiratoria altamente contagiosa
In teressamento vie aeree superiori: pseudo-membrane. Letale nel 2-10% casi	Spasmi diffusi e spesso letali Tetano neonatale contratto durante il taglio del cordone ombelicale con strumenti non sterili morte sino al 90% dei casi	Interessamento respiratorio anche fatale. Interessamento neurologico: cecità, sordità, ritardo mentale. Causa possibile di morte nel primo anno di vita (individuo non ancora immunizzato)
In gravidanza:dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione	In gravidanza: dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione	In gravidanza:dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione
d-Tpa: da sapere... 		
I livelli anticorpali in età adulta tendono a diminuire. Utile richiamo-booster ogni 10 anni. Fondamentale l'immunizzazione passiva del neonato mediante vaccinazione della madre in gravidanza: passaggio transplacentare di anticorpi protettivi per i primi 6 mesi in attesa dell'avvio del calendario vaccinale del lattante. Inoculo di anatosina difterica: innocua in gravidanza Inoculo di anatosina tetanica :innocua in gravidanza Inoculo di antigeni della B pertussis: innocui in gravidanza		

Tabella 4 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNOPO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽²³⁾.

influenza
Patologia respiratoria ad elevato grado di contagio
Aumentato rischio di ospedalizzazione materna, interruzione di gravidanza, parto cesareo feto: prematurità, distress fetale, basso peso alla nascita.
Somministrazione: in qualsiasi epoca della gravidanza
Vaccino con virus inattivato: da sapere... 
Periodo da preferire: II e III° trimestre di gravidanza. I° trimestre per donne con patologie croniche In Italia è gratuita per le donne che ad inizio stagione epidemica dell'influenza si trovano al II o III trimestre. Immunizzazione passiva del neonato: passaggio transplacentare di anticorpi Raccomandata la ripetizione della vaccinazione ad ogni gravidanza.

Ad oggi i dati epidemiologici ci dicono che, generalmente, le gravide hanno un rischio pari alla popolazione generale di ammalarsi di COVID-19, mentre hanno un rischio maggiore le donne con età superiore ai 35 anni, obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, etnia nera o altre minoranze etniche o che svolgono lavori a rischio.

Dallo studio “INTERCOVID Multinational Cohort Study” emerge che le donne in gravidanza affette da COVID-19 hanno un rischio 22 volte maggiore di mortalità materna rispetto alle gravide senza infezione. Inoltre hanno un maggior rischio di ricovero in terapia intensiva e di ventilazione meccanica rispetto alla popolazione femminile di pari età oltre ad un maggior rischio di parto pretermine o di morte fetale. ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾

Sulla base delle evidenze che stanno emergendo le società scientifiche nazionali del settore, in un recentissimo “position paper”, affermano quindi che tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere considerate una popolazione fragile, la prevenzione dell’infezione da COVID-19 va considerata una priorità e quindi il vaccino dovrebbe essere loro offerto come strumento di protezione materno fetale ⁽⁹⁾.

È bene ricordare che la donna che non si vaccina deve utilizzare tutte le misure preventive efficaci: DPI, distanziamento sociale, lavaggio delle mani.

Al momento non vi sono dati relativi alla assoluta preferenza di un tipo di vaccino rispetto ad un altro. Tuttavia un recentissimo lavoro ha valutato l’efficacia e la sicurezza dei vaccini ad m-RNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) su 30 donne in gravidanza e 16 donne in allattamento evidenziando come la risposta immunitaria contro il virus e le sue varianti inglese e sudafricana sia paragonabile a quella delle donne non in gravidanza e superiore a quella sviluppata in seguito all’infezione da COVID-19; l’insorgenza di effetti collaterali quali la febbre sia molto limitato; vi sia passaggio trans-placentare e nel latte materno di anticorpi neutralizzanti il virus suggerendo la possibilità di protezione neonatale attraverso l’immunità materna. Infine non vi è stata evidenza che il vaccino causi eventi avversi materni o fetali ⁽¹⁰⁾.

Ad oggi negli Stati Uniti circa 90000 donne in gravidanza sono state vaccinate, principalmente con i vaccini Pfizer e Moderna, senza che sia stato sollevato alcun problema di sicurezza.

Non sussistono controindicazioni a effettuare anche le altre vaccinazioni raccomandate in gravidanza, purché si rispetti un intervallo di tempo tra un vaccino e l’altro di almeno 14 giorni.

Se la donna in gravidanza contrae l’infezione da COVID-19 deve differire la vaccinazione di almeno 3 mesi.

La donna che allatta può considerare la vaccinazione senza interrompere l’allattamento ⁽¹¹⁾.

Le donne con fattori di rischio o che svolgono un lavoro a rischio possono considerare l’opzione vaccinale in qualsiasi epoca gestazionale.

Il gruppo interassociativo AMD-SID “Diabete e Gravidanza” ha recentemente pubblicato un documento sulla vaccinazione anti COVID-19 in donne diabetiche durante la gravidanza e l’allattamento ⁽¹²⁾.

Partendo dall’evidenza che le gravidanze in donne affette da diabete e da COVID-19 sono più a rischio di complicazioni quali parti pre-termine, difetti di perfusione fetale e rottura prematura delle membrane, il documento sottolinea che le donne con diabete tipo 1 o diabete tipo 2 in età fertile dovrebbero valutare l’opzione di effettuare il vaccino durante la programmazione della gravidanza.

In caso di gravidanza in atto la donna diabetica può valutare l’opzione vaccinale in qualsiasi momento della gravidanza o durante l’allattamento.

Il paziente oncologico. Vaccinazioni e oncologia

Pensando ai tumori e alla popolazione oncologica, diversi sono i quesiti e le indicazioni all’uso dei vaccini. L’argomento, tornato alla ribalta con la pandemia da COVID-19, offre molti spunti di riflessione, anche tenendo conto che il diabete è la principale comorbilità tra i pazienti oncologici, e che la coesistenza delle due patologie contribuisce indubbiamente ad aumentare la complessità gestionale.

I vaccini causano tumori?

La risposta in sintesi è: no! Molti gruppi antivaccinisti hanno ipotizzato possibili connessioni tra i vaccini e un aumentato rischio di sviluppare alcuni tumori, ma nessuno di questi nessi ha alle spalle solide evidenze scientifiche.

Tra i meccanismi avanzati vi è la contaminazione di alcuni lotti di vaccino antipolio da parte del virus SV40, negli anni ’60: studi in vitro avevano dimostrato che il virus ha effetti cancerogeni sopprimendo l’attività di p53 (importante gene oncosoppressore) e accelerando gli effetti cancerogeni di alcune sostanze, come l’amianto. Tuttavia, nessuno studio epidemiologico retrospettivo negli esseri umani che avevano ricevuto tale vaccino (che comunque non è più in commercio da oltre 60 anni) ha mai trovato evidenze di un aumento dei casi di sarcomi o altri tumori. Anche il thimerosal (conservante

a base di mercurio utilizzato in alcuni vaccini) era stato accusato di poter indurre leucemie infantili, ma è stato comunque eliminato dalla maggior parte dei vaccini prodotti dopo il 1999. La formaldeide, altro imputato dei siti antivaccinisti, è risultata tossica per l'uomo solo per via inalatoria e per concentrazioni nettamente più alte rispetto a quelle rilevabili nei vaccini.

È stato inoltre ipotizzato che i vaccini possano aumentare il rischio di sviluppare linfomi non Hodgkin, attivando le risposte immunitarie in modo selettivo e inducendo la formazione di cloni cellulari mutati, oppure trasmettendo direttamente l'infezione nel caso dell'HPV e del carcinoma della cervice uterina. Anche queste relazioni sono state smentite dagli studi epidemiologici, mentre il vaccino contro l'HPV contiene solo virus inattivati, incapaci di infettare le cellule e indurre mutazioni ⁽¹³⁾.

I vaccini nella prevenzione dei tumori

Al contrario, alcuni vaccini sono potenti armi contro lo sviluppo di specifici tumori. La vaccinazione contro le varianti più patogene di HPV (papilloma virus umani, virus a DNA che si trasmettono prevalentemente per via sessuale), come l'HPV 6, 11, 16 e 18, ha un'elevata efficacia contro l'insorgenza di condilomi e di neoplasie delle vie genitali (cervice uterina, vagina, vulva, ano e pene) e dell'orofaringe. L'Italia è stato il primo Paese europeo ad avviare un programma vaccinale anti-HPV gratuito: a partire dal 2008, tutte le regioni hanno avviato campagne tra le adolescenti, e dal 2017 il programma si è esteso anche ai maschi di 11-12 anni. L'adesione alla vaccinazione tra le giovani è stata elevata in alcune regioni (60-90%), ma molto più limitata tra i soggetti di sesso maschile; purtroppo, inoltre, negli anni si è registrata una progressiva riduzione del tasso di adesione: un esempio di sotto-utilizzo di una prestazione dal valore elevato, considerata l'alta prevalenza di infezione nella popolazione sessualmente attiva ⁽¹⁴⁾.

Un'altra vaccinazione estremamente efficace nella prevenzione dei tumori è quella contro l'HBV, infezione che aumenta di 200 volte il rischio d'insorgenza di epatocarcinoma rispetto alla popolazione generale. La vaccinazione universale di neonati e adolescenti, a partire dagli anni '90, ha rappresentato uno spartiacque per la sanità pubblica con una drastica riduzione dei casi di epatite cronica e del numero atteso di HCC nei prossimi decenni ⁽¹⁵⁾.

I vaccini nella cura dei tumori

I vaccini costituiscono inoltre una promessa dell'oncologia clinica per i prossimi anni: veri e propri stru-

menti di cura (e non di sola prevenzione) progettati per facilitare il riconoscimento degli antigeni delle cellule tumorali, attivare le cellule T citotossiche e indurre la produzione di anticorpi. La ricerca in questa direzione si è rivelata più complessa del previsto, dovendo prevedere la realizzazione di vaccini per singoli pazienti basati sulle caratteristiche individuali del tumore, con altissimi costi di produzione. Per alcuni tumori (mammella, fegato e pancreas) gli studi sono in fase avanzata, mentre è già stato approvato dall'FDA un vaccino per il carcinoma della prostata (sipuleucel-T). I migliori candidati alla vaccinoterapia paiono i pazienti con scarsa (o nulla) malattia residua (per es. dopo asportazione chirurgica o remissione clinica in seguito a trattamento antitumorale), ma con alto rischio di recidiva ⁽¹⁶⁾.

I vaccini nel paziente oncologico

I pazienti oncologici, e in special modo quelli emato-oncologici, sono particolarmente suscettibili alle infezioni e vulnerabili di fronte alle loro conseguenze: questo a causa degli effetti diretti della neoplasia (es. compromissione delle difese immunitarie, invasione midollare, asplenia chirurgica o funzionale) o per effetto dei trattamenti antitumorali (effetti della chemioterapia citotossica o della radioterapia, uso di glucocorticoidi o di altri immunosoppressori). Alcuni farmaci, come gli inibitori delle tirosin-kinasi (TKI), aumentano inoltre il rischio di riattivazione di epatite da HBV e quello di infezioni opportunistiche, rendendo particolarmente importante il ricorso alle vaccinazioni in questa popolazione, specialmente quando coesistono altre patologie croniche quali diabete, obesità, cardio- o broncopneumopatie. Va infine considerato che la risposta ad alcune vaccinazioni in questi soggetti è più debole rispetto a individui sani di pari età: un limite che può essere superato riducendo la circolazione del virus, attraverso un maggior ricorso alla vaccinazione sia dei pazienti stessi sia delle persone che gravitano attorno a loro (familiari, caregiver, conviventi, operatori sanitari, ecc.).

Come regola generale, nei pazienti (emato)oncologici risultano controindicati i vaccini vivi, mentre possono essere utilizzati quelli inattivati.

Il ripristino delle difese immunitarie

Gli adulti affetti da neoplasie ematologiche hanno un deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età, dalla malattia e dal tipo e intensità del trattamento, tendendo generalmente a risultare maggiormente immunocompromessi rispetto ai soggetti con tumori solidi.

I linfomi, per esempio, hanno un impatto significativo sull'immunità cellulomediata persistente anche dopo il trattamento. L'impiego del rituximab o di altri anticorpi anti CD20 determina una prolungata deplezione dei linfociti B con conseguente deficit della risposta umorale che può protrarsi anche per 2 anni dal termine del trattamento. Altre neoplasie ematologiche (es. mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica) sono di per sé associate a un deficit dell'immunità umorale.

La profilassi vaccinale di questi soggetti, per la prevenzione delle infezioni, non è ancora standardizzata, ma esistono autorevoli documenti che forniscono dettagliate informazioni sulle vaccinazioni più importanti e sul timing per effettuarle: prima del trattamento (linfomi indolenti, mieloma, sindromi mielodisplastiche o neoplasie mieloproliferative croniche) o alla sua conclusione (leucemie acute, impiego di anticorpi anti CD20), insieme al calendario per i richiami ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Anche nei soggetti trattati con i più recenti inibitori del checkpoint immunitario è stato sdoganato l'utilizzo dei vaccini, preferibilmente prima di iniziare il trattamento.

I soggetti sottoposti a trapianto (es. di midollo) sono ad alto rischio di sviluppare infezioni prevenibili con la vaccinazione: generalmente questo rischio è più alto dopo un trapianto allogenico che dopo un trapianto autologo, specialmente a causa di rigetto e malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD). A determinare lo stato di immunodeficienza, oltre all'attività immunosoppressiva della malattia primaria e del suo trattamento, concorrono la reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD) e le terapie somministrate post-trapianto per prevenire e trattare la GVHD.

I soggetti riceventi un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) devono quindi iniziare un programma di immunizzazione come parte della normale terapia post-trapianto, comprendente le vaccinazioni routinariamente somministrate alla popolazione generale (DPT, MPR, poliomielite, herpes zoster, HBV, HPV), quelle contro infezioni gravi nel trapiantato (pneumococco, meningococco, meningite da *Haemophilus* tipo B, antinfluenzale) e quelle da somministrare ai viaggiatori internazionali (febbre gialla, tifo, rabbia, ecc.).

I riceventi HSCT allogenici hanno una profonda immunodepressione nel primo periodo post-trapianto, ma spesso il ripristino di un'immunità relativamente normale dopo 1-2 anni (se non in terapia con immunosoppressori).

Nel trapianto autologo si assiste alla perdita dell'immunità precedentemente acquisita, e la rivaccina-

zione assume un significato ancora più importante. Per poter ottenere una risposta protettiva con la vaccinazione, l'immunità post-trapianto deve essere almeno parzialmente ricostituita.

Inoltre, è fortemente raccomandato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, pertosse, morbillo, rosolia, parotite e varicella.

La prevenzione delle infezioni

La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata a tutti i pazienti oncologici (specie a quelli in trattamento attivo), così come a caregiver e operatori. Sebbene le tempistiche non siano rigorosamente definite, la vaccinazione va eseguita all'inizio della stagione influenzale e almeno 15 giorni dopo un ciclo chemioterapico. Per i soggetti più fragili (neoplasie polmonari, quadri avanzati, comorbilità cardiache o respiratorie) è raccomandata anche la vaccinazione anti-pneumococcica. Queste raccomandazioni sono a maggior ragione valide in epoca di pandemia COVID-19, per la frequente possibilità di coinfezione e l'aggravamento conseguente della prognosi ⁽¹⁹⁾.

Altri vaccini inattivati sono raccomandati in gruppi specifici di soggetti (es. epatite da HAV e HBV), mentre i vaccini vivi (MPR-V) sono generalmente controindicati nei pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva.

La vaccinazione COVID-19 nel paziente oncologico

Malgrado le attività oncologiche (con l'eccezione di quelle di screening) non siano state formalmente soggette a restrizioni da parte dei DPCM emanati in risposta alla pandemia da COVID-19, anche in questo campo si è assistito a riduzioni e ritardi nell'accesso agli ospedali, con peggioramento della qualità delle cure (operatori dirottati verso altre attività di emergenza, minor ricorso a indagini e procedure, ecc.) e, comunque, maggior esposizione al rischio di infezione. Quale sarà l'impatto a medio-lungo termine sulla precocità delle diagnosi oncologiche e sulla prognosi è per ora ignoto.

Relativamente all'impatto diretto del COVID, i dati epidemiologici internazionali hanno chiaramente dimostrato che i soggetti oncologici in trattamento antitumorale attivo, in caso d'infezione da SARS-CoV-2, presentano un rischio di prognosi infausta 2-4 volte superiore rispetto ai controlli non oncologici. Anche in questo caso, a rischio ulteriormente aumentato sono i pazienti con neoplasie ematologiche acute o insufficienza midollare ⁽²⁰⁻²¹⁾. Questi dati

giustificano certamente l'inserimento dei pazienti con neoplasie attive tra le categorie da sottoporre a vaccinazione prioritaria per il COVID-19, mentre non sembrano riguardare i pazienti attualmente liberi da malattia o lungo sopravvivenuti.

Paradossalmente, tuttavia, gli studi che hanno portato alla commercializzazione dei vaccini anti-COVID non hanno compreso (per ovvi motivi di valutazione dell'efficacia) dati sui pazienti oncologici. Per questi soggetti la probabilità di efficacia è verosimilmente inferiore, ma non assente, rispetto agli individui con sistema immunitario pienamente funzionante. Va infine considerato che non è detto che l'efficacia della vaccinazione, nei pazienti oncologici, possa essere efficacemente valutata attraverso i comuni test sierologici, potendo risultare ugualmente garantita da un'adeguata risposta delle cellule T.

Anche se i dati relativi a sicurezza ed efficacia delle vaccinazioni anti-COVID nei pazienti oncologici in trattamento attivo sono limitati, i possibili benefici appaiono ragionevolmente superiori rispetto ai rischi, essendo questi ultimi associati a possibile minore efficacia piuttosto che a un ridotto profilo di sicurezza. Le maggiori società e istituzioni scientifiche in campo oncologico sottolineano chiaramente che questi soggetti rappresentano una categoria prioritaria ai fini vaccinali, con l'unica eccezione rappresentata da chi ha in corso unicamente una

terapia ormonale (es. carcinoma della mammella). La stessa priorità vale per i pazienti che hanno in programma l'avvio di un trattamento antitumorale⁽²²⁻²⁴⁾ (Tabella 5).

Non è necessaria la determinazione preventiva del titolo anticorpale per SARS-CoV-2, mentre viene sottolineata l'importanza di sottoporre a vaccinazione anche i contatti familiari/stretti delle persone affette da neoplasie, per limitare il più possibile il rischio di contagio. Motivi per procrastinare la vaccinazione anti-COVID nei pazienti oncologici, oltre a quelli applicabili alla popolazione generale (es. infezione da COVID recente o terapia immunosoppressiva in atto), sono rappresentati da un trapianto di midollo recente (3 mesi) e dalla terapia genica con CAR-T (cellule T ingegnerizzate con immunorecettori chimerici). Per i pazienti in chemioterapia citotossica, è raccomandato effettuare la vaccinazione quando la conta leucocitaria (e dei neutrofili in particolare) è ottimale, mentre gli interventi chirurgici maggiori vanno effettuati a distanza di qualche giorno dalla vaccinazione. Non sono invece state emanate raccomandazioni specifiche per i soggetti con una pregressa diagnosi oncologica (non in trattamento attivo da oltre 6 mesi) e per i "cancer survivors", potendosi presupporre che i "lungo sopravvivenuti" presentino lo stesso rischio di altre persone con età corrispondente e altri fattori di rischio.

Tabella 5 | Raccomandazioni NCCN per la vaccinazione anti-COVID nei pazienti oncologici. Modificata da:⁽²²⁾

Pazienti Trattamento/Tipo di tumore	Timing
Trapianto di cellule ematopoietiche (HCT)/terapia cellulare	
Trapianto allogenico	Almeno 3 mesi dopo HCT o terapia cellulare
Trapianto autologo	
Terapia cellulare (es. CAR-T)	
Neoplasie ematologiche	
Chemioterapia citotossica intensiva (es. schemi d'induzione per leucemia mieloide acuta)	Rimandare fino al ripristino di una normale conta dei neutrofili
Insufficienza midollare dovuta alla malattia e/o alla terapia con scarsa probabilità di risoluzione	Alla disponibilità del vaccino
Terapia di mantenimento a lungo termine (es. terapia target per leucemia linfocitica cronica)	Alla disponibilità del vaccino
Neoplasie solide	
Chemioterapia citotossica	Alla disponibilità del vaccino
Terapia target	Alla disponibilità del vaccino
Inibitori del checkpoint immunitario o altra immunoterapia	Alla disponibilità del vaccino
Radioterapia	Alla disponibilità del vaccino
Chirurgia maggiore	Distanziare la vaccinazione di qualche giorno rispetto all'intervento
Caregiver e contatti stretti di età ≥16 anni	
In qualsiasi momento	

Conclusioni

Essere a conoscenza di questa tematica ed essere sempre aggiornati su quali siano le vaccinazioni raccomandate in popolazioni speciali quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici permette ai sanitari di indirizzare queste particolari popolazioni verso il corretto utilizzo dei vaccini, permettendo quindi di salvaguardare l'indiscusso valore sanitario e sociale delle vaccinazioni.

Bibliografia

1. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group/Maternal-Immunization>.
2. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html#tdap>.
3. VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA "proteggila per proteggerli". Documento congiunto redatto dal gruppo di lavoro SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, Rete Interaziendale Milano Materna Infantile (RIMMI), Vivere Onlus, Cittadinanzattiva, 14 marzo 2019.
4. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/PianoNazionaleVaccini>.
5. <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/homeVaccinazioni.jsp>.
6. Villar J, Ariff S, Gunier RB et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *The INTERCOVID Multinational Cohort Study*. *JAMA Pediatr*. Published online doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050, 2021.
7. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. doi:10.15585/mmwr.mm6944e3.
8. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. *JAMA* 325(11):1099-1100, 2021. doi:10.1001/jama.2021.1683.
9. GRAVIDANZA e VACCINAZIONE ANTI-COVID19 Position Paper SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE, 2021.
10. Airis Y, Collier, MD; Katherine McMahan, MS; Jingyou Yu, PhD; et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women *JAMA*. Published online doi:10.1001/jama.2021.7563, 2021.
11. COVID-19 consenso inter-societario su allattamento e vaccinazione SIN, SIMP, SIGO, AOGOI, SIMIT, 2020.
12. VACCINAZIONE ANTI COVID-19 in donne diabetiche durante la gravidanza e l'allattamento. Documento del gruppo di studio interassociativo AMD-SID diabete e gravidanza, 2021.
13. AIRC. I vaccini attualmente raccomandati possono provocare il cancro? <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/vaccini-possono-provocare-cancro>.
14. Fondazione GIMBE. Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia. *Evidence* 2018;10:e1000184.
15. ISS – EPICENTRO. Vaccinazione anti-epatite B e cancro del fegato (31/01/2013). <https://www.epicentro.iss.it/tumori/Cancer-DayEpatiti>.
16. Maio M, Calabrò L, Durigo A, per il Network Italiano per la Terapia dei Tumori. Utilizzo dei vaccini in oncologia. <https://www.immunoncologia.org/download/utilizzoDeiVacciniInOncologia.pdf>.
17. SEREMI – Regione Piemonte. La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (25/11/2014). <https://www.seremi.it/content/la-vaccinazione-dei-pazienti-sottoposti-trapianto-di-cellule-staminali-ematopoietiche>.
18. Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità. Raccomandazioni per le vaccinazioni nei pazienti adulti con neoplasie ematologiche e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). https://www.regione.fvg.it/rafvfg/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA141/allegati/11022019_Vaccinazioni_nei_paz_con_neoplasie_ematol.pdf.
19. AIOM. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica in oncologia. <https://www.aiom.it/2021-raccomandazioni-per-la-vaccinazione-antinfluenzale-e-antipneumococcica-in-oncologia/>, 2021.
20. Ribas A, Sengupta R, Locke T, Zaidi SK, Campbell KM, Carethers JM, Jaffee EM, Wherry EJ, Soria JC, D'Souza G. AACR COVID-19 and Cancer Task Force. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discov* 11:233-236. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1817, 2021.
21. Sun C, Pleyer C, Wiestner A. COVID-19 vaccines for patients with haematological conditions. *Lancet Haematol*. 8(5):e312-4. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00073-9, 2021.
22. NCCN. Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 2.0 https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021_covid-19_vaccination_guidance_v2-0.pdf?sfvrsn=b483da2b_2, 2021.
23. AIOM CIPOMO COMU. Documento AIOM CIPOMO COMU Vaccinazione COVID-19 per i pazienti oncologici. <https://www.aiom.it/documento-aiom-cipomo-comu-vaccinazione-covid-19-per-i-pazienti-oncologici/>.
24. Ministero della Salute, ISS, AGENAS, AIFA. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=24/03/2021&redaz=21A01802&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=002>, 2021.

SIMPOSIO

Le norme vaccinali. Un commento personale

The vaccination rules. A personal comment

R. Fornengo¹

¹Diabetologo.

Corresponding author: riccardo_fornengo@yahoo.it

Per parlare delle vaccinazioni non possiamo non partire dalla Costituzione Italiana. L'art. 32 recita che: "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana". Come si può capire l'articolo, in alcune sue parti, risentiva degli orrori, anche sanitari, della guerra allora appena conclusa ma mostrava una visione prospettica di amplissimo respiro.

L'articolo sottolinea come la Repubblica tutela la salute del singolo ma anche la salute della collettività, collettività vista non solo come somma dei singoli ma come un valore prevalente a beneficio dei singoli. Nell'ottica della garanzia della collettività l'articolo 32 chiarisce che gli obblighi sanitari possono esistere ma solo se sono normati dalla legge. L'importanza della salute della collettività, che in nessun modo può e deve essere messa in pericolo da comportamenti del singolo, viene esplicitata in una sentenza della Corte Costituzionale n° 30 del 1990. La sentenza definisce il diritto dello Stato di imporre una vaccinazione obbligatoria per la difesa della salute della collettività nonostante la compressione dell'autodeterminazione delle persone nella gestione della propria salute. Il diritto alla salute della società, visto come bene comune, deve quindi dominare sulla scelta del singolo, se la scelta del singolo può influire negativamente sul diritto alla salute della collettività.

Trovo molto bella la scelta di mettere sulla prima pagina del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) una foto di una manifestazione di cittadini con un cartello "vogliamo il vaccino". Questa foto ci ricorda come fino a pochi anni fa la popolazione richiedesse "salute" allo stato, chiedesse un S.S.N. che garantisse il diritto alla salute come bene primario. Il prossimo PNPV potrebbe portare in prima pagina altre foto o forse nessuna foto visto le derive anti scienziati di questi ultimi anni.

Il PNPV deriva e si sviluppa su documenti europei e mondiali (OMS-WHO) per definire un piano vaccinale che viene garantito in modo gratuito a tutte le persone indipendentemente da dove siano nate, dove vivano e chi siano. Il fine è garantire salute alla collettività proteggendola da tutte quelle malattie e dalle loro complicanze che ne possono derivare.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Fornengo (2021). Le norme vaccinali. Un commento personale. JAMD Vol. 24/1

DOI 10.36171/jamd21.24.2.10

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Fornengo. 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.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Il PNPV chiarisce molto bene gli obiettivi a cui tendere, ma per raggiungerli bisogna, attualmente, lavorare di più per la prevenzione dei comportamenti anti-vaccinali e anti-scientifici che stanno emergendo. A questo scopo gli investimenti sull'educazione, sulla scuola, sulla educazione scientifica devono essere sicuramente potenziati.

Tra gli obiettivi del PNPV vengono evidenziate le necessità di uniformare e unificare a livello nazionale le anagrafi vaccinali, affinché sia semplificata la verifica dello status vaccinale.

Un capitolo interessante viene dedicato anche agli aspetti economici delle vaccinazioni. Dobbiamo ricordare che queste rappresentano uno degli interventi sanitari più efficaci e sicuri per la prevenzione primaria dalle malattie infettive. I vaccini sono sicuramente il mezzo, dopo l'igiene ambientale, che ha permesso il miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita negli ultimi secoli. Le vaccinazioni, inoltre, comportano un importante risparmio di risorse economiche che non dovendo essere utilizzate per la cura delle complicanze e degli esiti delle malattie infettive, possono essere reinvestite all'interno della sanità. Ad esempio come citato da alcuni studi, se tutta la popolazione tra i 50 e i 64 anni si vaccinasse per l'influenza, il risparmio generato sarebbe di circa 10 volte superiore al costo vivo dell'intera campagna vaccinale. Altri studi evidenziano che per ogni euro investito in vaccini lo Stato ricava 4 euro per i costi evitati e per la fiscalità generale. I vaccini sono quindi anche degli investimenti economici sicuri sulla collettività.

Il PNPV si focalizza inoltre sull'importanza di responsabilizzare le persone sul mantenimento del proprio stato vaccinale, rispettandone i tempi e le indicazioni. Probabilmente un sistema di memento sulle scadenze, simile a quello, ad esempio, per il paga-

mento del bollo auto, favorirebbe un atteggiamento più responsabile. Il PNPV sottolinea come i sanitari hanno anche il compito di informare, consigliare e promuovere le vaccinazioni nei loro pazienti.

Il PNPV, inoltre, dedica un capitolo ai piani vaccinali delle popolazioni a rischio e del personale sanitario. Le principali società scientifiche diabetologiche italiane hanno sviluppato delle sezioni, allineate con il PNPV, negli Standard di Cura sulle vaccinazioni a protezione delle persone con diabete. Il problema però, come è emerso da un sondaggio promosso dalle stesse Società, è che non tutti i soci sono correttamente informati sul PNPV e che quindi non sempre spingono, come dovrebbero, i pazienti al rispetto del stesso.

L'attuale emergenza sanitaria e le derive anti vaccinali anche tra i sanitari, hanno spinto il Governo a prevedere (decreto legge 44 del 1° aprile 2021) l'obbligo vaccinale per i sanitari. La norma prevede la possibilità di spostare ad altro incarico anche con demansionamento di ruolo e di retribuzione coloro che rifiutano il vaccino. In casi particolari si può arrivare anche alla sospensione dallo svolgimento dell'attività sanitaria.

In conclusione, le vaccinazioni rappresentano un grande successo storico della medicina a garanzia della salute di tutti i cittadini e non solo del singolo. Secondo me si dovrebbe tornare ad una visione non di adesione volontaria al PNPV, come adesso, adesione basata sulla capacità del singolo di capire che la vaccinazione è un vantaggio per sé da esplicitare come diritto on demand, ma come un diritto dovere da cui si è esentati solo in particolarissime situazioni normate per legge.

Conflitto di interesse: l'Autore dichiara di essere pro vax.

POSITION STATEMENT

La gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID

Guidance for the management of inpatient hyperglycemia in COVID-19

E. Forte¹, A. Gigante², C. Teti³, S. Acquati⁴, A. Agliandolo⁵, G. Brunori⁶, A. di Carlo⁷, A. Maffettone⁸, G. Sale⁹, C. Suraci¹⁰

¹Diabetologia 2 ASL Latina.* ²SSD Malattie Metaboliche, Nuoro.* ³SSD Centro Endocrino Metabolico, Asl 1, Imperia.* ⁴UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, AUSL Romagna.* ⁵SSD Centro Endocrino Metabolico, ASL1, Imperia.* ⁶Dipartimento di Medicina Interna ARNAS Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo.* ⁷SS Diabetologia e Malattie Metaboliche Lucca, Azienda USL Toscana Nord Ovest.* ⁸UOC Medicina cardiovascolare e dismetabolica, AO Ospedali dei Colli, Napoli.* ⁹UOC Medicina Interna, Ospedale San Francesco, Nuoro. ¹⁰Diabetologia Policlinico Casilino, Roma.*

Corresponding author: forte.elisa@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Forte, A. Gigante, C. Teti, S. Acquati, A. Agliandolo, G. Brunori, A. di Carlo, A. Maffettone, G. Sale, C. Suraci (2021). La gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.11

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Forte 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.

Abstract

Diabetes and hyperglycemia are among the most common problems in hospitalized patients, a combination particularly evident in patients affected by COVID-19. Therefore the management of these, already complex, patients becomes critical. SARS-CoV2 infection increases insulin resistance and alters its production by pancreatic beta-cells, therefore severe hyperglycemia is frequent in patients admitted to COVID hospitals both already suffering from Diabetes mellitus or dysglycemia, and in those without known alterations of glucose metabolism. High-dose glucocorticoid treatment, frequently used in more complex COVID-19, also alters glucose metabolism, thus worsening hyperglycemia. Consequently, severe hyperglycemia is frequent, both in the admission phase and during hospitalization of COVID-19 in patients, and therefore, although the care and assistance of COVID-19 inpatients is complex, treatment of hyperglycemia cannot be underestimated. It has indeed been demonstrated that glucose levels above 180 mg/dL are known to be linked to increased mortality and worse prognosis of inpatients. In addition, people with diabetes are at a higher risk of serious COVID-19. The aim of this work was to offer to healthcare professionals involved in the care of COVID inpatients a support in making clinical decisions for the management of hyperglycemia, so to ensure both appropriate blood glucose surveillance and hyperglycemia management avoiding improper use of precious resources. Therefore, the Inpatient project group has developed *easy-to-consult* flow charts available on the AMD website during the COVID-19 pandemic second wave.

KEY WORDS management of hyperglycemic crises; inpatients with COVID-19; glucocorticosteroid therapy.

*Gruppo Diabete e Inpatient AMD

Riassunto

Diabete e iperglicemia sono tra i problemi più frequenti riscontrati nei pazienti ospedalizzati e ciò è divenuto particolarmente evidente nei pazienti affetti da COVID-19. Pertanto il management di questi pazienti, già di per sé complesso, diventa critico.

L'infezione da SARS-CoV2 aumenta l'insulino-resistenza e altera la produzione di insulina da parte delle beta-cellule pancreatiche, pertanto è frequente il riscontro di severa iperglicemia nei pazienti ricoverati nei reparti COVID, sia in quelli già affetti da diabete o da disglucemia, sia in persone senza alterazioni note del metabolismo del glucosio. Il trattamento cortisonico ad alti dosaggi, frequentemente utilizzato nei pazienti più complessi, altera il metabolismo del glucosio, peggiorando l'iperglicemia. Di conseguenza l'iperglicemia severa è una condizione frequente sia al momento del ricovero, sia durante il ricovero stesso e, sebbene la cura e l'assistenza ai pazienti ricoverati per COVID-19 siano complesse, il trattamento dell'iperglicemia non può essere sottovalutato. E' infatti dimostrato che glicemie maggiori di 180 mg/dl sono correlate a una aumentata mortalità e a una prognosi peggiore nei pazienti ospedalizzati. Inoltre le persone con diabete sono a rischio più elevato di sviluppare forme gravi di COVID-19.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di offrire ai sanitari impegnati nei reparti COVID un supporto clinico decisionale per il management dell'iperglicemia, al fine di assicurare un adeguato controllo della glicemia e un appropriato trattamento dell'iperglicemia, evitando un uso improprio di risorse preziose.

Pertanto il Gruppo a progetto Inpatient ha elaborato due flow charts di facile consultazione rese disponibili sul sito di AMD durante la seconda ondata della pandemia da COVID-19.

PAROLE CHIAVE management dell'iperglicemia; inpatient per COVID-19; trattamento steroideo.

Introduzione

Il diabete e l'iperglicemia sono tra i problemi più comuni nei pazienti ospedalizzati, binomio che è divenuto particolarmente evidente nei reparti COVID, tanto da determinare un'ulteriore criticità nella gestione di pazienti già notevolmente complessi.

I meccanismi chiamati in causa sono diversi.

L'infezione da SARS-CoV2 aumenta la resistenza all'insulina e ne altera la produzione da parte delle beta-cellule, pertanto nei pazienti ricoverati nei re-

parti COVID è frequente il riscontro di iperglicemia grave sia nei soggetti già affetti da diabete mellito, sia nei soggetti con disglucemia, sia in quelli senza alterazioni note del metabolismo glucidico.

Il trattamento con glucocorticoidi ad alte dosi, frequentemente utilizzato nei pazienti più complessi, altera anch'esso il metabolismo del glucosio peggiorando l'iperglicemia.

Di conseguenza è frequente il rilievo di iperglicemia grave, sia in fase di ammissione in ospedale sia durante il ricovero, nei pazienti diabetici noti e non, e pertanto, pur essendo la cura e l'assistenza della persona affetta da COVID-19 complessa, non si può sottovalutare il trattamento dell'iperglicemia, in quanto è noto che livelli di glucosio superiori a 180 mg/dL risultano essere correlati, nei pazienti ospedalizzati, a un aumento della mortalità e a una prognosi peggiore⁽¹⁾. Inoltre le persone affette da diabete sono a più alto rischio di forme severe di COVID-19⁽²⁾.

Più fattori sono stati identificati nei soggetti diabetici come condizioni predisponenti allo sviluppo di forme gravi e di morte: sesso maschile, età maggiore di 65 anni, trattamento insulinico cronico, presenza di complicanze cardiovascolari e renali e comorbidità, iperglicemia al momento del ricovero, obesità⁽³⁻⁵⁾. Come meccanismi causali sono stati ipotizzati sia un'alterazione della risposta infiammatoria innata che di quella acquisita. Infatti la risposta linfocitaria è risultata inferiore nelle persone con COVID-19 e DM2 rispetto a quelle senza diabete⁽⁶⁾ ed è stata segnalata una più severa linfopenia nei pazienti non sopravvissuti⁽⁷⁾.

L'aumentata resistenza insulinica e l'alterata produzione della stessa da parte delle beta-cellule presenti in caso di infezione da SARS-CoV2, come già detto, possono determinare condizioni di iperglicemia grave, chetoacidosi (DKA) e sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS). Queste ultime sono state osservate nei pazienti diabetici, ma anche nelle persone senza diabete noto⁽⁸⁾ e in terapia steroidea ad alto dosaggio.⁽⁹⁾ In questi soggetti tale terapia rende necessario un trattamento insulinico più aggressivo e complesso rispetto a quello classicamente raccomandato per la cura dell'iperglicemia in corso di trattamento steroideo nel paziente ospedalizzato per altre cause^(10,11). Sono stati segnalati anche casi di nuova diagnosi di diabete a seguito di infezione da SARS-Cov-2, attribuibili in parte a forme di diabete misconosciute, in parte a nuove diagnosi, verosimilmente collegati all'infezione delle beta-cellule e conseguente ridotta secrezione insulinica⁽¹²⁾. Un'ipotesi patogenetica sembra essere la sottoregolazione della proteina

ACE2 causata dal legame del recettore alla proteina spike SARS-CoV2⁽¹³⁾, con conseguente replicazione virale negli organi contenenti ACE2 e apoptosi delle cellule epiteliali ed endoteliali. Il rilascio di citochine crea una risposta sistemica di tipo infiammatorio che potenzialmente porta a disfunzioni multiorgano⁽¹⁴⁾. Data l'espressione di ACE2 a livello pancreatico sulle cellule delle insule, tale meccanismo può anche portare a danno virale diretto e possibile iperglicemia dovuta a ipoinsulinemia⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda la prognosi, essa è condizionata da fattori quali iperglicemia, ipoglicemia e alta variabilità glicemica ed è peggiore nei pazienti con diabete di nuovo riscontro rispetto ai diabetici noti⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Infatti un valore di glicemia >126 mg/dl al momento dell'ospedalizzazione, probabile espressione sia di una condizione metabolica misconosciuta non trattata ed associata ad una più marcata disfunzione dell'endotelio vascolare, sia di una più significativa sindrome iper-infiammatoria sistemica COVID-19 correlata, risulta essere fattore di rischio indipendente di mortalità a 28 giorni nei pazienti senza storia di diabete noto^(20, 21). Così anche nei diabetici noti un valore di glicemia all'ingresso superiore a 198 mg/dl correla con la mortalità⁽²²⁾.

Finalità del progetto

Scopo di questo lavoro è stato quello di offrire agli operatori sanitari un supporto clinico decisionale per il management dell'iperglicemia, al fine di assicurare a tutti i pazienti ricoverati (diabetici e non) un'appropriatezza sorveglianza della glicemia e gestione della stessa evitando contestualmente un uso improprio di preziose risorse. L'input è stato la richiesta giunta da colleghi diabetologi e non di protocolli per il trattamento dell'iperglicemia nei reparti COVID. Pertanto il Gruppo Inpatient dell'AMD ha esaminato la letteratura sull'argomento e, prendendo spunto dai documenti prodotti dal National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group del UK^(8,9,23), ha elaborato alcune flow charts di facile consultazione messe a disposizione sul sito di AMD in occasione della seconda ondata della pandemia (<https://aemmedi.it/diabete-e-inpatient/>). Nella stesura ci si è avvalsi della collaborazione di colleghi internisti e diabetologi impegnati nei reparti COVID che ha portato alla produzione di un documento che fosse sintetico, flessibile e applicabile. In questo articolo viene descritto nel dettaglio il protocollo.

Materiali e metodi

Il Gruppo ha esaminato la letteratura più aggiornata tramite ricerca su PubMed ed ha elaborato un protocollo per il management dell'iperglicemia che potesse essere di supporto per il personale medico e infermieristico impegnato nei reparti COVID. Una sezione specifica del protocollo è stata dedicata al trattamento dell'iperglicemia indotta da terapia steroidica.

Il protocollo

Il protocollo di diagnosi e gestione dell'iperglicemia può essere utilizzato sin dall'ingresso in Ospedale dei pazienti affetti da COVID-19 con o senza anamnesi positiva per diabete noto.

Il protocollo si articola sulle due seguenti flow charts.

- **Blu** per il trattamento dei pazienti affetti da DM noto o neodiagnosticato durante il ricovero (Figura 1).
- **Verde** specifica per i pazienti trattati con steroidi durante il ricovero (Figura 2).

All'accesso del paziente in ospedale viene fortemente raccomandato di eseguire un controllo di glicemia capillare. In caso di iperglicemia si raccomanda di eseguire anche il dosaggio dell'emoglobina glicosilata per differenziare l'iperglicemia da stress da un diabete mellito preesistente o di nuova diagnosi.

Se la glicemia risulta essere >200 mg/dL bisogna ricercare la presenza di chetoni ed escludere la DKA e la HHS (Tabella 1), tenendo presente che il COVID-19 facilita presentazioni atipiche delle emergenze del diabete (stati misti di DKA e HHS) e che nei pazienti diabetici in trattamento con SGLT2 inibitori è possibile la manifestazione di chetoacidosi diabetica euglicemica⁽²⁴⁾.

Se confermata DKA o HHS è necessario procedere tempestivamente nel trattamento della emergenza metabolica, come già proposto dal Gruppo⁽²⁵⁾ e solo alla risoluzione di essa si può proseguire secondo il protocollo. Se vengono escluse DKA e HHS si procederà nel trattamento dell'iperglicemia secondo la flow chart proposta. In caso di ricovero in area critica verranno utilizzati, invece, protocolli già in uso e validati localmente.

Le flow charts non sono, infatti, indicate per i pazienti ricoverati in terapia intensiva.

L'obiettivo glicemico è perseguire target glicemici compresi tra 100 e 180 mg/dl nel paziente non critico e tra 140 e 180 mg/dl nel paziente critico al fine di ridurre la mortalità⁽¹⁾.

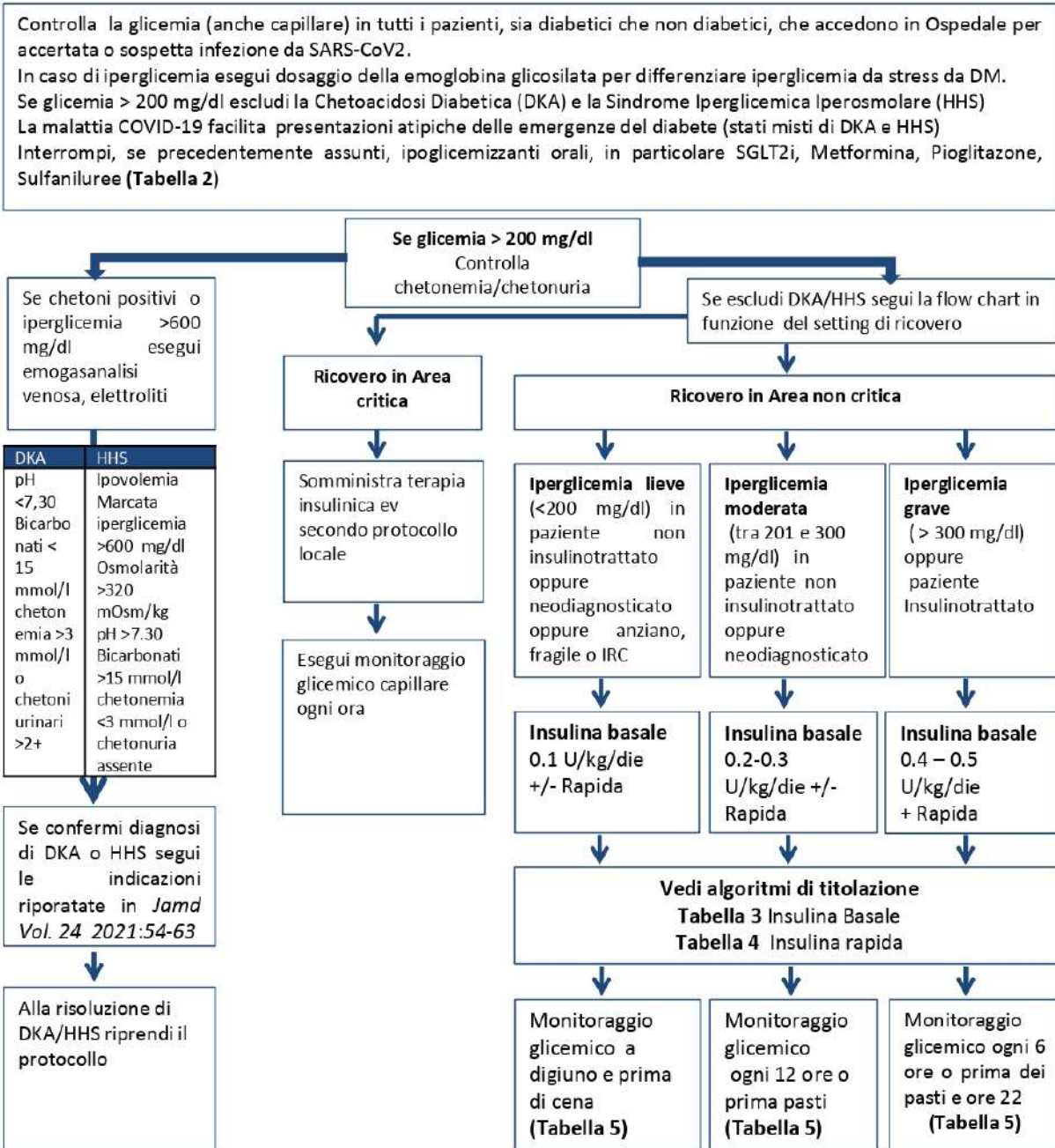


Figura 1 | Flow chart per il trattamento dei pazienti affetti da DM noto o neodiagnosticato durante il ricovero per sospetta/accertata infezione da SARS-CoV2.

Nella figura 1 viene schematizzata la gestione dell'iperglicemia nei pazienti non in trattamento steroideo.

Il trattamento ipoglicemizante più sicuro ed efficace nel trattare le iperglicemie nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 continua ad essere ancora l'insulina, mentre gli altri farmaci ipoglicemizanti debbono essere sospesi o utilizzati con cautela e solo in specifiche condizioni⁽²⁶⁾.

Si raccomanda (Tabella 2) di sospendere:

- Metformina per rischio di acidosi lattica
- SGLT2 inibitore per rischio di chetoacidosi normoglicemica
- Sulfanilurea per rischio di ipoglicemia
- Pioglitazone per rischio di ritenzione idrica

L'utilizzo dei DPPIV-I potrebbe essere continuato, come suggerito da Pasquel e Umpierrez, considerati

Nei pazienti con infezione da SARS-CoV2 che richiedono ventilazione e ossigenoterapia viene raccomandato un **trattamento steroideo ad alte dosi** (desametasone 6 mg/die, orale o endovena, equivalente a 40 mg di prednisolone/die). Tale terapia influenza senza dubbio il metabolismo del glucosio e pertanto necessita un management specifico secondo la flow-chart di seguito riportata.

In considerazione della complessità del setting assistenziale (rischio/beneficio per il paziente e il personale sanitario) si ritiene accettabile un valore di glicemia fino a 200 mg/dl e si suggerisce l'attivazione del protocollo per valori di glicemia >200 mg/dl

- **In tutti i pazienti sia diabetici che non diabetici, che accedono in Ospedale per accertata o sospetta INFEZIONE DA SARS-CoV2 controlla la glicemia (anche capillare)**
- **Interrompi, se precedentemente assunti, ipoglicemizzanti orali, in particolare SGLT2-I, Metformina, Pioglitazone, Sulfaniluree**

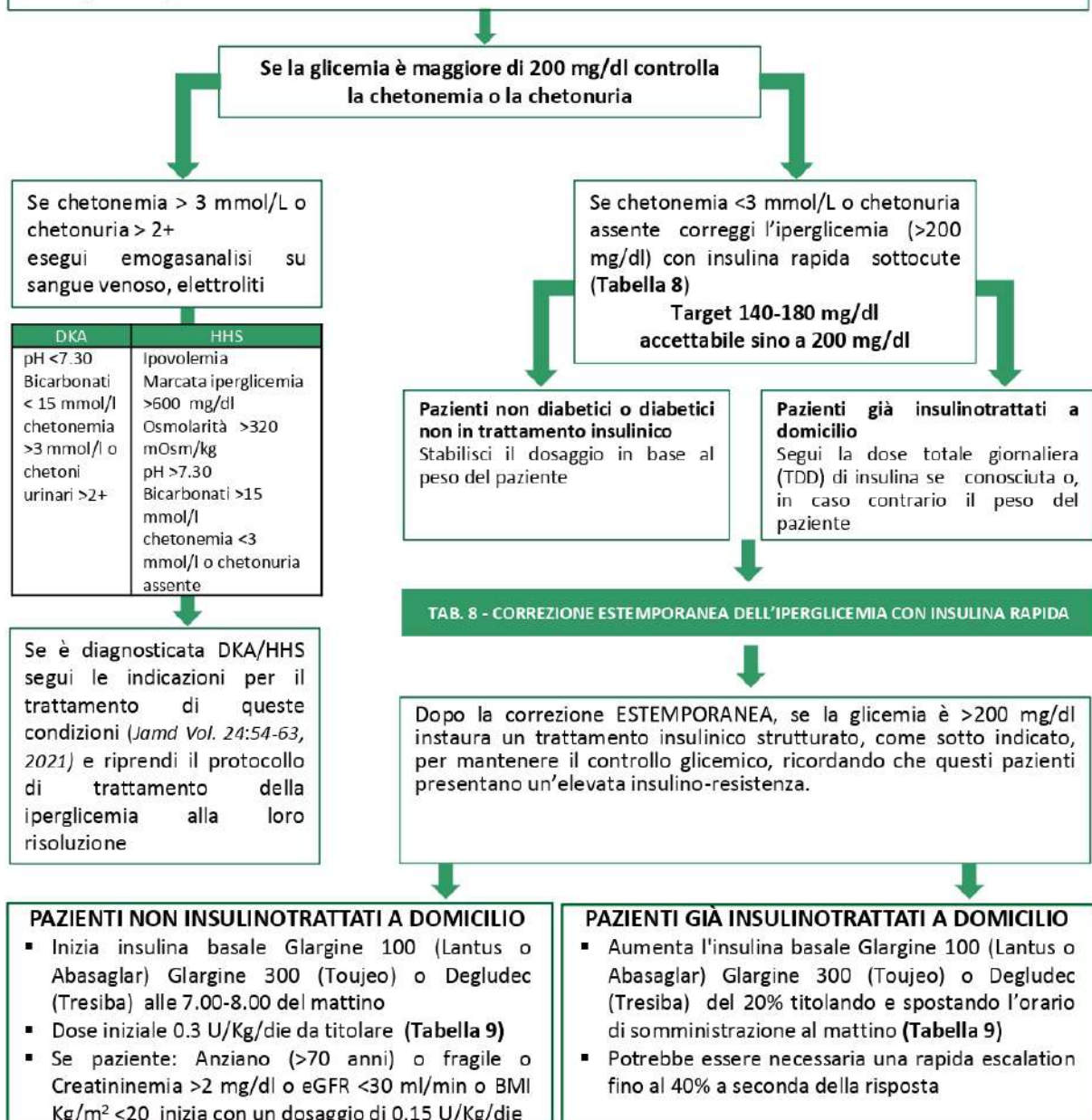


Figura 2 | Flow chart per il trattamento dell'iperglicemia da glucocorticoidi nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV2.

Tabella 1 | Caratteristiche cliniche dei quadri di emergenza iperglicemica.

Chetoacidosi Diabetica	Sindrome Iperglicemica Iperosmolare
Glicemia >250 mg/dL pH <7,30 Bicarbonati <15 mmol/L Chetonemia >3 mmol/L o chetoni urinari >2+	Iperglicemia >600 mg/dL Disidratazione marcata Osmolarità >320 mOsm/Kg pH >7,30 Bicarbonati >15 mmol/L Chetonemia <3 mmol/L o chetoni urinari assenti

l'assenza di effetti collaterali significativi, la neutralità cardiovascolare, la possibilità che, in aggiunta alla insulina basale, possano aiutare a evitare l'insulina rapida e, infine, l'ipotesi che possano giocare un ruolo nel ridurre le infezioni da SARS-CoV2^(26,27). L'utilizzo di GLP1-RA potrebbe essere utile in associazione all'insulina basale, ma a causa dei possibili effetti gastrointestinali e della mancanza di studi clinici a supporto del loro utilizzo nelle condizioni di malattie acute, non è raccomandato^(26,28,29).

Per quanto riguarda l'uso di SGLT2 inibitori recenti studi si sono proposti di valutare sicurezza

ed effetti del dapagliflozin sulle manifestazioni più severe dell'infezione da SARS-COV2 nei pazienti diabetici e non⁽³⁰⁾, i cui risultati dovrebbero essere noti nel corso del Meeting ADA 2021.

Si consiglia di iniziare il trattamento con insulina basale e, se necessario, insulina rapida secondo le indicazioni riportate nelle correlate tabelle 3, 4. Viene anche affrontato il problema del monitoraggio della glicemia (Tabella 5) e del trattamento delle possibili ipoglicemie (Tabella 6).

Anche per la fase della dimissione vengono dati alcuni suggerimenti gestionali (Tabella 7).

Tabella 2 | Terapia ipoglicemizzante utilizzata a domicilio.

SOSPENDE SE PRECEDENTEMENTE ASSUNTI:
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina per rischio di acidosi lattica • SGLT2-I per rischio di chetoacidosi normoglicemica • Sulfanilurea per rischio di ipoglicemia • Pioglitazone per rischio di ritenzione idrica <p>L'utilizzo dei DPPIV-I può essere continuato, considerati l'assenza di effetti collaterali significativi, la neutralità cardiovascolare, la possibilità che, in aggiunta alla insulina basale, si possa evitare l'insulina rapida e l'ipotesi che possano ridurre le infezioni da SARS-Cov2. L'utilizzo di GLP1-RA potrebbe essere utile in associazione all'insulina basale, ma, a causa dei possibili effetti gastrointestinali e della mancanza di studi clinici a supporto del loro utilizzo nelle condizioni di malattie acute, non è raccomandato.</p>

Tabella 3 | Insulina basale glargine 100 U/ml (lantus o abasaglar), glargine 300 U/ml (toujeo), degludec (tresiba).

	IPERGLICEMIA LIEVE (<200 mg/di)	IPERGLICEMIA MODERATA (tra 200 e 300 mg/di)	IPERGLICEMIA GRAVE (>300 mg/di)
Paziente non insulinottrattato o neodiagnostico	Insulina basale 0.1 U/kg/die+/- rapida	Insulina basale 0.2 - 0.3 U/kg/die +/- Rapida	Insulina basale 0.4- 0.5 U/kg/die +/- Rapida
Paziente fragile - anziano, IRC, malato terminale	Insulina basale 0.1 U/kg/die+/- rapida	Insulina basale 0.1 U/kg/die+/-rapida	Insulina basale 0.2 - 0.3 U/kg/die +/- Rapida
Paziente insulinottrattato Basale+/- rapida	Continua la dose abituale di insulina basale titolando	Continua la dose abituale di insulina basale titolando Con l'accortezza di utilizzare almeno 0.2-0.3 U/Kg/die di basale se iperglicemia moderata, 0-4-0.5 U/Kg/die se iperglicemiagrave	
Titolazione della insulina basale	Titolare aumentando il dosaggio dell'insulina basale di 2 unità ogni 2 giorni fino a stabilizzare la glicemia a digiuno intorno a 140 mg/di, se necessario ridurre. Può essere necessario una riduzione del dosaggio in caso di miglioramento dell'infezione o sospensione del trattamento steroideo al fine di evitare pericolose ipoglicemie		

Tabella 4 | Insulina rapida ai pasti.

Glicemia mg/dL	FSI circa 1:50 o TDD di insulina < 50 U/die o Peso corporeo < 50 Kg	FSI circa 1:30 o TDD di insulina 50-100 U/die o Peso corporeo 50-100 Kg	FSI circa 1:20 o TDD di insulina > 100 U/die o Peso corporeo > 100 Kg
200-249	2	2	3
250-299	2	2	3
300-349	2	3	4
350-374	3	3	5
374-399	3	4	6
400-449	4	5	7
450-499	4	5	8
>500	5	6	9

- Nei soggetti trattati con sola basale le cui glicemie si mantengano >200 mg/dl durante la giornata, nonostante la titolazione efficace della basale, aggiungi insulina rapida prima dei pasti.
- Nei pazienti non insulinottrattati inizia con 4 U.I. s.c. ai pasti per un peso corporeo fino a 70 Kg e 5 U.I. per un peso superiore. Utilizza, per la titolazione la tabella di correzione sottostante in relazione alla glicemia preprandiale. Utilizza solo i dosaggi indicati nella tabella se il paziente salta il pasto.
- Nelle persone già precedentemente in trattamento insulinico basal bolus continua i dosaggi di insulina rapida abituale correggendo secondo la tabella allegata

- Controlla la glicemia dopo 2 ore per determinare la risposta, se è necessario somministrare un'ulteriore dose di correzione. Se dopo una seconda dose la glicemia permane oltre 200 mg/dl passare alla colonna successiva da sinistra verso destra.
- Se il valore della glicemia è, almeno in due occasioni, superiore a 300- 350 mg/dl valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione insulina e.v.
- Richiedi la consulenza diabetologica

Tabella 5 | Monitoraggio glicemico.

Segui le indicazioni della flow chart tenendo presente che se viene somministrata insulina rapida il monitoraggio capillare dovrà prevedere anche il controllo dei valori preprandiali.

L'utilizzo dei monitoraggi in continuo del glucosio (CGM/FGM) qualora autorizzati, potrebbe essere di utile supporto nei pazienti in trattamento insulinico infusione o multi-iniettivo, soprattutto nei pazienti fragili o che non si alimentano per migliorare la cura, ridurre il rischio di ipoglicemie, ridurre il consumo di PPI e l'esposizione al contagio degli operatori sanitari.

Tabella 6 | Trattamento dell'ipoglicemia.

Attenzione a possibili ipoglicemie (Glicemia < 70 mg/dl), soprattutto se si utilizza insulina rapida.

Per il trattamento delle ipoglicemie usa la regola del 15 (Somministra 15 g di carboidrati semplici per os e controlla la glicemia dopo 15 minuti, ripeti, se necessario, fino a raggiungere un valore di glicemia di 100 mg/dl)

Se il paziente non è cosciente o non si alimenta utilizza glucosio e.v. o glucagone i.m./e.v.

Tabella 7 | Dimissione.

Sia i pazienti con Diabete noto che quelli con Diabete neodiagnosticato richiederanno uno stretto supporto dopo la dimissione.

Per tale motivo è sempre consigliabile eseguire una consulenza diabetologica pre-dimissione o, in caso ciò non sia possibile, programmare una visita diabetologica presso il Servizio di Diabetologia di competenza.

Nella figura 2 viene schematizzata la gestione dell'iper-glicemia nei pazienti in trattamento steroideo. Nei pazienti diabetici o non diabetici in trattamento con corticosteroidi ad alte dosi si raccomanda di seguire le correlate tabelle 8, 9,10 (correzione estemporanea dell'iper-glicemia, titolazione dell'insulina basale e dell'insulina rapida ai pasti). Tali tabelle, rispetto alle precedenti, tengono in considerazione la necessità di più alti

dosaggi di insulina durante il trattamento corti-costeroidico e la conseguente necessità di rapide riduzioni del dosaggio insulinico al termine della somministrazione dello stesso. Anche per il monitoraggio della glicemia tenere conto della pre-esistenza o meno di un diabete noto (Tabella 11). Si sottolinea l'importanza di porre particolare attenzione a eventuali ipoglicemie (<70 mg/dl) soprattutto se si utilizza insulina ad azione rapida, da trattare

Tabella 8 | Correzione estemporanea dell'iperglicemia con insulina rapida.

Glicemia in mg/dl	TDD di insulina <50 U/die o Peso <50 Kg	TDD di insulina 50-100 U/die o Peso 50-100 Kg	TDD di insulina >100 U/die o Peso >100 Kg
200-249	2	3	4
250-299	2	3	5
300-349	3	4	5
350-374	3	5	6
374-399	4	6	7
400-449	4	7	8
450-499	6	9	10
> 500	7	10	11

- Se il valore di glicemia è > 350 mg/dl valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione di insulina e.v.
- Controlla la glicemia dopo 2 ore per determinare la risposta, se è necessario somministra un'ulteriore dose di correzione. Se dopo una seconda dose la glicemia permane > 200 mg/dl passa alla colonna successiva da sinistra verso destra.
- Richiedi la consulenza diabetologica

Tabella 9 | Titolazione dell'insulina basale (lantus, abasaglar, toujeo, tresiba).

Valore della glicemia al mattino a digiuno	Azione
<70 mg/dl	Ridurre l'insulina del 20%
70-100	Ridurre l'insulina del 10%
101-200	Nessun cambiamento
201-300	Aumentare l'insulina del 10%
>300	Aumentare l'insulina del 20%

Tabella 10 | Insulina rapida ai pasti.

Nelle persone già precedentemente in trattamento insulinico basal bolus e in quelle non precedentemente insulino-trattate, ma le cui glicemie si mantengono >200 mg/dl durante la giornata, aggiungi insulina rapida prima dei pasti.

<p>Persone non in trattamento insulinico o in trattamento con sola insulina basale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inizia con 4 U.I. s.c. ai pasti per un peso corporeo fino a 70 Kg, e 5 U.I. per un peso superiore. Utilizza per la titolazione la tabella 8 di correzione in relazione alla glicemia preprandiale. Utilizza solo i dosaggi indicati nella Tabella 1 se il paziente salta il pasto • Se il valore permane più volte >200 mg/dl incrementa la dose o fai riferimento al team diabetologico • Considerando la farmacocinetica dei vari glucocorticoidi potrebbe essere sufficiente soltanto una dose di insulina ad azione rapida dopo 4-6 ore dalla somministrazione del glucocorticoide 	<p>Persone in trattamento con schema Basal-bolus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta del 20% le dosi abituali di insulina rapida, tenendo presente che potrebbe essere necessario un ulteriore incremento • Se il paziente non si alimenta il bolo di insulina rapida "preprandiale" potrebbe essere tralasciato, ma solo se il valore della glicemia è <200 mg/dl, altrimenti utilizza l'algoritmo della Tabella 8 in rapporto alla dose totale giornaliera (TTD)
---	---

Tabella 11 | Frequenza del monitoraggio e timing del monitoraggio.

<p>Persone senza diabete noto</p> <p>Controlla la glicemia almeno ogni 6 ore nel periodo di digiuno (prima dei pasti) e alle ore 22. Se dopo 48 ore tutti i valori della glicemia sono <180 mg/dl, riduci la frequenza ad una volta al giorno alle 17-18 prima del pasto serale; se però la glicemia >180 mg/dl ritorna al monitoraggio ogni 6 ore. Continua sino a quando il trattamento con glucocorticoide viene interrotto. Se uno dei valori della glicemia è >180 mg/dl, continua a monitorare la glicemia ogni 6 ore</p>	<p>Persone con diabete noto</p> <p>Durante la degenza, controlla la glicemia almeno ogni 6 ore (prima dei pasti e alle ore 22), o più frequentemente, se la glicemia è fuori dal range 100-180 mg/dl, per adeguare la terapia insulinica</p>
---	---

con la regola del 15; qualora il paziente non fosse cosciente o non riuscisse ad alimentarsi utilizzare glucosio e.v. o glucagone i.m./e.v. Inoltre all'interruzione della terapia steroidea si raccomanda di continuare a monitorare i valori delle glicemie ogni 6 ore e seguire le tabelle 9, 10 titolando verso il basso l'insulina somministrata al fine di evitare ipoglicemie severe.

Anche in questo caso vengono fornite indicazioni per la gestione della dimissione (Tabella 12) puntualizzando il percorso per i pazienti diabetici e non.

Un vademecum conclusivo riassume le raccomandazioni generali per la diagnosi e la gestione dell'iperglicemia nei vari setting assistenziali (Tabella 13).

Tabella 12 | Dimissione.

↓	↓
<p>Iperglicemia associata a infezione da sars-CoV2 e trattamento con steroidi</p> <p>La normoglicemia può essere ristabilita dopo la cessazione della terapia steroidea e senza la necessità di una terapia per il diabete. Tuttavia, sino ad 1/3 delle persone può sviluppare il diabete; sarà quindi necessario, in seguito, monitorare il paziente e determinare glicemia e emoglobina glicosilata ogni anno.</p>	<p>Persone con diabete noto o neodiagnosticato</p> <p>Tale categoria di pazienti necessiterà stretto supporto dopo la dimissione. Per tale motivo indirizzare al Servizio di Diabetologia di competenza.</p>

Tabella 13 | Vademecum per la gestione in ospedale dell'iperglicemia nel paziente diabetico con COVID-19.

<p>Le persone con diabete tipo 2, soprattutto se in terapia con SGLT2-I, o quelle con diabete di nuova diagnosi hanno un aumentato rischio di iperglicemia grave con chetoni o con presentazioni atipiche, e le cosiddette forme miste di DKA e HHS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlla la glicemia, anche capillare, in tutte le persone in fase di accettazione • Controlla i chetoni capillari o urinari in tutti i casi di glicemia > 200 mg/dL ed escludi DKA/HHS • Tieni presente che la DKA può presentarsi anche con una glicemia < 200 mg/dL se il paziente è in terapia con SGLT2-I o in gravidanza e/o con infezione grave per COVID-19 • Interrompi gli SGLT2 inibitori (canaglifozin, dapagliflozin, empaglifozin, ertuglifozin) • Interrompi metformina, sulfaniluree, pioglitazone e valuta la possibilità di proseguire DPPIV-I o GLP1-RA • Se in trattamento insulinico basale continua la dose abituale e titolala • Se diagnosticata, tratta la DKA/HHS secondo protocollo tenendo presente che il fabbisogno di liquidi può differire in pazienti con evidenza di "lung leak" e miocardite • Se persiste la chetosi, nonostante il trattamento in linea con i protocolli abituali, considera l'uso della glucosata al 10-20% <p style="text-align: center;">NELLE AREE DI RICOVERO NON CRITICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizza insulina sottocute basale ed eventualmente rapida secondo protocollo. Se il valore di glicemia è, almeno in due occasioni, superiore a 300- 350 mg/dL valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione insulina e.v. <p style="text-align: center;">NELLE AREE DI RICOVERO CRITICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizza insulina in infusione e.v. seguendo gli algoritmi per la titolazione a causa dell'alta variabilità del fabbisogno insulinico: • alto fabbisogno in caso di elevata resistenza insulinica in ICU • basso fabbisogno nei pazienti in posizione prona che si alimentano poco/nulla <p style="text-align: center;">CONTATTA PRECOCEMENTE IL TEAM SPECIALISTICO DIABETOLOGICO</p>

Punti chiave

- I pazienti con infezione da COVID-19 e diabete noto o misconosciuto hanno un aumentato rischio di iperglicemie gravi con chetosi, DKA, HHS
- L'infezione da SARS-CoV2 richiede un adeguamento della gestione standard del diabete
- Controllare la glicemia in tutte le persone in fase di accettazione, controllare i chetoni in tutti i casi di glicemia > 200 mg/dL ed escludere DKA e HHS
- Il trattamento ipoglicemizzante più sicuro ed efficace nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 è l'insulina, gli altri farmaci ipoglicemizzanti debbono essere sospesi o utilizzati con cautela.

Key points

- COVID-19 infection in people with or without previously recognised diabetes increases the risk of the emergency states of hyperglycaemia with ketones, DKA and HHS
- Being acutely unwell with suspected/confirmed COVID-19 requires adjustment to standard approaches to diabetes management
- Glucose measurement in all patients and ketone check if known diabetes or blood glucose level above 200 mg/dL
- The treatment of hyperglycemia in patients hospitalized for COVID-19 is insulin other hypoglycemic drugs must be discontinued or used with caution.

Bibliografia

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16-38, 2012.
2. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:382-386, 2020.
3. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L. et al. Covid 19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782-92, 2020.
4. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 109:531-38, 2020.
6. Sacks LJ, Pham CT, Fleming N, Neoh SL et al. Considerations for people with diabetes during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108296, 2020.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475-81, 2020.
8. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C et al. National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group New Guidance on Managing Inpatient Hyperglycaemia during the COVID-19 Pandemic. *Diabet Med* 37:1210-13, 2020.
9. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, Cottrell C, Nagi D et al. National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med* 2021 Jan;38:e14378. doi: 10.1111/dme.14378. Epub, 2020.
10. Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med* 35:1011-17, 2018.
11. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 52:86-90, 2018.
12. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J et al. Sars-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 3:149-65.2021.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11:875-79. 2005.
14. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* 35:266-71, 2020.
15. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA et al. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc* 2020 Jul 2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082. eCollection, 2020.
16. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. Covid-19 infection in Italian people with diabetes : lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract* 162:108137, 2020.
17. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A et al. Effect of Hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 104:1187-99, 2019.
18. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 22:1897-906, 2020.
19. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 43:867-69, 2020.
20. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 63:2102-2111, 2020.
21. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 5:293, 2020.
22. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 1-12. doi: 10.1007/s00125-021-05458-8. Online ahead of print, 2021.
23. Concise advice on Inpatient Diabetes (COVID:Diabetes): FRONT DOOR GUIDANCE [www.diabetes.org.uk > resources-s3 > public](http://www.diabetes.org.uk/resources-s3/public), 2021.
24. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With COVID-19 Infection in Patients With Type 2 Diabetes Taking SGLT2 Inhibitors. *AACE Clin Case Rep* 7:10-13, 2021.
25. Forte E, Teti C, Gigante A, Acquati S et al. Il trattamento della chetoacidosi (DKA) e dell'iperglicemia con iperosmolarità (HHS) nel setting dell'emergenza: proposta di un protocollo operativo. *JAMD* 24:54-63, 2021
26. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Individualizing Inpatient Diabetes Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 14:705-707, 2020.
27. Berlie HD, Kale-Pradhan PB, Orzechowski T, Jaber LA. Mechanisms and Potential Roles of Glucose-Lowering Agents in COVID-19: A Review. *Ann Pharmacother.* 2021 Mar 4:1060028021999473. doi: 10.1177/1060028021999473. Online ahead of print.
28. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:546-50, 2020.
29. Aljehani FA, Funke K, Hermayer KL. Inpatient Diabetes and Hyperglycemia Management Protocol in the COVID-19 Era. *Am J Med Sci* 360:423-26, 2020.
30. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, Martinez F et al. Effects of Dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in Patients with respiratory failure because of COVID-19—Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metab* 23: 886-96, 2021.

REVIEW ARTICLE

Risposta farmacologica ai farmaci basata su sesso e genere

E. Brun¹, P. Li Volsi¹

¹Gruppo Medicina di genere AMD.

Corresponding author: elisabetta.brun@gmail.com

Questa review considera l'influenza del sesso biologico sulla farmacocinetica e farmacodinamica e fornisce esempi con farmaci comuni che agiscono su organi specifici.

Valuta inoltre come il genere del medico e del paziente possa influenzare la risposta terapeutica ai farmaci.

Pe molti anni le donne sono state escluse dagli studi clinici per preservarne la salute riproduttiva, tuttavia si è osservato che la maggior parte degli effetti avversi e della tossicità dei farmaci avveniva nel sesso femminile; pertanto dal 2014 si raccomanda di inserire entrambi i sessi nei disegni di ricerca.

Basi genetiche ed ormonali

Il cromosoma Y possiede geni che non sono presenti in XX. L'inattivazione random di alcuni geni del cromosoma X nelle cellule femminili previene differenze di dosaggio genetico, tuttavia alcuni geni X-linked sfuggono all'inattivazione (12-20%) e sono espressi ad un dosaggio più elevato nelle femmine.

Nei maschi il cromosoma X porta dei markers epigenetici che influenzano il livello di espressione di alcuni geni, mentre le femmine ereditano il cromosoma X da entrambi i genitori, pertanto vengono espressi geni diversi rispetto ai maschi. Tali differenze legate al sesso persistono durante tutta la vita e contribuiscono alla diversa risposta ai farmaci.

La produzione di testosterone testicolare a partire dal secondo trimestre di gravidanza è di importanza critica per la differenziazione dei genitali maschili e per la mascolinizzazione della struttura e funzione cerebrale. In modelli animali, il testosterone provoca modificazioni di istoni tali da promuovere la composizione corporea di cellule del tessuto adiposo, fegato e rene nell'adulto.

A partire dalla pubertà il testosterone nel maschio, il 17 beta estradiolo ed il progesterone nella femmina, sono i più forti determinanti della diversa risposta tissutale ai vari farmaci; inoltre nella donna i livelli ormonali subiscono dei bruschi cambiamenti durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa, mentre nell'uomo vi è un lieve calo del testosterone nel corso degli anni.

L'insieme dei fattori genetici ed ormonali che alterano la risposta cellulare ai farmaci prende il nome di "sessoma".



Copyright © 2021 Brun. 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.

Farmacocinetica

La via di somministrazione orale è la più comune: in generale i farmaci vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e quindi giungono al fegato (primo passaggio) tramite la circolazione portale.

La secrezione gastrica è maggiore negli uomini rispetto alle donne, in cui il pH maggiore limita l'assorbimento di alcuni farmaci acidi (es aspirina); inoltre il più lento tempo di svuotamento gastrointestinale nelle donne, suggerisce di attendere maggior tempo a digiuno prima di assumere farmaci che necessitano di essere assunti a stomaco vuoto. Infine la fase di primo passaggio epatico è limitata nell'uomo dal testosterone, rendendo alcuni farmaci (es propranololo, spironolattone e lidocaina) meno biodisponibili rispetto alle donne, in cui gli estrogeni non ne modificano il metabolismo: ne deriva che le donne i beta bloccanti e lo spironolattone sono più efficaci e necessitano di dosaggio minore.

La somministrazione intramuscolare sembra essere minore nelle donne, per la minore vascolarizzazione capillare delle fibre II muscolari.

La somministrazione transdermica (es nitroglicerina, clonidina, steroidi) è influenzata dal sesso in quanto dipende dalla quantità di tessuto adiposo, idratazione, pH e spessore della cute.

Vi sono pochi dati sull'assorbimento polmonare, sebbene vi siano differenze nella struttura delle vie polmonari che suggeriscono un diverso assorbimento dei farmaci inalatori.

Rispetto agli uomini le donne pesano meno ed hanno un minor volume di acqua corporea, sia nel distretto intra che extracellulare, un numero minore di globuli rossi, minori proteine plasmatiche, minore gittata cardiaca e minor flusso periferico, tutti fattori che riducono il volume di distribuzione (Vd) di alcuni farmaci, quali l'isosorbide dinitrato.

I farmaci estroprogestinici (pillola anticoncezionale, terapia ormonale sostitutiva) diminuiscono i livelli dell'alpha 1-glicoproteina, che è la principale trasportatrice di farmaci basici, quali la lidocaina.

Viceversa l'albumina non varia tra i due sessi, pertanto non vi è differenza tra i farmaci che si legano all'albumina.

La composizione corporea è diversa tra i due sessi: le donne hanno più massa grassa, gli uomini più massa magra. Pertanto se viene somministrata la stessa dose di un farmaco idrosolubile, il Vd sarà maggiore negli uomini per la maggior massa magra e maggior volume di liquidi.

Viceversa il Vd dei farmaci liposolubili, quali amiodarone, lidocaina, procainamide e digossina sarà

maggiore nelle donne, anche con maggiori effetti avversi (ADR), specialmente nelle terapie a lungo termine.

Il fegato è il principale sito dove avviene il metabolismo dei farmaci, e dipende dalla gittata cardiaca e dal flusso epatico, entrambi ridotti nelle donne; dipende inoltre da enzimi e trasportatori della fase 1 e della fase 2 del metabolismo epatico, che sono influenzati da fattori generici, dal sesso, dall'età, da ormoni sessuali, così come da fattori esogeni, quali dieta, inquinamento ed uso di integratori di origine vegetale, di cui fanno maggior uso le donne.

L'eliminazione renale dipende dalla secrezione tubulare, dal riassorbimento e dalla filtrazione glomerulare, che sono minori nelle donne per farmaci quali gapapentin, pregabalin, aminoglicosidi, cefalosporine, fluorchinoloni, vancomicina; anche il methotrexate e la digossina hanno una clearance ridotta rispettivamente del 17% e del 13% nelle donne; in particolare l'anticoagulante lepirudina mostra una emivita più lunga (oltre 48 ore) nelle donne rispetto agli uomini (2 ore).

Negli studi sui reni umani ben 23 geni mostrano differenze di mRNA per proteine trasportatrici di farmaci, 21 di esse sono più espresse negli uomini, mentre solo 2 nelle donne.

Gli uomini hanno diversa digestione, assorbimento, distribuzione ed eliminazione, un transito GI ridotto, un intestino più pesante, una maggiore secrezione biliare ed una minore fermentazione rispetto alle donne: ciò influenza il microbiota intestinale, che a sua volta può modulare la farmacocinetica e l'assorbimento, specie dei farmaci per via orale.

Nelle donne giocano un ruolo determinante i livelli di estroprogestinici durante il ciclo mestruale, la gravidanza, l'allattamento, la menopausa. In particolare durante la gravidanza vi è un aumento della filtrazione glomerulare del 50%, così come aumentano gli enzimi epatici, risultante in un più rapida clearance e metabolismo di molti farmaci (es eparina)

Infine, non meno importante, lo stress, a cui sono più esposte le donne, può modificare il transito intestinale, il flusso ematico, la capacità legante dell'albumina e la secrezione renale.

Principali farmaci correlati al sesso

Digossina: a parità di dosaggio raggiunge livelli ematici più elevati nelle donne, in quanto viene accumulata nel tessuto adiposo, pertanto è opportu-

no mantenere la digossinemia <0,8 ng/ml, se i valori sono maggiori aumenta la mortalità.

Beta bloccanti: in quanto metabolizzati dai citocromi epatici, sistema meno efficiente nelle donne, sono necessari dosaggi minori: 50 mg di metoprololo nelle donne corrispondono a 100 mg negli uomini.

Ace inibitori: sul sistema renina angiotensina gli estrogeni hanno un effetto inibitorio, il testosterone stimolatorio, che spiega la minore efficacia ed il maggiore numero di effetti avversi (es. tosse, bradicardia) nelle donne in terapia rispettivamente con ace inibitori e beta bloccanti.

Sacubitril-valsartan: più efficace nelle donne, il motivo è ancora in fase di studio.

La cascata dell'acido arachidonico: è ridotta dagli estrogeni, in particolare l'aspirina è meno efficace nelle donne.

Antialdosteronici: maggior effetto e minore mortalità nelle donne.

Amiodarone: effetto maggiore con maggiori casi di QT prolungato e torsione di punta nelle donne.

Diuretici: più prescritti ma maggior numero di disionie nelle donne.

Amlodipina: maggiore effetto anti ipertensivo e maggior edema nelle donne.

Opioidi: sono 2 volte più efficaci nelle donne rispetto agli uomini.

Orlistat: maggior calo di peso negli uomini, migliore controllo metabolico nelle donne, diminuzione degli androgeni e maggior numero di cicli ovulatori nelle PCOS; maggior numero di eventi avversi nelle donne.

Locasterina, Naltrexone/bupropione, Fentermina/topiramato: maggiore efficacia nelle donne.

GLP1R: maggiore efficacia nelle donne, modulata dagli estroprogestinici, effetto del sesso indipendente dal peso corporeo, per un 30% di maggiore esposizione al farmaco, maggiori effetti collaterali.

Metformina: minor rischio di cancro mammario e colon retto nelle donne, negli uomini di cancro epatocellulare; minor rischio di diabete in donne con pregresso diabete gestazionale.

Glitazonici: nelle donne minor rischio di cancro, in post-menopausa maggior rischio di fratture.

DPP4 inibitori: più spesso prescritti nei maschi anziani con comorbidità.

SGLT2: più micosi genitali e IVU nelle donne, più elevato rischio di chetoacidosi nelle donne (RR=1,21), maggior rischio di sindrome di Fournier nel maschio (RR=2,4). Canaglifozin: maggior rischio di fratture nelle donne. Empaglifozin: maggior protezione cardiovascolare nei maschi.

Insulina: le donne sono a maggior rischio di ipoglicemie notturne, per dosaggi maggiori di insulina, aggiustati per il peso corporeo, nonostante raggiungano gli obiettivi glicemici meno spesso rispetto agli uomini.

Statine: rischio raddoppiato di miopatie nelle donne, aumento del rischio di incidenza di diabete di nuovo riscontro fino al 49 % nelle donne vs il 14% negli uomini.

Vaccini: maggiore risposta immunitaria nelle donne, ma riportati maggiori effetti collaterali.

Farmaci antineoplastici nelle donne maggiore risposta ai farmaci anti neoplastici con maggiori curve di sopravvivenza, maggiori effetti collaterali.

Ruolo del genere del medico sulla risposta alla terapia

Tutti gli studi europei e nordamericani, condotti su grossi archivi informatici, concordano che essere curati da un medico donna garantisce una migliore qualità della cura, per maggiore correzione dei fattori di rischio ed aderenza alle linee guida e migliore compliance dei pazienti alle terapie; nelle analisi multivariate, anche dopo aver corretto per numerosi fattori confondenti, il vantaggio del medico donna rimaneva statisticamente significativo.

Conclusioni

Il genere femminile è più a rischio di effetti avversi, ma gli studi clinici attuali non valutano la differenza di genere sulla sicurezza e tossicità dei farmaci.

Ci auspichiamo che sesso e genere vengano inseriti nei progetti di ricerca, dal disegno dello studio, ai trials clinici, all'interpretazione dei risultati.

Tale approccio potrà aiutare a sviluppare linee guida personalizzate, secondo i criteri della medicina di precisione, e promuovere equità di genere nella prescrizione di farmaci.

Bibliografia

1. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, Carrero J-J, Dakal S, Franconi F, et al. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev* 73:730–62, 2021.
2. Franconi F, Rosano G, Campesi I. Need for gender-specific pre-analytical testing: the dark side of the moon in laboratory testing. *Int J Cardiol* 179:514–35, 2015.

3. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One* 10:e0124599, 2015.
4. Kokras N, Sotiropoulos I, Besinis D, Tzouveka EL, Almeida OFX, Sousa N, et al. Neuroplasticity-related correlates of environmental enrichment combined with physical activity differ between the sexes. *Eur Neuropsychopharmacol* 29:1–15, 2019.
5. Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Arnal J-F, Brunelleschi S, et al. Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc Res* 113:711–24, 2017.
6. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 37:477–95, 2014.
7. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn KP, Böhm M, Krone W. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. *J Intern Med* 264:340–50, 2008.
8. Brink-Muinen A van den, van Dulmen S, Messerli-Rohrbach V, Bensing J. Do gender-dyads have different communication patterns? A comparative study in Western-European general practices. *Patient Educ Couns* 48:253–64, 2002.

REVIEW ARTICLE

Differenze di genere nella valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e nello screening delle complicanze croniche nei soggetti con diabete: una revisione sistematica della letteratura

A. Giandalia¹, G.T. Russo¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina..

Corresponding author: agiandalia@yahoo.it

Introduzione e metodi

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morte dei soggetti affetti da diabete mellito. Sebbene il tasso di incidenza degli eventi CV maggiori sia più elevato negli uomini, rispetto alle donne, una mole ormai corposa di evidenze suggerisce che il diabete conferisca alle donne un rischio relativo maggiore di complicanze CV: ad esempio, nelle donne con diabete, è stato descritto un rischio relativo di cardiopatia ischemica maggiore del 50% rispetto agli uomini, così come un rischio relativo di *stroke* più elevato del 27% e di demenza vascolare del 19%. I complessi meccanismi che stanno alla base di queste differenze sono stati chiariti solo in parte e potrebbero includere disparità in termini di assistenza sanitaria.

Le Linee Guida sulla gestione del diabete forniscono raccomandazioni simili nei due generi, circa lo screening delle complicanze croniche e la ricerca dei fattori di rischio cardiovascolare. Eppure, conoscere e comprendere le differenze tra uomini e donne in questo campo, potrebbe servire in futuro ad assicurare un approccio personalizzato, contribuendo ad abbattere le disparità.

La revisione sistematica di de Jong M et al. pubblicata sulla rivista *Frontiers in Endocrinology* nel mese di marzo 2021¹ ha indagato l'eventuale esistenza di differenze di genere nella valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e nello screening delle complicanze croniche, in individui adulti affetti da diabete mellito.

In particolare, gli Autori hanno identificato tutti gli studi osservazionali che abbiano considerato separatamente negli uomini e nelle donne, la valutazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare (abitudine al fumo, HbA1c, profilo lipidico, BMI, pressione arteriosa) e delle compli-



Copyright © 2021 Giandalia. 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.

¹de Jong M, Peters SAE, de Ritter R, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, Stehouwer CDA, Bots ML, Vos RC. Sex Disparities in Cardiovascular Risk Factor Assessment and Screening for Diabetes-Related Complications in Individuals With Diabetes: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 30;12:617902. doi: 10.3389/fendo.2021.617902. PMID: 33859615; PMCID: PMC8043152.

canze croniche del diabete (retinopatia, nefropatia, ulcere/deformità del piede, neuropatia). Non è stata programmata una metanalisi dei risultati, a causa della prevedibile eterogeneità degli studi disponibili.

Risultati

Sono stati analizzati i dati provenienti da 81 studi clinici, condotti per lo più in Europa (37%) e Nord America (47%), piuttosto eterogenei per numero di pazienti arruolati (da 200 a 3.135.019) e fonte dei dati (cartelle cliniche, registri amministrativi, *survey*). La metà degli studi includeva più di 10.000 soggetti. Poiché un solo studio riportava dati relativi a soggetti con diabete di tipo 1, sono stati analizzati solo i dati relativi al diabete di tipo 2.

La frequenza dello screening delle complicanze croniche variava molto tra gli studi inclusi nella revisione.

Risultati eterogenei sono emersi, inoltre, riguardo alla presenza, l'entità e la direzione di differenze di genere nella ricerca dei fattori di rischio cardiovascolare e nello screening delle complicanze croniche.

I livelli di HbA1c sono stati valutati nel 74% delle donne e nel 73% degli uomini con diabete di tipo 2, su un totale di 6,6 milioni di individui (36 studi); nel 70% degli studi clinici non sono emerse differenze significative tra i due generi, nel 19% degli studi, la valutazione dei livelli di HbA1c è stata più frequente nelle donne, rispetto agli uomini, mentre nell'11% degli studi è avvenuto l'opposto.

La valutazione della pressione arteriosa, disponibile in 9 studi clinici, per un totale di 3,7 milioni di soggetti, è avvenuta in modo piuttosto eterogeneo, interessando il 48-98% dei soggetti. In cinque degli studi clinici analizzati non sono emerse differenze significative tra i due generi, in tre studi le donne hanno ricevuto più frequentemente una valutazione della pressione arteriosa, rispetto agli uomini, in uno studio è avvenuto il contrario.

Due studi hanno considerato la valutazione del BMI separatamente nei due generi: nel primo, il BMI è stato valutato meno frequentemente nelle donne, rispetto agli uomini, nell'altro non sono emerse differenze significative tra i due generi.

La valutazione del profilo lipidico separatamente in uomini e donne era disponibile in 27 studi, per un totale di 5,4 milioni di soggetti con diabete di tipo 2; i dati riguardavano varie frazioni lipidiche, tra le quali trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL. Per quanto riguarda quest'ultimo, in metà degli studi

clinici non sono emerse differenze significative tra i due generi, quattro studi hanno suggerito una maggiore frequenza dello screening negli uomini, rispetto alle donne e tre studi hanno suggerito l'opposto. I dati relativi all'abitudine al fumo erano disponibili in due studi: entrambi hanno mostrato una percentuale elevata di screening (95% dei soggetti), con una frequenza significativamente maggiore nelle donne, rispetto agli uomini.

Lo screening della nefropatia diabetica (dati provenienti da 20 studi, per un totale di 3,9 milioni di soggetti), basato in modo eterogeneo su albuminuria, livelli serici di creatinina, eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) o rapporto albumina/creatinina, è stato effettuato, nella maggior parte degli studi, in meno del 70% dei soggetti. Gli studi hanno riportato risultati eterogenei circa la differenza tra uomini e donne, ma nel complesso non è emerso un pattern in favore di uno dei due generi.

Anche la frequenza dello screening della retinopatia diabetica (dati provenienti da 50 studi, che hanno analizzato in totale 3,4 milioni di soggetti) è stata molto eterogenea tra gli studi, variando dal 13% al 90%, con circa la metà degli studi nei quali era inferiore al 50%. In 22 studi le donne avevano una maggiore probabilità, rispetto agli uomini, di ricevere uno screening della retinopatia diabetica.

La frequenza dell'esame del piede (dati provenienti da 13 studi clinici, per un totale di 3,9 milioni di soggetti) variava dal 13% al 99% tra gli studi; in sei studi le donne avevano una minore probabilità, rispetto agli uomini, di ricevere un esame del piede.

Infine 15 studi hanno analizzato lo screening combinato di più fattori di rischio e/o complicanze croniche, con risultati molto eterogenei riguardo alle differenze tra i due generi.

Conclusioni ed implicazioni cliniche

Dall'analisi dei dati presenti in letteratura, è emersa una grande eterogeneità riguardo all'entità e alla direzione di differenze di genere nell'attività di screening delle complicanze croniche e dei fattori di rischio cardiovascolare, tra i soggetti con diabete di tipo 2.

Le donne sembrano ricevere più frequentemente, rispetto agli uomini, lo screening per la retinopatia diabetica e per il fumo, ma vengono sottoposte meno frequentemente degli uomini all'esame del piede.

Tuttavia, nel complesso, non è emerso un significativo *pattern* in favore di uomini o donne, nella fre-

quenza dello screening. Le documentate differenze legate al genere nel rischio cardiovascolare associato al diabete di tipo 2 non sembrano, quindi, riconducibili ad un diverso approccio dei sanitari nelle attività di screening nei due sessi. Altri fattori potrebbero avere un ruolo più importante, tra cui l'aderenza e il trattamento, perché non è scontato che uno screening dei fattori di rischio cardiovascolare ugualmente frequente, sia poi seguito da un trattamento simile nei due generi, né che la prescrizione sia seguita da una simile aderenza al trattamento.

La frequenza dello screening è apparsa nel complesso insufficiente e va migliorata in entrambi i generi. Questo è il dato che più di ogni altro colpisce leggendo i risultati della *review*, perché mostra in modo inequivocabile l'esistenza di un notevole divario fra evidenze scientifiche, linee guida e loro applicazione nella pratica clinica: appaiono indispensabili una maggiore consapevolezza e una maggiore impegno da parte dei clinici, nella prevenzione e nello screening delle complicanze croniche responsabili della disabilità e dell'eccesso di mortalità dei soggetti con diabete.

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). 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 (com-

preso 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 HJ, 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. 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.

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.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

	Sì	No
1ª Pagina		
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2ª Pagina		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Testo del lavoro		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi:		
Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bibliografia		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>