

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

Fabio Baccetti
Andrea Da Porto
Paolo Di Bartolo
Maurizio Di Mauro
Marco Gallo
Basilio Pintaudi
Giuseppina Russo

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
c.ferrero@aemmedi.it
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

Graziano Di Cianni

Vice-Presidente

Riccardo Candido

Consiglieri

Stefano De Riu
Maurizio Di Mauro
Marco Gallo
Annalisa Giancaterini
Giacomo Guaita
Elisa Manicardi
Lelio Morviducci
Paola Ponzani
Elisabetta Torlone

Segretario

Maria Calabrese

Tesoriere

Fabio Baccetti

Presidenti regionali

Abruzzo D. Antenucci

Calabria E.F. Alessi

Campania S. Masi

Emilia Romagna M. Monesi

Friuli-Venezia Giulia B. Brunato

Lazio E. Forte

Liguria M.R. Falivene

Lombardia I. Mangone

Marche N. Busciantella Ricci

Molise A. Aiello

Piemonte-Valle d'Aosta A. Clerico

Puglia-Basilicata R. Serra

Delegato Basilicata P.S. Bellitti

Sardegna A. Lai

Sicilia D. Greco

Toscana G. Gregori

Umbria C. Di Loreto

Veneto-Trentino Alto Adige V. Frison

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di febbraio 2023**

- 208** **EDITORIALE**
Prepararsi al futuro – Preparing for the future
L. Monge
- 210** **ARTICOLI ORIGINALI**
Severità della infezione da Sars-CoV-2 nelle persone con diabete tipo 2 negli Annali AMD 2021 – Severity of Sars-CoV2 infection in people with Type 2 Diabetes in the AMD Annals 2021
I. Crisci, E. Cimino, E. Lapice, A. Da Porto, A. De Micheli, G. Lucisano, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, G. Russo, P. Di Bartolo, G. Di Cianni, V. Manicardi
- 219** **Intelligenza artificiale: la posizione e le strategie di AMD – Artificial Intelligence: AMD position and strategies**
N. Musacchio, F. Baccetti, C.B. Giorda, G. Guaita, L. Morviducci, B. Nreu, A. Ozzello, P. Ponzani, A. Rossi, R. Zilich
- 227** **L'uso della tecnologia Flash Glucose Monitoring nel paziente con DMT2 in terapia insulinica basal-bolus migliora il controllo metabolico e genera risparmi: fake o realtà? – Use of Flash Glucose Monitoring technology in type 2 diabetic patients in basal-bolus insulin therapy improves metabolic control and generates saving health costs: fake or reality**
I. Crisci, F. Baccetti, M. Mori, G. Gregori
- 233** **PUNTO DI VISTA**
Flash Glucose Monitoring: al di là del dato – Flash Glucose Monitoring: beyond the data
L. Monge
- 235** **REVIEWS**
Finerenone: un nuovo approccio al trattamento della malattia renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2 – Finerenone: a new approach to the treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes
M.M. D'Errico, A. Mirijello, S. De Cosmo, P. Piscitelli
- 244** **Medicina di Precisione nel diabete: stato dell'arte alla luce delle recenti Consensus – Precision Medicine in Diabetes: state of the art based on recent Consensus**
L. Briatore, D. Crazzolaro, A.M. Scarpitta, W. Baronti, F. Spanu
- 253** **SURVEY**
Questionario conoscitivo su violenza e assistenza in diabetologia. Le esperienze della comunità diabetologica AMD e differenze di genere – Cognitive questionnaire on violence and assistance in diabetology. The experiences of diabetes community AMD and gender differences
M. Cristofaro, A. Bogazzi, E. Brun, A. Giandalia, A. Giancaterini, C. Giuliani, P. Li Volsi, P. Ruggeri, A. Napoli

- 259** **ATTIVITÀ DEI GRUPPI**
Gruppo Medicina di Genere – Gender Medicine workgroup
Long COVID syndrome: una questione di genere

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

EDITORIAL/EDITORIALE

Prepararsi al futuro

Preparing for the future

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

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

Prepararsi al futuro è un titolo affettuosamente dedicato a Piero Angela, una figura che ho apprezzato profondamente per la curiosità, l'equilibrio, l'acuta intelligenza e l'indispensabile capacità di divulgare la scienza... e che ho anche avuto il piacere di ascoltare mentre suonava al piano il suo amato jazz.

L'intelligenza artificiale, che chiameremo IA, è una disciplina che studia se e in che modo si possano realizzare sistemi informatici intelligenti in grado di interpretare e simulare il funzionamento del cervello umano. Gli algoritmi costruiti per tale scopo hanno permesso a un meccanismo elettronico come il computer, dove sono accumulate nelle memorie serie di dati complessi, di confrontarli, integrarli, elaborarli e trasformarli. Ma quando si parla di *machine learning* c'è qualcosa in più, perché in questo caso il computer impara dalle sue esperienze e i suoi circuiti si arricchiscono spontaneamente. La macchina, quindi, è in grado di imparare a svolgere determinati compiti migliorando, tramite l'esperienza, le proprie capacità, le proprie risposte e funzioni. Si configura in tal modo una vera e propria forma di apprendimento.

AMD, attraverso il suo gruppo di studio guidato da Nicoletta Musacchio, ci propone da anni informazioni e riflessioni sull'IA e in questo ultimo lavoro ci introduce nelle scelte societarie di utilizzo dell'IA. Un utilizzo già avviato con l'analisi dei dati degli Annali – con lavori pubblicati e in press – attraverso un metodo di *machine learning* che offre le sue soluzioni in "chiaro", ovvero trasparenti e spiegabili. Un affascinante percorso verso un'Intelligenza Aumentata che, come descrivono gli Autori, non va «a sostituire l'intenzione dell'uomo, che rimane sempre al centro, ma è orientata a migliorare i processi decisionali e facilitare il professionista nel proprio lavoro [...] non in sostituzione, ma in supporto dell'uomo», il tutto finalizzato alla realizzazione della cura di ogni singolo paziente. A proposito della personalizzazione della cura un secondo articolo del gruppo di studio sulla Medicina di precisione a primo nome Lucia Briatore dialoga strettamente con l'articolo sull'IA. Si tratta di una rassegna che va a puntualizzare le prospettive attuali della medicina di precisione in ambito diabetologico e una traccia di progettualità per la nostra Società che anche in questo caso parte dagli Annali AMD e prospetta l'applicazione dell'IA nell'analisi e nell'interpretazione dei dati.

A questo punto qualcuno potrebbe chiedersi perché tanta enfasi su argomenti come l'IA o la medicina di precisione, che seppur centrali



Citation Monge L. Prepararsi al futuro. JAMD 25:208–209, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published February, 2023

Copyright © 2022 L. 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.

nel dibattito scientifico medico, paiono ancora lontani dal nostro quotidiano; è come dimenticare, in attesa delle “magnifiche sorti e progressive” della medicina moderna, che la diabetologia continui ad annaspere nelle difficoltà legate alla carenza del personale o di strutture.

Una risposta che mi pare convincente è quella di Luciano Floridi, filosofo che afferma che solo la conoscenza delle «informazioni rilevanti ci permette di diventare cittadini di una società avanzata e di prendere decisioni informate». Se le conoscenze impariate a scuola, all’università invecchiano e divengono meno adeguate o meno rilevanti, il linguaggio resta sostanzialmente lo stesso. Essere padroni di un linguaggio come quello delle tecnologie in Medicina ci permette di acquisire nuove informazioni e magari anche di saperle gestire. Affrontare, riflettere, discutere su queste tematiche ci permette di aumentare la nostra proprietà di linguaggio, per renderci a pieno titolo cittadini/medici del prossimo futuro.

Nel numero non poteva mancare un contributo dagli Annali AMD, l’articolo analizza i dati sulla pandemia COVID-19 nei nostri pazienti. Quello che emerge è in linea con la letteratura internazionale e conferma «che non tutti i pazienti diabetici sono uguali di fronte alla infezione da Sars-CoV2, ma ci sono fattori di rischio anagrafici (età, sesso), e clinici (HbA1c, albuminuria), che caratterizzano le forme gravi di infezione da Sars-CoV2 nel DMT2».

Interessante la segnalazione da parte del gruppo Medicina di Genere dei dati di letteratura sulla Long COVID syndrome e sulla maggiore frequenza nelle donne che probabilmente sottende a risposte fisiopatologiche differenti nei due sessi.

Tra gli articoli originali Isabella Crisci ci presenta un punto sulla tecnologia flash del monitoraggio glicemico con un focus sul valore clinico e sulla sostenibilità economica nel DMT2 insulino-trattato, arricchito da dati italiani. Segue una mia riflessione su quelle che ritengo essere le ricadute positive di questa tec-

nologia nel percorso di empowerment del paziente e nel rapporto team/paziente.

Alla voce nuovi farmaci abbiamo una review sul finerenone a primo nome Maria Maddalena D’Errico. Si tratta di una nuova molecola, precisamente del primo antagonista selettivo non steroideo del recettore mineralcorticoide che ha dimostrato nei trial clinici una protezione renale e cardiovascolare nei pazienti con DMT2 e insufficienza renale cronica. Un nuovo strumento che dovremo presto imparare a utilizzare; a questo proposito vi consiglio la lettura della Consensus ADA/KDIGO sulla gestione del diabete nella malattia renale cronica che abbiamo presentato a dicembre per la FAD di Diabetes Care ed italiana.

Purtroppo di grande attualità, leggendo le recenti cronache, è la presentazione a primo nome Mariarosa Cristofaro di una survey che analizza il fenomeno della violenza nei luoghi di lavoro agli operatori sanitari in campo diabetologico. Con una certa sorpresa leggo che circa la metà degli intervistati a prescindere dal genere, ha dichiarato di essere stato oggetto di una qualche forma di violenza durante l’attività professionale e, meno sorprendentemente, che ancora una volta le donne sembrano essere più esposte al rischio di violenza sia verbale che fisica. Al di là della mancanza di programmi di prevenzione della violenza in ambito sanitario, nella nostra società si palesa da un lato un minore rispetto dell’istituzione, un po’ come è successo nella scuola, e dall’altro l’assuefazione a un approccio violento purtroppo ormai ampiamente sdoganato da alcuni personaggi pubblici nella maggior parte delle “arene” televisive. Mi pare inoltre di leggere in questo report una crisi del modello di relazione con il paziente basato sull’ascolto, sull’empatia e della disponibilità, forse per l’impossibilità di applicarlo in contesti sempre più difficili e complessi come quelli in cui viviamo.

Buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

Severità della infezione da Sars-CoV-2 nelle persone con diabete tipo 2 negli Annali AMD 2021

Severity of Sars-CoV2 infection in people with Type 2 Diabetes in the AMD Annals 2021

Isabella Crisci¹, Elena Cimino², Emanuela Lapice³, Da Porto Andrea⁴, Alberto De Micheli⁵, Giuseppe Lucisano^{6, 7}, Antonio Nicolucci⁶, Alberto Rocca⁷, Maria Chiara Rossi⁶, Giuseppina Russo⁸, Paolo Di Bartolo⁹, Graziano Di Cianni¹⁰, Valeria Manicardi¹¹ a nome degli autori degli Annali AMD 2021*

¹ UOS Diabetologia e Mal Metaboliche, USL Toscana NordOvest, Massa Carrara. ² UOC Medicina Generale ad Indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia. ³ Asl Na3Sud e Asl Salerno, Napoli. ⁴ Clinica Medica, Università di Udine. ⁵ ACISMOM, Genova. ⁶ Coresearch – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. ⁷ Coordinatore Operativo Gruppo Annali; Diabetologia Bassini Cinisello Balsamo – ASST Nord Milano. ⁸ Coordinatore Nazionale Gruppo Annali, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina. ⁹ Presidente Fondazione AMD, Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, AUSL Romagna, Ravenna. ¹⁰ Presidente AMD, UOC Diabetologia e M.M ASL Toscana Nordovest P.O Livorno. ¹¹ Consigliere nazionale Fondazione AMD, Reggio Emilia.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com

Citation Crisci I, Cimino E, Lapice E, Da Porto A, De Micheli A, Lucisano G, Nicolucci A, Rocca A, Rossi MC, Russo G, Di Bartolo P, Di Cianni G, Manicardi V. Severità della infezione da Sars-CoV2 nelle persone con diabete Tipo 2 negli Annali AMD 2021. JAMD 25:210–218, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2022

Accepted November, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 V. Manicardi. 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 Authors declare no competing interests.

Abstract

In the Covid 19 pandemic, diabetes mellitus (DM) has been identified as one of the comorbidities associated with the most severe forms of the infection, with an increase in hospitalization and mortality. The aim of the study was to evaluate which clinical variables were associated with severe forms of Covid-19 (with or without pneumonia), in people with type 2 DM (DM 2), regularly attending Italian diabetes services, participating to the data collection of Annals 2021.

MATERIALS DM2 patients assisted during 2020 by the diabetes services participating to the AMD Annals Initiative were evaluated. The presence of Covid-19 was recorded using the appropriate ICD-9 codes relating to forms with and without pneumonia. Anthropometric parameters, blood tests and therapy were also specifically assessed.

RESULTS The presence of Covid-19 was reported in 2,331 cases (0.6%): 1,299 patients were affected by Covid-19 without pneumonia (55.7%), while 1,032 patients were affected by infection associated with pneumonia (44, 3%). The risk of infection with pneumonia increased with increasing age and the risk of severe forms was almost 50% higher in males (OR=1.48; 95% CI 1.23-1.79), while it was about 50% lower in people with diabetes duration greater than 10 years than in those with diabetes duration of 5 years or less.

* L'elenco completo è disponibile nella versione online.

The risk of acquiring an infection with pneumonia was strongly associated with kidney function, particularly with albuminuria.

CONCLUSIONS Despite some limitations related to the under recording of the event in the electronic chart, our data confirm that DM2 patients with more severe COVID-19 infections were on average older, male, with higher mean HbA1c levels and with a higher prevalence albuminuria, but they did not differ for BMI, lipid profile, blood pressure, and estimated glomerular filtration rate from those who experienced milder forms.

KEYWORDS Covid 19; T2 diabetes mellitus; AMD annals.

Riassunto

Nella pandemia Covid 19, il diabete mellito è stato identificato come una delle comorbidità associate alle forme più severe dell'infezione, ad aumento di ospedalizzazione e di mortalità. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare quali variabili cliniche si possano associare a forme severe di Covid-19 (con polmonite o senza polmonite), nelle persone con DM2 seguite nei servizi di diabetologia italiani e che hanno partecipato alla raccolta dati degli Annali 2021.

MATERIALI Sono stati valutati i pazienti con DM2 assistiti nel 2020 dai centri partecipanti agli Annali. La presenza di Covid-19 è stata registrata utilizzando gli appositi codici ICD-9 relativi alle forme con e senza polmonite. Sono stati valutati i parametri antropometrici, esami ematochimici e la terapia.

RISULTATI La presenza di Covid-19 è stata segnalata in 2.331 casi (0,6%): 1.299 pazienti sono risultati affetti da una forma senza polmonite (55,7%), mentre 1.032 pazienti sono stati colpiti da infezione associata a polmonite (44,3%). Il rischio di infezione con polmonite cresceva all'aumentare dell'età e il rischio di forme severe era di quasi il 50% più elevato nei maschi (OR=1,48; IC95% 1,23-1,79), mentre era di circa il 50% più basso nei soggetti con durata del diabete superiore a 10 anni rispetto a quelli con durata di 5 anni o meno. Il rischio di contrarre una infezione con polmonite è risultato fortemente associato con la funzionalità renale.

CONCLUSIONI Nonostante alcuni limiti legati alla sotto registrazione dell'evento nella cartella clinica, i nostri dati confermano che i pazienti affetti da DM2 con infezioni più gravi erano in media più anziani, di sesso maschile, con livelli medi di HbA1c più elevati e con una maggiore prevalenza di albuminuria, mentre non differivano per quanto riguarda BMI,

profilo lipidico, pressione arteriosa e volume filtrato glomerulare stimato.

PAROLE CHIAVE Covid 19; diabete mellito tipo 2; Annali AMD.

Introduzione

Fin dalla prima ondata pandemica di infezione da Sars-CoV2, il diabete mellito, insieme all'obesità^(1,2), è stato identificato come una delle comorbidità associate a forme severe di Covid 19, ad aumento di ospedalizzazione e di mortalità, e questo dato è stato riportato globalmente in tutti gli studi internazionali, così come in quelli cinesi ed italiani⁽³⁻⁵⁾.

Mentre il maggior rischio di infezione nelle persone con diabete è noto da tempo⁽⁶⁾, legato a deficit immunologici ed al grado di compenso metabolico⁽⁷⁾, nel caso del virus Sars-CoV2, nei pazienti con diabete, non sembra esserci un maggior rischio di contrarre l'infezione, ma un decorso peggiore, sia in termini di ospedalizzazione, sia di ricovero in terapia intensiva, che di mortalità.^(8,9)

La recente review coordinata dal prof. Del Prato su Lancet-Diabetes Endocrinology⁽¹⁰⁾ analizza a fondo la fisiopatologia del rischio infettivo delle persone con diabete e le ragioni della peggiore prognosi della malattia da Covid 19 in questa popolazione. Le cause sono multifattoriali: l'aumentato rischio infettivo, lo stato pro-infiammatorio, il sistema immunitario meno efficiente, lo stato pro-trombotico legato all'aumentata concentrazione di PAI-1, la disfunzione endoteliale sono solo alcuni degli aspetti che favoriscono peggiori outcome, così come lo scadente compenso metabolico e la presenza di comorbidità cardiovascolari, renali e microvascolari. La metanalisi di numerosi studi inseriti nella review documenta anche il rischio di esordio di diabete di tipo 1 (DM1) dopo l'infezione da Sars-CoV2, per distruzione delle beta-cellule del pancreas, o l'insorgenza di chetoacidosi in corso di ricovero⁽¹⁰⁾.

Tuttavia, non tutti i pazienti diabetici sono uguali di fronte alla malattia da Covid-19.

Una metanalisi di 22 studi, che ha incluso 17.687 pazienti con diabete e infezione da Sars-Cov2, ha infatti evidenziato che i fattori di rischio per Covid severo sono il sesso maschile, l'età superiore a 65 anni, la glicemia all'ingresso in ospedale superiore a 198 mg/dl, la presenza di complicanze cardio-vascolari e renali⁽¹¹⁾. Anche il tipo di trattamento ipoglicemizzante in corso correla con l'esito: la terapia insulinica

cronica si associa ad una prognosi peggiore, mentre il trattamento cronico con metformina sembra avere un ruolo protettivo, probabilmente perché sono indicatori di una diversa “gravità” della malattia diabetica⁽¹¹⁾.

Un piccolo studio italiano⁽¹²⁾ ha valutato il ruolo della composizione corporea sulle TAC a strato sottile eseguite in 318 pazienti giunti consecutivamente in Pronto Soccorso per sintomi da Covid 19 e positività del tampone molecolare: l'età media dei pazienti era di 65.7 anni, con prevalenza nettamente superiore per il genere maschile (le femmine rappresentavano il 37.7% del campione); 205 pazienti (64.5%) sono stati ospedalizzati, 68 (21.4%) hanno avuto necessità di ventilazione meccanica e 58 (18.2%) sono morti, di cui solo 13 donne (22.4%). La densità del tessuto muscolare è risultata protettiva nei confronti del decorso della malattia, mentre l'accumulo di grasso viscerale correlava con un aumentato rischio di ventilazione meccanica e/o morte. Il grasso viscerale inoltre correlava con indici di flogosi elevati (PCR aumentata). Di questi 318 pazienti Covid, 43 (13.5%) erano diabetici, di cui 41 ricoverati (20% dei 205 ospedalizzati), 20 trattati con ventilazione meccanica (29,4% dei 68 sottoposti a ventilazione meccanica) ed 11 deceduti su 58 (19% del totale dei decessi), prevalentemente di sesso maschile⁽¹²⁾.

Inoltre, il report dell'OMS del giugno 2021 sul monitoraggio dell'epidemia da Covid 19 ha messo in evidenza che a parità di contagi tra maschi e femmine, la mortalità da Covid 19 è sistematicamente più elevata nel sesso maschile in tutte le fasce di età, tranne che al di sopra degli 80 anni, età in cui la mortalità è simile tra i due generi, dati confermati da molti studi epidemiologici⁽¹³⁾.

Tuttavia, la maggior parte di questi dati sono stati condotti su casistiche valutate in ambiente ospedaliero e, al di là di questi fattori, non è ancora del tutto noto quali siano le caratteristiche dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2), che regolarmente frequentano i nostri ambulatori, in grado di predire gli esiti più severi da infezione da Sars-Cov2.

Gli Annali AMD, grazie alla raccolta dei dati sull'infezione ed i suoi esiti, offrono l'opportunità di esplorare questo aspetto su un'ampia casistica di pazienti. Gli Annali AMD 2021⁽¹⁴⁾ hanno raccolto i dati *real life* ottenuti da 282 servizi per il diabete, per l'anno 2019, pre-pandemico, e per il 2020, in piena pandemia. A giugno 2020 è stata inserita nella cartella informatizzata in uso nelle diabetologie italiane la classificazione Covid 9, con i codici ICD-9-CM appena istituiti,

permettendo così di registrare il contagio, la cura a domicilio o in ospedale, il ricovero in terapia intensiva e l'esito.

In questo studio sono stati analizzati i dati registrati dei pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 2 che hanno contratto l'infezione da Sars-CoV2, per i quali vi erano informazioni disponibili sulla severità del decorso dell'infezione.

Obiettivo dello studio è stato quindi quello di valutare quali variabili cliniche si associno a forme severe di Covid-19 (con polmonite o senza polmonite), nelle persone con DM2 seguite nei servizi di diabetologia italiani che hanno partecipato alla raccolta dati degli ANNALI 2021.

Metodi

Le analisi sono state effettuate sui dati relativi ai pazienti con DM2 assistiti nel 2020 dai centri partecipanti agli Annali AMD. La presenza di Covid-19 è stata registrata utilizzando gli appositi codici ICD-9 CM relativi alle forme senza polmonite (codice 078.89) e alle forme associate a polmonite (codice 484.8). Ulteriori informazioni raccolte hanno riguardato la modalità di assistenza (forma asintomatica, gestione domiciliare, ricovero in reparto Covid-19, ricovero in terapia intensiva) e l'eventuale decesso.

I dati descrittivi sono espressi come media e deviazione standard (variabili continue) o come frequenza e percentuale (variabili categoriche).

I confronti delle caratteristiche della popolazione assistita in relazione alla presenza di Covid-19 (Covid-19 senza polmonite, Covid-19 con polmonite) sono stati effettuati utilizzando il test di Mann-Whitney nel caso di variabili continue e il test del chi-quadrato nel caso di variabili categoriche.

La valutazione dei fattori associati alla presenza di Covid-19 con polmonite rispetto alle forme senza polmonite è stata effettuata utilizzando la regressione logistica con selezione stepwise delle variabili. Le variabili testate nel modello includevano sesso, età, durata del diabete, BMI, fumo, valori di HbA1c, pressione arteriosa e colesterolo LDL, eGFR, albuminuria, farmaci anti-iperlipemicizzanti, trattamento per l'ipertensione, trattamento per la dislipidemia, complicanze del diabete (complicanze cardio-cerebrovascolari e vascolari periferiche, retinopatia, maculopatia diabetica, ulcera/gangrena, amputazioni minori e maggiori, dialisi). I risultati della regressione logistica sono espressi come Odds Ratio (OR) con i relativi intervalli

di confidenza al 95% (IC 95%). Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state effettuate con il software SAS, versione 9.4 (SAS Institute Inc. North Carolina, USA).

Risultati

Complessivamente, nel corso del 2020, 384.383 pazienti con DM2 sono stati assistiti presso i centri di diabetologia, facenti parte dell'iniziativa Annali AMD. La presenza di Covid-19 è stata segnalata in 2.331 casi (0,6%); di questi, 1.299 pazienti sono risultati affetti da una forma senza polmonite (55,7%), mentre 1.032 pazienti sono stati colpiti da infezione

associata a polmonite (44,3%). Fra i pazienti con polmonite, il decesso è stato segnalato in 99 casi (9,6%) (Figura 1).

Le caratteristiche della popolazione in base alla gravità dell'infezione da SARS-Cov2 sono riportate in tabella 1. I soggetti con infezione con polmonite, rispetto a quelli senza polmonite, erano in media di circa 3 anni più anziani, più spesso di sesso maschile, con livelli medi di HbA1c più elevati e con una maggiore prevalenza di albuminuria, mentre non differivano per quanto riguardava BMI, profilo lipidico, pressione arteriosa e eGFR.

I pazienti con polmonite risultavano anche trattati meno spesso con farmaci ipolipemizzanti. Per quanto riguarda i farmaci antiiperglicemizzanti, fra i

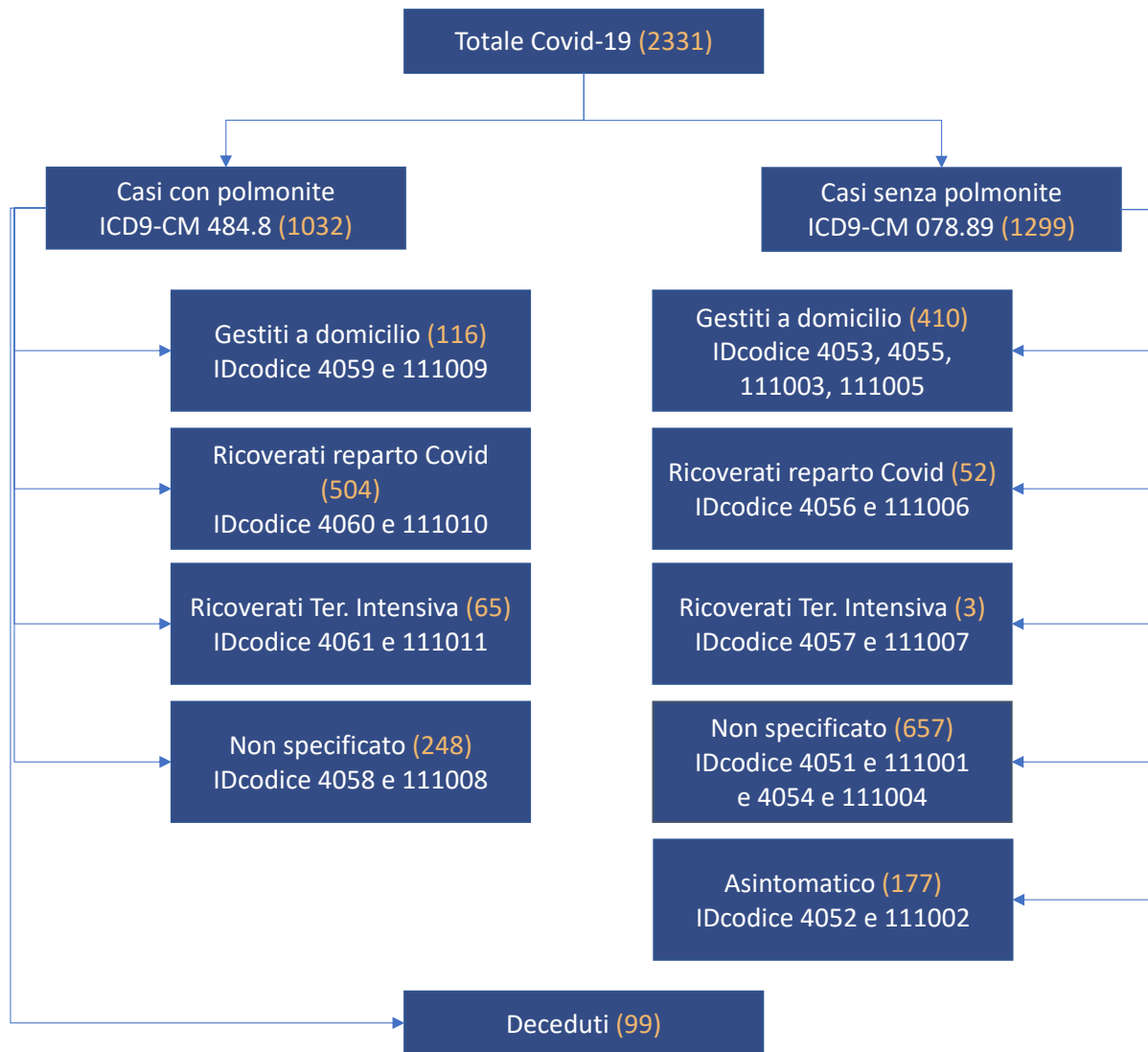


Figura 1 | Distribuzione dei pazienti con COVID-19.

Tabella 1 | Caratteristiche della popolazione in studio. I dati sono percentuali o media±deviazione standard.

Caratteristiche	Soggetti con infezione senza polmonite	Soggetti con infezione con polmonite	p
N.	1.299	1.032	
Età (anni)	66,6±11,8	69,5±11,1	<.0001
Sesso (% maschi)	57,0	64,7	0.0001
Durata diabete (anni)	12,8±9,2	12,4±10,1	0.05
Fumatori (%)	12,2	9,3	0.07
BMI (kg/m ²)	29,9±5,4	29,9±5,5	0.93
HbA1c (%)	7,5±1,4	7,7±1,6	0.004
Pressione sistolica (mmHg)	134,7±18,1	134,6±18,1	0.78
Pressione diastolica (mmHg)	77,6±10,0	77,0±9,8	0.66
Colesterolo totale (mg/dl)	168,5±39,7	169,6±41,4	0.58
Colesterolo LDL (mg/dl)	90,4±34,0	92,6±33,2	0.12
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,2±12,6	46,7±12,5	0.03
Trigliceridi (mg/dl)	150,1±90,9	154,7±87,7	0.13
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	72,8±26,7	69,7±28,5	0.05
Soggetti con eGFR <60 ml/min/1,73 m ² (%)	30,1	34,2	0.06
Soggetti con albuminuria (%)	33,2	47,8	<.0001
Tattamento anti-ipertensivo	58,4	55,0	0.10
Tattamento ipolipemizzante	52,5	47,1	0.01
Farmaci anti-iperglicemizzanti			
Metformina	69,4	54,0	<.0001
Sulfaniluree	13,3	10,4	0.05
Glinidi	1,0	2,6	0.01
DPPIV	20,5	22,2	0.37
Pioglitazone	4,0	3,4	0.49
GLP1-RA	20,2	13,3	<.0001
SGLT2i	18,0	13,9	0.02
Acarbose	2,1	1,7	0.58
Insulina basale	37,0	48,0	<.0001
Insulina rapida	26,5	38,4	<.0001
Complicanze del diabete			
Retinopatia	16,7	17,9	0.74
Oftalmopatia	1,4	2,5	0.44
Maculopatia	2,5	2,7	0.71
Malattia cardiovascolare*	16,7	17,7	0.51
Ulcera/gangrena del piede nel periodo	1,3	1,4	0.92
Storia di amputazione minore	1,0	1,6	0.23
Storia di amputazione maggiore	0,1	0,5	0.05
Dialisi	0,2	1,0	0.02

*Infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico.

pazienti con polmonite si evidenziava un uso meno frequente di metformina, GLP1-RA e SGLT2i, un uso più frequente di glinidi ed una percentuale marcatamente più elevata di soggetti trattati con insulina,

sia basale che rapida.

Non sono state evidenziate differenze sostanziali per quanto riguarda la frequenza di complicanze micro- e macrovascolari, salvo una frequenza si-

gnificativamente più elevata, sebbene numericamente bassa, di soggetti in dialisi fra coloro che hanno avuto una forma severa di Covid-19.

I risultati dell'analisi multivariata su quali siano i predittori indipendenti di severità dell'infezione da Sars-Cov2, sono riportati in tabella 2. Il rischio di infezione con polmonite cresceva all'aumentare dell'età; in particolare, per i soggetti ultrasessantacinquenni il rischio di contrarre una forma grave di Covid-19 era di 2,65 volte maggiore rispetto ai soggetti di età <55 anni (OR=2,65; IC95% 1,92-3,65). Analogamente, il rischio di forme severe era di quasi il 50% più elevato nei maschi (OR=1,48; IC95% 1,23-1,79), mentre era di circa il 50% più basso nei soggetti con durata del diabete superiore a 10 anni rispetto a quelli con durata di 5 anni o meno. Il rischio di contrarre una infezione con polmonite è risultato fortemente associato con

la funzionalità renale. Tuttavia, mentre la presenza di albuminuria da sola (OR=1,74; IC95% 1,29-2,34) o associata a eGFR <60 (OR=1,59; IC95% 1,11-2,27) rappresentava un fattore di rischio indipendente, la sola riduzione del filtrato glomerulare in assenza di albuminuria non si associava ad un eccesso di rischio. D'altra parte, i pazienti in dialisi presentavano un rischio di polmonite 4 volte maggiore (OR=3,97; IC95% 1,04-15,17). Infine, i soggetti in trattamento insulinico mostravano un rischio di polmonite più alto di circa il 50% (OR=1,53; IC95% 1,23-1,89), mentre i soggetti trattati con metformina (OR=0,75; IC95% 0,60-0,94) o con GLP1-RA (OR=0,74; IC95% 0,57-0,98) mostravano un rischio più basso del 25%.

Discussione

La relazione tra diabete e la maggior suscettibilità verso le infezioni è stata ormai documentata da tempo⁽⁶⁾. Uno studio danese, per quanto riguarda in particolare le polmoniti, ha stimato come il rischio di ospedalizzazione per polmonite fosse aumentato del 26% nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici e che la gravità del quadro polmonare ed il conseguente rischio di ospedalizzazione per polmonite aumentassero sensibilmente nei pazienti con maggior controllo metabolico⁽⁷⁾. I fattori responsabili della maggior suscettibilità dei soggetti diabetici verso le infezioni o polmoniti non sono ancora del tutto chiari, al di là della presenza delle comorbilità del diabete: oltre all'iperglicemia gioca sicuramente un ruolo anche l'alterata regolazione del sistema immunitario^(15,16).

La suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti dell'infezione da SARS-Cov2 rimane ancora un fenomeno non completamente chiarito, così come non sono del tutto noti i fattori clinici che predicono le forme severe di infezione.

Il principale obiettivo della nostra ricerca è stato quello di valutare se forme severe di infezione da Sars-Cov2 nei pazienti diabetici siano associate a specifiche caratteristiche cliniche, antropometriche o correlate al quadro metabolico nella popolazione afferente ai servizi diabetologici italiani⁽¹⁴⁾.

La presenza di Covid-19 è stata registrata in 2.331 casi (solo lo 0,6% dei 384.383 pazienti con DM2 seguiti nel 2020): il dato dei contagi è sicuramente sottostimato rispetto alla reale diffusione della infezione da Covid-19 nella popolazione con diabete.

Poco più della metà dei pazienti è risultata affetta da

Tabella 2 | Correlati delle forme di infezione Covid-19 con polmonite rispetto alle forme senza polmonite: risultati della regressione logistica multivariata (selezione stepwise delle variabili).

Variabile	OR	IC 95%
Età (anni)		
<55	1,0 (CR)	-
55-64	1,84	1,36-2,50
65-74	2,06	1,52-2,78
>=75	2,65	1,92-3,65
Sesso maschile		
	1,48	1,23-1,79
Durata diabete (anni)		
<=5	1,0 (CR)	-
6-10	0,81	0,62-1,05
11-20	0,53	0,41-0,67
>20	0,61	0,45-0,81
Funzionalità renale		
No albuminuria, eGFR >=60	1,0 (CR)	-
Si albuminuria, eGFR >=60	1,74	1,29-2,34
No albuminuria, eGFR <60	1,09	0,77-1,55
Si albuminuria, eGFR<60	1,59	1,11-2,27
Dialisi (si vs no)		
	3,97	1,04-15,17
Terapia anti-iperglicemizzante		
Insulina (si vs no)		
	1,53	1,23-1,89
Metformina (si vs no)		
	0,75	0,60-0,94
GLP1-RA (si vs no)		
	0,74	0,57-0,98
Variabili escluse dal modello: HbA1c, BMI, fumo, profilo lipidico, pressione arteriosa, terapia con statine, terapia con ACE-i/sartani, terapia anti-ipertensiva, terapia con secretagoghi, DPPIV-i, SGLT2i e acarbose, retinopatia, maculopatia, evento cardiovascolare maggiore, ulcera/gangrena, amputazioni minori, amputazioni maggiori. CR = categoria di riferimento		

una forma senza polmonite, mentre poco meno della metà ha avuto una infezione associata a polmonite. I deceduti, poco meno del 10%, sono avvenuti solo tra i pazienti con polmonite. Nel nostro studio, i soggetti con infezione Covid-19 con polmonite, rispetto a quelli senza polmonite, erano in media di circa 3 anni più anziani, più spesso di sesso maschile, con livelli medi di HbA1c più elevati e con una maggiore prevalenza di albuminuria, mentre non differivano per quanto riguarda BMI, profilo lipidico, pressione arteriosa e volume filtrato glomerulare stimato. I pazienti con polmonite risultavano anche trattati meno spesso con farmaci ipolipemizzanti. Per quanto riguarda la terapia ipoglicemizzante, tra i pazienti con polmonite erano meno utilizzati la metformina, i GLP1-RA e gli SGLT2i, mentre erano in uso con maggiore frequenza le glinidi e soprattutto era presente una percentuale marcatamente più elevata di soggetti trattati con insulina, sia basale che rapida.

I risultati dell'analisi multivariata indicano che il rischio di infezione Covid con polmonite cresce significativamente all'aumentare dell'età: i soggetti ultrasettantacinquenni hanno un rischio quasi triplo di contrarre una forma grave di Covid-19 rispetto ai soggetti di età < 55 anni. La minore densità muscolare che caratterizza anziani (ed obesi) correla con una prognosi peggiore e ne spiega in parte le ragioni⁽¹²⁾: l'associazione tra tessuto adiposo viscerale e stato infiammatorio è in grado di scatenare la cascata delle citochine nella infezione da Covid-19 e di condizionare la severità della malattia, e la minore densità del tessuto muscolare toracico correla con la necessità più frequente di ventilazione meccanica⁽¹²⁾.

Il rischio di forme severe è risultato di quasi il 50% più elevato nei maschi rispetto alle femmine. Anche nella popolazione degli Annali si conferma il dato noto in letteratura⁽¹⁷⁻²⁰⁾ della maggiore severità della infezione da SARS-CoV2 nel genere maschile rispetto a quello femminile^(21,22).

Per quanto riguarda la correlazione tra compromissione della funzionalità renale e severità dell'infezione, mentre la presenza di albuminuria, da sola o associata a eGFR <60, rappresenta un fattore di rischio indipendente, la sola riduzione del filtrato glomerulare, in assenza di albuminuria, non si associa ad un eccesso di rischio. I pazienti in dialisi, anche se i numeri sono molto piccoli, presentano un rischio di polmonite 4 volte maggiore rispetto a chi ha una funzione renale migliore: questi rappresentano cer-

tamente una popolazione molto fragile e quindi più esposta alle complicanze della malattia.

Risulta di non semplice interpretazione il dato che la minor durata del diabete sembri avere un effetto protettivo sulla presenza di polmonite; sia perché solitamente i soggetti con maggiore durata di malattia sono più anziani ed hanno una maggiore prevalenza di complicanze, sia perché in contrasto con altri dati della letteratura e con due studi italiani, che hanno invece evidenziato una correlazione positiva fra durata del diabete e mortalità per Covid-19^(17,22). È però qui bene ricordare come, in generale, la registrazione della durata di malattia sia un dato non sempre attendibile nei pazienti con DM2, per i quali è possibile riscontrare un lungo periodo di malattia asintomatica e spesso non diagnosticata fino alla comparsa stessa delle complicanze.

Infine, i soggetti in trattamento insulinico mostrano un rischio di polmonite più alto di circa il 50%, mentre i soggetti trattati con metformina o con GLP1-RA mostrano un rischio più basso del 25%. È di indubbio interesse osservare il ruolo negativo della terapia insulinica al momento del ricovero e l'effetto apparentemente protettivo invece della metformina e del GLP1-RA. Questi dati sono in linea con quanto descritto nell'estensione dello studio CORONADO, condotto in Francia su 2.000 pazienti diabetici ospedalizzati per Covid-19, nei quali sono stati valutati i fattori di rischio per l'evoluzione severa⁽²³⁾. I vantaggi della terapia con metformina nella malattia da Covid19 sono dimostrati in diversi studi e metanalisi, anche italiani^(24,25). È possibile che la differenza nell'uso dei farmaci ipoglicemizzanti caratterizzi semplicemente la maggiore o minore complessità del paziente – più complessi i pazienti in terapia insulinica e meno complessi i pazienti in terapia con metformina – più che un ruolo diretto di tali farmaci sul decorso della infezione. A tutt'oggi, in particolare, il ruolo protettivo della metformina è ancora controverso.

Numerosi studi hanno segnalato il BMI come fattore di rischio per l'ospedalizzazione e per il peggior outcome sia nei pazienti diabetici, che nella popolazione generale positiva al Covid-19^(18,26,27), ma questo dato non è stato confermato nel nostro studio: non abbiamo infatti riscontrato differenze tra i pazienti con polmonite e senza polmonite per quanto riguarda il BMI. Ciò è verosimilmente spiegabile con la grande diffusione e rilevanza che l'obesità ha in tutta la popolazione con DM2 in studio, per cui prevale la presenza di diabete ed il grado di compenso

metabolico nell'influenzare la prognosi piuttosto che la presenza e severità della obesità. Nello studio di popolazione di Reggio Emilia, solo il BMI > 39 correla con una peggiore prognosi⁽¹⁷⁾.

Un ruolo cruciale è anche quello del compenso glicometabolico: la maggior parte degli studi mostra una correlazione tra cattivo compenso e peggiori outcome relativi al COVID-19⁽¹⁰⁾. Come in ogni patologia acuta che accede al ricovero ospedaliero, anche per l'infezione da Sars-CoV2 i livelli di glicemia all'ingresso correlano con una prognosi peggiore⁽²⁸⁾. Nei nostri dati i livelli di HbA1c più elevati correlano con il rischio di polmonite.

I limiti del nostro studio sono la scarsa numerosità dei casi studiati, legata in parte al ridotto accesso ai centri diabetologici nel corso del 2020, verosimilmente ancora minore fra i pazienti che sono stati colpiti da Covid (risultano infatti affetti da Covid 19 solo lo 0.6% dei pazienti seguiti), ma anche ad una sottoregistrazione del dato, verosimilmente sottostimata ed eterogenea nei diversi centri partecipanti. La registrazione dei decessi nelle forme più severe di Covid (con polmonite), non si presta a discussione (dato verosimilmente sottoregistrato e incompleto). A tale riguardo, la classificazione ICD9 della infezione da Covid-19 è stata inserita in cartella clinica solo dal mese di giugno 2020 e, certamente, non tutte le infezioni sono state registrate nella popolazione seguita nei servizi di diabetologia che hanno partecipato alla raccolta dati degli Annali, così come possono non essere complete le informazioni sugli esiti (motivo per cui i dati dei decessi non sono stati presi in considerazione).

Il completamento delle informazioni (anche retroattive) sulla infezione da Sars-CoV2 e sulla vaccinazione eseguita nella popolazione con diabete, potrà portare, nelle prossime raccolte dati dagli Annali AMD, ulteriori informazioni, anche in relazione alla evoluzione della epidemiologia e delle caratteristiche cliniche della malattia nel tempo, ed agli effetti della vaccinazione anti-Covid.

Accanto ai limiti, questo studio ha anche punti di forza, quali la raccolta dei dati in tutte le regioni italiane e in un numero elevato di centri, con una cartella informatizzata che contiene tutte le variabili cliniche dei pazienti. Inoltre, l'aver indagato questi aspetti nella numerosa pletera di pazienti "ambulatoriali", fornisce informazioni clinicamente rilevanti in un setting di real world.

In conclusione, i dati emersi dal nostro studio sono sostanzialmente in linea con quelli della letteratura internazionale e confermano, anche nella popola-

zione italiana, che non tutti i pazienti diabetici sono uguali di fronte alla infezione da Sars-CoV2, ma ci sono fattori di rischio anagrafici (età, sesso), e clinici (HbA1c, Albuminuria), che caratterizzano le forme gravi di infezione da Sars-CoV2 nel DM2.

Bibliografia

1. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism Res Rev* e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319, 2020
2. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity* doi: 10.1002/oby.22859, 2020.
3. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndrome* 14:303-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004, 2020.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94:91-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017, 2020.
5. RESEARCH ARTICLE_ Rossi PG, Marino M, Formisano D, Venturilli F, Vicentini M, Grilli R and the Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238281>
6. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 41: 281-88, 2005. PubMed PMID: 16007521).
7. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 31: 1541-45, 2008.
8. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care* 44:50-7. doi: 10.2337/dc20-1444, 2021.
9. 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. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2, 2020.
10. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Manzoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020:782-92. doi:10.1016/S2213-858730238-2, 2020.
11. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, Roden M. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 64:1480-91, 2021.
12. Besutti G, Pellegrini M, Ottone M, Milic J, Bonelli E, Dolci G, Cassone G, Ligabue G, Spaggiari L, Pattacini P, Fasano T, Canovi S, Massari M, Salvarani C, Guaraldi G, Rossi PG on behalf of the Reggio Emilia COVID-19 Working Group. The impact of

chest CT body composition parameters on clinical outcomes in COVID-19 patients. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251768> May 14, 2021.

13. Ferroni E, Rossi PG, Alegiani SS, Trifirò G, Pitter G, Leoni O, Cereda D, Marino M, Pellizzari M, Fabiani M, Riccardo F, Sultana J, Massari M. on behalf of The ITA-COVID Working Group. Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network-Clinical Epidemiology *Clinical Epidemiology* 12 1337-46, 2020.

14. Annali AMD_2021_Diabete T2 - <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-diabete-tipo-2-2022-prot.pdf>.

15. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS immunology and medical microbiology* 26: 259-65, 1999.

16. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research* 7457269, 2018.

17. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarossi A, Manicardi V, Greci M, Giorgi Rossi P. Reggio Emilia Covid-19 Working Group Diabetes and COVID-19 testing, positivity, and mortality: A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Sep;191:110051. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110051. Epub 2022 Aug 27.

18. Gupta Shruti et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.

19. Wu J, Zhang J, Sun X et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes Obes Metab* 22:1907-14. doi: 10.1111/dom.14105, 2020.

20. Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 58:139-44. doi: 10.1007/s00592-020-01546-0, 2021.

21. Maleki Dana P, Sadoughi F, Hallajzadeh J, Asemi Z, Mansournia MA, Yousefi B et al. An insight into the sex differences in CO-

VID-19 patients: what are the possible causes? *Prehosp Disaster Med* 35:438-41, 2020.

22. Giorda CB et al. From swab testing to health outcomes within the T2DM population: impact of diabetes background on COVID-19 progression. *Diabetes Research and Clinical Practice* 180, 2021.

23. Wargny M, Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 64:778-94, 2021.

24. Han T, Ma S, Sun C, Zhang H, Qu G, Chen Y, Cheng C, Chen EL, Ayaz Ahmed M, Kim KY, Manem R, Chen M, Guo Z, Yang H, Yan Y, Zhou Q. The Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Medical Research* 53:186-95, 2022.

25. Ojeda-Fernández L, Foresta A, Macaluso G, Colacioppo P, Tetamanti M, Zambon A, Genovese S, Fortino I, Leoni O, Roncaglioni MC, Baviera M. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID-19 patients with diabetes: A population-based study in Lombardy. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jan 10. doi: 10.1111/dom.14648. Epub ahead of print. PMID: 35014746.

26. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 63:1500-15, 2020.

27. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 28:1195, 2020.

28. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med* 23:623-28. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x), 2006.

ARTICOLO ORIGINALE

Intelligenza artificiale: la posizione e le strategie di AMD

Artificial Intelligence: AMD position and strategies

Nicoletta Musacchio¹, Fabio Baccetti², Carlo B. Giorda³, Giacomo Guaita⁴, Lelio Morviducci⁵, Besmir Nreu⁶, Alessandro Ozzello⁷, Paola Ponzani⁸, Antonio Rossi⁹, Rita Zilich¹⁰

¹Past President AMD; coordinatore gruppo nazionale AI AMD. ²UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, USL Toscana Nordovest, ambito Massa Carrara. ³Unità di Diabetologia ed Endocrinologia, ASL TO5, Chieri. ⁴Unità di Diabetologia ed Endocrinologia ASL SULCIS (Carbonia-Iglesias). ⁵UOC Diabetologia e Dietologia, Ospedale S. Spirito, ASL Roma 1. ⁶Diabetologia ospedale Careggi Firenze. ⁷Past President AMD Piemonte; gruppo nazionale AI AMD, Bruino Torino. ⁸Unità di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, ASL 4 Liguria, Chiavari (GE). ⁹Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano. ¹⁰MBA Mix-x Partner.

Corresponding author: nicoletta.musacchio@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Musacchio N, Baccetti F, Giorda CB, Guaita G, Morviducci L, Nreu B, Ozzello A, Ponzani P, Rossi A, Zilich R. Intelligenza artificiale: la posizione e le strategie di AMD. *JAMD* 25:219–226, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2022

Accepted January, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 Musacchio N. 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

Artificial Intelligence (AI) is a tremendous resource. Undoubtedly the medical profession must be equipped for proper training so that these new technologies can be integrated into day-to-day operations, including clinical activities. Scientific societies, whose mission is to ensure the professional growth of the graduates, and who support their members in their professional life, play an important role in the training courses. The mission of Scientific societies is also to “take them to the future by guaranteeing high skills”, therefore it is essential to move in this direction as AMD has been doing for several years. One of the hallmarks of transparent AI algorithms is that make explicit the patterns and reasoning behind the decisions they make and suggest. This enables a clinician to intervene and to some extent guide the machine’s reasoning. AMD’s choice was to adopt transparent AI solutions, and it has begun a number of projects using its Annali database with the adoption of a Machine Learning tool with clear rules, the Logic Learning Machine, for its analyses. This experience revealed that, in addition to the notable advantages of the speed and efficiency of the analysis process, this technology fulfils a “steering function” guiding analysts and diabetologists in the study, in the in-depth analysis and in interpreting the findings, which may be: explanatory (what is this), predictive (what will be) and scenario simulation (what if).

KEY WORDS artificial Intelligence; machine learning; descriptive analysis; predictive analysis; prescriptive analysis; what-if analysis.

Riassunto

L’intelligenza Artificiale (IA) rappresenta uno strumento formidabile. Certamente la classe medica ha la necessità di attrezzarsi per una formazione adeguata affinché questa nuova tecnologia possa esse-

re integrata nell'attività quotidiana, anche clinica. Un attore importante nei percorsi formativi sono le Società Scientifiche che hanno il compito della crescita professionale post Laurea e che accompagnano i professionisti nella loro vita professionale. Il compito delle Società è anche quello di “traghetare verso il futuro garantendo elevata competenza” perciò è indispensabile muoversi in tal senso come AMD sta facendo da diversi anni. Tra i diversi algoritmi una caratteristica dell'algoritmo di IA trasparente (clear box) è quella di rendere espliciti i modelli e i ragionamenti sottesi alle decisioni che prende e suggerisce. Questo consente a un clinico di intervenire e in qualche modo orientare il ragionamento della macchina. Proprio per questo la scelta di AMD è stata quella di abbracciare soluzioni di IA trasparente e ha iniziato diversi lavori utilizzando la sua banca dati Annali e adottando per le sue analisi uno strumento di Machine Learning a regole esplicite, la Logic Learning Machine. Da questa esperienza si è constatato che, oltre a notevoli benefici di velocità ed efficienza del processo di analisi, questa tecnologia svolge una “funzione di guida” orientando gli analisti e i diabetologi nello studio, negli approfondimenti e nell'interpretazione dei risultati, che possono essere: esplicativi (what is this), predittivi (what will be) e di simulazione di scenario (what-if).

PAROLE CHIAVE intelligenza artificiale; machine learning; analisi descrittiva (descriptive); analisi predittiva (predictive); analisi prescrittiva (prescriptive); analisi di simulazione e di impatto (what if).

Introduzione

Nell'epoca moderna l'aumento esponenziale delle conoscenze sulle malattie, sui trattamenti e sugli aspetti diagnostici e prognostici delle diverse condizioni patologiche, ha reso la medicina una scienza caratterizzata da un numero immenso di informazioni e dati in continuo incremento, che va certamente oltre la capacità della mente umana e del singolo medico di abbracciare, in un unico sguardo, durante la visita convenzionale, la complessità del paziente.

Oggi sappiamo anche quanto l'efficacia a lungo termine del trattamento dipenda da tanti diversi fattori, non solo variabili, numeriche o comunque ben definibili (età, peso, esami ematochimici, comorbilità, politerapie...), ma anche da informazioni di altra natura (stile di vita, caratteristiche individuali...) che riflettono comportamenti, pregiudizi, situazioni so-

ciali, stati psicologici difficilmente strutturabili, integrabili ed elaborabili dalla mente umana. L'aumento delle conoscenze e delle tecnologie, la maggiore complessità dell'ambito di azione, i bisogni sempre più diversificati delle persone oggetto della cura stanno sommergendo il professionista sanitario di sempre maggiori compiti e aspetti da affrontare e gestire. In questo quadro così complesso, i progressi nella potenza di calcolo, grazie all'evoluzione tecnologica e informatica di questi ultimi anni, svolgono un ruolo centrale nell'analisi di questa immensa mole di dati anche non strutturati, i Big Data, e nell'acquisizione di nuova conoscenza. Avere la possibilità di raccogliere e utilizzare in modo coerente le informazioni chiave, in questo mare magnum diventa centrale e prioritario per fare scelte tempestive e corrette. Per fare questo è determinante utilizzare strumenti di analisi efficaci e affidabili, oggi rappresentati dalle nuove tecniche di Intelligenza Artificiale (IA)^(1,2). Queste riconoscono e utilizzano sistemi di Machine Learning (ML) che sono in grado di “districarsi” e imparare dai Big Data, anche con intrinseci sistemi di riconoscimento e gestione dell'errore. La capacità di elaborare, in tempo reale, tramite algoritmi sempre più potenti, un'ingente ed eterogenea mole di dati consente di estrarre conoscenza e, in misura esponenziale, di effettuare valutazioni predittive sui comportamenti degli individui nonché, più in generale, di assumere decisioni per l'intera collettività.

La rivoluzione in atto nella medicina legata alla diffusione della Digital Health, ai nuovi software di IA, all'utilizzo dei Big Data per poter prendere decisioni più appropriate (data-driven), alla focalizzazione sempre maggiore verso una medicina predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa ha importanti ripercussioni anche nella gestione di una malattia cronica complessa e diffusa come il diabete⁽³⁾. AMD ha avuto l'intuizione, già in tempi lontani, di comprendere l'importanza di standardizzare la registrazione del lavoro clinico quotidiano in una cartella elettronica, utilizzata in un numero crescente di centri diabetologici su tutto il territorio nazionale. Ciò ha permesso la raccolta e l'elaborazione d'informazioni di reale pratica clinica sulla cura fornita e sugli esiti, permettendo così una valutazione qualitativa dell'assistenza specialistica sul territorio nazionale.

Gli Annali AMD rappresentano una pubblicazione periodica che ha permesso dal 2006 a oggi di valutare annualmente i profili assistenziali delle persone

con diabete tipo 1 e 2 seguite presso i servizi di diabetologia italiani.

Grazie alla realizzazione del progetto Annali AMD, è stato possibile costruire una banca dati, ricchissima d'informazioni e dati clinici di più di un milione e mezzo di pazienti, con la peculiarità esclusiva di una registrazione dell'evoluzione della storia clinica di ogni singolo paziente. Pertanto, il database Annali rappresenta una fonte preziosissima di dati di ricerca osservazionale che la rende unica e di grande valore, una vera Banca di Big Data clinici che può essere analizzata con strumenti di IA e può portare, in modo realistico, innovativo e controllato, a valutazioni, approfondimenti e orientamenti delle scelte sanitarie per ogni singolo paziente e per il sistema sanitario.

Gli strumenti di Data Analytics consentono sempre meglio di trattare problemi di grandi dimensioni in brevi tempi di calcolo. Possono essere classificati nelle seguenti tre tipologie di analisi.

- *Descriptive Analytics*: rispondono alla domanda “cosa è successo e perché?”. Si tratta di algoritmi che devono sintetizzare l'informazione contenuta in grandi moli di dati per renderla intellegibile al decisore, sono realizzati con tecniche algoritmiche evolute per gestire le grandi dimensioni.
- *Predictive Analytics*: rispondono alla domanda “cosa potrebbe accadere?”. Sono tipicamente strumenti statistici di previsione, che utilizzano, tra gli altri, tecniche di regressione, machine learning e reti neurali.
- *Prescriptive Analytics*: rispondono alla domanda: “cosa dovremmo fare?”.

Essi sono costituiti da quell'insieme di tecniche che, a partire dalle informazioni elaborate da *Descriptive* e *Predictive Analytics*, indirizzano le decisioni finali. Nella prospettiva di AMD l'utilizzo di questi strumenti permetterà di trasformare i dati (*descriptive*) in conoscenza dei fattori che “condizionano” il comportamento e le correlazioni (*predictive*) fino ad identificare i fattori chiave in grado di ottenere un miglioramento dei risultati attesi (*prescriptive*), diventando strumento di grande supporto tecnico per aiutare il medico, che resta artefice insostituibile, a una presa in carico completa del singolo paziente, garantendo una medicina di precisione e personalizzata e permettendo la formulazione di percorsi di cura sempre più precisi, costruiti secondo criteri “Evidence Based Medicine” (EBM) che restano alla base di ogni scelta terapeutica.

L'interazione “uomo-macchina” tipica del ML, in modo particolare del ML in Clear Box (Trasparente e Spiegabile) è tale per cui è il giudizio umano a definire l'ambito di analisi e le soluzioni da perseguire, con le modalità e le tempistiche correlate. La capacità di simulare il comportamento umano, in modo veloce e ampliato caratterizza l'IA e permette di arrivare a quello che oggi si definisce Intelligenza Aumentata. L'Intelligenza Aumentata ha lo scopo di integrare e supportare pensiero, analisi e pianificazioni umane, non andando a sostituire l'intenzione dell'uomo, che rimane sempre al centro, ma è orientata a migliorare i processi decisionali e facilitare il professionista nel proprio lavoro. Può essere definita come una “fusione” tra persona e IA, permettendo di lavorare insieme e andando così a migliorare le prestazioni. Non in sostituzione, ma in supporto dell'uomo.

Il vantaggio generale è che gli esperti possono integrare all'interno degli algoritmi una parte della loro conoscenza e della loro *expertise*, facendo sì che le macchine siano in grado di svolgere dei compiti autonomamente, compiti che gli operatori svolgerebbero in tempi molto lunghi o che non potrebbero mai riuscire a svolgere a causa di quantità troppo grandi di informazioni da analizzare.

Nell'ipotesi sempre più realistica di linkage tra le diverse banche dati presenti in Sanità (dati amministrativi, di processo assistenziale, di esito intermedio e finale, di costi etc.), potranno effettuarsi delle valutazioni a tutto tondo dell'intero processo del sistema di cura, e anche per il singolo paziente, in termini di efficacia clinica, efficacia organizzativa, sostenibilità ed equità. In quest'ottica l'applicazione dell'IA può essere uno strumento utilissimo per l'implementazione del Chronic Care Model (CCM)⁽⁴⁾. Il CCM è un modello organizzativo per una cronicità sostenibile, in cui si cerca di realizzare una cura personalizzata ed efficace, con una partecipazione attiva della persona, integrando le diverse professionalità coinvolte nell'assistenza, per migliorare concretamente la vita della persona con patologia cronica. Il CCM nella declinazione delle sue varie dimensioni (organizzazione sanitaria, progettazione del sistema di consegna, supporto decisionale, sistemi informativi clinici, supporto di autogestione e risorse della comunità) porta con sé un'enorme quantità di dati di *real word* e si potrà avvalere dell'IA per governare percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) dei pazienti, incidendo sulla sostenibilità ed equità del sistema⁽⁵⁾. Ed è questa

un'altra sfida che AMD potrà affrontare e che ha già iniziato ad analizzare. Infatti già nel 2015 AMD aveva colto il valore che avrebbero avuto i nuovi strumenti digitali che stavano nascendo e ha voluto focalizzare l'attenzione anche sul valore del diabetologo, le cui competenze lo identificano come strumento ed attore determinante nel processo di cura. Per ottenere ciò, ha implementato un progetto di Business Intelligence, precursore delle logiche dell'IA e dei sistemi di ML, denominato DIA&INT⁽⁶⁾.

Con questo progetto si è voluto favorire l'implementazione del CCM in modo "evidence", attraverso un chiaro collegamento tra le attività espletate e i risultati richiesti, in modo da far emergere le attività imprescindibili in una diabetologia moderna: ovvero quelle attraverso cui si ottengono i migliori outcome. In questo modo è stato possibile evidenziare le azioni che ottimizzano le scarse risorse e proporre un valido supporto per le attuali scelte istituzionali di revisione del sistema. DIA&INT è stato progettato per rispondere al bisogno di stabilire quale sia la dimensione qualitativa della performance del diabetologo e quella dei molteplici fattori, che entrano in gioco nella decisione clinica nel mondo reale⁽⁶⁾.

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

La metodologia utilizzata⁽⁷⁾ si è avvalsa dell'intelligenza collettiva dei diabetologi che hanno partecipato a una survey, esprimendo in modo personalizzato e pesato, anche sulla propria esperienza, la propria opinione su un nodo complesso come la definizione del beneficio integrato di certe attività sui risultati e di tecniche innovative di *Business Intelligence*.

DIA&INT è stata un'intuizione che ha dato vita a un lavoro "apripista" che ci ha permesso di dimostrare che serve un elevato livello di competenza specialistica e molti passaggi, che richiedono mesi o anni di tempo, per lo sviluppo e la messa a punto del trattamento più appropriato per ogni persona con la sua malattia. DIA&INT ha pertanto selezionato le competenze necessarie per curare e le attività che hanno un impatto sull'evoluzione della qualità del prodotto salute e dei risultati.

DIA&INT ha prodotto il Core Competence Curriculum del diabetologo^(8,9) e ha misurato l'impatto delle attività nelle esperienze, il Social Return of Investment

(SROI) applicato alla diabetologia: uno strumento per valorizzare le competenze del diabetologo⁽¹⁰⁾.

Dall'esperienza con DIA&INT si è accresciuta fortemente in AMD l'esigenza di scegliere obiettivi sfidanti e far crescere, realizzare e sviluppare strumenti operativi, creare squadre competenti ed innescare una formazione a cascata capace di "disseminare" e "contagiare".

L'IA è uno strumento che AMD ha scelto per affrontare la complessità della persona con la malattia e del lavoro del diabetologo, con una tecnologia che sulla base delle conoscenze mediche, in continua evoluzione, delle esperienze e dalle competenze testimoniate dai dati, contenuti nel database Annali, permette di attingere al passato e guardare all'assistenza con un nuovo approccio "What If" (simulazione preventiva di diversi scenari di azione e valutazione del possibile impatto clinico) per migliorare e cambiare in un prossimo futuro la storia della malattia.

In considerazione del percorso intrapreso si è costituito in seno ad AMD un gruppo nazionale ad hoc sull'IA con l'obiettivo di studiare, sperimentare e crescere sul tema, secondo una logica EBM.

Il primo passo effettuato dal gruppo nascente è stato caratterizzato dalla costituzione di biblioteca ad hoc, a seguito di un'ampia disamina della letteratura scientifica sul tema con gli articoli di maggiore interesse, periodicamente aggiornata e fruibile sul sito di AMD. L'iniziale approfondimento culturale ha consentito di arrivare ad affrontare il tema dei Big Data e dell'IA in modo competente da cui è scaturita una Position Statement societaria⁽¹¹⁻¹³⁾.

Il lavoro del gruppo è quindi passato a una fase operativa grazie all'attivazione di diverse sperimentazioni che hanno portato a importanti e innovativi risultati. È nata a tal punto l'esigenza di condividere attraverso una Convention Societaria con la Dirigenza AMD i risultati raggiunti e discutere il valore degli strumenti di analisi utilizzati, le auspicabili applicazioni e la strategia da sviluppare per far crescere in questo settore l'intera Società Scientifica.

Il machine learning clear box (trasparente e spiegabile)

La scelta di AMD è stata quella di abbracciare soluzioni d'intelligenza artificiale trasparente e, nello specifico, ha adottato per le sue analisi uno strumento di ML a regole esplicite, la Logic Learning Machine (LLM)^(14,15).

Per illustrare le caratteristiche e le potenzialità della LLM è opportuno partire dal funzionamento di base del ML, ovvero: il ML è un software in grado di ‘imparare’ dai dati pregressi. Come fa? Ha la capacità di trovare nei dati delle correlazioni, o pattern, che ricorrono con una certa regolarità in determinate situazioni. Le correlazioni sono rappresentate da combinazioni di fattori associate al verificarsi di eventi specifici. Per esempio, il ML può scoprire che i pazienti che rispondono meglio alla cura ABC hanno tipicamente le caratteristiche J+W+K, mentre quelli che rispondono peggio sono più spesso caratterizzati da X+Y+Z. Questo è il modo in cui il ML ‘impara’ dai dati.

Dall’abilità nell’individuare questi pattern deriva poi la cosiddetta ‘capacità predittiva’ del ML. Questo software, infatti, alimentato con i dati pregressi che rappresentano un certo fenomeno, se è riuscito a individuare le combinazioni di fattori associate a un certo esito, creerà un modello che potrà, in futuro, essere utilizzato in situazioni ‘nuove’, per prevedere il verificarsi dell’esito stesso. Continuando con l’esempio precedente, il modello di ML che ha appreso come si è comportata la cura ABC nel passato, sarà in grado di riconoscere, prima che venga applicata la cura, se un determinato paziente fa parte del gruppo di quelli che rispondono bene oppure no.

Un ulteriore e importante concetto che riguarda il ML, specialmente se utilizzato in campo medico, è quello della ‘spiegabilità’ dei modelli. All’estremo della massima opacità si collocano gli algoritmi *black box*, ovvero il funzionamento a scatola nera di molti strumenti, quali ad esempio le reti neurali, che utilizzano le informazioni che hanno appreso dai dati per fare, sì, delle previsioni, ma l’algoritmo non esplicita ciò che ha appreso dai dati e non dice su cosa si basino le sue previsioni. Vi sono poi strumenti intermedi, cosiddetti ‘trasparenti’, come per esempio gli alberi decisionali, che però non sono facilmente interpretabili. La caratteristica che sempre più si richiede a uno strumento di ML che debba essere usato in contesti critici come quello della medicina è che sia ‘spiegabile e interpretabile’: ovvero, che sia evidente all’essere umano quale sia la logica sottostante ai ‘ragionamenti’ che ha fatto l’algoritmo quando ha individuato le correlazioni e, ancora, quali siano le motivazioni alla base di una qualsiasi previsione.

La spiegabilità del ML è la sfida su cui si sta concentrando l’evoluzione di questa branca dell’intelligenza artificiale, allo scopo di creare strumenti ‘nativamente spiegabili o interpretabili’ o di favorire lo sviluppo di soluzioni che permettano di aprire i *black box* e vedere

quali siano le logiche su cui si sono basati per creare i modelli che hanno generato nelle diverse situazioni. Quando AMD ha iniziato il suo percorso di sperimentazione e acquisizione di esperienza su queste nuove tecnologie, ha deciso di farlo massimizzando la valorizzazione della propria banca dati, il database Annali, attraverso l’utilizzo di uno strumento nativamente spiegabile ed ha adottato la LLM di Rulex®. La LLM, come tutti gli algoritmi di ML, impara dai dati individuando le correlazioni associate a determinati esiti. Ma, a differenza degli strumenti *black box* o dei modelli che si limitano alla ‘trasparenza’, la LLM genera, immediatamente e contestualmente alla creazione del modello, tutta una serie di informazioni esplicite, in linguaggio naturale e non sotto forma di equazioni matematiche, che permettono di capire quali siano le dinamiche che influenzano il fenomeno analizzato⁽¹⁶⁾. Vediamo meglio quali sono le implicazioni in termini di obiettivi di analisi che si possono cogliere se si utilizza un sistema nativamente spiegabile. Le tipologie di analisi che consente di fare questo tipo di algoritmo possono essere sintetizzate come di seguito.

1. ‘How the model thinks?’ (internal reasoning). Ovvero: quali sono le logiche sottostanti al funzionamento del modello, cosa ha appreso e in base a cosa farà le previsioni.
2. ‘What will be’ (predictive analytics). Ovvero: cosa succederà?
3. ‘Why did it happen?’ (new finding - comprensione delle dinamiche del fenomeno). Ovvero: perché è successo ciò che è successo? Quali sono i motivi per cui probabilmente succederà ancora?
4. ‘What we could do differently’ (prescriptive analytics). Ovvero: quali sono gli aspetti su cui si potrebbe intervenire per evitare che succeda una situazione che è meglio evitare?
5. ‘What-if’ (analisi d’impatto – simulazione di scenari). Ovvero: se nel comportamento passato ci si fosse comportati diversamente, quale impatto, o beneficio, si sarebbe potuto generare sugli esiti attesi? E con quale probabilità?

Segue un focus su ciascuna delle tipologie di analisi elencate e su come il ML della LLM spiegabile svolga quel tipo di funzionalità.

How the model thinks

Quando la LLM viene alimentata con i dati pregressi e ‘impara’, essa produce, nativamente e contestualmente alla generazione del modello, il *Feature Ranking*, ovvero

la classifica delle variabili più importanti del modello. Il *Feature Ranking* elenca le variabili, in ordine di rilevanza, che influenzano maggiormente gli esiti del fenomeno analizzato. Oltre alla rilevanza, la LLM riporta il cosiddetto ‘valore soglia’ (se presente), indicando fino a quale misura una determinata variabile è correlata a un certo esito ed evidenziando che, superata quella misura (valore soglia), la relazione si inverte e tutte le misure oltre la soglia indicata sono associate a un esito diverso.

Oltre al *Feature Ranking*, la LLM genera, assieme al modello, delle regole esplicite espresse in linguaggio naturale nella forma IF condizione 1, condizione 2, condizione 3. . . ; THEN esito1 o esito2. Questo consente all’esperto di dominio, per esempio il diabetologo, d’interagire direttamente con il sistema, senza necessità di possedere competenze statistico-matematiche, per analizzare e valutare i risultati ottenuti dagli algoritmi.

What will be

Come già accennato, dopo che il ML ha generato un modello analizzando i dati pregressi, il modello così creato può essere utilizzato per fare previsioni sugli esiti futuri, in situazioni che non ha mai visto, perché il ML ha acquisito esperienza dal passato. Pertanto il modello, messo a contatto con dati nuovi, potrà esprimere la probabilità che si verifichi o meno un certo esito. Con gli algoritmi *black box* il modello farà una previsione del tipo SI/NO: esprimerà unicamente la probabilità che l’esito atteso si verifichi oppure no. Ma non sarà noto il ragionamento in base al quale il *black box* ha fatto la previsione. La LLM invece, oltre a fornire immediatamente tutte le informazioni di cui sopra, “*how the model thinks*”, esplicita per ciascuna previsione l’esatto motivo per cui ha espresso un determinato responso. Nell’esempio precedente, della terapia ABC, in presenza di un paziente con caratteristiche W+K, il modello prevederà che sia probabile che il paziente risponda bene alla cura e spiegherà che la sua previsione è stata fatta in quanto il paziente possiede le caratteristiche W+K. Un’importante implicazione di questa modalità di funzionamento è che sarà sempre il medico a decidere se quella giustificazione della previsione sia sufficiente/accettabile per sottoporre quel paziente alla cura ABC. Infine, al di là dei vantaggi che queste caratteristiche di interpretabilità immediata possono produrre sull’efficacia e l’efficienza di un’analisi, c’è anche una necessità di tipo legale: il GDPR UE⁽¹⁷⁾ regola il processo decisionale automatizzato basato sull’IA e prevede il ‘diritto alla spiegazione’ esplicita. Questa normativa prevede, infatti, che i cittadini dell’UE abbiano la possibilità di rivedere il modo in cui un de-

terminato servizio ha preso una particolare decisione algoritmica che li riguarda.

Dal documento *EU guidelines on ethics in artificial intelligence: Context and implementation*⁽¹⁸⁾: «La trasparenza è un requisito fondamentale per garantire che il sistema di AI non sia viziato da bias. I sistemi di Intelligenza Artificiale utilizzati per prendere decisioni che riguardano gli individui sono soggetti al principio di ‘diritto alla spiegazione’: devono poter esplicitare la logica di funzionamento dei modelli che hanno generato».

What we could do differently

Uno dei vantaggi più importanti che derivano dalle capacità predittive del ML è la possibilità di intercettare preventivamente situazioni che sfocerebbero in esiti che si vogliono evitare. Pertanto, sfruttare i modelli predittivi non solo per prevedere il verificarsi (o il non verificarsi) di determinate situazioni, ma anche per evitarle (o favorirle). Questo è l’ambito dei cosiddetti *prescriptive analytics*. In questo caso il ruolo che può giocare la “spiegabilità” del modello è ancora più importante, perché la possibilità di conoscere tutti i dettagli sul perché viene fatta una certa previsione può consentire di agire preventivamente, con cognizione di causa. Per esempio, se per un certo paziente potrebbe essere molto utile la terapia ABC della situazione descritta precedentemente, ma il modello predittivo ci informa sul fatto che su quello specifico paziente gli esiti non sarebbero particolarmente favorevoli, spiegando che la motivazione di questa previsione riguarda la presenza delle caratteristiche X+Y+Z, il medico, avendo chiare queste informazioni, potrebbe controllare se effettivamente quelle caratteristiche siano accertate e se, magari, non sia possibile intervenire su una o più di esse per cambiare quel profilo in uno più adatto a rispondere meglio alla terapia. Magari alcuni di quei fattori, per esempio X e Y, riguardano la presenza di dislipidemia e ipertensione, che sono fattori correggibili.

What-if

Un altro ambito che può trarre grossi vantaggi dalle capacità del ML è la simulazione di scenario che sfrutta l’apprendimento basato sui dati generati dalle situazioni pregresse, specialmente quando queste sono molto articolate, tali da richiedere l’aiuto del ML, in quanto la statistica tradizionale potrebbe presentare delle limitazioni.

Un’analisi *what-if* serve a indagare scenari alternativi, testare e valutare presupposti diversi. Aiuta a esplorare e

prevedere una gamma di possibili risultati quando una o più misure cambiano.

Qual è l'aiuto del ML spiegabile in una simulazione di scenario di situazioni complesse: il ML, avendo appreso (ed esplicitato) quali siano le correlazioni fra i dati, è in grado di accorgersi che, se si cambiano i valori di determinate variabili, bisognerà intervenire anche sulle variabili correlate, altrimenti il sistema studiato darà risultati inaffidabili e incoerenti. Per esempio, s'intende stimare quale potrebbe il beneficio sui costi se tutti i pazienti contenuti in un database di *real life* potessero usufruire della terapia ABC. E quindi 'si forza' nei dati l'utilizzo di questa terapia, per valutare l'impatto potenziale sui costi. Questo approccio, senza sapere che nei pazienti con le caratteristiche X+Y+Z la terapia ABC non funziona bene, genererebbe dei risultati inaffidabili: invece, integrando le simulazioni di scenario con i modelli di ML è possibile effettuare delle stime più realistiche, che tengano conto di tutte le correlazioni che vi sono fra le variabili. Inoltre, sempre grazie alla spiegabilità della LLM, le correlazioni di cui si terrebbe conto nelle simulazioni sarebbero correlazioni 'note' ed esplicitate dal sistema, pertanto verificabili dagli esperti che potranno validarne il ruolo e decidere se siano indicazioni affidabili e prive di bias.

Conclusioni

L'IA trasparente della LLM Rulex® ha permesso ad AMD di acquisire esperienza e competenze approfondite su queste tecniche innovative e, dopo aver effettuato molteplici analisi che hanno consentito un forte coinvolgimento 'diretto' del diabetologo nel processo di analisi, AMD ha constatato che:

1. Non è necessario formulare alcuna "ipotesi a priori":
 - sulle variabili da utilizzare,
 - sulle relazioni fra le variabili,
 - sugli intervalli dei valori delle variabili da considerare,
 - sulla relazione fra le variabili e l'obiettivo dello studio,

- sulla distribuzione della popolazione,
 - sulla funzione di probabilità.
2. L'analisi statistica multivariata viene svolta in automatico e viene evidenziato in modo spiegabile e comprensibile:
 - quali variabili siano rilevanti e diagnostiche,
 - le regole che correlano le variabili all'outcome dello studio,
 - i valori di soglia delle variabili correlati all'outcome (si o no).
 3. La tecnologia svolge una funzione di guida orientando gli analisti e i diabetologi nello studio, negli approfondimenti e nell'interpretazione dei risultati, che possono essere:
 - esplicativi (what is this),
 - predittivi (what will be),
 - di simulazione di scenario (what-if).
 4. Si massimizza l'efficienza dell'analisi i cui tempi si riducono drasticamente grazie alla rapidità di calcolo e all'interattività permessa da questa tecnologia e modalità di lavoro.
 5. Si massimizza la capacità di controllo di tutto quello che viene prodotto dal sistema, perché il diabetologo può verificare tutto ciò che viene generato e le logiche sottostanti.
 6. Il sistema utilizzato è in grado di trattare e consolidare enormi quantità di dati, ponendo anche rimedio a eventuali incompletezze ed errori: ovvero, a trattare efficacemente ed efficientemente i Big Data.

Final statement

Nella figura 1 si evidenzia come la IA trasparente (spiegabile-maggiormente interpretabile) porta ad una migliore qualità delle cure.

«When clinicians cannot decipher how the results were arrived at, it is unlikely that they will be able to communicate and disclose with the patient appropriately, thus affecting the patient's autonomy and ability to engage in informed consent»⁽¹⁹⁾.

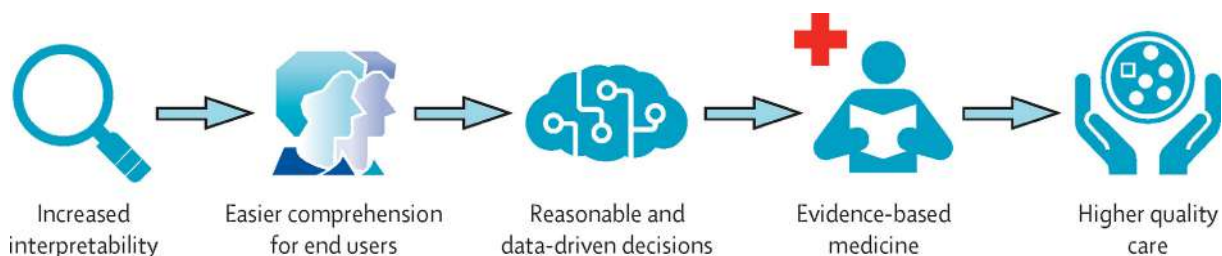


Figura 1 | Processo decisionale e IA: Intelligenza Aumentata (da: ¹⁹).

Bibliografia

- Obermeyer Z and Lee TH. Lost in Thought - The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. *N Engl J Med* 377:1209-11. DOI: 10.1056/NEJMp1705348, 2017.
- Krenn M, Pollice R, Guo SY, Aldeghi M et al. On scientific understanding with artificial intelligence. *Nat Rev Phys* 4:761-69. DOI: 10.1038/s42254-022-00518-3, 2022.
- Samer E. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. *Am J Med* 133:895-900. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.03.033, 2020.
- Subramanian M, Wojtusciszyn A, Favre L, Boughorbel S et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. *J Transl Med* 18:472. DOI: 10.1186/s12967-020-02658-5, 2020.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Improving Care and Promoting Health in Populations: *Diabetes Care* 45:S8-S16. DOI: 10.2337/dc22-S001, 2022.
- Musacchio N, Candido R, Cimino A, De Micheli A et al. Il progetto Diabetes Intelligence (DIA&INT) di AMD quale strumento di implementazione del Chronic Care Model: valutazione e ranking delle attività specialistiche secondo il metodo SROI (Social Return Of Investment). *JAMD* 20:87-101, 2017.
- Cahn A, Raz I, Kleinman, Balicer R Y et al. Clinical Assessment of Individualized Glycemic Goals in Patients With Type 2 Diabetes: Formulation of an Algorithm Based on a Survey Among Leading Worldwide Diabetologists. *Diabetes Care* 38, 2293-2300. DOI: 10.2337/dc15-0187, 2015.
- Core Competence Curriculum: AMD Position Statement AMD, Associazione Medici Diabetologi. *JAMD* 20(S2):S15-S32. DOI: 10.36171/jamd17.20.s2.03, 2017.
- Musacchio N, Candido R, Cimino A, De Micheli A et al. Diabetologist's core competence curriculum: A position statement of the AMD (Italian association of medical diabetologists). *Diabetes Manag* 9: 87-95, 2019.
- Musacchio N, Zilich R, Candido R, Cimino A et al. The Social Return Of Investment (SROI) applied to diabetology: the AMD project to enhance the diabetologist's skills. *JAMD* 20(S2):S4-S14. DOI: 10.36171/jamd17.20.s2.02, 2017.
- Musacchio N, Giancaterini A, Guaita G, Ozzello A et al. Artificial Intelligence and Big Data in Diabetes Care: A Position Statement of the Italian Association of Medical Diabetologists. *J Med Internet Res* 22: e16922. DOI: 10.2196/16922, 2020.
- Musacchio N, Guaita G, Ozzello A, Pellegrini MA et al. Intelligenza artificiale e big data in ambito diabetologico. La prospettiva di AMD. *JAMD* 21: 219-31, 2018.
- Musacchio N, Guaita G, Ozzello A, Pellegrini MA et al. Intelligenza artificiale e big data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità. *JAMD* 21: 204-18, 2018.
- Abhari S, Niakan Kalhori SR, Ebrahimi M, Hasannejadasl H et al. Artificial Intelligence Applications in Type 2 Diabetes Mellitus Care: Focus on Machine Learning Methods. *Healthc Inform Res* 25:248-261. DOI: 10.4258/hir.2019.25.4.248, 2019.
- Gerussi A, Verda D, Cappadona C, Cristoferi L et al On Behalf Of The Italian Pbc Genetics Study Group. LLM-PBC: Logic Learning Machine-Based Explainable Rules Accurately Stratify the Genetic Risk of Primary Biliary Cholangitis. *J Pers Med* 12:1587. DOI:10.3390/jpm12101587, 2022.
- Muselli M. Extracting knowledge from biomedical data through Logic Learning Machines and Rulx. *Technological-industrial Communications* DOI: 10.14806/ej.18.B.549, 2012.
- UE General Data Protection Regulation. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679>.
- EU guidelines on ethics in artificial intelligence. https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2019/640163/EPRS_BRI_640163_EN.pdf, 2019.
- Reddy S. Explainability and artificial intelligence in medicine. *Lancet Digit Health* 4:e214-e215. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00029-2, 2022.

ARTICOLO ORIGINALE

L'uso della tecnologia Flash Glucose Monitoring nel paziente con DMT2 in terapia insulinica basal-bolus migliora il controllo metabolico e genera risparmi: fake o realtà?

Use of Flash Glucose Monitoring technology in type 2 diabetic patients in basal-bolus insulin therapy improves metabolic control and generates saving health costs: fake or reality.

Isabella Crisci¹, Fabio Baccetti¹, Mary Mori¹, Giovanna Gregori¹

¹UO Diabetologia e Malattie del Ricambio, ambito territoriale Massa Carrara, USL Toscana Nordovest.

Corresponding author: isabella.crisci@uslnordovest.toscana.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Crisci I, Baccetti F, Mori M, Gregori G. L'uso della tecnologia flash glucose monitoring nel paziente con DMT2 in terapia insulinica basal-bolus migliora il controllo metabolico e genera risparmi: fake o realtà? JAMD 25:227-232, 2022.

DOI 10.36171/jamd.22.25.4.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2022

Accepted December, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 Crisci I. 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.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Since few years Glucose monitoring, which contributes to good metabolic control, has available a new tool, sensors, which automatically and continuously measure interstitial glucose levels in two modes: continuous (Continuous Glucose Monitoring) and flash (Flash Glucose Monitoring). Flash Glucose Monitoring has been shown to be efficient and improve the quality of life in type 1 diabetic patients; and also for type 2 diabetic patients there are a growing number of studies, which have evaluated efficacy, the frequency of hypoglycemia and glycemic variability in these patients.

The purpose of this review is to take stock of use of Flash Glucose Monitoring in type 2 diabetic patients by examining international studies and Italian experiences, also reporting data on the costs and savings generated by use of this new technology.

KEY WORDS Flash Glucose Monitoring; type 2 diabetes; basal-bolus insulin therapy; elderly with type 2 diabetes; diabetes costs.

Riassunto

Il monitoraggio della Glicemia, che concorre al buon controllo della patologia diabetica, da tempo si avvale di un nuovo strumento, i sensori, che misurano in maniera automatica e continua i livelli di glucosio interstiziale con due modalità: continua (Continuous Glucose Monitoring) e flash (Flash Glucose Monitoring). Il Flash Glucose Monitoring si è dimostrato essere efficiente e migliorativo della qualità della vita nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e anche per quello che riguarda il

diabete tipo 2 vi è un numero crescente di studi, che hanno valutato l'efficacia, la frequenza di ipoglicemia e la variabilità glicemica in questi pazienti.

Lo scopo di questa revisione è quello di fare il punto sull'uso del Flash Glucose Monitoring nel paziente affetto da diabete tipo 2 esaminando gli studi internazionali e le esperienze italiane riportando anche dati sui costi ed i risparmi generati dall'uso di questa nuova tecnologia.

PAROLE CHIAVE monitoraggio glicemico flash; diabete mellito tipo 2; terapia insulinica basal-bolus; paziente diabetico anziano; costi malattia diabetica.

Introduzione

L'ottimizzazione del controllo glicemico rimane una sfida sia per i medici che per i soggetti con diabete. Le evidenze scientifiche a tutt'oggi dimostrano che la compliance alla terapia antidiabetica e all'autocontrollo glicemico sono i fattori terapeutici essenziali che concorrono al buon controllo della patologia nel tempo al fine di ridurre il rischio di progressione e di insorgenza di gravi complicanze del diabete e degli scompensi metabolici acuti (ipoglicemia e chetoacidosi) e dei costi correlati¹. È attualmente disponibile una gamma piuttosto ampia di sistemi per la misurazione della glicemia e le innovative tecnologie avanzate consentono, tramite l'utilizzo di "sensori" minimamente invasivi, la misurazione automatica e continua del glucosio interstiziale per un periodo prolungato. Tali dispositivi, detti *Continuous Glucose Monitoring* (CGM) forniscono informazioni immediate sulla concentrazione, la direzione e la velocità di variazione del glucosio interstiziale, così da consentire ai pazienti di intervenire tempestivamente per prevenire o ridurre l'ipoglicemia acuta o l'iperglicemia.

Da qualche anno è disponibile sul mercato un dispositivo per il monitoraggio del glucosio caratterizzato da una maggior semplicità di gestione: il *Flash Glucose Monitoring* (FGM o CGM-intermittente) System. I grandi studi randomizzati controllati (RCT) hanno confermato i benefici glicemici dell'uso del sistema Flash nelle persone con diabete tipo 1 (DMT1) e in quelle con diabete tipo 2 (DMT2)^{2,3,4}.

Per il DMT2 in trattamento insulinico negli ultimi anni vi è stato un numero crescente di studi, che hanno valutato l'efficacia, la frequenza d'ipoglicemia e la variabilità glicemica.

Questa revisione valuta i più recenti studi che dimostrano l'efficacia dell'uso di FGM nel DMT2.

Dati dalla letteratura

Uno studio clinico randomizzato, come riportato nel documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e Diabete"⁵ sui sistemi per il monitoraggio del glucosio interstiziale ha analizzato l'efficacia clinica del FGM nei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento insulinico multiiniettivo.

Nello studio REPLACE 224 pazienti con DMT2, in terapia insulinica da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati a SMBG o a FGM per 6 mesi. Al termine si è avuta una riduzione simile della HbA1c nei 2 gruppi, ma più elevata nel sottogruppo di pazienti di età >65 aa in FGM. Il tempo trascorso in ipoglicemia (<70 mg/dl) risultava ridotto complessivamente nel gruppo in FGM, in modo significativo (-1.01 h/notte) nelle ore notturne³. La significativa riduzione del tempo in ipoglicemia, in particolar modo durante la notte, è stata confermata nell'estensione open label a 12 mesi dello stesso studio⁴.

Lo studio REFER comprende 3 studi retrospettivi in *real life* che hanno valutato le cartelle cliniche di 363 pazienti con DMT2 con FGM e in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII) in 18 centri in Francia, Germania ed Austria⁶. Le variazioni di HbA1c sono state rispettivamente $-0,9\% \pm 0,8\%$ ($P < 0,0001$), $-0,8\% \pm 1,1\%$ ($P < 0,0001$) e $-0,9\% \pm 1,1\%$ ($P < 0,0001$). Nell'analisi combinata dei tre studi, si è avuta una riduzione complessiva del HbA1c di $0,9\%$ ($P < 0,0001$ rispetto al basale). Non sono state registrate differenze significative per le variazioni di HbA1c in base alla fascia di età, al sesso, all'indice di massa corporea o alla durata dell'uso di insulina.

I risultati di studi pubblicati di recente sono strettamente in linea con i benefici glicemici riportati nei precedenti RCT; in particolare vi riportiamo i dati di un RCT in aperto che ha confrontato l'effetto sul controllo glicemico, in pazienti DMT2 in terapia insulinica, del monitoraggio flash per 10 settimane ($n = 53$) o all'autocontrollo glicemico capillare (SMBG) ($n = 48$). L'HbA1c è risultata significativamente ridotta nel gruppo che utilizzava il sistema Flash rispetto a SMBG, con variazioni medie rispetto al basale rispettivamente di $-0,82\%$ e $-0,33\%$ ($P = 0,005$). L'analisi post hoc ha mostrato nel gruppo con FGM, rispetto al gruppo SMBG, una percentuale signifi-

cattivamente maggiore di pazienti con riduzione di HbA1c $\geq 0,5\%$ (68,6 vs 30,2%; $P < 0,001$), o riduzione di HbA1c $\geq 1,0\%$ (39,2 vs. 18,6%; $P = 0,0023$). Inoltre è stato dimostrato il valore dell'uso del sistema FGM sulle misure di qualità della vita: i pazienti dichiarano che il monitoraggio flash è significativamente più flessibile rispetto a SMBG ($2,28 \pm 1,28$ vs $1,61 \pm 1,59$, $P = 0,019$) e lo raccomanderebbero ($2,61 \pm 0,86$ vs $2,19 \pm 1,04$, $P = 0,023$)⁷.

L'Istituto norvegese per la sanità pubblica ha condotto una valutazione sull'efficacia clinica, rapporto costo/beneficio e sicurezza del flash monitoring nel DMT2, sulla base dei dati disponibili fino a gennaio 2017⁸. Gli autori hanno concluso che, sebbene al momento del rapporto fossero disponibili pochi dati di qualità, il sistema flash di monitoraggio della glicemia può aumentare la soddisfazione del trattamento, aumentare il time in range e ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, senza differenze significative nell'HbA1c, nella qualità della vita o negli eventi avversi gravi.

L'agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie in ambito di salute ha riesaminato i dati esistenti sulle prestazioni e l'accuratezza del monitoraggio flash, sull'ipoglicemia, sull'HbA1c e sulla soddisfazione e la qualità di vita dei pazienti ed ha concluso che il sistema potrebbe sostituire SMBG in particolare nei pazienti che richiedono test frequenti⁹.

Nello studio prospettico del registro olandese¹⁰ l'uso per 1 anno del FGM ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti che hanno manifestato qualsiasi evento ipoglicemico (93,5 al 91%), la percentuale di ospedalizzazione correlata al diabete (13,7 al 4,7%) e l'assenteismo sul lavoro (18,5 al 7,7%; tutti

i confronti $P < 0,05$). Inoltre, il monitoraggio flash ha migliorato la qualità della vita a 1 anno nei vari questionari usati per misurarla.

I dati italiani

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati dello studio PREFER-IT¹¹, uno studio prospettico osservazionale condotto in 16 centri diabetologici italiani che ha arruolato 322 pazienti affetti da DMT2 in terapia insulinica intensiva da almeno 1 anno e con HbA1c oscillante fra il 8% ed il 12%. L'età media dei partecipanti era di 67.2 ± 10 aa, con lieve prevalenza di uomini (56,2%); i pazienti erano tendenzialmente obesi (BMI $30,5 \pm 6,5$ kg/m²) con lunga durata di terapia insulinica ($8,6 \pm 6,6$ aa) e controllo metabolico non soddisfacente (HbA1c $8,9 \pm 0,8$ %). Dopo 6 mesi si è potuto analizzare i dati completi riguardanti 234 DMT2 (83 in FGM e 151 in SMBG) che hanno mostrato che i pazienti in FGM avevano una riduzione significativa del HbA1c maggiore di 0,30% punti rispetto agli utilizzatori di SMBG (-0,76% vs -0,46% $p = 0,011$; figura 1). Questa differenza si riduceva al -0,26% ($p = 0,027$) se i dati venivano aggiustati per i parametri confondenti; se l'analisi veniva estesa all'intero campione la differenza si manteneva significativa (-0,28%; $p = 0,024$). Le conclusioni degli autori sono state che l'adozione e l'utilizzo del FGM nel DMT2 porti a benefici clinici rilevanti già nel breve periodo (3-6 mesi). Nella nostra diabetologia l'uso del FGM è da tempo prescritto anche nei pazienti DMT2 in trattamento insulinico intensivo con particolari condizioni¹² (persistente scompenso glicometabolico da almeno 6

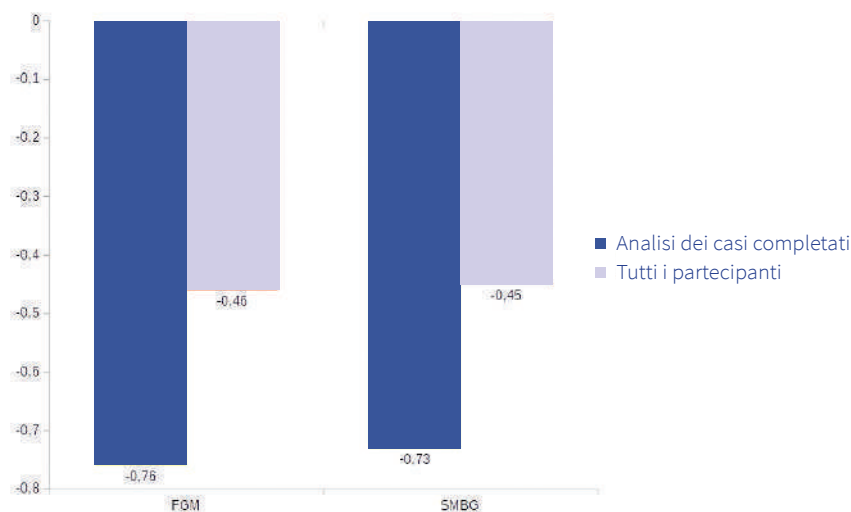


Figura 1 | Andamento HbA1c a 6 mesi nei pazienti in FGM o SMBG (Fonte dei dati: Bosi et al. ¹¹).

mesi; pazienti con ipoglicemie ripetute documentate; categorie particolari di pazienti come sportivi, musicisti o lavoratori con esposizione al pericolo o che rendano complicato garantire la regolarità dei pasti e/o dell'attività fisica; pazienti con condizioni che impediscono o rendono difficoltosa la digitopuntura). Abbiamo perciò esaminato i dati di 204 DMT2 in trattamento insulinico ai quali era stato prescritto il FGM (su un totale di 1384 in terapia insulinica intensiva). Il campione esaminato aveva età media di $70,4 \pm 3,5$ aa (63,2% maschi), durata di malattia di $18,2 \pm 4,3$ aa, durata di uso FGM $2 \pm 0,3$ aa, HbA1c pre FGM $8,9 \pm 0,7\%$. Le indicazioni all'uso del FGM sono rappresentate nella figura 2. Nell'intero campione esaminato dopo già sei mesi di uso del FGM si notava un progressivo miglioramento del controllo metabolico con valori di emoglobina glicosilata che erano significativamente inferiori rispetto al basale; i valori si stabilizzavano a 12 mesi e perduravano fino a 24 mesi di uso del sensore (Figura 3). Analogamente tale andamento si osservava nel sottogruppo di pazienti con età superiore ai 65 anni (Figura 4). Se poi i pazienti di età superiore ai 65 aa venivano suddivisi ulteriormente in due gruppi (65-74 aa e >75 aa) si osservava come non vi fosse differenza significativa nel valore di emoglobina gli-

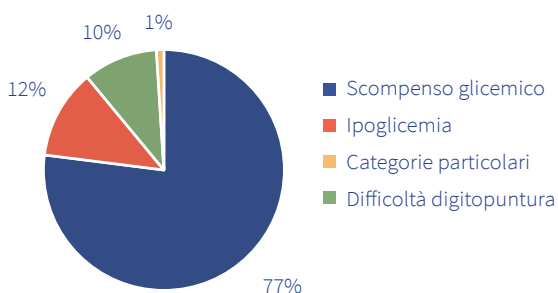


Figura 2 | Indicazioni all'uso del FGM.

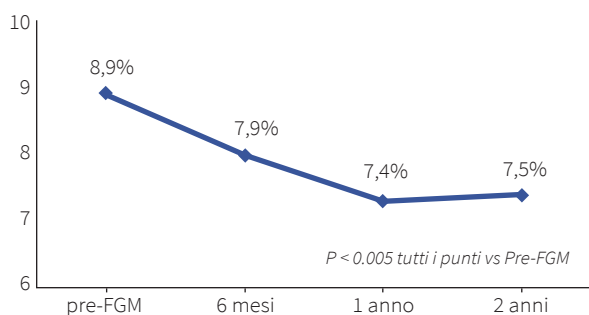


Figura 3 | Andamento HbA1c a 12 e 24 mesi in tutti i pazienti.

cosolata al 12° e 24° mese a ribadire che il miglioramento del controllo metabolico anche nel paziente anziano si manifesta precocemente per poi persistere fino a 2 anni dall'inizio dell'uso del FGM (Figura 5 e 6). Va sottolineato inoltre come nei pazienti di età superiore ai 65 anni non vi siano stati episodi di ipoglicemia severa o chetoacidosi o iperosmolarità nel periodo osservato. Solo 14 (6,8%) pazienti hanno interrotto l'uso del FGM; in 4 di essi l'uso è stato da noi sospeso per scarsa compliance, mentre i restanti 10 lo hanno interrotto spontaneamente (7 per riferita scarsa attendibilità, 2 per scarsa aderenza del cerotto, 1 per allergia)¹³. Questi dati mostrano come anche in categorie particolari di DMT2, anziani e fragili, l'uso del FGM faciliti il raggiungimento del

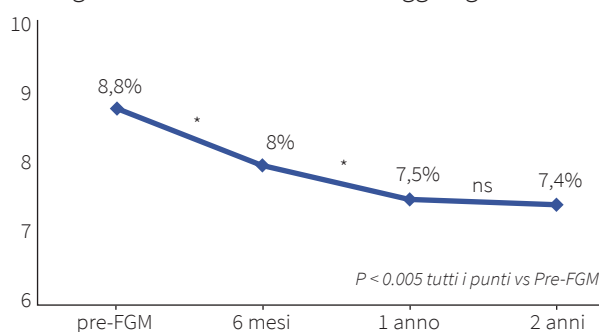


Figura 4 | Andamento HbA1c a 12 e 24 mesi nei pazienti < 65 aa.

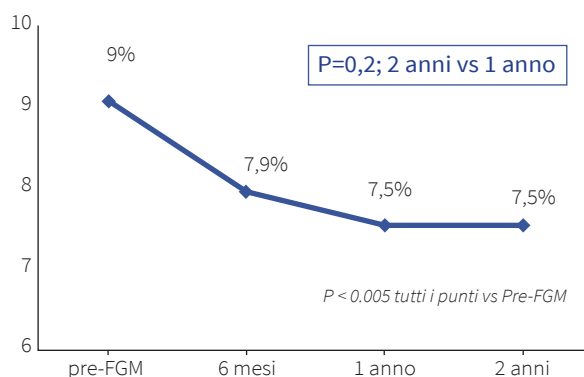


Figura 5 | Andamento HbA1c a 12 e 24 mesi nei pazienti 65-74 aa.

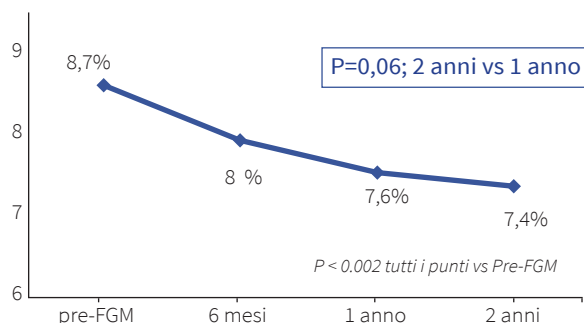


Figura 6 | Andamento HbA1c a 12 e 24 mesi nei pazienti > 75 aa.

Tabella 1 | Costi diretti generati in 12 mesi nei pazienti in monitoraggio glicemico con FGM o SMBG (modificata da: ref. ¹⁴).

Indicatori di Spesa Sanitaria pro capite BB Soc vs BB FGM	BB Sistemi tradizionali di misurazione	BB utilizzatori FGM	Delta costi
Spese per ospedalizzazioni	€ 3.442,80	€ 2.802,20	€ 640,60
Spese per assistenza ospedaliera e territoriale per assistito	€ 462,00	€ 250,70	€ 211,30
Spese per farmaci, sia erogazione diretta che indiretta	€ 2.308,60	€ 1.637	€ 671,60
Totale	€ 6.213,40	€ 4.689,90	€ 1.523,50

buon controllo metabolico previa però un'adeguata selezione del campione applicando poi strumenti di educazione continua rivolta non solo al paziente ma anche al caregiver.

Sostenibilità economica del FGM

È indubbio che la spesa che il Sistema Sanitario deve sostenere per consentire l'uso del FGM, se ci fermiamo a considerare esclusivamente i costi del materiale di consumo, sia più elevata rispetto a quella per il SMBG, ma nell'analisi costo-efficacia vanno considerati anche i miglioramenti dello stato di salute e della qualità della vita. Per capire quindi il reale impatto economico del FGM sul Sistema Sanitario sono stati condotti vari studi nel mondo che sono poco "trasferibili" alla situazione italiana data la diversità di finanziamento dei Sistemi Sanitari. Prenderemo in considerazione perciò 2 studi *real word* condotti in Italia; il primo è stato realizzato dall'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana in collaborazione con l'Università Cattolica Sacro Cuore di Roma¹⁴ mentre il secondo è stato condotto in Puglia, Umbria e Veneto¹⁵. In entrambi gli studi sono stati presi in considerazione dati estratti dai flussi amministrativi regionali. Lo studio toscano ha studiato due coorti di pazienti in terapia insulinica basal-bolus, osservate per 12 mesi, in cui sono stati analizzati indicatori di processo ed esito intermedio e i costi diretti generati per la gestione e la terapia degli stessi. I pazienti con FGM hanno migliori valori negli indicatori di processo che indicano una maggiore aderenza alla terapia e alle Linee Guida e quindi un minor rischio di comparsa delle complicanze correlate alla malattia diabetica. Inoltre hanno migliori indicatori di esito come accesso al Pronto Soccorso o ricoveri per acuti o fotocoagulazione retinica. Tutto ciò esita in

un risparmio di più di €1500 a paziente con FGM rispetto al SMBG, in 12 mesi considerati tutti i costi diretti generati (Tabella 1). Nel secondo studio il primo dato in risalto è che nei pazienti affetti da DMT2, in terapia insulinica in trattamento SMBG, almeno i 2/3 utilizza un numero non sufficiente di strisce all'anno e quindi non sono adeguatamente monitorati. Analizzando specificatamente i dati riguardanti i pazienti DMT2 in FGM è emerso che tali pazienti generano un risparmio di circa €1200 all'anno rispetto a quelli in SMBG.

Conclusioni

Nel complesso i dati qui riportati rispondono alla domanda del titolo: l'uso del FGM nel DMT2 in terapia insulinica intensiva è sicuro, è efficace nel migliorare il controllo metabolico e nel ridurre la frequenza dell'ipoglicemia e del tempo trascorso in esso quando utilizzata al posto della SMBG. Inoltre l'uso del FGM consente di generare risparmi, già a 12 mesi, dei costi diretti per la gestione e terapia della malattia diabetica.

Si ringrazia Abbott per il contributo non condizionante.

Bibliografia e sitografia

1. Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI). Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico. Le position statement OSDI 2011/2012. https://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni_03.pdf
2. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther* 11(1):83-95. doi: 10.1007/s13300-019-00720-0, 2020.
3. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 8:573-586. doi: 10.1007/s13300-017-0255-6, 2017.

4. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 8:55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6, 2017.
5. Documento del Gruppo di Studio Inter-societario AMD-SID-SIE-DP "Tecnologia e diabete". 1-40, 2019.
6. Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European Retrospective Real-World Chart Review Studies to Determine the Effectiveness of Flash Glucose Monitoring on HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 11:279-91. doi: 10.1007/s13300-019-00741-9, 2020.
7. Yaron et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 42:1178-84, 2019.
8. Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH and Robberstad B. FreeStyle Libre flash glucose self-monitoring system: a single-technology assessment. The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482068/>, 2017.
9. Palylyk-Colwell E, Ford C. Flash Glucose Monitoring System for Diabetes. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016. 158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476439/>, 2017.
10. Fokkert M, van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, Gans R, Bilo H. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLA-RE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care* 7:e000809. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000809, 2019.
11. Bosi E, Gregori G, Cruciani C, Irace C, Pozzilli P, Buzzetti R. The use of flash glucose monitoring significantly improves glycaemic control in type 2 diabetes managed with basal bolus insulin therapy compared to self-monitoring of blood glucose: a prospective observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109172. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109172, 2022.
12. Delibera della Giunta Regione Toscana n. 829 del 30/08/2016. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/Toscana3_Indicazioni_utilizzo_FMG_Decr16_12_2016.pdf.
13. Crisci I, Baccetti F, Mori M, Gregori G. L'uso del sistema Flash Glucose Monitoring (FGM) nel diabetico tipo 2 anziano. Atti del XXIII Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi, Bologna 2021.
14. Basile M, Calabrò GE, Campana A, Villani L. La gestione value-based della persona con diabete attraverso l'utilizzo di strumenti di monitoraggio innovativi, <https://www.osservatoriosullasalute.it/altri-report>, 2021.
15. Perrone V, Giacomini E, Veronesi C, Ancona DD, Andretta M, Bartolini F, Chinellato A, Procacci C, Serena M, Bonora E, Fadini GP, Maffei C, Degli Esposti L. Analisi del consumo di risorse sanitarie e costi diretti sostenuti dal Servizio Sanitario nazionale nei pazienti con diabete in terapia insulinica in relazione al diverso monitoraggio della glicemia. *Clinico Economics Italian articles on Outcome Research* 17:89-106. http://www.clinicoeconomics.eu/articles/flipbook/17_2022_89-106/, 2022.

PUNTO DI VISTA

Flash Glucose Monitoring: al di là del dato

Flash Glucose Monitoring: beyond the data

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

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

L'introduzione in diabetologia del Flash Glucose Monitoring (FGM) è stata senza alcun dubbio una rivoluzione nella gestione della malattia diabetica di cui si sono giovati in un primo momento i pazienti con diabete tipo 1, ma che progressivamente è stato esteso ai pazienti affetti da diabete tipo 2 (DMT2). L'articolo a primo nome Isabella Crisci ci offre un focus sul valore clinico e sulla sostenibilità economica del FGM nel setting del paziente con DMT2 in terapia insulinica intensiva, offrendoci anche alcuni dati italiani.

Coglierei questa opportunità per fare una riflessione sul valore dell'autocontrollo glicemico nel DMT2 e sull'opportunità che ci offrono i più recenti sviluppi tecnologici come quelli del FGM. Partirei da un documento storico dell'IDF che sono le *Guideline on Self-Monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes* (originariamente pubblicato nel 2008 e, successivamente, aggiornato nel 2017) le quali affermano che l'automonitoraggio glicemico della glicemia (SMBG) nel paziente con DMT2, anche se non in terapia insulinica, è uno strumento educativo che permette di migliorare le conoscenze sulla malattia aumentandone quindi la consapevolezza e favorendo i cambiamenti comportamentali quando necessari. Si sottolinea che allo stesso tempo per il team diabetologico che ha in cura la persona con diabete vi è la possibilità di ottenere un dato glicemico più completo, indispensabile per interpretare i risultati della terapia e per ottimizzarli senza aumentare i rischi. Possiamo quindi affermare che il SMBG è una componente del programma educativo/terapeutico che può assumere un ruolo importante nel percorso di qualsiasi paziente con il diabete. Che dire quindi di un paziente in terapia insulinica intensiva dove l'automonitoraggio glicemico è imprescindibile?

La semplificazione del monitoraggio glicemico con il FGM rispetto al SMBG, grazie alla sua minore invasività, alla semplicità d'uso e, anche, alla componente di novità e innovazione che è data ad esempio dalla possibilità di utilizzo del telefono come lettore e archivio delle glicemie, è stata certamente accolta con favore dalla maggior parte dei pazienti. Inoltre, l'assenza di limiti sul numero di controlli glicemici effettuabili, la disponibilità delle frecce di tendenza che in modo intuitivo aggiungono un dato predittivo sul comportamento glicemico, l'immediatezza della presentazione infografica di profili e medie forniscono al paziente una novità assoluta in termini di informazioni disponibili e interpretabili in modo relativamente semplice.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Monge L. Flash Glucose Monitoring: al di là del dato. JAMD 25:233-234, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2022

Accepted January, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 L. 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.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Non dimentichiamo che per raggiungere un corretto utilizzo dello strumento il paziente deve essere formato adeguatamente e così come per il SMBG anche il FGM per essere efficace richiede un intervento di educazione terapeutica strutturato. In questo percorso dedicato è necessario che all'avvio del FGM il paziente sia consapevole del significato dello strumento; sarà auspicabile un incontro iniziale per definire insieme il posizionamento del sensore e l'informazione diretta circa le principali funzioni dello strumento seguito da un incontro al termine di un primo ciclo di rilievi con una lettura interpretativa dei dati da effettuare insieme tra una figura del team e il paziente. In tale occasione sarà possibile verificare la disponibilità del paziente a utilizzare in modo utile lo strumento; ritengo sia necessaria una responsabilizzazione diretta, è infatti noto che il rate scan dello strumento correla direttamente con la riduzione della emoglobina glicata e con il numero di eventi ipoglicemici.

Il paziente con il FGM avrà una nuova possibilità d'interpretazione dei suoi profili glicemici, potrà correlare le tendenze glicemiche in relazione a determinati comportamenti, in primo luogo quelli legati al cibo e all'attività fisica. Le metriche disponibili come le medie complessive o temporizzate e come la glicata derivata diventano uno stimolo tangibile al miglioramento e possono essere di motivazione all'aderenza terapeutica.

Ma i benefici del FGM non sono solo per il paziente. Il FGM ha permesso al medico/team di interpretare meglio e più rapidamente, in pochi passaggi, i profili glicemici dei propri pazienti grazie alla ricchezza di dati, attraverso le nuove metriche e alla possibilità di analisi retrospettiva dei pattern glicemici. Queste

preziose informazioni si possono tradurre in modificazioni della terapia insulinica e non e in consigli sui comportamenti e sullo stile di vita, dando priorità a interventi condivisi con il paziente. In un articolo del 2011 su *Diabetes care* William Polonsky affermava che il SBGM «è un processo... un pacchetto di azioni e di capacità che permettono alla persona di trarre delle conclusioni dal dato e prevedono la condivisione del dato con il medico». Le maggiori possibilità di analisi del paziente fanno sì che nella visita il monitoraggio glicemico riacquisisca un ruolo centrale, diventi un momento di discussione alla quale il paziente può partecipare, finalmente l'interfaccia del computer/telefono viene condivisa tra medico e paziente. L'autocontrollo ritorna a essere uno strumento della visita che dà centralità al paziente!

Vi sono infine le possibilità indotte naturalmente dalle reti che sono la connettività e la gestione da remoto dei dati attraverso il telemonitoraggio; le App fanno ormai parte della nostra quotidianità, anche in una popolazione meno giovane come quella affetta da DMT2.

In conclusione a questa breve riflessione, penso di poter affermare che, al di là dei dati sull'efficacia della riduzione delle ipoglicemie, dell'HbA1c o dell'aumento del *time in range*, che certamente le prossime metanalisi potranno meglio evidenziare nei vari sottogruppi di pazienti con diabete, l'utilizzo del FGM nel paziente con DMT2 insulino-trattato, se supportato da un adeguato percorso di educazione terapeutica, possa promuovere la *self-efficacy* del paziente, aumentare e migliorare i comportamenti di *self-care*, in un processo di progressivo empowerment e rafforzare l'alleanza team diabetologico/paziente.

REVIEW

Finerenone: un nuovo approccio al trattamento della malattia renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2

Finerenone: a new approach to the treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

Maria Maddalena D'Errico¹, Antonio Mirijello¹, Salvatore De Cosmo¹, Pamela Piscitelli¹

¹SC di Medicina Interna-Endocrinologia, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: ap.piscitelli@operapadrepio.it



Abstract

Chronic kidney disease (CKD) represents one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, being diabetes its first cause. Besides the strict management of risk factors (i.e. hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia), several pharmacological strategies aiming at reducing the progression of CKD, including ACE-inhibitors, have been proposed.

Finerenone is the first non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist (ns-MRA) drug developed for the treatment of diabetic kidney disease (DKD) in patients with type 2 diabetes (T2D). Its properties include a high selectivity for MRs with a lower incidence of side effects such as gynecomastia and hyperkalemia with respect to older steroidal MRAs. In addition, a significant reduction of fibrosis, inflammation and hypertrophy both on myocardium and kidney has been observed.

At present, several studies demonstrating the efficacy and safety of finerenone on clinical outcomes have been published. In the phase III studies, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, finerenone significantly reduced the combined primary endpoints (progression of chronic kidney disease, renal failure or renal death for renal outcomes, and cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure for cardiovascular outcomes) when compared to placebo and added to the standard of care.

A pooled-analysis (FIDELITY) performed on a prespecified pool of patients derived from the combination of the previous two studies confirmed the ability of finerenone to significantly reduce both the incidence or progression of DKD and cardiovascular events. A higher incidence of hyperkalemia in patients treated with finerenone compared to placebo was confirmed. However, the incidence of adverse events with clinical impact was low, and only 1,7% of finerenone-treated patients versus 0,6% of placebo-treated patients discontinued treatment during a 3-year follow-up.

Citation D'Errico MM, Mirijello A, De Cosmo S, Piscitelli P. Finerenone: un nuovo approccio al trattamento della malattia renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2. *JAMD* 25:235–243, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2022

Accepted December, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 M.M. D'Errico. 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.

Finerenone broadly demonstrates an effective renal and cardiovascular protective capacity in patients with T2D and DKD in the presence of good safety in its use.

KEY WORDS: diabetic nephropathy; cardiovascular disease; end stage renal disease; type 2 diabetes.

Riassunto

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale, con il diabete sua prima causa. Oltre alla gestione rigorosa dei fattori di rischio (iperglicemia, ipertensione e dislipidemia), diverse strategie farmacologiche mirano a ridurre la progressione della MRC, tra cui i farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina (SRA).

Il finerenone è il primo antagonista selettivo non steroideo del recettore mineralcorticoide (ns-ARM) sviluppato per il trattamento della MRC nei pazienti con diabete di tipo 2 (DT2). Le sue proprietà includono un'elevata selettività per i recettori dei mineralcorticoidi (RM) con una minore incidenza di effetti collaterali come ginecomastia e iperkaliemia rispetto ai ARM steroidei. Inoltre, ha mostrato una significativa riduzione della fibrosi, infiammazione e ipertrofia sia del miocardio che del rene.

Attualmente sono stati pubblicati due trial che dimostrano l'efficacia sugli outcome clinici nelle persone con DT2. Negli studi di fase III, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, il finerenone ha ridotto in maniera significativa gli endpoint primari renali e cardiovascolari (progressione della malattia renale cronica, insufficienza renale o morte per causa renale oppure mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o ricovero in ospedale per insufficienza cardiaca) rispetto al placebo e in aggiunta allo standard di cura.

Una analisi condotta su un pool prespecificato di pazienti arruolati nei due studi precedenti (FIDELITY) ha confermato la capacità del finerenone di ridurre in modo significativo sia l'incidenza e la progressione della MRC sia l'incidenza degli eventi cardiovascolari. È stata confermata una maggiore incidenza di iperkaliemia nei pazienti trattati con finerenone rispetto al placebo. Tuttavia, l'incidenza di eventi avversi con impatto clinico è stata bassa, e solo l'1,7% dei pazienti trattati con finerenone rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto il trattamento durante il trattamento durante i 3 anni di follow-up.

Il finerenone dimostra in generale un'efficace capacità protettiva renale e cardiovascolare nei pazienti affetti da DT2 e MRC in presenza di una buona sicurezza d'uso.

PAROLE CHIAVE: nefropatia diabetica; malattia cardiovascolare; malattia renale allo stadio terminale; diabete di tipo 2.

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una sindrome clinica associata al cambiamento definitivo della funzione e/o della struttura del rene e si caratterizza per la sua irreversibilità e la sua lenta nonché progressiva evoluzione⁽¹⁾. La MRC, diagnosticata in base alla presenza di ridotta velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² con o senza aumento persistente dell'escrezione urinaria di albumina (albuminuria), colpisce fino al 17% della popolazione generale nei paesi europei⁽²⁾, e rappresenta un fattore di rischio indipendente di morbilità cardiovascolare, mortalità e riduzione della qualità di vita. Inoltre, la sua progressione esita nell'end stage kidney disease (ESKD, malattia renale allo stadio terminale), condizione irreversibile e fatale in assenza di terapia renale sostitutiva⁽³⁾. Sia lievi riduzioni del eGFR che la presenza di albuminuria si associano a un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare e a una ridotta sopravvivenza globale⁽⁴⁾. Per tali ragioni, la MRC è riconosciuta come la dodicesima causa di mortalità globale, con circa 1,2 milioni di decessi/anno⁽⁵⁾. DT2 rappresenta la principale causa di MRC e di ESKD⁽⁶⁾. Quasi la metà dei soggetti affetti da DT2 presenta anche MRC, e questa condizione conferisce loro un rischio dieci volte maggiore di mortalità per tutte le cause rispetto al solo DT2⁽⁷⁾ (Figura 1).

Per tali ragioni diventa doveroso un approccio maggiormente aggressivo ed interventistico alla MRC nel DT2, includendo l'educazione e la consapevolezza allo screening e follow-up dei soggetti affetti, in virtù anche della disponibilità di nuove terapie che potrebbero prevenirne efficacemente la progressione. I fattori di rischio per MRC possono essere concettualmente classificati come fattori di suscettibilità (ad esempio, età, sesso, razza/etnia e storia familiare), fattori di esordio (iperglicemia e insufficienza renale acuta) e fattori di progressione (ipertensione, fattori dietetici e obesità). La progressione della MRC

è guidata dagli effetti combinati di fattori metabolici, emodinamici, infiammatori e fibrotici⁽⁸⁾.

Le raccomandazioni farmacologiche attuali per la gestione della MRC nel DT2 includono il controllo dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa, e la riduzione del rischio cardiovascolare globale attraverso la correzione della dislipidemia (per es., tramite l'utilizzo di statine), l'utilizzo di ACE inibitori o bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) e più recentemente, l'utilizzo degli SGLT2 inibitori (SGLT2i) o degli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA)⁽⁶⁾.

Gli ACE-inibitori e gli ARB sono raccomandati allo scopo di preservare la funzionalità renale in tutti i soggetti con DT2 e albuminuria, cioè rapporto albumina-creatinina urinaria (UACR) persistentemente >30 mg/g. Gli ACE inibitori e gli ARB sono potenti agenti antipertensivi che contrastano gli effetti vasocostrittori dell'angiotensina II, causando selettivamente maggiore vasodilatazione delle arteriole efferenti glomerulari, riducendo quindi la pressione intraglomerulare, fornendo protezione renale indipendentemente dal controllo della pressione arteriosa^(9,10).

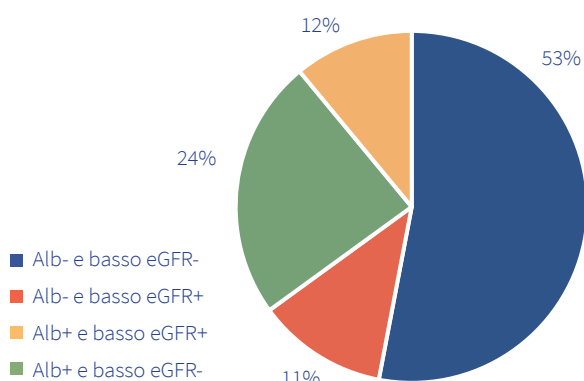
La terapia con SGLT2i e GLP-1RA ha dimostrato, in diversi trial clinici, una riduzione del rischio di progressione della MRC nei soggetti con DT2⁽¹¹⁾. Il miglioramento degli outcomes renali nei soggetti con

DT2, eGFR <60 ml/min/1,73 m², e anamnesi positiva per pregresso evento cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare⁽¹⁾, risulta essere indipendente dal controllo glicemico⁽¹²⁾. Oggi gli SGLT2i sono raccomandati come farmaci anti-iperglicemizzanti di prima linea, con o senza metformina, e indipendentemente da livelli di controllo glicemico, nelle persone con MRC e DT2^(6,13). Inoltre, trial recenti hanno mostrato effetti benefici renali anche nei pazienti senza diabete. Il meccanismo proposto per gli SGLT2i è il miglioramento dell'emodinamica intrarenale, che proteggerebbe il glomerulo dai danni da alta pressione. Ciò avviene tramite feedback tubulo-glomerulare dalla macula densa, che porta ad una costrizione dell'arteriola afferente⁽¹⁴⁾.

I GLP-1 RA sono invece raccomandati nei pazienti con DT2 e MRC come terapia di seconda linea, da preferire in base ad eventuale intolleranza a SGLT2i, ad eventuali comorbidità e al valore di eGFR, riducendo essi il rischio di progressione di MRC, di eventi cardiovascolari e di eventi ipoglicemici⁽¹³⁾.

Nonostante gli attuali approcci alla gestione del diabete e dell'ipertensione, l'uso di ACE-inibitori e ARB, di SGLT2i e GLP-1RA, esiste ancora un ampio rischio residuo di sviluppare MRC. Nuovi agenti che hanno come target i meccanismi eziopatogenetici, quali l'iperfiltrazione glomerulare, l'infiammazione e la fibrosi, sono stati un importante obiettivo per lo sviluppo di nuovi trattamenti⁽¹⁵⁾.

Disfunzione renale in una ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2 (n = 120.903)



Pazienti reclutati presso 203 centri di diabetologia italiani

Figura 1 | Percentuale dei pazienti con diabete mellito tipo 2 con e senza malattia renale cronica. Tra i pazienti affetti da malattia renale cronica, il 24% avevano albuminuria e eGFR >60 ml/min/1,73 m², l'11% eGFR <60 ml/min/1,73 m² in assenza di albuminuria ed infine il 12% eGFR <60 ml/min/1,73 m² e albuminuria (modificata da: 7).

Ruolo dell'aldosterone nella fisiopatologia del danno nefro-vascolare

L'iperattivazione cronica del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) in patologie come il diabete mellito e la MRC è fortemente coinvolta nello sviluppo di complicanze tali da determinare danni irreversibili sia a livello cardiaco che a livello renale^(16,17). La sua iperattivazione determina nelle cellule epiteliali, quali ad es. quelle renali, un eccessivo riassorbimento di acqua e sodio con escrezione di potassio, con conseguente incremento pressorio. Inoltre l'attivazione dei recettori per i mineralcorticoidi stimola l'infiammazione e la fibrosi con conseguenti lesioni glomerulari, vasocostrizione renale e proteinuria. L'infiammazione e la fibrosi si ripercuotono anche su tessuti non epiteliali, come il miocardio e i vasi, con conseguente maggiore rigidità aggravando lo stato ipertensivo.

Per contrastare gli effetti dell'iperattivazione del SRAA possono essere somministrati farmaci come ACE inibitori o ARB, con riduzione dell'effetto proinfiammatorio e profibrotico^(17,18) (Figura 2). Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti l'utilizzo a lungo termine di tali farmaci può comportare un fenomeno chiamato "escape dell'aldosterone", con conseguente ulteriore peggioramento dell'ipertensione arteriosa, dell'ipertrofia ventricolare sinistra e dell'albuminuria^(19,20) e progressivo declino della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)^(21,22).

Questo fenomeno di *escape* può essere attenuato aggiungendo agli ACE-inibitori o agli ARB un'altra classe di farmaci ad azione diretta sui recettori dell'aldosterone, quale gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, che oggi comprende spironolattone ed eplerenone. Lo spironolattone è considerato un diuretico risparmiatore di potassio da utilizzare in combinazione con i diuretici tiazidici nei pazienti con ipertensione. È stata dimostrata anche la capacità di ridurre l'albuminuria in pazienti affetti da diabete complicato da MRC già in terapia con ACE-inibitori o ARB, in studi sia a breve che lungo termine, con una migliore preservazione della funzione renale, in termini di riduzione dell'eGFR. Inoltre riduce anche l'indice di massa ventricolare sinistra con effetti modesti o neutri sulla pressione arteriosa^(21, 23-31).

Spironolattone ed eplerenone hanno dimostrato una efficace riduzione della morbilità e mortalità CV in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra^(32,33). L'utilizzo dello spironolattone è associato ad effetti collaterali legati alla affinità per i re-

cettori degli ormoni sessuali, come ginecomastia, deficit erettile, tensione mammaria e irregolarità mestruali. Inoltre è stato dimostrato che il suo utilizzo in pazienti diabetici comporta un aumento del cortisolo e dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c)^(34,35).

Anche l'eplerenone è un farmaco ad azione antipertensiva sia usato singolarmente che associato ad ACE-inibitori, con il vantaggio di avere minori effetti collaterali per la minor affinità per i recettori degli ormoni sessuali. L'eplerenone deve essere usato con cautela in associazione con i farmaci che interferiscono con il CYP-450, in quanto è metabolizzato da questo sistema⁽³⁶⁾.

Un effetto collaterale di una certa importanza sia dello spironolattone che dell'eplerenone è l'iperkaliemia che tende a peggiorare soprattutto in caso di associazione ad ACE-inibitori o ARB e che può richiedere la sospensione del farmaco⁽³⁶⁾.

Un nuovo anti aldosteronico: il finerenone

Il finerenone (BAY-94-8862) è un farmaco ad azione anti aldosteronica non steroideo capace di inibire la trascrizione di geni ipertrofizzanti, proinfiammatori e profibrotici^(37,38). Il finerenone possiede una maggiore affinità per il recettore mineralcorticoide rispetto agli altri recettori steroidei^(39,40). Questa specificità riduce il rischio di effetti collaterali tra cui ginecomastia e deficit erettile. Inoltre, il finerenone, per effetto sull'incremento della frequenza cardiaca e la bioattività vascolare sui reni, può contribuire

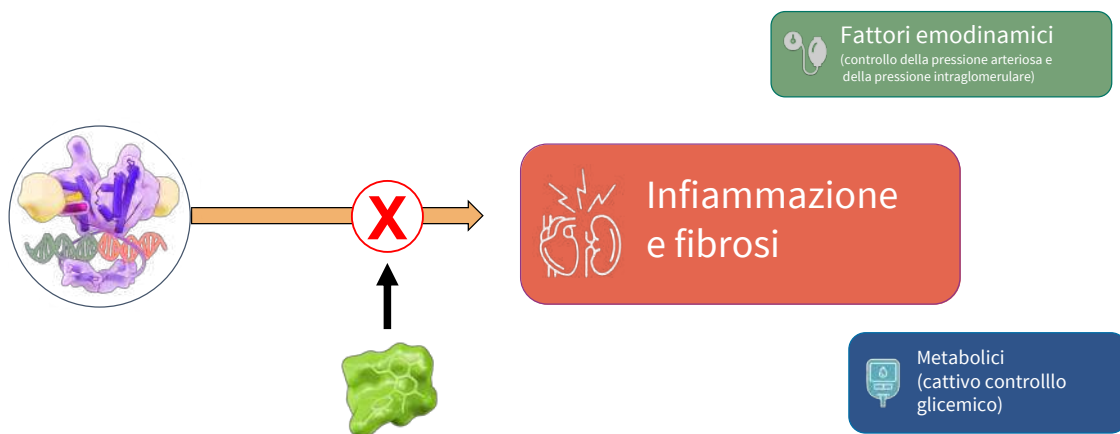


Figura 2 | Meccanismo d'azione del finerenone: bloccando selettivamente i recettori dei mineralcorticoidi blocca la cascata infiammatoria e fibrotica coinvolta nella progressione della malattia renale cronica.

alla riduzione dell'incidenza e/o della gravità di iperkaliemia associata all'impiego degli antagonisti del recettore mineralcorticoide (ARM)⁽⁴¹⁾.

In studi preclinici condotti nell'animale il finerenone pare avere un maggior potenziale protettivo renale rispetto agli ARM steroidei. I meccanismi attraverso i quali si verificano i benefici renali del finerenone sono prevalentemente la ridotta infiammazione e fibrosi glomerulare, come dimostrato da studi sperimentali che documentano la sua capacità di ridurre l'espressione di biomarker proinfiammatori e profibrotici nel rene con conseguente protezione glomerulare, e un conseguente miglioramento della proteinuria⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Inoltre, confrontato con una dose equinatriuretica di eplerenone, il finerenone ha dimostrato una riduzione più efficace dell'ipertrofia cardiaca, della proteinuria e dell'infiammazione e fibrosi nei reni in modelli di roditori^(38,41,44). Sono stati condotti studi sia su roditori con insufficienza renale indotta da iperaldosteronismo che su ratti ipertesi e si è evidenziato che la somministrazione di finerenone riduceva sia la proteinuria che il danno renale, in quantità maggiore rispetto all'eplerenone. In modelli animali di nefrectomia subtotale con insufficienza renale cronica, inoltre, l'uso di finerenone ha ridotto lo sviluppo di disfunzione cardiaca diastolica^(41,45,46).

Sempre studi preclinici dimostrano anche un ridotto rischio di iperkaliemia⁽¹⁸⁾. Questo fenomeno può essere correlato alla distinta modalità di antagonismo sul recettore dei mineralcorticoidi del finerenone e al successivo reclutamento di cofattori trascrizionali, alla sua breve emivita plasmatica e alla mancanza di metaboliti attivi, nonché alle ca-

ratteristiche di distribuzione tissutale del finerenone, che ha un'uguale distribuzione al cuore e reni, in contrasto con spironolattone ed eplerenone, che mostrano un maggiore accumulo nel rene^(41,47) (Figura 3).

Studi nell'uomo: FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD

Per valutare l'efficacia e la sicurezza del finerenone nel ridurre la progressione della malattia renale cronica, gli eventi cardiovascolari e la mortalità ad essi associati in pazienti con MRC e DT2, sono stati condotti nell'uomo due trial di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, il Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) ed il Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)^(48,49).

Lo studio FIDELIO ha arruolato 5734 pazienti, affetti da DT2 e MRC in terapia con la dose massima tollerata di ACE-inibitore o ARB. La MRC era definita secondo due criteri:

- 1) presenza di albuminuria espressa come UACR da 30 a < 300 mg/g e un eGFR, stimato con CKD-EPI, compreso tra 25 e 60 ml/min/1,73m² (stadio 2-4 MRC);
- 2) storia di retinopatia diabetica oppure un UACR tra 300 e 5000 mg/g ed un eGFR da 25 a meno di 75 ml/min/1,73m² (stadio 1-2 MRC).

Il potassio sierico al momento dello screening non doveva superare i 4,8 mmol/l. Dopo lo screening i

	Antagonisti dell'Aldosterone		Finerenone
	Spironolattone	Eplerenone	Finerenone
Proprietà strutturali	Piatta (steroidica)	Piatta (steroidica)	Non piatta (non steroidica)
Potenza su RM	Alta	Moderata	Alta
Selettività su RM	Bassa	Moderata	Alta
Penetrazione nel SNC	Sì	Sì	No in base a dati di studi preclinici
Ginecomastia	Sì	Meno dello spironolattone	Nessuna segnale in studi di fase II
Iperkaliemia	Sì	Sì	Moderatamente aumentato
Distribuzione tissutale	Rene > cuore (almeno 6 volte)	Rene > cuore (~3 volte)	Bilanciato rene: cuore (1:1)

Figura 3 | Differenze tra antagonisti steroidei del recettore dei mineralcorticoidi e finerenone.

pazienti venivano randomizzati e potevano ricevere finerenone fino alla dose target di 20 mg al giorno o placebo. Durante il follow up era essenziale il monitoraggio del potassio sierico: il trattamento veniva sospeso per valori di potassio superiori a 5,5 mmol/l, con possibilità di reintroduzione con riduzione di tali valori <5 mmol/l (placebo o finerenone secondo la precedente randomizzazione). L'outcome primario era un composito di:

- a) insufficienza renale, cioè malattia renale in fase terminale (intesa come inizio della dialisi per ≥ 90 gg o trapianto di rene) o eGFR <15ml/min/1,73m²;
- b) una riduzione del 40% dell'eGFR basale per almeno 4 settimane;
- c) morte per cause renali.

L'outcome secondario era un composito di morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per insufficienza cardiaca. Altri outcome considerati erano: la morte per qualsiasi causa, ospedalizzazioni per qualsiasi causa, variazioni di UACR basale al 4° mese e un composito di insufficienza renale, riduzione di almeno il 57% dell'eGFR basale per almeno 4 settimane consecutive o morte per insufficienza renale.

L'incidenza dell'outcome primario composito è risultata significativamente inferiore nel gruppo finerenone rispetto al placebo: HR 0,82; IC 95%, 0,73 – 0,93; P = 0,001. L'efficacia veniva confermata anche studiando i vari sottogruppi prespecificati. Inoltre i pazienti trattati con finerenone avevano anche un rischio significativamente minore di incidenza di outcome secondario (HR: 0,86; IC 95%, 0,75 – 0,99; P = 0,03). Inoltre il finerenone era associato ad una significativa riduzione (31%) dell'UACR al 4° mese rispetto al valore basale. Nei pazienti trattati con finerenone si è registrata una incidenza significativamente maggiore di iperkaliemia, ma solo il 2,3% dei pazienti ha dovuto interrompere l'assunzione del farmaco.

Il disegno dello studio FIGARO-DKD è simile a quello del FIDELIO-DKD. In questo studio sono stati arruolati 7437 pazienti affetti da MRC e DT2 trattati con farmaco inibitore del SRA alla massima dose tollerata (ACE-i oppure ARB). La MRC in questo studio era definita secondo i seguenti criteri: presenza di albuminuria espressa come UACR da 30 a < 300 mg/g ed un eGFR compreso tra 25 a 90 ml/min/1,73m² (stadio 2-4 MRC) oppure un UACR tra 300 e 5000 mg/g e un eGFR di ≥ 60 ml/min/1,73m² (stadio 1-2 MRC). Inoltre i livelli di potassio sierico non dovevano su-

perare 4,8 mmol/l nella fase di screening. Tra i criteri di esclusione invece erano riportati la presenza di insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta. I pazienti arruolati ricevevano una dose target di finerenone di 20 mg al giorno o placebo dopo la randomizzazione. Durante il follow up era monitorato il potassio sierico. Anche in questo studio il trattamento veniva sospeso se il potassio sierico superava i 5,5 mmol/l, con possibilità di reintroduzione con valori < 5 mmol/L.

L'endpoint primario dello studio FIGARO-DKD era un composito di mortalità CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per insufficienza cardiaca, mentre l'endpoint secondario coincideva con l'endpoint primario dello studio FIDELIO-DKD. Altri endpoint secondari comprendevano decessi e ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa, lo studio della pendenza della riduzione del eGFR e della qualità di vita seguendo un questionario europeo.

Durante il follow-up l'incidenza dell'outcome primario è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con finerenone rispetto al gruppo placebo (HR:0,87; IC 95%, 0,756- 0,98; P=0,03). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per l'endpoint renale secondario. Laddove però nell'endpoint renale composito il decremento del 40% dell'eGFR basale veniva sostituito con una riduzione dell'eGFR del 57% (corrispondente al raddoppio della creatinina serica) la riduzione del rischio diventava significativa.

Inoltre, è stata evidenziata una minore incidenza di decessi per cause renali, minor incidenza di malattia renale terminale, così come minor ospedalizzazione per qualunque causa e di morte per qualsiasi causa. Infine, nei pazienti trattati con finerenone è stato evidenziato un miglioramento degli altri parametri renali, tra cui la riduzione dell'UACR e un minor numero di cali dell'eGFR. Anche in questo studio è stata dimostrata una incidenza di iperkaliemia più alta con il finerenone rispetto al placebo, con pochi pazienti che hanno necessitato della sospensione del farmaco (1,2%).

Lo studio Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis (FIDELITY) propone invece una *pooled* analisi dei due studi precedenti. I risultati confermano la capacità del finerenone di ridurre in maniera significativa sia l'incidenza e la progressione del danno renale che di eventi CV. Si conferma la maggiore incidenza di iperkaliemia nei pazienti in trattamento con finerenone rispetto al placebo. Purtroppo, l'incidenza di eventi avversi con impatto clinico è stata bassa, e solo

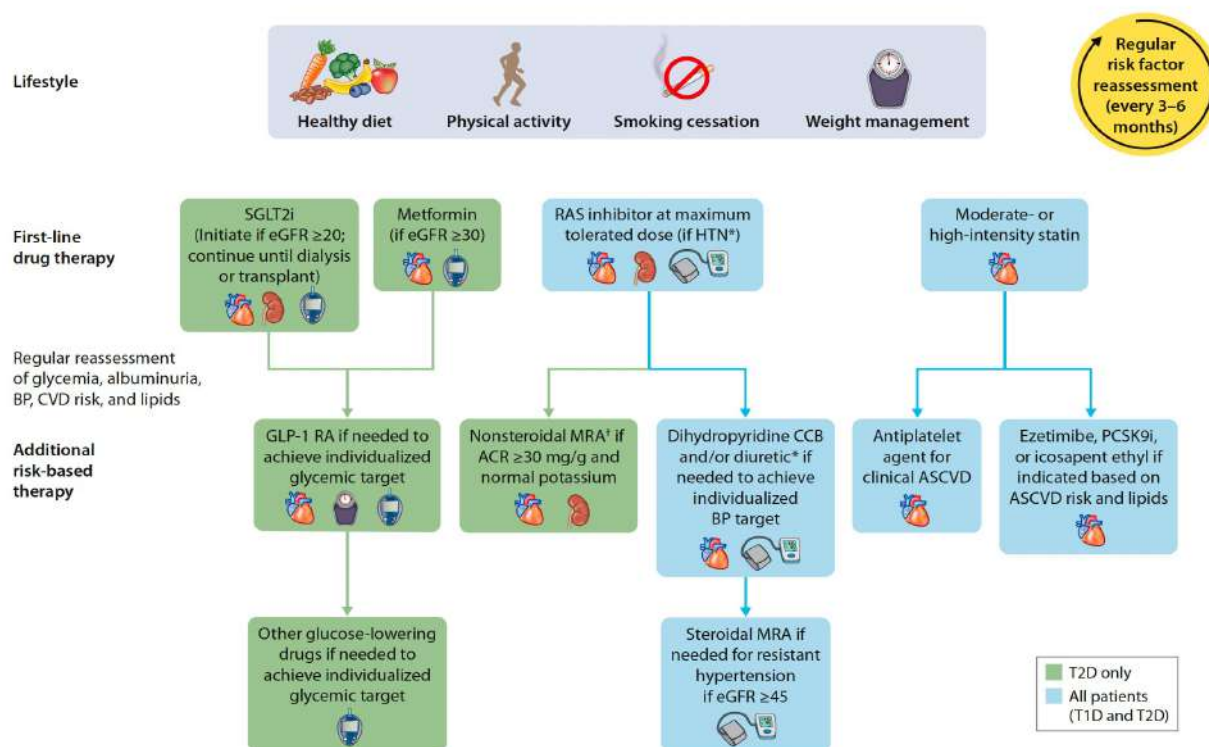


Figura 4 | Algoritmo proposto dalle linee guida KDIGO del trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica (da: ⁵¹).

l'1,7% dei pazienti trattati con finerenone ha interrotto il trattamento durante un follow-up di 3 anni, rispetto allo 0,6% dei pazienti riceventi placebo⁽⁵⁰⁾.

Conclusioni

La MRC ha un'elevata prevalenza nei pazienti con DT2. Negli ultimi anni farmaci antiiperglicemici innovati, i.e. inibitori dell'SGLT2 e gli agonisti recettoriale del GLP-1, hanno dimostrato una significativa capacità protettiva del danno renale nei pazienti con DT2. Esiste però un rischio residuo rilevante che si traduce in un chiaro *unmet need*. Il finerenone ha dimostrato nei due grandi trial presentati in questa rassegna un'importante capacità protettiva sia renale che cardiovascolare in pazienti con DT2 e MRC in presenza di un buon profilo di sicurezza.

Recentemente è stata pubblicata una Consensus congiunta dall'American Diabetes Association e dalla KDIGO sul trattamento del diabete nei pazienti con MRC⁽⁵¹⁾. La raccomandazione che viene

data a proposito dell'utilizzo del finerenone è quella di utilizzare un ns-ARM con comprovata efficacia nel proteggere il rene e l'apparato cardiovascolare in pazienti con DT2, eGFR >25 ml/min/1,73 m², normale concentrazione sierica di potassio ed albuminuria residua (UACR ≥ 30 mg/g), nonostante un dosaggio massimo tollerato di inibitori del RAS (Figura 4).

Bibliografia

1. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):1-266, 2002.
2. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. European CKD Burden Consortium. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 27:2135–47, 2016.
3. Abbasi M, Chertow G, Hall Y. End-stage renal disease. *Am Fam Physician* 82:1512, 2010.
4. Benzing T, Salant D. Insights into Glomerular Filtration and Albuminuria. *N Engl J Med* 384:1437-46, 2021.

5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395:709-33, 2020.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 98:S1-115, 2020.
7. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, et al. AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 29:657-62, 2014.
8. Taal MW. Risk factors and chronic kidney disease. In: Brenner and Rector's *The Kidney*, 10th Ed., edited by Skorecki K, Amsterdam, Elsevier 669-692.e7, 2015.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the hope study and MICRO-HOPE substudy. heart outcomes prevention evaluation study Investigators. *Lancet* 355:253-59, 2000.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-60, 2001.
11. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 10:1-10, 2020.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436-46, 2020.
13. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 44:S151-67, 2021.
14. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17:319-34, 2021.
15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 2032-45, 2017.
16. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol* 243:271-305 16, 2017.
17. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 10.1093/eurheartj/ehaa736, 2020.
18. Ma FY, Han Y, Nikolic-Paterson DJ et al. Suppression of rapidly progressive mouse glomerulonephritis with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BR-4628. *PLoS One* 2015; 10: e0145666.
19. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:486-92, 2007.
20. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 29:13-21, 2001.
21. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 41:64-8, 2003.
22. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47:1936-39, 2004.
23. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 56:714-19, 2008.
24. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol*: 1:256-62, 2006.
25. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 28:2106-12, 2005.
26. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 68:2829-36, 2005.
27. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70:536-42, 2006.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 70:2116-23, 2006.
29. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 31:59-67, 2008.
30. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Basarali MK, Buyukbas S. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 31:779-84, 2009.
31. Morales E, Millet VG, Rojas-Rivera J, Huerta A, Gutierrez E, Gutierrez-Solis E, et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 28:405-12, 2013.
32. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOP-CAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370:1383-92, 2014.
33. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364:11-21, 2011.
34. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 160: 915-21, 2010.

35. Zhao JV, Xu L, Lin SL et al. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 10:671-82, 2016.
36. Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, van Raalte DH, Cherney DZ. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 19:4, 2019.
37. Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem* 290:21876-89, 2015.
38. Grune J, Beyhoff N, Smeir E et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 71: 599-608, 2018.
39. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24:417-24, 2015.
40. Wang EB, Chaudhary A, Waterhouse TH, Dickinson GL. Population pharmacokinetics of LY2623091 in patients with hypertension and chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol* 57:739-46, 2017.
41. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Barfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 64:69-78, 2014.
42. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension* 69: 870-878, 2017.
43. Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int* 93:1344-55, 2018.
44. Grune J, Benz V, Brix S et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists cause differential cardiac gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 67: 402-11, 2016.
45. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieider RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail* 18:28-37, 2016.
46. Bonnard B, Pieronne-Deperrois M, Djerada Z, Elmoghrabi S, Kolkhof P, Ouvrard-Pascaud A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves diastolic dysfunction in chronic kidney disease in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 121:24-33.
47. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope L, Gebel M, Kolkhof P, Nowack C, Joseph A, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 37:1014-23, 2022.
48. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383:2219-29, 2020.
49. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM, FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385:2252-63, 2021.
50. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43:474-84, 2022.
51. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Kidney Int* 102:S1-127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008, 2022.

REVIEW

Medicina di Precisione nel diabete: stato dell'arte alla luce delle recenti Consensus

Precision Medicine in Diabetes: state of the art based on recent Consensus

Lucia Briatore¹, Dalia Crazzolara², Antonietta Maria Scarpitta³, Walter Baronti⁴, Francesca Spanu⁵ per il Gruppo Medicina di Precisione AMD

¹UOC Medicina, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure, ASL2 Savonese. ²Medicina Interna, Servizio di Diabetologia, Ospedale di Bolzano, ASDAA. ³UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, P.O. Paolo Borsellino, Marsala ASP Trapani. ⁴UOC Diabetologia, Ospedale Misericordia Grosseto, USL Sud Est Toscana. ⁵SSD Diabetologia PO San Giovanni di Dio, AOU Cagliari.

Corresponding author: luciabriatore@hotmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Briatore L, Crazzolara D, Scarpitta AM, Baronti W, Spanu F. Medicina di Precisione nel diabete: stato dell'arte alla luce delle recenti Consensus. JAMD 25:244-252, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2023

Accepted January, 2023

Published February, 2023

Copyright © 2022 L. Briatore. 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 declares no competing interests.

Abstract

There has long been strong emphasis on personalization in the treatment of diabetes; evidence of individual differences in symptomatology, presentation, behavior, preferences, social status, response to treatment, comorbidity or clinical course have led clinicians to seek greater focus on the individual. However, this approach cannot yet be called Precision Medicine in diabetes. In this article we want to describe the state of the art of Precision Medicine starting from the two Consensus documents published by the Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI) born in 2018 within American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) with the aim of understanding the state of the art, the possibilities of application and future lines of research in the construction of a precision medicine applied to diabetes. The five pillars of precision medicine applied to diabetes will be examined: precision diagnosis, precision prevention, precision treatment, precision prognostics and precision monitoring. Following will be described the fields of applications and the possible developments and insights, also within Italian diabetological reality.

KEY WORDS precision medicine; diabetes; personalization; diagnosis; prevention.

Riassunto

Da tempo si pone una notevole enfasi sulla personalizzazione nella cura del diabete; l'evidenza di differenze individuali rispetto a sintomatologia, presentazione, comportamenti, preferenze, condizione sociale, risposta al trattamento, comorbidità o decorso clinico hanno orientato

i clinici a cercare una maggiore focalizzazione sul singolo individuo. Questo approccio ancora non può però essere definito Medicina di Precisione nel diabete. In questo articolo vogliamo descrivere lo stato dell'arte della Medicina di Precisione partendo dalle Consensus pubblicate dalla Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI), nata nel 2018 in seno alla American Diabetes Association (ADA) e alla European Association for the Study of Diabetes (EASD) con la finalità di capire lo stato dell'arte, le possibilità di applicazione e le linee di ricerca future nella costruzione di una medicina di precisione applicata al diabete. Saranno esaminati i cinque pilastri della medicina di precisione applicata al diabete: diagnosi di precisione, prevenzione di precisione, trattamento di precisione, prognostica di precisione e monitoraggio di precisione. In seguito, saranno descritti i campi di applicazioni e i possibili sviluppi ed approfondimenti, anche nell'ambito della realtà diabetologica italiana.

PAROLE CHIAVE medicina di precisione; diabete; personalizzazione; diagnosi; prevenzione.

Da tempo si pone una notevole enfasi sulla personalizzazione nella cura del diabete, evidenziando che “i medici si prendono cura dei pazienti e non delle popolazioni” ⁽¹⁾. Ciò riflette la considerazione delle differenze individuali rispetto a sintomatologia, presentazione, comportamenti, preferenze, condizione sociale, risposta al trattamento, comorbidità o decorso clinico. Pertanto, le linee guida indicano di adattare la terapia alle caratteristiche, condizioni o preferenze di ciascun paziente, “cucendo” la cura sull'individuo in maniera sartoriale. Questo approccio, sicuramente corretto, non può essere definito

medicina di precisione, ma piuttosto la fase finale del processo di traduzione della conoscenza in pratica clinica, definibile come medicina personalizzata (o individualizzata). Al contrario, la medicina di precisione (o stratificata) enfatizza l'adattamento della diagnostica e/o della terapia a sottogruppi di popolazioni che condividono caratteristiche simili (fenotipiche, genetiche, cliniche, ambientali e altri dati multidimensionali integrati) riducendo così al minimo l'errore/rischio e massimizzandone l'efficacia. La Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI) nasce nel 2018 in seno alla American Diabetes Association (ADA) e alla European Association for the Study of Diabetes (EASD) con la finalità di capire lo stato dell'arte, le possibilità di applicazione e le linee di ricerca future nella costruzione di una medicina di precisione applicata al diabete. Il PMDI ha tenuto la sua prima conferenza scientifica internazionale a Madrid ad ottobre 2019 con 100 delegati, provenienti da Nord America, Europa, Medio Oriente, Asia e Africa, e diverse rappresentanze (compreso il mondo accademico, industria, finanziatori e persone con diabete) ⁽²⁾. La seconda conferenza scientifica internazionale organizzata dal PMDI si è tenuta nel mese di aprile 2021, in modalità virtuale a causa della pandemia da COVID-19, con la partecipazione di oltre 3.000 persone da 67 paesi. In aggiunta ad ADA e EASD sono entrati nel gruppo della PMDI anche il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), JDRF e la Diabetes Technology Society, e la platea dei partecipanti si è arricchita di numerosi stakeholder tra cui industrie, agenzie regolatorie, governi, associazioni dei pazienti. Gli incontri sono stati seguiti dalla pubblicazione di report ⁽³⁾ e fanno parte di un programma in 4 fasi ancora in corso (Figura 1).



Figura 1 | Attività del PMDI. PM = medicina di precisione; RFA = bando di finanziamento della ricerca (modificata da³).

Il PMDI definisce 5 aree di interesse o pilastri nelle medicina di precisione applicata al diabete: diagnosi di precisione, prevenzione di precisione, trattamento di precisione, prognostica di precisione e monitoraggio di precisione.

Aree di interesse

La **diagnosi di precisione** implica il perfezionamento della caratterizzazione della diagnosi di diabete per l'ottimizzazione terapeutica o per migliorare la chiarezza prognostica utilizzando le informazioni sulla biologia, l'ambiente e/o il contesto unici di ogni persona (Figura 2).

La diagnostica di precisione può comportare la sotto-classificazione della diagnosi in sottotipi, come nel caso di MODY, o l'utilizzo di algoritmi probabilistici che aiutano a perfezionare una diagnosi senza categorizzazione.

Una diagnosi esatta è spesso necessaria per una terapia di precisione di successo, sia per la prevenzione che per il trattamento. Questo è vero sia quando devono essere definiti i sottogruppi della popolazione, all'interno dei quali verranno applicati gli interventi mirati, sia quando si cerca di determinare se la progressione verso la malattia è stata attenuata. Nella medicina di precisione, la diagnosi è una decisione basata sulla probabilità, generalmente pre-

sa in un punto specifico della storia naturale di una malattia, e non è una verità assoluta né uno stato permanente.

La **prevenzione di precisione** include l'utilizzo di informazioni sulla biologia peculiare di una persona, sull'ambiente e/o il contesto per determinare le probabili risposte agli interventi sanitari e ai fattori di rischio e/o per monitorare la progressione verso la malattia.

La prevenzione di precisione dovrebbe tendere alla prescrizione di interventi di miglioramento della salute e/o volti a ridurre al minimo l'esposizione a fattori di rischio specifici per quell'individuo. Inoltre, può comportare il monitoraggio di indicatori di salute o dei comportamenti delle persone ad alto rischio di malattia, per facilitare interventi profilattici mirati.

Il **trattamento di precisione** implica l'utilizzo di informazioni sulla biologia peculiare di una persona, sull'ambiente e/o il contesto unici in cui è inserita, per guidare la scelta di una terapia efficace a raggiungere l'obiettivo o il risultato terapeutico desiderato, riducendo al contempo gli effetti collaterali non necessari.

Oggi l'obiettivo della terapia di precisione è massimizzare la probabilità che per un dato paziente venga selezionato il miglior trattamento tra tutti quelli disponibili. È possibile che in futuro i farmaci di pre-

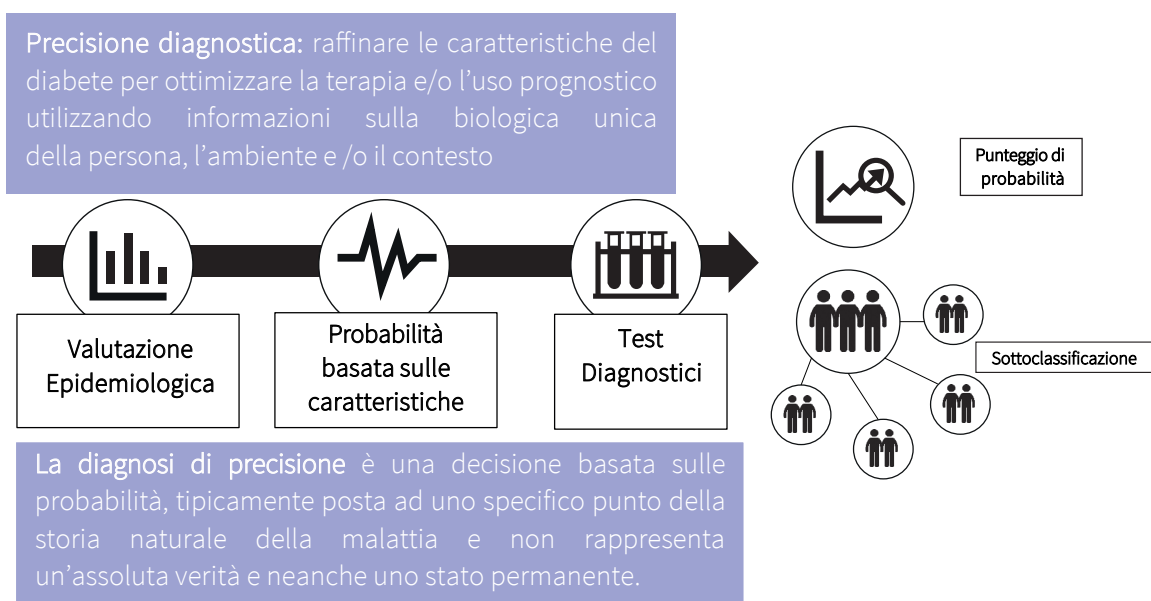


Figura 2 | Diagnostica di precisione (modificata da: 2).

cisione per il diabete saranno progettati in base alle caratteristiche biologiche di specifici sottogruppi di pazienti, piuttosto che per la popolazione di pazienti nel suo insieme (Figura 3).

La **prognosi di precisione** si concentra sul miglioramento della precisione e dell'accuratezza con cui viene prevista la progressione di malattia di un paziente utilizzando le informazioni sulla sua biologia, ambiente e/o contesto unici (Figura 4).

Nello specifico, l'obiettivo della prognostica di precisione include la previsione del rischio e della gravità delle complicanze del diabete, degli esiti centrati sul paziente e/o della mortalità precoce.

Il **monitoraggio di precisione** può includere la valutazione dettagliata di marcatori biologici (ad es. monitoraggio continuo del glucosio), comportamenti (ad es. attività fisica), dieta, sonno e stress psicofisiologico, anche mediante l'utilizzo di app digitali, sensori cutanei o sottocutanei.

L'elaborazione, l'integrazione e l'interpretazione "intelligenti" dei dati ottenuti attraverso il monitoraggio di precisione sono determinanti chiave del successo. Pertanto, il monitoraggio di precisione può avere importanti ripercussioni sulla prevenzione di precisione (ad es., nel T1D), sulla diagnostica di precisione (ad esempio, dove le diagnosi si basano su caratteristiche che variano nel tempo) e sulla prognosi di precisione (ad esempio, dove le evolu-

zioni della malattia sono informative dello sviluppo di outcomes chiave).

Ambiti di applicazione: a che punto siamo e dove dobbiamo andare?

Diagnosi di precisione

La diagnosi di precisione può essere concettualizzata come un percorso che si muove attraverso vari step, piuttosto che come un singolo passaggio. Le fasi diagnostiche includono la valutazione di:

- prevalenza attesa basata sull'epidemiologia, inclusa l'età o l'età alla diagnosi di diabete, sesso e familiarità,
- diagnosi clinica probabile, utilizzando caratteristiche cliniche e altri dati,
- modifica mediante test diagnostici interpretati alla luce della prevalenza e della diagnosi.

Al momento per il *diabete tipo 1* siamo in grado di effettuare test diagnostici genetici e di autoimmunità ⁽⁴⁾. La maggior parte del rischio genetico del T1D è ormai noto, e la sensibilità e specificità di un punteggio di rischio genetico per T1D (T1D-GRS) superano entrambi l'80%. Nonostante questo, un alto T1D-GRS ha basso valore predittivo positivo nelle popolazioni di pazienti in cui la prevalenza comples-

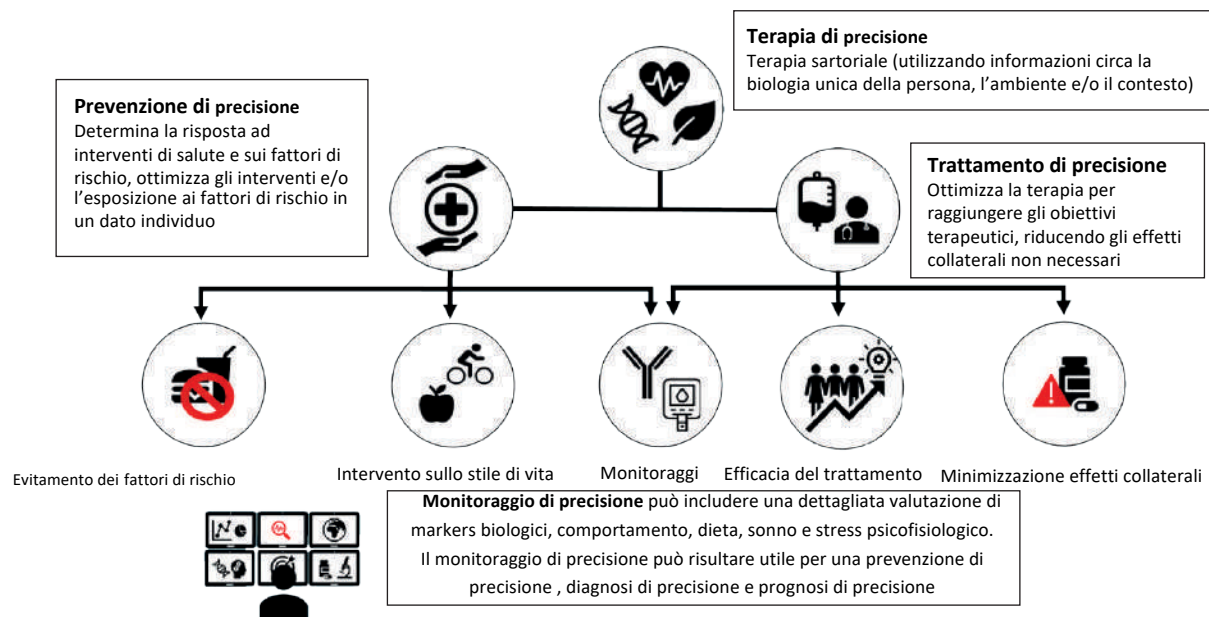


Figura 3 | Terapia di precisione (modificata da: ²⁾).

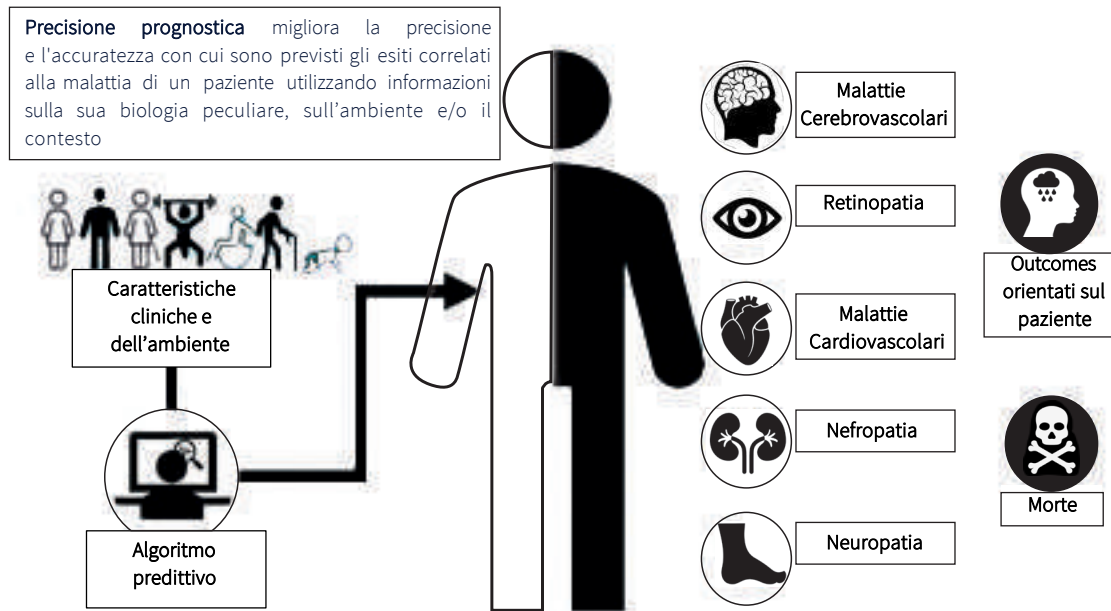


Figura 4 | Prognostica di precisione (modificata da: ²).

siva di T1D è bassa, come nella popolazione più anziana. Probabilmente questa previsione si rivelerà più utile quando il T1D-GRS verrà combinato con caratteristiche cliniche e autoanticorpi anti-insula, ma non vi è alcun test basato sul sistema immunitario sufficientemente riproducibile e robusto che possa essere utilizzato ad oggi con questo fine.

Per quanto riguarda il *diabete tipo 2*, allo stato attuale i dati genetici disponibili non hanno sufficiente accuratezza predittiva per sostituire gli approcci clinici esistenti. Sebbene la sottocategorizzazione di T2D utilizzando dati genetici dia informazioni su aspetti eziologici alla base della malattia, i metodi descritti finora ^(5,6) non sono destinati a essere utilizzati per sottoclassificare i pazienti con diagnosi di T2D né i dati genetici esistenti risultano utili e sufficienti a tal fine per la maggior parte degli individui con T2D. Sappiamo che, con una certa approssimazione, la risposta al trattamento e la progressione possono essere previste dalle caratteristiche cliniche ⁽⁷⁾, che hanno il vantaggio di essere ampiamente disponibili e facilmente ottenibili (ad esempio, sesso, BMI, Hba1c), ma che hanno la limitazione potenziale della variazione nel tempo.

Sulla base di test ideali ancora molto limitati e dell'incompleta conoscenza eziologica, un maggior sforzo nella ricerca è necessario nel T1D e T2D al fine di discriminare sottotipi e decidere i migliori metodi di intervento e terapeutici.

Un caso a sé stante è rappresentato dal diabete monogenico che, più di altre condizioni, si avvicina a soddisfare tutti i criteri per un perfetto esempio di medicina di precisione. Infatti, un test genetico è in grado di definire un sottogruppo distinto di pazienti dando precise indicazioni sull'eziologia, la prognosi e la risposta al trattamento ^(8,9). Nonostante ciò, la maggior parte dei casi di diabete monogenico rimane non diagnosticata a causa, fondamentalmente, del costo elevato dei test genetici molecolari (cosa che esclude di poter estendere l'esame a tutti i pazienti candidati, idealmente rendendolo universale). È quindi necessario limitare i test a coloro che hanno maggiori probabilità di avere una diagnosi monogenica identificandoli, preliminarmente, attraverso le caratteristiche cliniche (ad esempio, storia familiare, età all'esordio, fenotipo, comprese le caratteristiche sindromiche), la ricerca degli anticorpi e la misurazione del peptide C. Il diabete monogenico rimane, comunque sia, la miglior espressione di medicina di precisione nel diabete in cui ad una precisa diagnosi corrisponde un approccio terapeutico mirato e una diversa prognosi. Nei neonati insulino-dipendenti con diagnosi di diabete neonatale causato da anomalie nel canale del potassio delle cellule beta la risposta glicemica alle sulfoniluree orali è eccellente e duratura ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Nel GCK-MODY (MODY2), è accertato che i pazienti non richiedono ⁽¹⁵⁾ né rispondono a far-

maci per via orale⁽¹⁶⁾. Altre tipologie di MODY (HNF1A [MODY3], HNF4A [MODY1] e ABCC8 [MODY12]) sono sensibili, in acuto, agli effetti ipoglicemizzanti delle sulfoniluree⁽¹⁷⁾.

Prevenzione di precisione

Nel T1D, la prevenzione di precisione implica principalmente l'ottimizzazione dei metodi di monitoraggio, facilitando così la diagnosi precoce e il trattamento.

Il T2D ha molte possibilità per la prevenzione, quindi le possibilità di approcci di precisione, possibilmente attraverso l'adattamento della dieta, sono ampie. Ad oggi, la prevenzione del DM2 si è concentrata sulle persone con prediabete⁽¹⁸⁾. Per essere efficace in termini di costi, sarà probabilmente necessario stratificare la popolazione con prediabete in modo tale che solo quelli con altri fattori di rischio rilevanti siano al centro degli interventi preventivi. Tra i più significativi fattori di rischio possiamo includere lo stile di vita, lo stato socioeconomico, la storia familiare, l'etnia e/o alcuni profili di biomarcatori, inclusa la genetica. L'implementazione della prevenzione di precisione nel diabete passa sicuramente attraverso la maggior comprensione di alcune dinamiche organizzative volta a capire, ad esempio, le differenze, in termini di efficacia, tra l'assistenza online e l'assistenza in presenza, tra l'impatto delle interazioni di gruppo versus quelle individuali, la frequenza delle visite e il tipo di personale che fornisce i programmi di modifica dello stile di vita. Nell'ambito della popolazione a rischio, inoltre, l'accento dovrebbe essere posto sull'identificazione dei profili che indicano la probabile risposta a specifici interventi sullo stile di vita (concentrandosi su diete specifiche, programmi di esercizio fisico e altri fattori comportamentali) e sulla sensibilità ai fattori di rischio (come disturbi del sonno, stress, depressione, cattiva alimentazione, comportamenti sedentari, fumo, alcuni farmaci e obesità).

Trattamento di precisione

Diabete tipo 1. L'unica terapia esistente per il T1D è l'insulina. Gli sviluppi nelle insuline a lunga durata d'azione e sensibili al glucosio potranno migliorare la salute e il benessere delle persone con T1D, così come stanno facendo i progressi tecnologici nei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio, nei microinfusori, nei sistemi a circuito chiuso e nel pancreas artificiale.

Diabete tipo 2. È stato a lungo riconosciuto che il T2D è eterogeneo nella sua eziologia, presentazione clinica e patogenesi. Tuttavia, tradizionalmente, i trials di intervento terapeutico non riconoscono queste differenze.

Come detto in precedenza, solo le forme monogeniche di diabete sono già suscettibili di trattamento di precisione, se diagnosticate correttamente. Ad esempio, HNF1A-MODY (MODY3), HNF4A-MODY (MODY1) e ABCC8-MODY (MODY12) sono sensibili, in acuto, agli effetti ipoglicemizzanti delle sulfoniluree⁽¹⁷⁾. D'altro canto, gli individui con GCK-MODY (MODY2) possono interrompere i trattamenti non necessari⁽¹⁵⁾.

Le barriere all'implementazione ed alla ricerca di una terapia di precisione sono numerose. L'attuale e crescente carico socioeconomico del diabete non proviene dalle popolazioni bianche occidentali, ma da altri gruppi etnici, in particolare dagli asiatici del sud e dell'est. Tuttavia, queste popolazioni sono sottorappresentate negli studi clinici e, in particolare, nei trial con interventi farmacologici e outcomes a lungo termine⁽¹⁹⁾.

Poiché il fenotipo del diabete può variare notevolmente in base al gruppo etnico, è probabile che le complicanze e gli effetti del farmaco differiscano tra le popolazioni.

Molti degli approcci che stanno guadagnando terreno nella medicina di precisione generano enormi set di dati che sono onerosi da archiviare e richiedono potenti server di calcolo per l'analisi e quindi aumentano i costi. Lo svolgimento di sperimentazioni cliniche progettate in modo appropriato per trattamenti di precisione che soddisfano le attuali aspettative delle autorità di regolamentazione può essere difficile, dati i molti sottogruppi all'interno dei quali i trattamenti dovranno essere valutati. Probabilmente saranno necessari studi clinici innovativi e i dati real-world dovranno probabilmente far parte del processo di valutazione.

Un altro aspetto critico nella applicazione di un approccio di precisione riguarda la comunicazione con i pazienti e le difficoltà nella traduzione di informazioni complesse sui test genetici (e di altro tipo) in modo chiaro, conciso e clinicamente rilevante. Per svolgere questo lavoro sarà richiesta una adeguata formazione degli operatori sanitari, al momento non preparati in tal senso.

Dal punto di vista della ricerca tutto ciò comporta:

- Necessità di studi funzionali per determinare i meccanismi di azione alla base di varianti geniche specifiche

- Necessità di una migliore comprensione della fisiopatologia del diabete per informare sui nuovi target terapeutici
- Necessità di studiare popolazioni/gruppi etnici più ampi
- Necessità di comprendere i risultati di massima rilevanza per i pazienti
- Necessità di strumenti di supporto decisionale per implementare la medicina del diabete di precisione nella pratica clinica
- Necessità di dimostrare quali approcci sono convenienti

Prognosi e monitoraggio di precisione

Una diagnosi più accurata può ridurre le incertezze e consentire di gestire le aspettative sul decorso della malattia. Questo è chiaramente il caso di alcune forme di diabete monogenico, in cui la diagnosi è praticamente certa, data la presenza di forti indicatori genetici, e il trattamento specifico è associato al sottotipo della malattia (sottotipi genetici). Conoscenze emergenti riguardo a sottotipi di diabete tipo 2 indicano la possibilità di classificare soggetti con diabete a rischio di sviluppare complicanze della malattia ⁽⁷⁾. Una diagnosi non accurata del tipo di diabete, per mancanza di precisione o una insufficiente attenzione a dettagli clinici al momento della diagnosi, può avere effetti negativi sulla salute mentale e sulla qualità della vita ⁽²⁰⁾. Nella popolazione pediatrica e nei giovani adulti il rischio di una diagnosi errata aumenta dal momento che si possono confondere il vero diabete tipo 1 e il diabete tipo 2 a causa dell'aumento dell'obesità tra i giovani (T2D) e dell'età più tardiva di esordio (T1D). Il problema può essere risolto con un approccio di precisione alla diagnosi, supportato da laboratori standardizzati e da un potenziamento della ricerca per ottenere nuovi biomarker.

La questione fondamentale per le persone con diabete è la paura delle complicanze. Attualmente le persone con diabete (sia T1D che T2D) sono informate di essere a rischio per ridotta aspettativa di vita, amputazioni, insufficienza renale e cecità. Una diagnosi, prognosi e strategia più precisa per predire e prevenire le complicanze possono ridurre di molto il carico della malattia, lo stress e migliorare la qualità di vita. D'altra parte, vi è il rischio che una prognosi più precisa causi distress se le opzioni di interventi efficaci sono limitate o incompatibili con i bisogni o desideri del paziente⁽²⁰⁾. Inoltre, uno dei pesi maggiori per le persone con diabete consiste

nel fatto che la malattia è spesso considerata una colpa del paziente. Questo vale soprattutto nel diabete tipo 2, che è spesso considerata come una malattia legata semplicemente allo stile di vita. La cura delle persone con diabete frequentemente si limita ad un approccio al trattamento, che non tiene conto dei bisogni specifici della persona, della sua situazione di vita e di altre condizioni. Un processo clinico che renda la diagnosi più precisa, e comprenda una valutazione centrata sul paziente per rispondere ai suoi bisogni, può ridurre lo stigma e lo stress ad esso associato ⁽²¹⁾.

Il percorso verso la medicina di precisione

I progressi della scienza consentono di avere nuovi dati di tipo biologico e fisiologico su larga scala che possono essere sfruttati per migliorare le abilità diagnostiche, terapeutiche e prognostiche. A questi vanno affiancate le attività regolatorie e di engagement dei pazienti per poter condurre appropriati trial di intervento, anche con metodiche innovative, che possano rispondere alle domande su quali siamo i migliori approcci di precisione nei differenti casi. In questo lavoro clinici, scienziati e autorità di regolamentazione devono collaborare per lo sviluppo di standard e di tutele per la protezione dei dati accumulati. Fondamentale è la costruzione di partnership tra le varie figure coinvolte (clinici, scienziati, società scientifiche, industria, governi, autorità regolatorie, pazienti) per poter procedere in questo percorso che si presenta come un processo circolare piuttosto che lineare, con al centro i pazienti e il loro benessere. Inclusione ed equità devono essere parole chiave in ogni fase del percorso. Poiché la prevalenza delle forme di diabete varia nelle differenti popolazioni, è importante includere nella raccolta dati persone di popolazioni attualmente poco studiate per lo sviluppo della medicina di precisione. Inoltre, la strategia di comunicazione deve essere personalizzata per ingaggiare nel miglior modo ogni paziente e contribuire al successo dell'implementazione della medicina di precisione (Figura 5).

Medicina di precisione e AMD

Nella realtà italiana, l'implementazione della medicina di precisione potrebbe essere messa in pratica attraverso una progettualità specifica di raccolta ed elaborazione di dati presenti negli annali AMD. L'ap-



Figura 5 | Fasi fondamentali nel percorso di implementazione del PMDI nella pratica clinica (modificata da: ³⁾).

applicazione dell'intelligenza artificiale potrebbe contribuire in maniera importante alla comprensione di sottogruppi con caratteristiche comuni, in grado di dare precise indicazioni a livello terapeutico e prognostico. L'insieme dei dati indicanti la fotografia della realtà nazionale potrebbero poi essere utilizzati per corsi mirati con AUDIT nazionali/regionali/aziendali per promuovere il cambiamento. Risulterebbe infatti agevole per AMD, società scientifica che ha fatto della formazione il suo elemento cardine, elaborare progetti dedicati agli operatori e finalizzati all'apprendimento interattivo delle tecniche di gestione dei dati e dell'approccio alla medicina di precisione.

Conclusioni

La portata e la potenzialità del trattamento di precisione nel diabete sono vaste, ma manca ancora una comprensione approfondita. L'applicazione della medicina di precisione attraverso i cinque pilastri chiave della cura del diabete

(diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio) è un progetto ambizioso e complesso, ma anche un impegno fondamentale per migliorare la salute delle persone che vivono con il diabete in tutto il mondo. Vi sono ancora sfide significative da affrontare: maggiore equità, particolare attenzione al monitoraggio della malattia, progetti e formazione di partenariati intersettoriali, il tutto focalizzato su outcome clinici.

La cura del diabete finalizzata alla prevenzione delle complicanze a breve e lungo termine, ma anche a garantire benessere soggettivo, non può prescindere da un'organizzazione in team multidisciplinare che consenta un approccio di tipo biopsicosociale, per ridurre il peso del trattamento e migliorare la qualità di vita delle persone con diabete.

Si ringraziano per i suggerimenti e il contributo indiretto al lavoro la dott.ssa Maria Carpentieri, la dott.ssa Alessandra Petrucco, il dott. Jacopo S. Bulla e il dott. Lelio Morviducci per la revisione del testo.

Bibliografia

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 43:S14–S31, 2020.
- Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:1617–35, 2020.
- Nolan JJ, Kahkoska AR, Semnani-Azad Z, Hivert MF, Linong J, Mohan V, Eckel RH, Philipson LH, Rich SS, Gruber C, Franks PW. ADA/EASD Precision Medicine in Diabetes Initiative: An International Perspective and Future Vision for Precision Medicine in Diabetes. *Diabetes Care* 45:261–66, 2022.
- Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, Hattersley AT, Weedon MN. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care* 39:337–44, 2016.
- Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 40:1500–20, 2019.
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M et al. Finemapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 50:1505–13, 2018.
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley TA. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:442–51, 2019.
- Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60:769–77, 2017.
- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 386:957–63, 2015.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JMCL, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JPH, Zdenek Sumnik, van Rhijn A, H Wales JKH, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njølstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838–49, 2004.
- Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 355:467–77, 2006.
- Babenko AP, Polak M, Cav´e H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355:456–66, 2006.
- Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 53:2713–18, 2004.
- Bowman P, Sulen ° A, Barbetti F, Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:637–46, 2018.
- Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 311:279–86, 2014.
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 57:54–56, 2014.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 362:1275–81, 2003.
- American Diabetes Association 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 45:S113–S124, 2022.
- Williams LK, Padhukasahasram B, Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, González Burchard E, Lanfear DE. Differing effects of metformin on glycemic control by race-ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3160–68, 2014.
- Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:461–71, 2015.
- Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med* 36:803–12, 2019.

SURVEY

Questionario conoscitivo su violenza e assistenza in diabetologia. Le esperienze della comunità diabetologica AMD e differenze di genere

Cognitive questionnaire on violence and assistance in diabetology. The experiences of diabetes community AMD and gender differences

Gruppo Medicina di Genere*

Corresponding author: ma.cristofaro@tin.it

Abstract

The Gender medicine strategic group of AMD promoted an online survey in summer 2022 in order to know the size of violence in the workplace in the diabetologist community and this phenomenon can be correlated to lacks of Risk Assessment in the workplaces.

We asked 20 questions about any experiences of violence suffered in the workplaces.

The participants were 137, mainly women (71,5%). The most representative age range is 45 - 60 years (43,1%).

About half of the respondents (46%) regardless of genders had been subjected of some form of violence during the exercise of profession, more often in surgeries daily, mainly by male patients, while women are mainly exposed to the risk of both verbal and physical violence.

Among the subjects who have suffered experience of violence, in 74,6% of cases the phenomenon was repeated.

Probably this data cannot exclude that some health workers due to personal characteristics or context are more often the target of this phenomenon, especially since health services and or companies do not provide readily available and effective strategies for rescue and or escape.

It is a low propensity to report the violence and the lack of standardized procedures for the report management.

Establishing a violence prevention program must be the business goal aimed at guaranteeing safety in the workplace.

KEY WORDS: violence in the workplace; diabetology; age; gender; violence prevention program.

Riassunto

Il gruppo strategico Medicina di Genere di AMD ha promosso una survey on line nell'estate 2022 con l'obiettivo di quantificare la dimensio-

* Maria Rosaria Cristofaro, Anna Bogazzi, Elisabetta Brun, Annalisa Giandalia, Annalisa Giancaterini, Chiara Giuliani, Patrizia Li Volsi, Patrizia Ruggeri, Angela Napoli



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Cristofaro M.R. Questionario conoscitivo su violenza e assistenza in diabetologia. Le esperienze della comunità diabetologica AMD e differenze di genere. JAMD 25:253-258, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2022

Accepted January, 2023

Published February, 2023

Copyright ©2022 Cristofaro M. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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 Authors declare no competing interests.

ne del fenomeno sulla violenza nei luoghi di lavoro tra gli operatori sanitari in campo diabetologico e quanto tale fenomeno possa correlarsi ad eventuali carenze delle Valutazioni del Rischio (VdR) sul posto di lavoro.

Abbiamo rivolto 20 domande riferite ad eventuali esperienze di violenza subite in ambito lavorativo.

I partecipanti sono stati 137 con una prevalenza delle donne (71,5%). La fascia più rappresentativa per età è stata quella compresa tra i 45 e i 60 anni (43,1%).

Circa la metà degli intervistati (46%) a prescindere dal genere, ha dichiarato di essere stato oggetto di una qualche forma di violenza durante l'esercizio della sua professione, più spesso negli ambulatori e di giorno, prevalentemente da parte di pazienti di genere maschile, mentre le donne sembrano essere un po' più esposte al rischio di violenza sia verbale che fisica.

Fra i soggetti che hanno subito l'esperienza della violenza, nel 74,6% dei casi il fenomeno si è ripetuto in più di una occasione.

Verosimilmente questo dato può essere spiegato dalla osservazione di un fenomeno ormai ricorrente in situazioni simili, ma non possiamo escludere che alcuni operatori sanitari per caratteristiche personali o del contesto siano più spesso obiettivo di questo fenomeno, tanto più che i servizi e/o le aziende sanitarie non prevedono strategie prontamente disponibili ed efficaci per il soccorso e/o la via di fuga.

Si tratta di un fenomeno sommerso condizionato in parte dalla scarsa propensione a denunciare l'accaduto ma anche dalla mancanza di procedure standardizzate per la gestione dell'evento.

Predisporre un programma di prevenzione della violenza deve rappresentare un obiettivo aziendale finalizzato a garantire la sicurezza sul posto di lavoro.

PAROLE CHIAVE: violenza nei luoghi di lavoro; diabetologia; età; genere; programma di prevenzione della violenza.

Introduzione

“Violenza sul luogo di lavoro”, così come definita dal National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) agenzia governativa statunitense, è «ogni aggressione, comportamento minaccioso, abuso verbale o fisico che si verifica sul posto di lavoro».

Il fenomeno della “violenza sul luogo di lavoro” (WPV)

è in costante aumento e il settore sanitario è uno dei maggiormente colpiti⁽¹⁾. Considerata la prevalenza, la WPV non può considerarsi come un fenomeno marginale quanto piuttosto un evento quotidiano riscontrabile in molti paesi sia europei che extraeuropei^(2,3), come confermato da numerose metanalisi e *scoping review* condotte a livello internazionale.^(4,5)

Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata recentemente, ha evidenziato inoltre come anche durante la pandemia di COVID-19 i fenomeni di WPV siano aumentati con una prevalenza media del 68% nei confronti dei medici e del 47% nei confronti degli infermieri, con un'incidenza più alta in America rispetto all'Asia, probabilmente a causa del contesto e delle caratteristiche culturali differenti di queste comunità.⁽⁶⁾

Il crescente interesse nei confronti del fenomeno è stato anche confermato da un'analisi bibliometrica che ha evidenziato come dal 1992 al 2019 la ricerca mondiale sulla letteratura pubblicata sulla violenza sul posto di lavoro nel personale sanitario sia cresciuta costantemente di anno in anno, sia nel numero di documenti che nel numero di citazioni, a dimostrazione dell'aumentata preoccupazione riguardo questo problema di salute pubblica.⁽⁷⁾

Tra le cause della violenza nel contesto dei nostri ambulatori e ospedali è possibile identificare fattori di tipo esogeno, non direttamente controllabili dai responsabili della progettazione/organizzazione delle strutture in sanità (ad esempio caratteristiche soggettive dell'utente, abuso di sostanze...), ma anche fattori organizzativi che possono facilitare il manifestarsi di fenomeni aggressivi e sui quali è possibile intervenire secondo una logica preventiva.

Scopo della survey

L'indagine è stata realizzata su iniziativa e disegno del gruppo strategico Medicina di Genere di AMD con l'obiettivo di quantificare la dimensione del fenomeno della violenza sul luogo di lavoro tra gli operatori sanitari in campo diabetologico, se ci fossero differenze di genere e quanto tale fenomeno possa correlarsi ad eventuali carenze delle Valutazioni del Rischio (VdR) sul posto di lavoro.

Materiali e metodi

Tra il 7 maggio e il 7 luglio 2022 il coordinamento del gruppo strategico Medicina di Genere di AMD ha inviato ai soci un'intervista anonima da autosom-

ministrarsi, contenute domande riferite ad eventuali esperienze di violenza subite in ambito lavorativo (Tabella 1).

Le risposte pervenute attraverso un sistema auto-

matico di rilevazione precostituito sono state tabulate automaticamente ed analizzate al termine dei due mesi indicati come tempo massimo per la raccolta dati.

Tabella 1 | Questionario.

Quanti anni hai?
Genere:
La tua regione:
Lavori in:
Durante la tua pratica clinica sei mai stato oggetto di tentativo di violenza?
In una o più occasioni?
In caso di più occasioni, puoi riferire su quello che ricordi meglio? Che tipo di violenza?
Da parte di chi?
Dove ti trovavi
Quando si è verificato l'episodio?
Come hai reagito?
Come reagiresti?
La struttura per cui lavori ha predisposto una strategia per un'appropriata prevenzione e/o risposta a tali evenienze?
Quali?
Nella tua struttura sono disponibili eventuali contatti tempestivi con la vigilanza/figure/organizzazioni deputate alla sicurezza?
Nella tua struttura la vigilanza/figure/organizzazioni deputate alla sicurezza sono raggiungibili:
Come?
La scrivania da dove visiti:

Risultati

Alla survey hanno risposto 137 diabetologi/ghe con una partecipazione prevalente delle donne che hanno rappresentato il 71.5% di tutti gli intervistati (M = 28,5%).

La fascia più rappresentativa per età è stata quella compresa tra 45 e 60 anni (43.1%), ma ciascuno degli altri due intervalli individuati (30-44 e 61-73 anni) rappresenta rispettivamente circa un terzo dell'intera popolazione.

Il 46 % degli intervistati/te ha dichiarato di essere stato oggetto di una qualche forma di violenza durante l'esercizio della professione e fra questi il 74,6% dei soggetti, in più di un'occasione.

In quasi il 70% dei casi si è trattato di violenza **solo verbale** ma ben nel 30% dei casi si è trattato di violenza **anche fisica**. Non sono stati segnalati episodi di violenza a sfondo sessuale.

Sebbene non sia stata rilevata una sostanziale differenza di genere tra gli operatori che hanno subito tentativi di violenza (46,15 % uomini, 45,92% donne) le donne sono state più spesso oggetto di violenza sia verbale che fisica, in una percentuale maggiore rispetto agli uomini (31,11% vs 27,78%).

Nella maggior parte dei casi, le aggressioni verbali e fisiche sono state messe in atto da pazienti in prevalenza di sesso maschile, un po' più frequentemente sconosciuti (Figura 1).

L'ambulatorio rappresenta il luogo dove più fre-

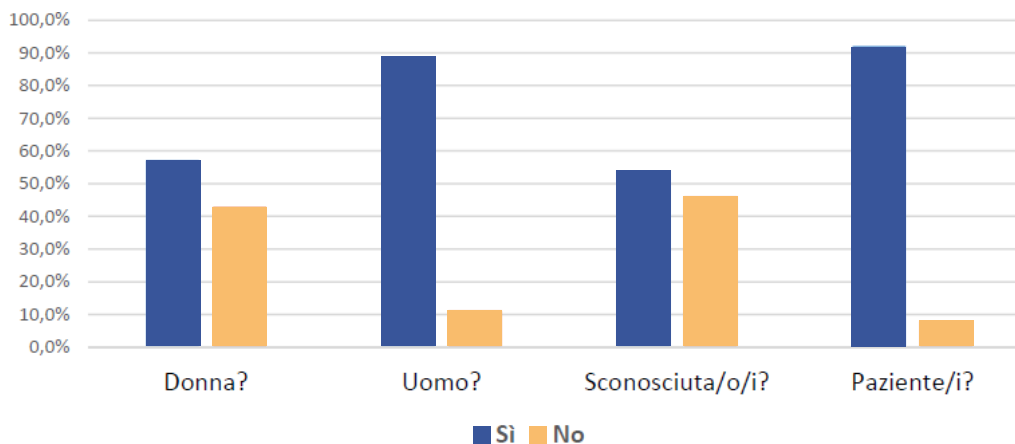


Figura 1 | Domanda 8: da parte di chi?

quentemente si è verificato l'episodio di violenza (66.9%) (Figura 2).

Nella maggior parte dei casi l'evento si è verificato nelle ore diurne (90%). La reazione all'episodio di violenza più frequente (77,8% degli/delle intervistati/te) ha visto il ricorso a tecniche di distensione, come abbassare il tono di voce nel tentativo di mitigare l'aggressività dell'altro. Tuttavia, nell'11,1 % dei casi l'operatore sanitario ha dovuto chiedere aiuto, mentre il 6% è rimasto paralizzato per la paura senza che nessuno la/lo abbia soccorso. Il 5% dei soggetti ha cancellato il ricordo della reazione alla violenza subita (Figura 3). Nessuno/a ha tentato di fuggire anche a causa della progettazione ed arredo degli ambulatori dove le scrivanie sono spesso accostate al muro e/o le postazioni di lavoro occupano posizioni senza via di fuga (Figura 4).

In linea con quanto appena detto, nel 70,9% dei casi

le aziende sanitarie non hanno previsto strategie preventive o di risposta ad episodi di violenza sul posto di lavoro.

Questo porta ad una maggiore percezione di pericolo durante il turno notturno *durante gli spostamenti fra i reparti o all'arrivo/uscita dell'ospedale* quando l'80,9% degli intervistati si sente non protetto e solo in poco più del 28% vi è una reale possibilità di chiedere soccorso in caso di necessità.

Laddove presenti, le strategie di aiuto consistono nell'impiego del telefono (90%) e solo in una percentuale trascurabile di sistemi di allarme; figure specializzate deputate alla sicurezza sono presenti solo nel 55,5% delle strutture dove risultano facilmente raggiungibili telefonicamente nel 64,5%.



Figura 2 | Domanda 9: dove ti trovavi.

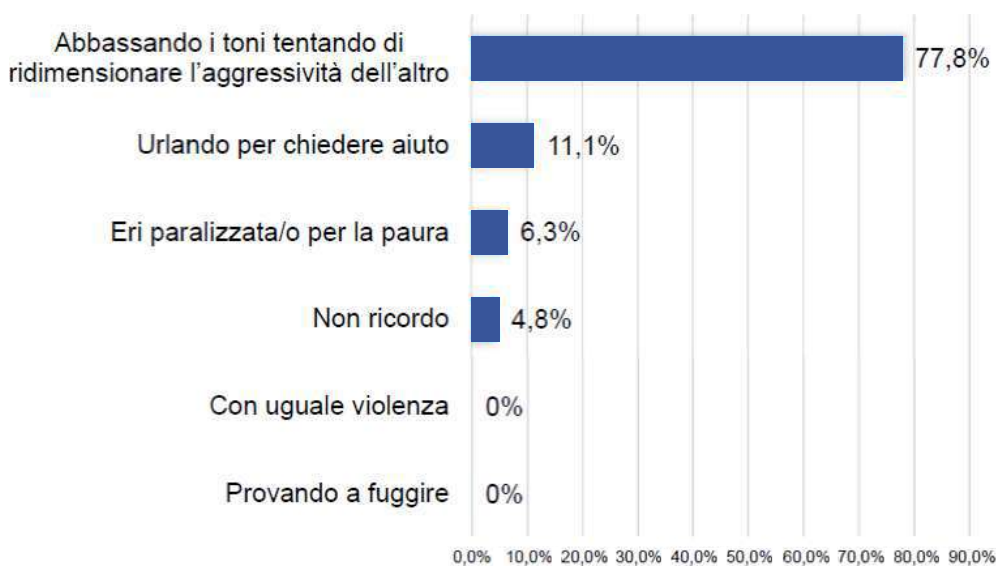


Figura 3 | Domanda 11: come hai reagito?

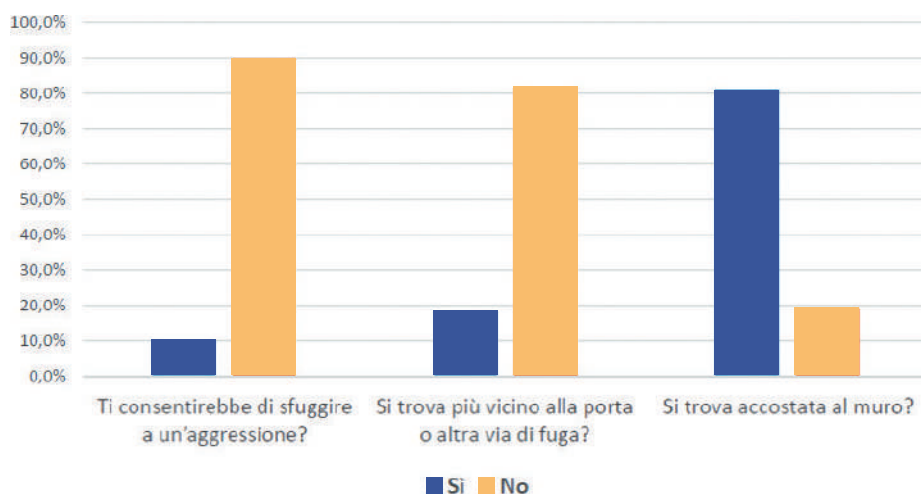


Figura 4 | Domanda 18: la scrivania da dove visiti.

Discussione

Alla survey hanno risposto 137 diabetologi/ghe con una risposta decisamente prevalente delle donne forse perché maggioritarie nei servizi di diabetologia ma forse anche perché più sensibili al fenomeno. Circa la metà degli intervistati/te a prescindere dal genere ha dichiarato di essere stato oggetto di una qualche forma di violenza durante l'esercizio della professione, più spesso negli ambulatori e di giorno, prevalentemente da parte di pazienti di genere maschile, mentre le donne sembrano essere un po' più esposte al rischio di violenza sia verbale che fisica. Fra i soggetti che hanno vissuto l'esperienza della violenza, nel 74,6% dei casi il fenomeno si è ripetuto in più di un'occasione.

Verosimilmente questo dato può essere spiegato dalla osservazione di un fenomeno ormai ricorrente in situazioni simili, ma non possiamo escludere che alcuni operatori sanitari per caratteristiche personali o del contesto siano maggiormente coinvolti, tanto più che i servizi e/o le aziende sanitarie, nella maggior parte dei casi, non prevedono strategie prontamente disponibili ed efficaci e per il soccorso e/o vie di fuga. La percezione di insicurezza prevale negli spostamenti notturni fra i reparti ed all'ingresso e/o uscita dalla struttura.

Conclusioni

In ambito diabetologico la violenza avviene prevalentemente in ambulatorio dove l'attività clinica trova la sua massima espressione dal momento che

alcuni servizi sono prevalentemente ambulatoriali e diurni, anche se in alcuni casi ubicati all'interno di strutture ospedaliere come UOC, UOD o UOS e quindi comprendono attività clinica in reparto e turni di guardia.

Dall'analisi dei dati sugli eventi sentinella del Ministero della Salute su segnalazioni dal 2005 al 2012 gli "atti di violenza a danno di operatore" sono al 4° posto tra quelli segnalati al Sistema Informativo per il monitoraggio degli errori in Sanità ma sicuramente è presente un'ampia sottostima.⁽⁸⁾

Si tratta di un fenomeno condizionato in parte dalla scarsa propensione a denunciare l'accaduto ma anche dalla mancanza di procedure standardizzate per la gestione dell'evento.

Così come previsto dalla Raccomandazione 8/2007 del Ministero della Salute «gli atti di violenza a danno degli operatori sanitari costituiscono eventi sentinella che richiedono la messa in atto di opportune iniziative di protezione e prevenzione».⁽⁹⁾

In ambito sanitario diversi fattori concorrono ad incrementare gli atti di violenza, alcuni dei quali legati a caratteristiche intrinseche dei pazienti stessi (individuali, attitudinali ecc.), altri legati all'ambiente di lavoro (situazionali, organizzativi ecc.).⁽¹⁰⁾

Non bisogna sottovalutare, inoltre, quelle che possono essere le innumerevoli conseguenze della WPV in ambito sanitario. Oltre che conseguenze fisiche e psicologiche⁽¹¹⁾, gli atti di violenza spesso provocano ripercussioni sull'attività lavorativa (riduzione della produttività e della qualità assistenziale..) e psicologiche (depressione, burnout...)⁽¹²⁾.

Predisporre un programma di prevenzione della violenza deve rappresentare un obiettivo aziendale finalizzato a garantire la sicurezza sul posto di lavoro.

Non in ultimo, devono essere predisposte delle raccomandazioni/linee guida parallelamente ad un training degli operatori per l'acquisizione di competenze e tecniche specifiche e in risposta ad azioni violente soprattutto quando fisiche, fenomeno che riguarda prevalentemente le donne.⁽¹³⁾ L'analisi delle varie situazioni lavorative può consentire di identificare attività a più alto rischio e, in base anche alle caratteristiche strutturali/ambientali, definire ed implementare idonee misure di prevenzione.

Le azioni da intraprendere per la gestione del rischio "aggressioni al personale sanitario" devono essere diffuse a tutto il territorio nazionale ma anche specifiche per ciascun setting assistenziale. Tutte implicano una rivalutazione del modello organizzativo ed è, pertanto, fondamentale l'implementazione della procedura di segnalazione degli atti di violenza a danno degli operatori sanitari in tutte le sue forme. La violenza a danno degli operatori della Sanità deve quindi avere una giusta collocazione nelle Valutazioni dei Rischi con elaborazione di specifici programmi di prevenzione che tengano conto delle diverse situazioni lavorative e del coinvolgimento degli operatori dai quali possono scaturire proposte di miglioramento organizzativo (aumento del personale, adeguamento dell'arredo e progettazione dell'ambiente lavorativo, sistemi di allarme, vigilanza, corsi di formazione specifici ecc.

Bibliografia

1. Stahl-Gugger A, Hämmig O. Prevalence and health correlates of workplace violence and discrimination against hospital employees - a cross-sectional study in German-speaking Switzerland. *BMC Health Serv Res* 22:291. doi: 10.1186/s12913-022-07602-5, 2022.
2. Phillips JP. Workplace Violence against Health Care Workers in the United States. *N Engl J Med* 374:1661-69. doi: 10.1056/NEJMra1501998, 2016.
3. Xiao Y, Na Du, Jia Chen, Ya-lan Li, Qin-ming Qiu and Shao-yi Zhu. Workplace violence against doctors in China: a case analysis of the Civil Aviation General Hospital incident. *Front Public Health*. PMID: 36111194, 2022.
4. Sahebi A, Golitaleb M, Moayedi S, Torres M, Sheikhbardsiri H. Prevalence of workplace violence against health care workers in hospital and pre-hospital settings: an umbrella review of meta-analyses. *Front Public Health* 10:895818. doi: 10.3389/fpubh.2022.895818. eCollection 2022.
5. Civilotti C, Berlanda S, Iozzino L. Hospital-Based Healthcare Workers Victims of Workplace Violence in Italy: a Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 18:5860. doi: 10.3390, 2021.
6. Ramzi ZS, Fatah PW, Dalvandi A. Prevalence of Workplace Violence Against Healthcare Workers During the COVID -19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 13:896156. doi: 10.3389/fpsyg.2022.896156, 2022.
7. Cebrino J, Portero de la Cruz S. A worldwide bibliometric analysis of published literature on workplace violence in healthcare personnel. *PLoS One* 15(11):e0242781. doi: 10.1371/journal.pone.0242781. eCollection 2020.
8. Protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella. 5° rapporto (2005-2012) [hTps://www.salute.gov.it](https://www.salute.gov.it).
9. Raccomandazione n. 8, novembre 2007 - Ministero della Salute Raccomandazione per prevenire gli atti di violenza a danno degli operatori sanitari [hTps://www.salute.gov.it](https://www.salute.gov.it).
10. Martinez AJ. Managing Workplace Violence With Evidence-Based Interventions: A Literature Review. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 54:31-36. doi: 10.3928/02793695-20160817-05, 2016.
11. Wax JR, Pinette MG, Cartin A. Workplace Violence in Health Care-It's Not "Part of the Job". *Obstet Gynecol Surv* (7):427-34. doi: 10.1097/OGX.0000000000000334, 2016.
12. Hacer TY, Ali A. Burnout in physicians who are exposed to workplace violence. *J. Forensic Leg Med* 69:101874. doi: 10.1016/j.jflm.2019.101874, 2020.
13. Davids J, Murphy M, Moore N, Wand T, Brown M. Exploring staff experiences: A case for redesigning the response to aggression and violence in the emergency department. *Int Emerg Nurs* 57:101017. doi: 10.1016/j.ienj.2021.101017. Epub 2021 Jun 24. DOI:10.1016/j.ienj.2021.10101, 2021.

MEDICINA DI GENERE

Long COVID syndrome: una questione di genere

Gruppo Medicina di Genere*

Corresponding author: angela.napoli@uniroma1.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Napoli A. Long COVID syndrome: una questione di genere. JAMD 25:259–260, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2022

Accepted November, 2022

Published February, 2023

Copyright © 2022 A. Napoli 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV2, una proporzione non irrilevante di persone continua a presentare disturbi di natura fisica, cognitiva e psicologica per un periodo di tempo anche protratto per alcuni mesi. Questo tipo di condizione viene descritta da alcuni come «il prossimo disastro di salute pubblica in progressione, che richiede ricerca e nuove conoscenze per indirizzare lo sviluppo di adeguate risposte sanitarie»⁽¹⁾. Gli studi finora pubblicati sono eterogenei e differiscono per definizione della sindrome, attribuzione dei sintomi e periodi temporali considerati. Inoltre, poiché la sintomatologia può colpire le persone infettate da COVID-19 indipendentemente dalle manifestazioni cliniche, dall'asintomatico al gravemente compromesso, le casistiche possono risultare inficciate e comunque sottostimate.

Nell'ottobre 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito ufficialmente questa condizione come “post Covid-19 condition”⁽²⁾ e la descrive come una situazione che “si verifica in individui con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, di solito 3 mesi dall'insorgenza di COVID-19 con sintomi che durano da almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa”⁽³⁾. Tale condizione, con la diagnosi di “post-COVID condition”, è stata classificata nella rev.10 dell'ICD con il codice U09.9.⁽⁴⁾

Tra le recenti pubblicazioni, abbiamo voluto evidenziare un importante studio multicentrico pubblicato su JAMA, (“Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. Vos T. For the Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. JAMA. doi:10.1001/jama.2022.18931. Published online October 10, 2022”⁽⁵⁾), per il grande numero di dati, raccolti anche in alcuni centri italiani, e per il fatto che i risultati sono stati analizzati anche in ottica di genere.⁽⁵⁾ Obiettivo dello studio è fare luce sull'entità del problema long COVID presentando stime modellate della percentuale di individui che hanno presentato almeno uno su tre cluster di sintomi relativi al long COVID auto-riferiti, ovvero stanchezza persistente con dolore fisico o sbalzi d'umore, problemi cognitivi, o problemi respiratori, tre mesi dopo un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2.

* Laura Tonutti, Elisabetta Brun, Anna Bogazzi, Annalisa Giancaterini, Annalisa Giandalia, Chiara Giuliani, Maria Rosaria Cristofaro, Patrizia Ruggeri, Angela Napoli.

I dati dello studio derivano da tre fonti principali: studi pubblicati (44 studi con dati di 10.501 individui ricoverati in ospedale e 42.891 non ricoverati), 10 studi di coorte collaborativi (10.526 individui ricoverati e 1.906 non ricoverati) e due database di cartelle cliniche elettroniche statunitensi (250.928 persone ricoverate e 846.046 non ricoverate). In totale sono state analizzate le informazioni di 1,2 milioni di individui da 22 paesi diversi con storia di infezione sintomatica da SARS-CoV-2. E sintomi di long COVID nel 2020-2021.

Nelle stime modellate, il 6,2% degli individui che avevano avuto un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 hanno manifestato almeno uno dei tre cluster di sintomi di long COVID. In particolare, il 3,2% presentava affaticamento persistente con dolore fisico o sbalzi d'umore, il 3,7% problemi respiratorie e il 2,2% problemi cognitivi dopo l'aggiustamento per lo stato di salute prima del COVID-19. Ciascuno di essi, insieme agli altri due cluster di sintomi, è presente rispettivamente in circa il 51,0%, il 60,4% e il 35,4%, dei casi di long COVID. In circa il 38,4% dei casi 2 o 3 dei sintomi erano contemporaneamente presenti.

La durata media dei sintomi di long COVID è stata di nove mesi tra gli individui ricoverati e di quattro mesi nei non ricoverati. Tra i soggetti con sintomi di long COVID tre mesi dopo l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, circa il 15,1% ha continuato a manifestare sintomi a 12 mesi.

In generale, il 63,2% degli individui con sintomi di long COVID erano donne. I cluster di sintomi di long COVID erano più comuni nelle donne di età pari o superiore a 20 anni rispetto agli uomini della stessa età. In particolare il rischio stimato di soffrire di long COVID a tre mesi era minore negli individui di età inferiore a 20 anni (2,7%) nei confronti delle persone di età superiore ai 20 anni, il cui rischio stimato era del 4,8% nei maschi e ancora più elevato, del 9,9%, nelle donne.

Questi dati evidenziano che anche nelle manifestazioni a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV 2, come nella fase acuta, l'infezione mostra ricadute diverse nei due sessi, clinicamente più severa nel sesso maschile in acuto, maggiormente persistente nella post-acuzie nel sesso femminile. Questo sottende anche dei meccanismi fisiopatologici diversi nei due momenti, la fase acuta e quella della cronicizzazione.

In generale, le donne rispondono alla infezione virale con una maggior risposta anticorpale e con una manifestazione clinica meno severa, ma hanno più

frequenti reazioni avverse ai vaccini ed ai farmaci antivirali⁽⁶⁾. L'ipotesi che i geni legati al cromosoma X possano influenzare la suscettibilità alle infezioni virali così come alla patologie autoimmuni sembra supportare l'idea che un processo autoimmune sia coinvolto nello sviluppo della condizione da long COVID⁽⁶⁾. Infatti, tra i principali meccanismi fisiopatologici del long COVID, vengono attualmente ipotizzati un prolungato stato di infezione di basso-grado con risposta iperimmune, oltre ad alterazioni vascolari e coagulative, disfunzioni endocrine e del sistema autonomo, una alterata regolazione del sistema enzimatico di conversione dell'angiotensina.⁽⁷⁾ La particolare strutturazione di questo studio ha permesso di correggere alcuni dei bias presenti in altri lavori e la attenzione al genere ha indotto ad alcune riflessioni sulle caratteristiche genetiche e fenotipiche degli individui potenzialmente a maggior rischio di evoluzione verso una cronicizzazione della patologia.

Quantificare e fenotipizzare correttamente le persone con long COVID potrebbe essere di supporto ai sistemi sanitari per ottimizzare gli accessi alle cure ed alla riabilitazione, consentendo un efficace e tempestivo recupero fisico, mentale e psicologico di ogni paziente.

Bibliografia

1. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster—long-haul COVID. *N Engl J Med* 385:577-79, 2021.
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22:e102-7, 2022.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
4. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision. Geneva; World Health Organization, 2004.
5. Vos T. For the Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2022.18931.
6. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *Bioessays* 34(12):1050-1059. doi:10.1002/bies.201200099, 2012.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, Mc Groder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27 (4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z, 2021.