



WWW.JAMD.IT



# JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 26 | NUMERO 1 | 2023

THE JOURNAL OF AMD

JAMD VOLUME 26 N°1 2023

POSTE ITALIANE - SPEDIZIONE IN A.P. - ART. 2 COMMA 20/C LEGGE 662/96 - DIREZIONE COMMERCIALE - NAPOLI - ISSN2036-363X

GG  
IDELSON-GNOCCHI



## 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 giugno 2023**

# Indice

- 4** **EDITORIALE**  
**Sarà solo una questione di sesso? - Is it just a matter of sex?**  
L. Monge
- 6** **ARTICOLI ORIGINALI**  
**Possono gli interferenti endocrini causare il diabete? - Can endocrine disruptors cause diabetes?**  
V. Renzelli
- 14** **Modificazioni epigenetiche e diabete gestazionale - Epigenetic modifications and gestational diabetes mellitus**  
S. Prudente, A. Di Giamberadino
- 27** **Valutazione della qualità dell'assistenza al diabete tipo 1 in Italia in base al genere: le Monografie degli Annali AMD 2021 - Assessment of the Quality of care based on gender for Type 1 Diabetes in Italy. Monographs of AMD Annals 2021**  
L. Porcu, P. Li Volsi, M. Calabrese, R. Celleno, A. Ciucci, L. Nigi, F. Pancani, P. Pisanu, C. Suraci, E. Torlone, G. Russo, M. Scavini, A. Napoli, V. Manicardi
- 39** **Le Monografie degli Annali AMD 2021. L'evoluzione della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2 - Type 2 diabetes therapy's evolution based on gender. Monographs of AMD Annals 2021**  
L. Tonutti, A. Napoli, E. Brun, A. Bogazzi, M. Cavallo, E. Cimino, M.R. Cristofaro, A. Giancaterini, A. Giandalia, C. Giuliani, A. Guberti, E. Lapice, R. Manti, M. Modugno, M.C. Rossi, P. Ruggeri, E. Spreafico, C. Suraci, A. Rocca, G. Russo, V. Manicardi
- 49** **PUNTO DI VISTA**  
**I nuovi Annali AMD 2023, riflessioni "a caldo" - The new AMD Annals 2023, thoughts "on the spot"**  
V. Manicardi, A. Rocca, G. Russo
- 51** **SURVEY**  
**Metformina: indagine conoscitiva - Metformin: fact-finding investigation**  
S. De Riu, W. Baronti, A. De Micheli
- 57** **Questionario conoscitivo sulla percezione della over-insulinizzazione e della de-insulinizzazione nel DMT2 in una comunità diabetologica italiana - Fact-finding Survey on the perception of over-insulinisation and de-insulinisation in T2DM in an Italian diabetes community**  
G. Corigliano, V. Guardasole, S. Masi, S. De Riu

- 63** **ATTIVITÀ DEI GRUPPI**  
**Screening e diagnosi del diabete gestazionale. Aggiornamento della letteratura - Screening and diagnosis of gestational diabetes. Literature update**  
M.A. Sculli, C. Bianchi, S. Burlina, G. Formoso, E. Manicardi, V. Resi, L. Sciacca per il Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza

## **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

## Sarà solo una questione di sesso?

**Is it just a matter of sex?**

**Luca Monge<sup>1</sup>**

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

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

Oggi per noi è usuale parlare di genere, ma solo qualche anno fa se avessimo pubblicato una serie di articoli come quelli che troverete in questo numero di JAMD avremmo semplicemente parlato di differenze tra i due sessi. Vale la pena, pertanto, riflettere ancora oggi sull'importanza del distinguere tra sesso e genere, in quanto si tratta di concetti che descrivono aspetti differenti dell'identità delle persone.

Del sesso, quello biologico, ben sappiamo noi medici, ma per quanto riguarda il genere forse dobbiamo ancora fare uno sforzo per pensare che questo termine si riferisce alle aspettative sociali, economiche e culturali che la nostra società associa con i ruoli maschile e femminile. Il genere non è determinato, si acquisisce, in qualche modo viene appreso, a volte scelto, condizionandoci nei comportamenti e nelle relazioni con gli altri. La distinzione tra sesso e genere è fondamentale per aiutarci a capire che le disuguaglianze tra uomini e donne non sono naturali, normali, inevitabili, ma sono la diretta conseguenza dei rapporti di potere e delle aspettative sociali, economiche, culturali della nostra società.

Allo stesso tempo questa distinzione è importante perché vi sono persone che non si identificano con il genere che a loro è stato assegnato dalla società sulla base del sesso biologico. Si tratta di una realtà emergente, con rilevanti risvolti sociali e sanitari, e anch'essa determinante sociale di disuguaglianze.

Ma le aspettative della società possono cambiare, possiamo farle cambiare, per contrastarne le disuguaglianze, anche nei confronti del diritto di salute.

In base all'indicazione dell'OMS, si definisce Medicina di Genere lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Ad esempio, siamo ben consci di quanto un approccio unisex (di fatto al maschile) alla medicina possa condurre a diagnosi inappropriate e trattamenti inefficaci: uomini e donne hanno spesso sintomi e risposte diverse alle malattie e ai farmaci, così come hanno prevalenze diverse nei fattori di rischio. Non c'è da stupirsi dunque se nell'era della medicina personalizzata, per curare con appropriatezza ogni individuo, questo aspetto sia diventato imprescindibile.

Il 13 giugno 2019 fu firmato dal ministro della Salute Giulia Grillo il decreto con cui veniva adottato il Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, previsto dall'articolo 3 della Legge 3/2018,



**Citation** Monge L. Sarà solo una questione di sesso? JAMD 26:4-5, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.1

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

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 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.

che valorizza anche in Italia questo approccio alla medicina pubblica: «mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale».

Con grande sensibilità e lungimiranza già nel 2015 nasce in AMD il Gruppo "Medicina di Genere", da una costola del Gruppo Donna. Una presenza costante e di qualità in JAMD con articoli, rassegne, survey, e puntuali aggiornamenti dalla letteratura scientifica. La banca dati degli Annali è una fonte eccezionale su cui effettuare analisi sulle differenze di genere nella popolazione diabetologica italiana e in questo numero abbiamo il piacere di pubblicare due articoli dedicati alla qualità dell'assistenza in base al genere ottenuti proprio dai recentissimi Annali AMD 2023. Il primo articolo, a primo nome Luisa Porcu, analizza i dati nel contesto del DMT1 mentre il secondo, a primo nome Laura Tonutti, quelli nei pazienti con DMT2. Analizzandoli globalmente - lasciando a voi la lettura dei singoli articoli - i lavori evidenziano la persistenza su alcuni aspetti rilevanti (ad es. il monitoraggio delle complicanze e il compenso metabolico nel DMT1, il profilo di rischio CV nel DMT2) di performance peggiori tra le donne, ma, anche, di come queste differenze vadano riducendosi. Gli autori sottolineano la mancanza di dati specifici relativi ai "determinanti di genere", come gli aspetti socioculturali ed economici, che potrebbero essere registrati nella nostra cartella informatizzata e che permetterebbero analisi più approfondite del dato. Prendendo a prestito una frase estrapolata dalla "Discussione" dell'articolo sul DMT1 si può affermare che «il modello assistenziale italiano dei centri di diabetologia garantisce pari opportunità di cura, indipendentemente dal genere, ma i dati confermano differenze genere specifiche, che è fondamentale conoscere ed approfondire, per poterle superare».

Gli articoli sono accompagnati dalle riflessioni "a caldo", raccolte dopo la presentazione degli Annali AMD 2023 lo scorso aprile a Roma, del gruppo di Coordinamento degli Annali costituito da Giuseppina Russo, Alberto Rocca e Valeria Manicardi. Dalla loro sintesi estraggo un altro segnale di disuguaglianza legata al genere su cui riflettere: nonostante vi siano più donne obese si osserva «una differenza di trattamento con i nuovi farmaci: 10% in meno di donne trattate con SGLT-2 inibitori e 4-5% in meno con AR del GLP-1».

Questo numero di JAMD accoglie due contributi di grande qualità, molto diversi tra di loro, ma fortemente uniti dal concetto di "esposizione ambientale". Il primo lavoro a nome di Sabrina Prudente e Alessandra Di Giamberardino analizza i processi epigenetici quale meccanismo alla base della "programmazione fetale", ovvero degli effetti sul futuro stato di salute nella prole. Un tema molto affascinante che ci fa riflettere su come i nostri comportamenti e l'ambiente che ci circonda possano, attraverso le modificazioni epigenetiche, modulare l'espressione genica non solo su di noi ma anche attraverso le generazioni. Nel secondo articolo, Valerio Renzelli ci offre un completo e aggiornato panorama su come gli "interferenti endocrini", un vasto numero di sostanze ambientali di origine prevalentemente industriale, ma anche naturale, attraverso esposizioni inappropriate possano alterare gli equilibri omeostatici e i sistemi ormonali. Sebbene siano state osservate associazioni tra questi interferenti e le alterazioni glicemiche, l'autore sottolinea come al momento non sia chiaro il meccanismo fisiopatologico attraverso il quale queste sostanze potrebbero provocare tali alterazioni, anche se pare ovvia «l'importanza di monitorare e ridurre l'esposizione agli interferenti endocrini, in particolare durante le fasi di sviluppo fetale e neonatale».

A proposito di gravidanza segnalo una riflessione del Gruppo interassociativo AMD-SID Diabete e gravidanza sullo screening e diagnosi del diabete gestazionale alla luce di due recenti pubblicazioni sul *New England Journal of Medicine*.

Infine, due survey raccolgono il percepito dei diabetologi su alcuni aspetti clinici particolarmente rilevanti: l'utilizzo della metformina e la sovra-insulinizzazione nel DMT2. Il lavoro a primo nome Stefano De Riu conferma che la metformina è il farmaco di prima scelta per i diabetologi, che l'utilizzano correttamente e l'apprezzano sia nella versione tradizionale che nella versione a rilascio prolungato; formulazione, quest'ultima, che ha conquistato sempre maggiore gradimento per la sua indubbia maneggevolezza. Il secondo lavoro a primo nome Gerardo Corigliano esamina un problema rilevante, già affrontato da JAMD, che è la deprescrizione, in questo caso del trattamento insulinico quando non necessario. Si rileva un'ampia consapevolezza del problema, ma si coglie l'esigenza da parte dei colleghi di un supporto decisionale in un processo che non è ritenuto essere tanto semplice.

Buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

## Possono gli interferenti endocrini causare il diabete?

Can endocrine disruptors cause diabetes?

Valerio Renzelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: [valerio.renzelli@gmail.com](mailto:valerio.renzelli@gmail.com)

### Abstract

Endocrine disruptors are a category of substances, both of natural and synthetic origin, capable of interfering with hormonal systems at various levels. Their often persistent presence in the environment increases the risk of human exposure with potential adverse health effects. Some interferents appear to have the ability to alter glycemic homeostasis, leading to harmful consequences on glycemic metabolism and increasing the risk of developing diabetes mellitus. Such endocrine disruptors include heavy metals, pesticides, bisphenols, PBDEs, and phthalates. However, although some evidence suggests an association between exposure to these interferents and glycemic changes, the scientific evidence to date is conflicting. Moreover, the pathophysiological mechanism by which these substances can cause these alterations is not yet well understood. Therefore, more studies are needed to further the understanding of the association between exposure to endocrine disruptors and glycemic alterations to better delineate the underlying pathophysiological mechanisms.

**KEY WORDS** endocrine disruptors; diabetes; pesticides; heavy metals; bisphenol A.

### Riassunto

Gli interferenti endocrini rappresentano una categoria di sostanze, sia di origine naturale che sintetica, capaci di interferire con i sistemi ormonali a vari livelli. La loro presenza nell'ambiente, spesso persistente, aumenta il rischio di esposizione umana con potenziali effetti negativi sulla salute. In particolare, alcuni interferenti sembrano avere la capacità di alterare l'omeostasi glicemica, portando a conseguenze dannose sul metabolismo glicidico e aumentando il rischio di sviluppare il diabete mellito. Tra gli interferenti endocrini di questo tipo si annoverano i metalli pesanti, i pesticidi, i bisfenoli, i PBDE e gli ftalati. Tuttavia, nonostante alcune evidenze suggeriscano un'associazione tra l'esposizione a questi interferenti e le alterazioni glicemiche, le evidenze scientifiche finora raccolte sono contrastanti. Inoltre, non è ancora ben compreso il meccanismo fisiopatologico attraverso il quale queste sostanze sono in



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** V. Renzelli. Possono gli interferenti endocrini causare il diabete? JAMD 26:6-13, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.2

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

**Received** February, 2023

**Accepted** April, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 Renzelli V. 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.

grado di provocare tali alterazioni. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per approfondire la comprensione dell'associazione tra esposizione agli interferenti endocrini e alterazioni glicemiche, al fine di delineare meglio i meccanismi fisiopatologici sottostanti.

**PAROLE CHIAVE** interferenti endocrini; diabete; pesticidi; metalli pesanti; bisfenolo A.

## Introduzione

Gli interferenti endocrini (ED) sono definiti dall'agenzia di protezione dell'ambiente statunitense (EPA) come "agenti esogeni in grado di interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, il metabolismo, il legame o l'eliminazione di ormoni naturali circolanti presenti nell'organismo e responsabili per l'omeostasi, la riproduzione o lo sviluppo". Lo spettro di azione di queste sostanze, inizialmente considerate principalmente in grado di interagire solo con i recettori nucleari, è stato poi riconosciuto come molto più ampio, includendo anche recettori di membrana o di altro tipo e interferenze su vie enzimatiche, ampliando quindi la definizione in "sostanze, naturali o sintetiche che, mediante esposizioni inappropriate ambientali o durante lo sviluppo, sono in grado di alterare i sistemi ormonali ed omeostatici"<sup>(1)</sup>. Gli interferenti endocrini comprendono un vasto gruppo di sostanze, di origine industriale e naturale.

Tra i prodotti dell'attività industriale troviamo solventi e lubrificanti e sottoprodotti (come i bifenili policlorurati (PCB), i bifenili polibromurati (PBB), plastiche (bisfenolo A), plastificanti (ftalati), pesticidi (tra cui il DDT), fungicidi e farmaci (dietilstilbestrolo).

<sup>(2)</sup> Tra quelli ad origine naturali, invece, sono ben noti i fitoestrogeni<sup>(1)</sup>. La maggior parte degli interferenti endocrini sono quindi di origine umana, ed essendo utilizzati non solo per il *processing* industriale ma anche per il confezionamento dei prodotti, possono essere trovati ovunque nell'ambiente e negli oggetti di comune uso quotidiano, con alcuni di questi potenzialmente in grado di accumularsi nell'organismo.<sup>(3)</sup> Lo sviluppo di numerose di queste sostanze, soprattutto nel passato, ha interferito con la possibilità di testare la sicurezza per la salute di queste<sup>(4)</sup> ma sempre più vanno accumulandosi evidenze della possibile interazione con i processi metabolici<sup>(5)</sup>. Causa di grande allarme, l'epidemia di diabete e della diabesità è in continua progressione a livello mondiale, con un aumento degli adulti affetti da 108

milioni nel 1980 a 422 milioni nel 2014<sup>(6)</sup> e 537 milioni nel 2021, con previsti 643 milioni nel 2030<sup>(7)</sup>. La causa eziologica di questo continuo aumento dell'incidenza è stata ricondotta a più cause, a partire da alterazioni dello stile di vita e del lavoro, sempre più sedentario, e cambiamenti nella condotta alimentare.

Il diabete mellito di tipo 2, nel corso degli anni e delle nuove scoperte, ha trovato nella sua genesi sempre più possibili concause in grado di provocare l'insorgenza. Dal primo triumvirato, infatti, che identificava le principali cause eziologiche della patologia, la definizione dell'"infausto ottetto"<sup>(8)</sup> ha accresciuto il numero degli attori coinvolti nel processo patogenetico come le cause in grado di provocare, più o meno sinergicamente, l'insorgenza di alterazioni glicemiche e metaboliche e lo sviluppo del diabete mellito. Tutto questo evidenzia punti di vulnerabilità dove gli interferenti endocrini possono andare ad agire, modificando il metabolismo e favorendo lo sviluppo di iperglicemia.

Scopo di questa rassegna è inquadrare come gli ED possano influenzare la fisiopatologia del diabete mellito: alcuni interferenti endocrini sono infatti in grado di provocare alterazioni del metabolismo glicidico, aumentando il rischio di sviluppare diabete mellito.

Gli interferenti endocrini più noti in grado di alterare il metabolismo glicidico sono i pesticidi, i metalli pesanti, i bisfenoli, gli ftalati e le diossine.

## Pesticidi

I pesticidi sono definiti dall'EPA come "qualsiasi sostanza o miscela di sostanze creata per prevenire, distruggere, repellere o attenuare ogni organismo nocivo, oppure utilizzato come regolatore delle piante, defogliante o dissecante o usato come stabilizzatore dell'azoto"<sup>(9)</sup>. Utilizzati e selezionati dalla natura fin dall'antichità, dal ventesimo secolo sono stati sviluppati sinteticamente alla ricerca di tossicità minori per le piante e maggiore specificità per gli agenti bersaglio; tuttavia, questo sviluppo si è scontrato con la persistenza di alcune di queste sostanze nell'ambiente e l'accumulo nella catena alimentare, come successo con il ben noto para-diclorodifenil-tricloroetano (DDT)<sup>(10)</sup>. Negli anni, la ricerca industriale ha cercato di mitigare questi effetti, producendo nuove sostanze e richiedendo la preventiva valutazione dei rischi per la salute umana in acuto, subcronico e cronico.<sup>(10)</sup>



Ci sono varie modalità mediante le quali i pesticidi possono causare interferenze col sistema endocrino ed alterare il metabolismo umano. Una recente review<sup>(11)</sup> ha preso in esame i principali pesticidi utilizzati nel mondo valutando i loro effetti come ED. Tra i pesticidi organoclorurati il più noto è il già citato DDT che, nonostante sia stato proibito negli Stati Uniti nel 1972 e nel 1978 in Italia, continua a provocare effetti nocivi a causa della sua persistenza ambientale; dagli studi osservazionali su umani e animali sembrerebbe che l'esposizione prenatale e perinatale possa essere correlata a sovrappeso e resistenza insulinica<sup>(11)</sup>. Tra i più recenti ed in uso, il glifosato, uno dei pesticidi organofosforici più utilizzati, non sembra invece favorire lo sviluppo di alterazioni metaboliche, mentre nella stessa classe il malathion sembra sia in grado, mediante esposizione materna durante allattamento, di incrementare il colesterolo ed i trigliceridi plasmatici, indurre insulino-resistenza e disfunzione epatica.<sup>(11)</sup> Infine, l'imidacloprid, un insetticida della classe dei neonicotinoidi, sembra, su modelli animali, poter indurre adipogenesi e resistenza insulinica.<sup>(11)</sup>

## Metalli pesanti

I metalli pesanti sono elementi presenti in natura con alto peso atomico, tra cui troviamo il mercurio, il piombo, il cromo, il cadmio, il bario, l'alluminio, l'arsenico ed il rame.<sup>(12)</sup> La tossicità dei metalli pesanti è principalmente mediata dalla produzione di sostanze reattive dell'ossigeno (ROS). Sono presenti in natura ma sono anche utilizzati nell'industria per la produzione di pigmenti, leghe e batterie. La via principale di contaminazione per la popolazione è mediante l'acqua; nell'ambiente infatti, sia l'utilizzo industriale, sia eventi naturali come eruzioni vulcaniche, possono provocare contaminazione dell'acqua potabile, per la quale sono state infatti stabilite dall'OMS concentrazioni limite per i metalli pesanti.<sup>(12,13)</sup>

Non solo patologia, però: il cromo e il rame sono componenti necessari per processi biochimici e metabolici, e rientrano tra i metalli pesanti essenziali.<sup>(12)</sup> In particolare il cromo è un componente necessario nei processi metabolici; in particolare, la sua presenza contribuisce all'euglicemia mediante attivazione ed up-regolazione della proteina GLUT4.<sup>(14)</sup>

Anche lo Zinco ha un ruolo proattivo nell'omeostasi glucidica: la proteina trasportatrice di zinco ZnT-8 è in grado di controllare la secrezione insulinica nelle

cellule beta pancreatiche; bassi livelli di zinco, infatti, possono influire negativamente sulla produzione e la secrezione di insulina, anche per il ruolo antiossidante di questo metallo pesante.<sup>(14)</sup>

L'arsenico è il metallo pesante più noto per l'associazione con il rischio di sviluppo del diabete: sono stati segnalati effetti diabetogeni anche al di sotto del limite OMS per le acque potabili di 10-ppb; questo metallo è in grado di alterare l'omeostasi glicidica mediante numerose vie metaboliche: è in grado di stimolare la gluconeogenesi e la glicogenolisi nel muscolo scheletrico e nel fegato; indurre citochine pro infiammatorie con attivazione della pathway JNK e IKKbeta/NF-kB; causare stress ossidativo alterando il metabolismo dei carboidrati; inibire la funzione mitocondriale inducendo il metabolismo anaerobico e produzione di ROS, con attivazione di serin-kinasi e alterazione del *signaling* insulinico. È anche in grado di alterare il metabolismo lipidico, incrementando l'insulino-resistenza con la sintesi di acidi grassi liberi.<sup>(15)</sup>

Tuttavia, anche altri metalli pesanti sono stati implicati nelle alterazioni del metabolismo del glucosio. Non è ancora chiaro se l'esposizione al piombo, da sola, se sia in grado di alterare l'omeostasi glicemica<sup>(16)</sup>; alcuni dati sembrano suggerire valori maggiori di HbA1c negli esposti<sup>(17)</sup> ed un possibile effetto sesso dipendente, con alterazioni maggiori nelle donne<sup>(18)</sup> ed un'influenza sul BMI con valori mediamente più alti negli esposti<sup>(19)</sup>. In uno studio sull'esposizione combinata di una popolazione cinese, la prevalenza di DM correlava positivamente con i livelli urinari del metallo<sup>(20)</sup>.

Il cadmio, normalmente presente e diffuso nell'ambiente, è anche utilizzato nell'industria. Nei modelli animali, il cadmio è in grado di aumentare, al dosaggio di 0.84 mg/kg, i livelli di glucosio circolante; la sua fisiopatologia non è ben chiara, ma verosimilmente è dovuta alla downregolazione del trasportatore 4 del glucosio (GLUT4) e al danno betacellulare indotto dal metallo.<sup>(14)</sup>

L'esposizione combinata sia al piombo che al cadmio sembra avere un effetto sinergico nell'aumentare la glicemia ed il rischio di diabete mellito<sup>(16)</sup>; in particolare, la presenza del cadmio sembra promuovere l'effetto diabetogeno del piombo. Anche in questo caso, altri studi mostrano dati contrastanti, come in un recente studio coreano in cui l'esposizione a piombo, cadmio e mercurio sembrano correlare con lo sviluppo di obesità ma non di diabete mellito<sup>(21)</sup>. Un altro lavoro invece sembra suggerire

una correlazione tra l'esposizione al cadmio e al piombo ed un maggior rischio di morte nei pazienti affetti da DMT2<sup>(22)</sup>.

Il mercurio, assunto principalmente per via alimentare tramite i prodotti ittici, è in grado di provocare danni a numerosi tessuti umani e di alterare la funzione beta cellulare, verosimilmente mediante danno ossidativo ed attivazione della pathway PI3K/Akt.

<sup>(14)</sup> Il nickel, presente principalmente nel terreno, è presente nei cibi, nell'acqua e nell'aria; è in grado di indurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno danneggiando gli enzimi per la riparazione del DNA. Tuttavia, un'influenza sullo sviluppo del diabete è ancora controversa<sup>(14)</sup>.

Complessivamente, questi dati suggeriscono come sia necessario un attento monitoraggio dell'esposizione della popolazione, per quanto possibile, ai metalli pesanti, in quanto le evidenze di un possibile effetto deleterio vanno aumentando, monitorando parallelamente che i metalli pesanti essenziali siano assunti nelle giuste quantità necessarie al loro effetto benefico sull'organismo.

## Bisfenoli

Il bisfenolo A (BPA) è composto organico sintetico parte del gruppo dei fenoli, utilizzato per produrre plastiche in policarbonato e resine epossidiche<sup>(3)</sup>; è stato infatti utilizzato a scopi industriali per il rivestimento di cibi in scatola, bottiglie di plastica, posate, confezioni trasparenti per il cibo ma anche in impianti dentari e carta termica<sup>(2)</sup>. L'esposizione è solitamente dovuta all'utilizzo di contenitori per cibo e bevande, ma anche mediato dall'assorbimento cutaneo ed il passaggio nella placenta e nel latte materno<sup>(23)</sup>. È stata una delle prime sostanze identificate come interferente endocrino<sup>(3)</sup> ed i dati che indicano possibili rischi per la salute umana vanno sempre più rafforzandosi<sup>(5)</sup>; è infatti comune in molti prodotti commerciali imbattersi in scritte che garantiscano l'assenza di BPA all'interno del loro prodotto, proprio per la conoscenza diffusa delle possibili problematiche per la salute umana, dove spesso però vengono sostituiti con gli analoghi F ed S<sup>(2)</sup>. Il BPA esplica i suoi effetti principalmente grazie al suo ruolo di xenoestrogeno, comportandosi quindi da analogo degli estrogeni in grado di modulare i suoi recettori in maniera non fisiologica; questi effetti sembrano essere quindi causa di problematiche metaboliche ed obesità, producendo alterazioni del

metabolismo del glucosio e dell'accumulo dei lipidi<sup>(24)</sup>. Il BPA non si accumula nell'organismo, ha un'emivita di 6 ore ed è escreto nelle urine<sup>(3)</sup>. Negli studi effettuati viene infatti valutata l'esposizione al BPA mediante il dosaggio di questa sostanza nelle urine. L'effetto del BPA sui livelli glicemici sembra essere simile alla condizione che viene a crearsi in gravidanza, mediante un simile effetto estrogenico<sup>(3)</sup>, provocando insulino-resistenza, riduzione dell'*uptake* del glucosio nei tessuti periferici e non soppressione della gluconeogenesi epatica; è inoltre in grado di provocare ipertrofia degli adipociti. Particolarmente delicato il periodo gestazionale, nel quale il BPA è in grado di provocare intolleranza al glucosio, insulino-resistenza e dislipidemia, con analoghi effetti anche transgenerazionali.<sup>(3)</sup> L'effetto del BPA sembra essere maggiore quando siano presenti concentrazioni ridotte della sostanza nell'organismo rispetto a concentrazioni maggiori<sup>(3)</sup>.

Come già accennato, proprio per il noto ruolo del BPA di interferente endocrino, nell'ambito dell'industria sono stati introdotti gli analoghi bisfenolo S (BPS) e bisfenolo F (BPF)<sup>(2)</sup>, che hanno quindi sostituito in larga parte il ruolo del BPA nella produzione industriale. Queste sostanze hanno una struttura simile ai BPA, e da alcuni studi sembrano presentare rischi simili.<sup>(24)</sup> Tra gli analoghi del BPA, il BPS sembra essere quello più legato ad un effetto diabetogeno, dislipidogeno ed obesogenico; per l'altro analogo BPF, tuttavia, i dati sono più deboli<sup>(24)</sup>. In alcuni studi è anche emerso un effetto differente a seconda del sesso, tuttavia con alcuni lavori mostranti un effetto maggiore sugli uomini ed altri sulle donne.<sup>(24)</sup>

La loro azione è verosimilmente multipla, legata a numerosi fattori: come già detto, dato il loro ruolo di xenoestrogeni sono in grado di legarsi ai recettori per gli estrogeni alfa e beta ed ai recettori degli androgeni, anche se alcuni studi non sono concordi, a seconda del tipo di bisfenolo, relativamente all'attività antagonista o assente per il recettore degli androgeni<sup>(24)</sup>. Inoltre, sembra possano upregolare geni coinvolti nell'adipogenesi come PPARgamma e C/EBPalfa ed anche altri marker, come la lipoproteinlipasi e la FABP4 (fatty acid-binding protein 4). È stato inoltre dimostrato che il BPA è in grado di produrre stress ossidativo, e anche gli analoghi S ed F sembrano avere capacità analoghe. Anche la risposta infiammatoria potrebbe essere alterata, con sovra-espressione del TNF-alfa e di interleuchine come la IL-1beta, in grado di mediare la distruzione delle cellule beta pancreatiche.<sup>(24)</sup>

Complessivamente i dati sembrano quindi suggerire come non solo il BPA, ma anche i suoi analoghi BPS e BPF, possano sortire un effetto diabetogeno ed obesogenico, aggiungendo anche questi interferenti endocrini nella lista dei possibili facilitatori dell'epidemia di diabete mondiale. In ogni caso, per ridurre il rischio di esposizione ai bisfenoli, è consigliabile optare per alternative più sicure, come bottiglie d'acqua in acciaio inossidabile o vetro, ed evitare di utilizzare contenitori per alimenti in plastica per riscaldare gli alimenti in microonde.

## Ftalati

Gli ftalati sono sostanze chimiche utilizzate nell'industria fin dagli anni '50 per ammorbidire la plastica e renderla flessibile. Per la loro utilità, è facile trovarli in moltissimi prodotti di uso quotidiano come giocattoli o prodotti per la cura personale<sup>(23,25)</sup>. L'esposizione della popolazione segue diverse vie d'ingresso, tra cui quella inalatoria, sia a livello di produzione industriale da parte degli operai, sia nell'ambiente; cutanea, per contatto con prodotti come i giocattoli od altri oggetti di uso comune a base di plastiche; per ingestione, da rilascio in alimenti a contatto con prodotti plastici, o con acqua contaminata<sup>(4)</sup>. Hanno una forte solubilità nelle sostanze lipidiche, e possono infatti accumularsi in alimenti come la maionese, formaggi, crostacei e pesci grassi<sup>(2)</sup>. Dopo l'assorbimento sembrerebbero non provocare bioaccumulo, grazie al rapido metabolismo in forme più facilmente eliminabili<sup>(5)</sup>. A causa del loro utilizzo molto diffuso e dei potenziali problemi per la salute umana sono stati considerati tra gli additivi chimici più pericolosi per la salute<sup>(4)</sup>.

L'esposizione agli ftalati è stata correlata non solo ad alterazioni metaboliche, con alterazioni del metabolismo glicidico, ma anche a numerose altre patologie: tra queste troviamo una peggior qualità del liquido seminale, alterazioni dei livelli di testosterone, lo sviluppo di ADHD, l'insorgenza di carcinomi uterini e mammari, lo sviluppo di endometriosi, un aumento di rischio di asma infantile, alterazioni del neurosviluppo e alterazioni della distanza anogenitale nei bambini maschi<sup>(4)</sup>.

Relativamente alle alterazioni metaboliche, gli ftalati sembrano poter favorire lo sviluppo di DMT2 e diabete gestazionale; la fisiopatologia non è chiara, ma una delle vie sembra essere mediante la promozione dell'aumento di peso<sup>(23)</sup>. Sembra inoltre che

se consumati da donne in gravidanza possano provocare alterazioni epigenetiche provocando ritardo di crescita intrauterino<sup>(23)</sup>. L'esposizione cronica agli ftalati nei mammiferi sembra possa anche incrementare lo stress ossidativo<sup>(26)</sup>, altro possibile meccanismo alla base delle alterazioni patogenetiche.

Soprattutto per i pazienti in condizioni critiche, il rischio di esposizione agli ftalati può essere elevato: le strumentazioni medicali in PVC, infatti, come attrezzature per fleboclisi e trasfusioni, e anche le sacche stesse, possono contenere alti livelli di ftalati, e il rilascio da tali dispositivi ai pazienti, soprattutto nel caso di esposizioni prolungate, possono provocare assorbimenti importanti nei pazienti; in particolare è stato evidenziato come i neonati pretermine, normalmente a contatto con un alto numero di dispositivi medicali tra cannule, cateteri e similari, presentavano livelli urinari di ftalati maggiori a quelli dei neonati a termine<sup>(25)</sup>. Le cannule utilizzate, infatti, possono rilasciare fino al 21% di DEHP (dietilxilftalato) in 24 ore, soprattutto in presenza di sostanze come il sangue stesso<sup>(25)</sup>.

In conclusione, gli ftalati sono sostanze chimiche presenti in molti prodotti di uso quotidiano e recenti studi suggeriscono una possibile relazione tra l'esposizione agli ftalati e un maggiore rischio di diabete. Tuttavia, è importante sottolineare che sono necessari ulteriori studi a lungo termine per stabilire con certezza una relazione causale tra esposizione questi ed il diabete. Il rischio di esposizione agli ftalati nei pazienti ospedalizzati andrebbe monitorato, dove sarebbe auspicabile optare per prodotti realizzati con materiali alternativi.

## Eteri difenili polibromurati (PBDE)

Gli eteri difenili polibromurati (PBDE) sono una classe di sostanze utilizzate come ritardanti di fiamma nei prodotti industriali come tessuti, elettronica, mobili e materassi<sup>(27)</sup>; a seguito della loro diffusione nell'ambiente possono accumularsi nei tessuti animali e contaminare il terreno, dove possono persistere per decenni. Sono stati evidenziati numerosi effetti deleteri sulla salute umana, tra cui alterazioni neurologiche e rischio dello sviluppo di carcinomi. L'esposizione ad alcuni PBDE è stata correlata allo sviluppo di diabete e sindrome metabolica<sup>(27,28)</sup> ed alcuni studi hanno evidenziato un aumentato rischio di diabete gestazionale (GDM)<sup>(29)</sup>; tuttavia in

questo i dati sono contrastanti, con altri lavori che hanno invece evidenziato un rapporto inverso tra concentrazioni placentari di PBDE e GDM<sup>(30)</sup>. Non è ben chiara la modalità con cui possa favorire alterazioni glicometaboliche, ma da studi su modelli animali sembrano essere in grado di modulare l'espressione di PPARgamma ed AMPKalfa interferendo con la secrezione insulinica e delle adipochine<sup>(31)</sup>.

## Diossine

I composti diossino-simili sono una serie di sostanze correlate sia strutturalmente che tossicologicamente agli idrocarburi aromatici alogenati, formate da due anelli benzenici collegati da due atomi di ossigeno e che contengono da 4 a 8 atomi di cloro<sup>(32)</sup>. Sono prodotti dalla combustione di sostanze organiche in presenza di un donatore di cloro, come può avvenire durante l'incenerimento dei rifiuti, la combustione di carburanti diesel o incendi forestali<sup>(33,34)</sup>. Il principale congenere di questo gruppo è il TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-diossina), noto per essere stato correlato ad effetti teratogeni, all'oncogenesi ed allo sviluppo di alterazioni immunitarie<sup>(32)</sup> con una delle più basse LD<sub>50</sub> (dose letale per il 50% della popolazione); è infatti in grado di uccidere un porcellino d'india maschio con dosi di soli 6 mcg/kg<sup>(33)</sup>. Hanno una prolungata persistenza nell'ambiente e possono accumularsi nel grasso degli animali, con il rischio di consumo da parte dell'uomo<sup>(34)</sup>. Queste sostanze sono in grado di esplicare la loro tossicità attraverso un fattore di trascrizione citosolico noto come recettore per idrocarburi arilici (AhR)<sup>(32,35)</sup>. Relativamente allo sviluppo di diabete mellito, sempre più studi sia in vivo che in vitro stanno dimostrando effetti pro-diabetogeni consequenziali all'interazione da parte delle diossine dell'AhR, con alterazioni del metabolismo dei lipidi, dell'omeostasi glucidica e della secrezione insulinica<sup>(35)</sup>; inoltre, vista la diffusa espressione di AhR nelle cellule del sistema immunitario e all'accelerato sviluppo di DM di tipo 1 nei bambini esposti all'inquinamento, è possibile che possa giocare un ruolo anche nello sviluppo dell'autoimmunità e nella distruzione delle beta-cellule pancreatiche<sup>(35)</sup>.

## Triclosan

Il triclosan è un antibatterico utilizzato in molti prodotti per la cura personale, come dentifrici, saponi

e detergenti per le mani<sup>(2)</sup>. Relativamente a questa sostanza gli studi sono contrastanti: in uno studio cinese l'esposizione al triclosan correlava con un alto rischio di diabete gestazionale, ma senza raggiungere significatività statistica<sup>(36)</sup>, mentre in un altro studio non si osservava una correlazione tra esposizione al triclosan in gravidanza ed alterazioni metaboliche materne o fetali né aumento di peso materno<sup>(37)</sup>, fino addirittura a teorizzare un effetto protettivo e opposto a quello del bisfenolo A<sup>(38)</sup>.

## Conclusioni

In conclusione, i dati analizzati mostrano sicuramente l'importanza di monitorare e ridurre l'esposizione agli interferenti endocrini, in particolare durante le fasi di sviluppo fetale e neonatale. Alcuni interferenti endocrini sono verosimilmente in grado di provocare effetti diabetogeni mediante alcuni dei meccanismi noti dell'ottetto (Tabella 1). Tuttavia, per molti altri i meccanismi fisiopatologici sono ancora sconosciuti, per cui è evidente la necessità di ulteriori

**Tabella 1** | Influenza degli interferenti endocrini su alcuni componenti dell'ottetto.

Ottetto	Sostanze
Alterazioni secrezione insulinica	BPA, Arsenico, Cadmio, DDT, malathion, imidacloprid, PBDE, diossine
Aumento output epatico di glucosio	BPA, Arsenico
Aumento della lipolisi	Arsenico, imidacloprid
Riduzione uptake glucosio muscolare	BPA, Cadmio

studi che possano mettere più chiaramente alla luce le possibili correlazioni tra l'esposizione agli ED ed il rischio di alterazioni metaboliche, in quanto, come abbiamo visto, in molti casi alcuni risultati possono essere contraddittori o di difficile interpretazione, sottolineando la complessità del problema.

## Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 30:293-342. doi:10.1210/er.2009-0002, 2009.
2. Kurşunoğlu NE, Sarer Yurekli BP. Endocrine disruptor chemicals as obesogen and diabetogen: Clinical and mechanistic evi-

- dence. *World J Clin Cases* 10:11226-11239. doi:10.12998/wjcc.v10.i31.11226, 2022.
3. Pérez-Bermejo M, Mas-Pérez I, Murillo-Llorente MT. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines* 9:666. doi:10.3390/biomedicines9060666, 2021.
  4. Eales J, Bethel A, Galloway T, et al. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int* 158:106903. doi:10.1016/j.envint.2021.106903, 2022.
  5. Lucas A, Herrmann S, Lucas M. The role of endocrine-disrupting phthalates and bisphenols in cardiometabolic disease: the evidence is mounting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 29:87-94. doi:10.1097/MED.0000000000000712, 2022.
  6. World Health Organization - Global report on diabetes - Aprile 2016, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565257>, accesso del 7 dicembre 2022.
  7. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, tenth. International Diabetes. Published online 2021.
  8. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58:773-795. doi:10.2337/db09-9028, 2009.
  9. Schierow LJ, Esworthy R. Pesticide Law: A Summary of the Statutes. Congressional Research Service, 2008.
  10. Reeves WR, McGuire MK, Stokes M, Vicini JL. Assessing the Safety of Pesticides in Food: How Current Regulations Protect Human Health. *Advances in Nutrition* 10:80-88. doi:10.1093/advances/nmy061, 2019.
  11. Miranda RA, Silva BS, de Moura EG, Lisboa PC. Pesticides as endocrine disruptors: programming for obesity and diabetes. *Endocrine*. Published online October 27 doi:10.1007/s12020-022-03229-y, 2022.
  12. al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *BioMetals* 32:563-573. doi:10.1007/s10534-019-00193-5, 2019.
  13. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods* 30:167-176. doi:10.1080/15376516.2019.1701594, 2020.
  14. Javaid A, Akbar I, Javed H, et al. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 31:65-80. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037971, 2021.
  15. Farkhondeh T, Samarghandian S, Azimi-Nezhad M. The role of arsenic in obesity and diabetes. *J Cell Physiol* 234:12516-12529. doi:10.1002/jcp.28112, 2019.
  16. Wang B, Chen C, Zhang W, et al. Exposure to lead and cadmium is associated with fasting plasma glucose and type 2 diabetes in Chinese adults. *Diabetes Metab Res Rev* 38. doi:10.1002/dmrr.3578, 2022.
  17. Chang CW, Wang CW, Wu DW, et al. Significant association between blood lead (Pb) level and haemoglobin A1c in non-diabetic population. *Diabetes Metab* 47:101233. doi:10.1016/j.diabet.2021.101233, 2021.
  18. Wang B, Zhang W, Chen C, et al. Lead exposure and impaired glucose homeostasis in Chinese adults: A repeated measures study with 5 years of follow-up. *Ecotoxicol Environ Saf* 243:113953. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113953, 2022.
  19. Hernández-Mendoza H, Rios-Lugo MJ, Álvarez-Loredo HE, et al. Serum lead levels and its association with overweight and obesity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;72:126984. doi:10.1016/j.jtemb.2022.126984
  20. Zhang J, Yin H, Zhu X, et al. Effects of multi-metal exposure on the risk of diabetes mellitus among people aged 40–75 years in rural areas in southwest China. *J Diabetes Investig* 13:1412-1425. doi:10.1111/jdi.13797, 2022.
  21. Moon MK, Lee I, Lee A, et al. Lead, mercury, and cadmium exposures are associated with obesity but not with diabetes mellitus: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environ Res* 204:111888. doi:10.1016/j.envres.2021.111888, 2022.
  22. Zhu K, Zhang Y, Lu Q, et al. Associations of exposure to lead and cadmium with risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes. *Environmental Science and Pollution Research* 29:76805-76815. doi:10.1007/s11356-022-21273-z, 2022.
  23. Tuculina M, Perlea P, Gheorghită M, et al. Diabetes mellitus: Plasticizers and nanomaterials acting as endocrinedisrupting chemicals (Review). *Exp Ther Med* 23:288. doi:10.3892/etm.2022.11217, 2022.
  24. Alharbi HF, Algonaiman R, Alduwayghiri R, et al. Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 19:15918. doi:10.3390/ijerph192315918, 2022.
  25. Šimunović A, Tomić S, Kranjčec K. Medical devices as a source of phthalate exposure: a review of current knowledge and alternative solutions. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 73:179-190. doi:10.2478/aiht-2022-73-3639, 2022.
  26. Brassea-Pérez E, Hernández-Camacho CJ, Labrada-Martagón V, Vázquez-Medina JP, Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T. Oxidative stress induced by phthalates in mammals: State of the art and potential biomarkers. *Environ Res* 206:112636. doi:10.1016/j.envres.2021.112636, 2022.
  27. Zhang Z, Li S, Liu L, et al. Environmental exposure to BDE47 is associated with increased diabetes prevalence: Evidence from community-based case-control studies and an animal experiment. *Sci Rep* 6:27854. doi:10.1038/srep27854, 2016.
  28. Lim JS, Lee DH, Jacobs DR. Association of Brominated Flame Retardants With Diabetes and Metabolic Syndrome in the U.S. Population, 2003–2004. *Diabetes Care* 31:1802-1807. doi:10.2337/dc08-0850, 2008.
  29. Yan D, Jiao Y, Yan H, Liu T, Yan H, Yuan J. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health* 21:53. doi:10.1186/s12940-022-00858-8, 2022.
  30. Alvarez-Silvares E, Fernández-Cruz T, Domínguez-Vigo P, Rubio-Cid P, Seoane-Pillado T, Martínez-Carballo E. Association between placenta concentrations polybrominated and polychlorinated biphenyls and gestational diabetes mellitus: a case-control study in northwestern Spain. *Environmental Science and Pollution Research* 28:10292-10301. doi:10.1007/s11356-021-12377-z, 2021.
  31. Liu ZL, Jiang SR, Fan Y, Wang JS, Wang ML, Li MY. 2,2',4,4',5,5'-Hexabromophenyl ether (BDE-153) causes abnormal insulin secretion and disorders of glucose and lipid metabolism in mice. *Journal of the Chinese Medical Association* doi:10.1097/JCMA.0000000000000886, 2023.

32. Tavakoly Sany SB, Hashim R, Salleh A, et al. Dioxin risk assessment: mechanisms of action and possible toxicity in human health. *Environmental Science and Pollution Research* 22:19434-19450. doi:10.1007/s11356-015-5597-x, 2015.
33. Hites RA. Dioxins: An Overview and History. *Environ Sci Technol* 45:16-20. doi:10.1021/es1013664, 2011.
34. Dopico M, Gómez A. Review of the current state and main sources of dioxins around the world. *J Air Waste Manage Assoc* 65:1033-1049. doi:10.1080/10962247.2015.1058869, 2015.
35. Sayed TS, Maayah ZH, Zeidan HA, Agouni A, Korashy HM. Insight into the physiological and pathological roles of the aryl hydrocarbon receptor pathway in glucose homeostasis, insulin resistance, and diabetes development. *Cell Mol Biol Lett* 27:103. doi:10.1186/s11658-022-00397-7, 2022.
36. Ouyang F, Tang N, Zhang HJ, et al. Maternal urinary triclosan level, gestational diabetes mellitus and birth weight in Chinese women. *Science of The Total Environment* 626:451-457. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.102, 2018.
37. Shapiro GD, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, et al. Associations between maternal triclosan concentrations in early pregnancy and gestational diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, gestational weight gain and fetal markers of metabolic function. *Environ Res* 161:554-561. doi:10.1016/j.envres.2017.12.001, 2018.
38. Fisher BG, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Serum Phthalate and Triclosan Levels Have Opposing Associations With Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9. doi:10.3389/fendo.2018.00099, 2018.

ARTICOLO ORIGINALE

## Modificazioni epigenetiche e diabete gestazionale

### Epigenetic changes and gestational diabetes

Sabrina Prudente<sup>1</sup>, Alessandra Di Gamberadino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Unità di Ricerca Malattie Metaboliche e Cardiovascolari, Istituto CSS-Mendel, Roma. <sup>2</sup>Università Sapienza, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Roma

Corresponding author: [s.prudente@css-mendel.it](mailto:s.prudente@css-mendel.it)

### Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM), which is characterized by glucose intolerance first diagnosed during pregnancy, is one of the most common pregnancy complication. It is now affecting approximately 14% of pregnancies worldwide, and its prevalence continues to increase.

Although GDM usually resolves after delivery, it may have several long-lasting health consequences, such as increased risk for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease, on the mother as well as on the offspring.

An increasing body of evidences supports the notion that experiencing an adverse intrauterine environment, especially when due to maternal hyperglycemia, can affect cellular and organ systems during the early life of the offspring and interact with postnatal environmental and lifestyle factors to define metabolic disease risk.

The concept of lasting consequences of early-life environmental exposure for later disease risk is widely known as “fetal programming”, but the involved mechanisms are still not completely known.

Compelling evidences point to the epigenetic processes as an important mechanism underpinning lasting effects on the offspring.

The epigenetic processes, which include DNA methylation, the establishment of chromatin states by histones modifications and non-coding RNAs regulation, are able to modulate gene expression without DNA nucleotide sequence changes. These processes, physiologically involved in cell differentiation and the maintenance of the differentiated state, also play an important role in the complex interplay between genes and the environment. This interaction may result in the activation or deactivation of genes through induced epigenetic changes, thus facilitating adaptation to different environmental cues.

This review provides an overview of the critical role of epigenetic changes in fetal metabolic programming linked to GDM and their long-lasting health consequences.

**KEY WORDS** pregnancy; gestational diabetes; insulin secretion; long-term consequences; epigenetics; type 2 diabetes; diabetes risk.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Prudente S., Di Gamberadino A. Modificazioni epigenetiche e diabete gestazionale. JAMD 26:14–26, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.3

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

**Received** March, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 Prudente S. 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.

## Riassunto

Il diabete mellito gestazionale (GDM), che è caratterizzato da intolleranza al glucosio diagnosticata per la prima volta durante la gravidanza, è una delle complicanze più comuni della gravidanza. Attualmente il GDM colpisce circa il 14% delle gravidanze in tutto il mondo e la sua prevalenza continua ad aumentare.

Sebbene il GDM di solito si risolva dopo il parto, esso può avere diverse conseguenze a lungo termine sulla salute, come un aumento del rischio di diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari, sia nella madre che nella prole.

Un numero crescente di evidenze supporta l'idea che l'esperienza di un ambiente intrauterino avverso, specialmente se dovuto all'iperglicemia materna, possa influenzare i sistemi cellulari e gli organi durante le prime fasi di vita della prole, e interagire con fattori ambientali e stile di vita postnatale per definire il rischio di future malattie metaboliche. Il concetto legato alle conseguenze durature dell'esposizione ambientale nelle prime fasi dello sviluppo rispetto al rischio futuro di malattia è ampiamente conosciuto come "programmazione fetale", ma i meccanismi coinvolti non sono ancora completamente noti.

Prove convincenti indicano i processi epigenetici quale importante meccanismo alla base degli effetti sul futuro stato di salute nella prole.

I processi epigenetici, che includono la metilazione del DNA, la determinazione degli stati della cromatina mediante la modificazione degli istoni e la regolazione degli RNA non codificanti, sono in grado di modulare l'espressione genica senza apportare cambiamenti nella sequenza nucleotidica del DNA. Questi processi, che sono fisiologicamente coinvolti nella differenziazione cellulare e nel mantenimento dello stato di differenziamento, svolgono anche un ruolo importante nella complessa interazione tra geni e ambiente. Questa interazione può indurre l'attivazione o la disattivazione dei geni attraverso cambiamenti epigenetici, facilitando l'adattamento a diversi segnali ambientali.

Questa rassegna fornisce una panoramica del ruolo critico dei cambiamenti epigenetici nella programmazione metabolica fetale legata al GDM e al loro effetto a lungo termine sulla salute.

**PAROLE CHIAVE** gravidanza; diabete gestazionale; secrezione insulinica; conseguenze a lungo termine; epigenetica; diabete di tipo 2; rischio di diabete.

## Introduzione

Il diabete mellito, ed in particolar modo il diabete di tipo 2, ha raggiunto attualmente nel mondo proporzioni epidemiche, ma gli sforzi fin qui messi in campo per frenare questa epidemia hanno avuto un successo piuttosto limitato<sup>(1)</sup>.

È interessante notare che non solo negli ultimi anni l'età di esordio della malattia è andata progressivamente diminuendo ma si osserva una percentuale crescente di giovani donne affette da diabete, ed un numero di gravidanze complicate dall'iperglicemia che continua a salire<sup>(2)</sup>.

Numerosi studi epidemiologici hanno da tempo evidenziato che il diabete mellito gestazionale (GDM) è un importante fattore di rischio per la salute metabolica della donna e del nascituro. Il GDM infatti, non solo aumenta enormemente il rischio di diabete di tipo 2 nella madre e nelle generazioni successive, creando così un circolo vizioso di "diabete che genera diabete" (Figura 1), ma espone la prole anche allo sviluppo futuro di diverse altre patologie metaboliche tra cui l'obesità<sup>(3)</sup>, la malattia cardiovascolare<sup>(4)</sup> e la sindrome metabolica<sup>(5)</sup>.

Anche nei modelli animali di iperglicemia materna sono stati evidenziati nella progenie diversi effetti a lungo termine, tra cui aumento dell'adiposità, insulino-resistenza, disfunzione delle beta cellule, e importanti cambiamenti strutturali e funzionali in organi e tessuti coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico<sup>(6)</sup>.

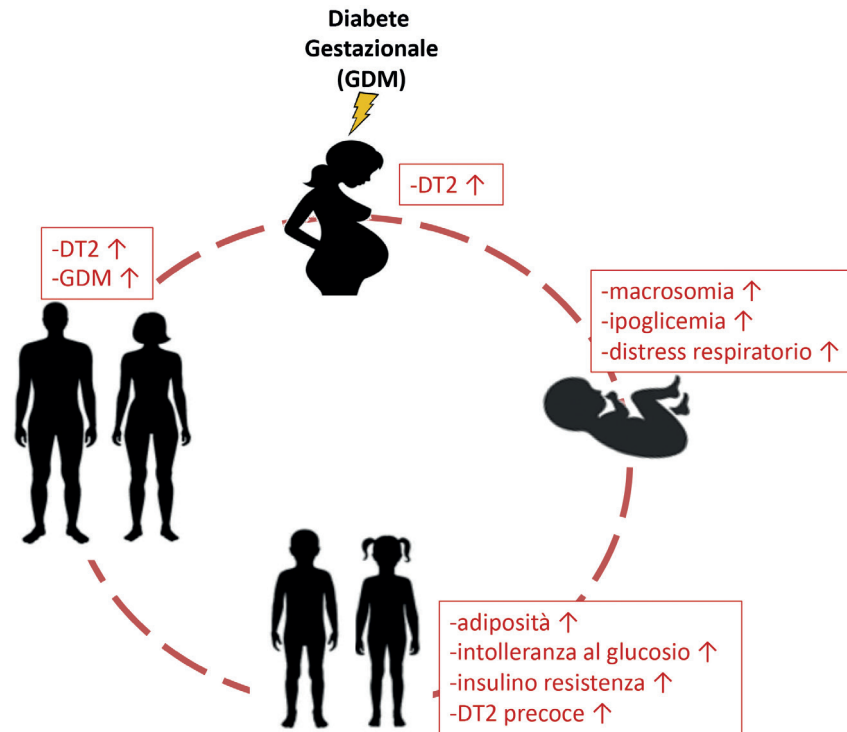
Anche se i meccanismi precisi che legano gli effetti dell'iperglicemia in gravidanza allo stato futuro di salute della madre e della prole restano ancora da chiarire, si ipotizza che i processi epigenetici, che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica, in particolar modo durante la vita embrionale e fetale, possano essere i mediatori chiave di questa relazione.

In questa rassegna verranno approfondite le specifiche relazioni tra il GDM e le modificazioni epigenetiche, per comprendere in dettaglio, alla luce delle evidenze scientifiche attualmente presenti in letteratura, il ruolo dell'epigenetica sulla programmazione fetale (fetal programming) indotta dall'iperglicemia materna e sugli effetti avversi a lungo termine nella prole.

## Diabete gestazionale e "fetal programming"

La gravidanza rappresenta uno stato dinamico in cui il corpo della donna si adatta al prodotto del concepimento in via di sviluppo attraverso impor-





**Figura 1** | Il “circolo vizioso” del diabete.

La donna che sperimenta il diabete gestazionale (GDM) in gravidanza presenta un rischio aumentato di sviluppare successivamente il diabete di tipo 2 (DT2). L'iperglicemia materna influenza negativamente la corretta programmazione metabolica nel feto. Questo, oltre che avere possibili conseguenze sulla vita perinatale del nascituro, può impattare negativamente sul suo stato di salute nella vita futura (sia nell'adolescenza che nella vita adulta) aumentando anche nei giovani adulti il rischio di DT2 e nelle giovani donne il rischio di GDM. Il GDM è quindi in grado di innescare un circolo vizioso di “diabete che genera diabete”.

tanti cambiamenti fisiologici e anatomici. Ciò si manifesta con un aumento del peso, lo sviluppo placentare e diversi e profondi cambiamenti nel sistema metabolico<sup>(7)</sup>. Uno dei più importanti tra questi è rappresentato dalla graduale riduzione della sensibilità all'insulina<sup>(8)</sup>. Conseguentemente, il glucosio e tutti i nutrienti vengono assorbiti ed immagazzinati nelle prime fasi della gravidanza per il fabbisogno energetico richiesto successivamente nella gestazione. Durante la seconda metà della gravidanza (20-24 settimane in poi) si osserva quindi un aumento dell'insulino-resistenza, mediata dagli ormoni placentari oltre che da fattori coinvolti nell'infiammazione cronica<sup>(8, 9)</sup>. Di conseguenza, le cellule beta pancreatiche vanno incontro a ipertrofia e iperfunzione per produrre più insulina e quindi compensare l'insulino-resistenza materna<sup>(8)</sup>.

L'incapacità di compensare l'aumento della domanda di insulina durante la gravidanza è alla base di uno dei meccanismi fisiopatologici più rilevanti del diabete gestazionale (GDM)<sup>(10)</sup>.

Il GDM rappresenta una delle complicanze più comuni della gravidanza, con una prevalenza che varia dal 2% al 25% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati e della specifica popolazione studiata<sup>(11,12)</sup>. L'obesità, una storia familiare di diabete o precedenti esperienze di iperglicemia in gravidanza sono tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo del GDM<sup>(10)</sup>.

Il GDM è associato ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche per il nascituro (come ad es. parto pretermine, macrosomia e spalla distocica) e di disturbi neonatali (es. ipoglicemia, iperbilirubinemia e sindrome da distress respiratorio)<sup>(13)</sup> ma anche ad effetti a lungo termine sulla prole (es. obesità, sviluppo puberale accelerato e diabete di tipo 2 ad esordio giovanile)<sup>(14,15)</sup>.

Anche se l'intolleranza materna al glucosio di solito si normalizza poco dopo la gravidanza, le madri con GDM presentano un rischio quasi 10 volte maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 rispetto alle donne con gravidanze non complicate da GDM<sup>(16)</sup>, così come un aumentato rischio di sviluppare future malattie cardiovascolari anche in assenza di diabete di tipo 2<sup>(17)</sup>.

È noto ormai da tempo che il benessere di un individuo nell'arco della vita è strettamente influenzato dalle interazioni tra il suo background genetico, l'ambiente, ed il suo stile di vita. Le attuali conoscenze scientifiche hanno però evidenziato che anche l'ambiente intrauterino, al quale un individuo è esposto durante la vita fetale, può avere un impatto a lungo termine sul suo stato di salute. Durante la vita intrauterina infatti lo sviluppo del feto è particolarmente vulnerabile a diversi fattori, tra cui le condizioni fisiche materne (presenza di obesità, iperglicemia, ipertensione etc.) ma anche l'ambiente esterno a cui la madre è esposta durante la gravidanza (es. abitudini alimentari, attività fisica, stress psicoemotivo etc.). Tutti questi fattori possono influire in modo permanente sulla condizione di salute del bambino dopo la nascita ma anche sul suo futuro stato di salute nella vita adulta.

Più di 20 anni fa, l'epidemiologo britannico David Barker, studiando la correlazione tra basso peso alla nascita ed aumentato rischio di malattia cardiovascolare nell'età adulta, introdusse per la prima volta il concetto di "fetal programming" (letteralmente programmazione fetale), definendolo come risposta adattativa del feto, messa in atto quando l'ambiente ottimale in cui questo cresce e si sviluppa viene perturbato da fattori avversi<sup>(18)</sup>. Il "fetal programming" rappresenta quindi un meccanismo di fondamentale importanza, in particolar modo durante il periodo critico di sviluppo degli organi essenziali, poiché permette al nuovo organismo di mantenere l'omeostasi in condizioni avverse.

Barker e colleghi evidenziarono che mediante il "programming" il feto è in grado in condizioni sfavorevoli di mettere in atto una risposta adattativa sviluppando un fenotipo definito "parsimonioso", capace cioè di assicurare la sopravvivenza risparmiando il cervello a scapito di altri organi importanti come il fegato, il pancreas, i reni e i muscoli. Questo programma adattativo, sebbene conferisca al feto un immediato vantaggio in utero, sarebbe però poi responsabile di una maggiore vulnerabilità a diverse malattie croniche nella vita adulta<sup>(19,20)</sup>.

L'iperglicemia in gravidanza, anche quando non associata all'obesità materna, sembra essere uno dei fattori più rilevanti nella determinazione del fetal programming. Negli ultimi anni, infatti, numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato che gli effetti dismetabolici del diabete in gravidanza sono in grado di innescare un "circolo" vizioso che riguarda sia la madre che le generazioni successive. Il GDM è

infatti responsabile, oltre che di complicanze sulla gravidanza e sul parto, del rischio marcatamente elevato di sviluppare nella vita adulta il diabete di tipo 2, o le malattie cardiometaboliche ad esso associate, osservato nella prole<sup>(21)</sup>.

In uno studio recente, è stato riportato che i figli di madri con GDM mostravano un aumento dell'adiposità, un inizio precoce della pubertà e tratti dismetabolici, già nell'età preadolescenziale (9-16 anni)<sup>(15)</sup>. Clausen e colleghi hanno evidenziato che la prole giovane adulta di madri con GDM ha un rischio fino a otto volte più elevato di sviluppare diabete di tipo 2 o prediabete, un rischio due volte più elevato di essere in sovrappeso e un rischio quattro volte più elevato di sviluppare la sindrome metabolica rispetto alla prole di donne non diabetiche<sup>(22,23)</sup>.

Cambiamenti metabolici e dello sviluppo nel tessuto muscolare e adiposo, inclusa l'ipertrofia degli adipociti, sono tra i possibili meccanismi in grado di spiegare l'aumento del rischio di malattia a lungo termine nella prole di madri con GDM<sup>(24)</sup>. È stato inoltre evidenziato che l'esposizione fetale al diabete materno è associata a una ridotta produzione di insulina più avanti nella vita, potenzialmente mediata dalla ridotta massa delle beta cellule. Questo suggerisce un altro importante meccanismo possibilmente in grado di determinare un aumento del rischio di diabete<sup>(25)</sup>. Un'ampia meta-analisi ha inoltre mostrato un rischio più elevato di malformazioni congenite, in particolare di anomalie cardiovascolari, nella prole di donne con GDM e con diabete di tipo 2 rispetto alla prole di donne non diabetiche<sup>(26)</sup>.

È importante sottolineare che l'impatto economico sui sistemi sanitari imputabile al GDM è molto alto, e si stima che negli Stati Uniti il solo GDM costi più di 1,8 miliardi di dollari all'anno, senza considerare le sue conseguenze a lungo termine<sup>(27)</sup>. Ad oggi però gli esatti meccanismi patogenetici che mediano la relazione tra esposizione in utero all'iperglicemia materna ed effetti avversi sulla prole sono complessi e non definitivamente chiariti, così come non sono stati ancora chiariti gli esatti termini di trasmissione del rischio attraverso le generazioni.

## Fetal programming e modificazioni epigenetiche

Numerose evidenze scientifiche, ottenute negli ultimi anni, indicano che i processi epigenetici siano tra i meccanismi principalmente coinvolti nel fetal

programming e in grado di spiegarne i suoi effetti a lungo termine sullo stato di salute dell'individuo<sup>(28)</sup>. Le modificazioni epigenetiche si riferiscono sostanzialmente a modificazioni ereditabili, che comportano cambiamenti nell'espressione genica senza però alterare la sequenza del DNA. Nel dettaglio, esse si realizzano o attraverso specifiche reazioni, grazie alle quali una serie di molecole vengono attaccate o staccate da specifiche regioni del DNA o della cromatina, rendendole così più o meno accessibili alla trascrizione genica, oppure mediante l'attività di regolazione da parte di RNA non codificanti<sup>(29)</sup>.

I meccanismi epigenetici sono in grado di influenzare la regolazione dell'espressione genica con diverse modalità, ma tre sono quelle più note attraverso le quali essi agiscono: la metilazione del DNA, la modifica degli istoni e l'attività degli RNA non codificanti, in particolar modo dei miRNA<sup>(29)</sup>.

Mentre il genoma (uguale in tutte le cellule) fornisce le istruzioni che consentono la determinazione ed il funzionamento di un organismo vivente, l'epigenoma (definito dallo specifico assetto di marcatori epigenetici presenti in ciascuna cellula) consente a queste istruzioni di essere lette differenzialmente nei diversi tipi cellulari e nel momento opportuno, determinando quali specifici geni devono essere trascritti e quali silenziati, modulandone quindi correttamente l'espressione durante tutto lo sviluppo e la vita adulta.

L'assetto epigenetico nelle cellule di un individuo viene stabilito in due momenti critici del suo sviluppo che si svolgono nella vita intrauterina: il pre-impianto dell'embrione e lo sviluppo delle cellule germinali primordiali nel feto<sup>(30)</sup>. Le specifiche modificazioni epigenetiche stabilite in quei momenti vengono trasmesse in modo relativamente stabile nei processi di proliferazione cellulare.

I meccanismi epigenetici sono però processi dinamici in grado di rispondere plasticamente sia ai segnali intrinseci dell'organismo, al fine di poter espletare fedelmente il programma di sviluppo e differenziamento dettato dal DNA, ma anche a quelli estrinseci, sia di natura ambientale (es. esposizione a xenobiotici) che sociale (es. abitudini alimentari, stile di vita), al fine di consentire, per quanto possibile, il mantenimento dell'omeostasi in cellule, tessuti ed organi.

Modificazioni epigenetiche possono quindi verificarsi durante tutto l'arco della vita stessa.

A seconda del momento in cui si verificano però, se nella vita prenatale o in quella postnatale, esse

possono avere un impatto molto diverso sulla vita e sulla salute dell'organismo. Infatti, cambiamenti epigenetici indotti durante lo sviluppo embrionale sembrano avere un impatto molto maggiore sull'organismo in quanto le alterazioni che si verificano nelle cellule staminali embrionali singole possono essere trasmesse nelle divisioni mitotiche consecutive e interesseranno molte più cellule (e di conseguenza i tessuti e gli organi che da queste origineranno) rispetto alle alterazioni che si verificano in cellule staminali adulte e/o somatiche durante lo sviluppo postnatale<sup>(31)</sup>.

Evidenze scientifiche dimostrano che le modificazioni epigenetiche acquisite possono essere trasmesse alle generazioni successive<sup>(32,33)</sup>. La possibilità che le modificazioni epigenetiche possano essere trasmesse alla progenie apre un importante scenario sull'ereditarietà delle malattie complesse e sulla determinazione del rischio di sviluppare malattia nella vita adulta di figli e nipoti.

Poiché il fetal programming viene indotto da un ambiente uterino sfavorevole e la risposta ad un ambiente sfavorevole in utero induce modificazioni epigenetiche trasmissibili si è ipotizzato che proprio l'epigenetica giocasse un ruolo chiave nella mediazione tra esposizione ad un ambiente sfavorevole nella vita prenatale ed effetti a lungo termine sulla salute. L'instaurarsi nel feto e nelle sue cellule germinali di un assetto epigenetico diverso da quello fisiologico predeterminato potrebbe spiegare la maggiore suscettibilità alla malattia nella vita adulta.

## Diabete gestazionale e modificazioni epigenetiche

### Metilazione del DNA

La maggior parte degli studi umani volti a valutare la possibile mediazione dell'epigenetica nella correlazione fra l'esposizione al GDM in utero e gli effetti a lungo termine sulla salute della prole è stata effettuata valutando lo stato di metilazione del DNA nella placenta, nel cordone ombelicale della prole o nel sangue dei neonati<sup>(34)</sup>. La metilazione del DNA è infatti il meccanismo epigenetico più ampiamente analizzato e studiato. Durante questo processo, un gruppo metilico viene aggiunto alla posizione 5 dei residui di citosina. Gli enzimi che catalizzano la metilazione del DNA sono le DNA metiltransferasi (DNMT1, DNMT3A e DNMT3B). DNMT1 è principalmente responsabile del mantenimento dell'assetto della metilazione durante

la sintesi del DNA, mentre DNMT3A e DNMT3B sono invece necessari per la metilazione *de novo*<sup>(35)</sup>.

Le citosine metilate si trovano principalmente nelle cosiddette isole CpG (citosina-fosfato-guanina) regioni in cui il dinucleotide CG è ripetuto numerose volte; esse sono importanti indicatori epigenetici della stabilità genomica e dell'espressione genica. Nella maggior parte dei casi, l'ipermetilazione di regioni del DNA situate in un promotore genico è collegata al silenziamento genico. Al contrario, un basso livello di metilazione è generalmente associato all'attivazione genica.

La metilazione rappresenta un elemento chiave della differenziazione cellulare e svolge un ruolo importante nella determinazione e nel mantenimento dello stato differenziato<sup>(35)</sup>. L'assetto specifico della metilazione del DNA presente in ogni cellula (definito pattern di metilazione) viene fedelmente copiato dalla metiltransferasi DNMT1 durante la replicazione del DNA e trasmesso alle cellule figlie con la mitosi. Nei mammiferi, quasi tutti i pattern di metilazione vengono però cancellati, prima durante la gametogenesi e poi di nuovo all'inizio dell'embriogenesi, con processi di demetilazione e nuova rimetilazione che si verificano ogni volta<sup>(36)</sup>. La demetilazione, che si verifica precocemente durante l'embriogenesi, avviene nel periodo pre-impianto in due fasi: inizialmente nello zigote, poi durante i primi cicli di replicazione embrionale negli stadi di morula e blastula. Un'ondata di nuova metilazione si verifica poi durante la fase di impianto dell'embrione, consentendo una repressione globale che permette l'espressione dei geni housekeeping in tutte le cellule. Successivamente, nella fase post-impianto, i pattern di metilazione sono invece ridefiniti specificamente per stadio e tessuto, ed una volta definiti in ogni singolo tipo cellulare perdurano stabilmente per un lungo periodo<sup>(37)</sup>.

La metilazione però, essendo un processo dinamico, è suscettibile alle perturbazioni ambientali che possono agire sia modulando l'attività delle metiltransferasi e delle demetilasi sia attraverso la disponibilità dei gruppi metile (ad esempio attraverso la dieta). Questo meccanismo epigenetico spiegherebbe quindi, in parte, una delle modalità attraverso la quale i possibili cambiamenti indotti dall'ambiente (in questo caso rappresentati appunto dall'alterazione dei pattern di metilazione) possano essere trasmessi alle successive generazioni cellulari attraverso la mitosi o la meiosi e senza alterare il codice genetico.

Utilizzando l'approccio del gene candidato, sono stati identificati nei tessuti fetali di bambini nati da madri con GDM diversi geni differenzialmente metilati; questi includono loci correlati alla leptina (LEP), all'adiponectina (ADIPOQ), al gene imprintato MEST, e ai geni ABCA1, SLC2A1/GLUT1 e SLC2A3/GLUT3, geni coinvolti nel metabolismo energetico e glucidico<sup>(38)</sup>. Modificazioni epigenetiche in questi loci in risposta alla compromissione dell'omeostasi del glucosio durante la gravidanza potrebbero quindi essere verosimilmente responsabili della suscettibilità ad un incremento di adiposità e di insulino-resistenza nella prole.

Due studi di associazione condotti sull'intero epigenoma (EWAS) hanno infatti riportato associazioni di marcatori di metilazione del DNA correlati al diabete materno con effetti sull'adiposità nell'infanzia<sup>(39,40)</sup>. Uno di questi studi, che includeva i dati ottenuti in due importanti studi prospettici: l'EPOCH (Exploring Perinatal Outcomes in Children) e il Colorado Healthy Start, ha identificato 6 marcatori di metilazione del DNA, correlati al GDM e associati a misure di adiposità nell'infanzia e alla distribuzione del grasso<sup>(39)</sup>. I profili di metilazione valutati nel sangue periferico/cordonale della prole esposta e non esposta a GDM (n = 285, età media 10,5 anni) hanno rivelato che la metilazione del gene SH3PXD2A era associata a BMI, circonferenza vita, spessore delle pliche cutanee, tessuto adiposo sottocutaneo e livelli di leptina. Nel secondo studio, condotto invece su 388 bambini indiani Pima dell'Arizona (età media 13,0 anni)<sup>(40)</sup>, i marcatori di metilazione del DNA alterati dall'esposizione intrauterina al diabete materno erano anch'essi associati al BMI e alla secrezione insulinica della prole ma erano diversi da quelli rilevati dallo studio EPOCH. La discrepanza nei siti di metilazione del DNA rilevati nei due studi potrebbe essere dovuta alle diverse popolazioni studiate, alle covariate utilizzate per l'aggiustamento statistico e ai diversi outcomes selezionati.

Una relazione causale tra iperglicemia materna e regolazione epigenetica del gene della leptina (che ha una rilevanza biologica nella programmazione a lungo termine di una eccessiva adiposità nella prole) è stata osservata nel sangue del cordone ombelicale della prole e identificata mediante un approccio di randomizzazione mendeliana<sup>(41)</sup>. Le modificazioni epigenetiche innescate dalla glicemia materna evidenziavano un'associazione tra livelli di metilazione del DNA più bassi nel sito CpG cg12083122 (nel gene della leptina) e livelli più elevati di leptina nel sangue

del cordone ombelicale della prole<sup>(41)</sup>. Livelli più elevati di metilazione del DNA dei geni chiave responsabili del metabolismo glicemico/lipidico (PPARGC1 $\alpha$ ) sono invece risultati correlati con livelli più elevati di leptina nel sangue del cordone ombelicale di prole esposta a iperglicemia materna<sup>(42)</sup>. La metilazione del DNA (aumento della metilazione di PYGO1 e CLN8) è stata invece riportata mediare gli effetti avversi dell'esposizione al GDM in utero sui tratti cardiometabolici della prole (aumento livelli VCAM-1)<sup>(43)</sup>.

Dati interessanti hanno anche evidenziato un effetto dell'esposizione all'iperglicemia in utero sullo sviluppo neurologico. Una recente meta-analisi dei dati EWAS del consorzio "Pregnancy and Childhood Epigenetics" (comprendente 3.677 coppie madre-neonato provenienti da 7 differenti coorti) hanno evidenziato che il GDM era associato a ipometilazione del promotore di OR2L13, un gene associato al disturbo dello spettro autistico, nel sangue del cordone ombelicale<sup>(44)</sup>. Lo studio è di particolare rilevanza poiché ha tenuto in conto numerosi potenziali fattori confondenti, tra cui l'eterogeneità delle cellule del sangue del cordone ombelicale, che è una delle possibili fonti di variabilità nella metilazione del DNA.

Gli studi fin qui riportati supportano l'ipotesi che l'iperglicemia materna sperimentata dal feto durante la vita intrauterina possa tramite modificazioni dei pattern di metilazione avere un impatto importante sulla deregolazione di specifici geni implicati nel metabolismo energetico, nella funzione beta cellulare e in altre specifiche funzioni legate al mantenimento dell'omeostasi glucidica che nel tempo possono concorrere alla determinazione futura di malattie metaboliche come il diabete di tipo 2, l'obesità e la malattia cardiovascolare, specificatamente legate ad alterazioni in queste pathways.

Tali studi forniscono inoltre preziose informazioni su specifici marcatori epigenetici che possono guidare la ricerca futura nell'identificazione di potenziali biomarcatori diagnostici e lo sviluppo di nuove strategie predittive e/o terapeutiche.

### Deregolazione dei miRNA

I miRNA, sono piccoli RNA non codificanti, costituiti da circa 22 nucleotidi, che agiscono come regolatori negativi inibendo la traduzione dell'mRNA o portando alla sua degradazione<sup>(45)</sup>. Nella maggior parte dei casi, i miRNA mediano il silenziamento genico post-trascrizionale legandosi in modo complemen-

tare a sequenze target presenti nelle regioni 3' o 5' non tradotte (3'-UTR o 5'-UTR) o nelle regioni open reading frame (ORF) degli RNA messaggeri<sup>(45,46)</sup>.

È stato evidenziato che i miRNA abbiano un importante ruolo nella regolazione dei processi metabolici e della funzione e della massa delle beta cellule<sup>(47)</sup>. L'analisi dell'intero mirnoma ha evidenziato che oltre 600 miRNA sono espressi nella placenta umana e che essi hanno un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi in gravidanza<sup>(48)</sup>. Esistono numerose evidenze a supporto del fatto che una loro deregolazione possa essere correlata al GDM ed ai suoi affetti avversi sul feto<sup>(49)</sup>.

Diversi studi hanno evidenziato che i geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e del glucosio sono bersagli dei miRNA placentari.

Zhao e colleghi<sup>(50)</sup> hanno studiato l'espressione di miR-518d nelle placentate di donne con GDM e parto cesareo, rispetto a donne con normale tolleranza al glucosio (NGT). Gli autori hanno riportato una sovraregolazione del miR-518d, che regola negativamente il fattore di trascrizione PPAR $\alpha$ , nelle donne con GDM. PPAR $\alpha$  è un recettore nucleare coinvolto nell'omeostasi glucidica e lipidica e nell'infiammazione, la cui deregolazione è implicata nella cardiomiopatia diabetica<sup>(51)</sup>.

Uno studio recente condotto su donne con GDM e donne con NGT ha riportato una down regolazione del miR-21 ed un aumento di PPAR $\alpha$  nelle placentate derivate da donne con GDM rispetto al gruppo di controllo<sup>(52)</sup>.

Un altro interessante studio ha evidenziato una down regolazione del miR-143 in donne con GDM trattate con insulina, rispetto a donne trattate con la dieta o alle donne con NGT; miR-143 targhetta l'enzima esochinasi-2 (HK-2)<sup>(53)</sup>, che fosforila il glucosio per produrre glucosio-6-fosfato e rappresenta il primo passo nella via glicolitica.

Tutti questi studi hanno evidenziato che i miRNA placentari sono coinvolti nel metabolismo dei lipidi e del glucosio e la loro deregolazione può contribuire alla patogenesi del GDM e ad esiti avversi nella prole.

Li e collaboratori<sup>(54)</sup> hanno studiato i profili di espressione dei miRNA nelle placentate di donne con GDM e di donne con NGT. L'analisi ha permesso di identificare l'espressione differenziale di 9 miRNA nel tessuto placentare delle donne con GDM. Tra questi, un miRNA era sovraregolato e otto erano downregolati. I geni bersaglio di questi miRNA sono coinvolti nella via di segnale del recettore del fattore di cre-

scita epidermico (EGFR) lungo l'asse PI3K/Akt e sono implicati nello sviluppo placentare e fetale. Poiché, tra le altre funzioni, l'attivazione della via PI3K/Akt migliora la proliferazione, la sopravvivenza e la crescita cellulare<sup>(55)</sup>, gli autori dello studio hanno ipotizzato un modello nel quale un signaling potenziato dell'EGFR nei tessuti esposti a GDM incrementa la crescita fetale e placentare, contribuendo così alla macrosomia.

Risultati simili sono stati osservati in espianti di villi coriali ottenuti da donne con GDM e donne con placentate sane<sup>(56)</sup>. Gli autori hanno osservato un diverso profilo di miRNA esosomiali nelle donne con GDM, dove 9 miRNA risultavano sovraregolati e 14 miRNA downregolati. Questi miRNA targhettano geni coinvolti nelle pathways associate a PI3K/Akt e a MAPK/ERK1/2, entrambe coinvolte nella proliferazione cellulare<sup>(55,57)</sup>. Gli autori hanno ipotizzato che gli esosomi placentari potrebbero svolgere un ruolo nella modulazione della sensibilità all'insulina in gravidanza.

In un altro studio, Ding e colleghi<sup>(58)</sup> hanno valutato i profili di miRNA in cellule HTR-8 derivate da espianti di villi coriali da placentate umane ottenute nel primo trimestre di gravidanza da donne con GDM e donne con NGT. Essi hanno evidenziato che il miR-138-5p aveva una espressione ridotta nelle cellule GDM HTR-8 rispetto alle cellule di controllo, con conseguente maggiore proliferazione e migrazione dei trofoblasti.

Più recentemente, un altro studio, di dimensioni campionarie più consistenti, ha esaminato i profili di espressione di miRNA nel tessuto placentare di donne con GDM e donne con NGT<sup>(59)</sup>. I risultati ottenuti, che sono stati ulteriormente confermati mediante qRT-PCR, mostravano una sovraregolazione del miRNA-144 e una down regolazione del miRNA-125b nelle placentate di donne con GDM rispetto al gruppo di controllo. L'espressione di questi miRNA era simile a quella osservata negli esosomi circolanti nel plasma di donne con GDM. La sovraregolazione del miRNA-144 è risultata negativamente correlata al BMI e positivamente collegata alla tolleranza al glucosio valutata mediante OGTT.

È stato infine pubblicato uno studio in cui la deregolazione dei miRNA è stata correlata agli effetti a lungo termine nella prole adulta di donne con GDM. Gli individui esposti al diabete materno evidenziano un aumento dell'espressione di miR-15a e miR-15b nel muscolo scheletrico. È interessante notare che questi miRNA possono alterare l'espressione di

proteine importanti nelle vie di segnale dell'insulina e diminuire il livello dei recettori dell'insulina causando così una ridotta tolleranza al glucosio o anche il diabete nella prole di donne diabetiche<sup>(60)</sup>. In conclusione, questi studi hanno evidenziato che i miRNA placentari non solo sono fondamentali per la corretta funzione placentare ma svolgono anche un importante ruolo negli adattamenti metabolici durante la gravidanza (ad es. resistenza all'insulina, funzione pancreatica e beta-cellulare). La loro deregolazione può quindi comportare complicanze fetali ed avere un effetto negativo sullo stato futuro di salute della prole di donne che hanno sperimentato il GDM.

Sebbene diversi miRNA siano stati rilevati nel primo trimestre di gravidanza, nella maggior parte degli studi esaminati l'osservazione era limitata alla fine del secondo trimestre di gestazione.

Nonostante le evidenze ottenute, a tutt'ora molti degli studi non hanno avuto una replicazione. Pertanto, sono necessari ulteriori studi, e su campioni di dimensioni maggiori, che possano convalidare definitivamente i miRNA con significato realmente eziopatogenetico per le complicanze del GDM e i suoi effetti a lungo termine sulla prole.

## Effetti epigenetici inter- e trans-generazionali

Come detto precedentemente, la gravidanza rappresenta una finestra di vulnerabilità durante la quale gli effetti avversi dell'esposizione materna a determinati fattori legati all'ambiente o allo stile di vita possono ripercuotersi sulla salute della prole. È stato inoltre osservato che gli effetti avversi sperimentati nella vita intrauterina possono verosimilmente avere conseguenze non solo sulla salute della prole ma anche su quella dei nipoti e dei pronipoti. Questi effetti sono definiti di tipo inter-generazionale se le generazioni coinvolte hanno sperimentato direttamente l'esposizione e di tipo trans-generazionale quando le generazioni subiscono le conseguenze di una determinata esposizione senza però averla sperimentata direttamente.

Gli effetti inter- e trans-generazionali sono spiegabili dalle modificazioni epigenetiche, che come descritto precedentemente una volta prodottesi sono ereditabili attraverso la meiosi.

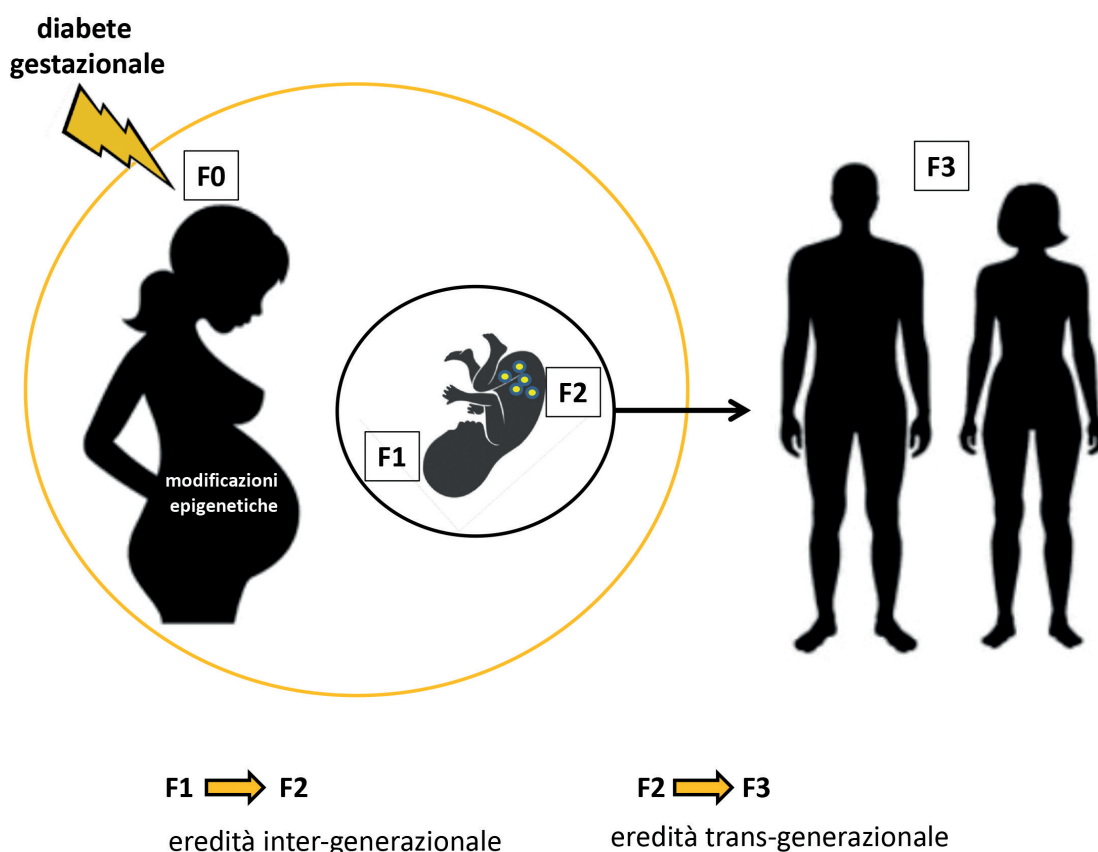
Durante la gestazione infatti, gli embrioni (definiti generazione F1, rispetto alla madre definita F0) ini-

ziano a sviluppare le cellule germinali (denominate generazione F2) che daranno origine alla loro prole (cioè i futuri nipoti della madre F0). Le modificazioni epigenetiche che si producono nell'embrione e sono trasmesse alle sue cellule germinali configurano una eredità di tipo inter-generazionale (Figura 2). Se gli effetti delle alterazioni epigenetiche determinate in F1 e trasmesse ad F2 persistono anche nella generazione F3 (che originerà in futuro da F2) che non è stata però esposta direttamente al fattore di esposizione originale sperimentato da F0, F1 ed F2, questo configura una eredità di tipo trans-generazionale (Figura 2). Numerosi studi nell'uomo supportano l'esistenza di eredità inter- e trans-generazionale a seguito del fetal programming innescato da diversi fattori tra cui anche il GDM. Diversi studi condotti in modelli animali hanno fornito la prova relativamente all'esistenza dell'eredità inter-generazionale nel contesto

di iperglicemia materna <sup>(61-63)</sup>. Prove sperimentali a supporto di una eredità di tipo trans-generazionale, invece, sono finora ancora molto poche e limitate a specifiche condizioni e ottenute esclusivamente in modelli animali <sup>(64,65)</sup>.

## Strategie di prevenzione e/o trattamento delle modificazioni epigenetiche e dei loro effetti a lungo termine

La ricerca per esplorare se i cambiamenti epigenetici indotti possono essere invertiti o l'assetto epigenetico presente inizialmente in un individuo possa essere riprogrammato per favorire un migliore risultato metabolico e quindi fornire un'opportunità



**Figura 2** | Eredità inter- e trans-generazionale.

Un evento avverso (di tipo ambientale e/o sociale) sperimentato dalla madre (F0) durante la gravidanza (come ad. esempio l'iperglicemia) può innescare modificazioni di tipo epigenetico nel feto (F1). Queste possono essere trasmesse alle sue cellule germinali (F2), configurando una eredità di tipo inter-generazionale, e potenzialmente alla generazione dei futuri individui che origineranno dalle cellule germinali fetali (F3). Questa generazione, pur non avendo sperimentato direttamente l'evento avverso, ne erediterà comunque gli effetti (eredità di tipo trans-generazionale).

per specifici interventi terapeutici, ha guadagnato un'attenzione diffusa nel corso degli ultimi anni.

Studi *in vivo* su ratti con IUGR hanno dimostrato che il trattamento ormonale determina un'inversione precoce della deacetilazione di Pdx1 (che codifica per un fattore di trascrizione necessario per la maturazione e la funzione beta-cellulare) che di conseguenza preserva la sua espressione genica e contribuisce alla prevenzione dell'insorgenza del diabete<sup>(66)</sup>. Coerentemente, il trattamento *in vitro* con incretina della linea cellulare di insulinoma di ratto INS-1 o di isole pancreatiche murine attiva il rimodellamento della cromatina cellulare, che facilita l'interazione tra specifici enzimi modificanti la cromatina e fattori di trascrizione<sup>(67)</sup>. L'espressione del gene Bcl2 incretino-correlata a CREB è risultata ridotta dalla somministrazione dell'inibitore dell'istone acetiltransferasi<sup>(67)</sup>.

Oltre agli studi epigenetici sulla modificazione della cromatina, alcuni studi riportano anche che i cambiamenti di metilazione del DNA indotti da un ambiente sfavorevole possono essere modificati da semplici interventi fisiologici come l'esercizio fisico o l'integrazione di micronutrienti. Ad esempio, un intervento di esercizio fisico di 6 mesi ha indotto alterazioni nel profilo di metilazione del DNA dell'intero genoma e nell'espressione genica nel tessuto adiposo di pazienti obesi e con DT2<sup>(68)</sup>.

Allo stesso modo è stato dimostrato che i ratti che consumavano una dieta a basso contenuto proteico avevano una maggiore metilazione del DNA e una ridotta espressione genica dei geni del recettore dei glucocorticoidi e del PPAR $\gamma$ <sup>(69)</sup>. Questi cambiamenti non sono invece stati osservati quando la dieta a basso contenuto proteico veniva integrata con acido folico<sup>(69)</sup>.

Oltre a questi studi, eleganti studi di intervento farmacologico suggeriscono che l'assetto epigenetico esistente potrebbe essere modificato per favorire una migliore salute metabolica.

Ad esempio, l'aumento dell'espressione genica di Ins1/2 e Glut2 nelle isole pancreatiche coltivate ottenute da topi che erano stati trattati per 6 settimane con pioglitazone orale (un agonista del PPAR $\gamma$ ) è risultato associato all'aumento dell'acetilazione dell'istone H3 e all'aumento del dimetil H3K4 in prossimità del promotore dell'insulina<sup>(70)</sup>. Queste modificazioni epigenetiche dell'espressione genica sono state associate a un migliore controllo glicemico e a una maggiore secrezione di insulina glucosio-stimolata nelle isole pancreatiche<sup>(70)</sup>.

Le evidenze ottenute nei diversi modelli sperimentali suggeriscono che le modificazioni a carico dell'epigenoma non sono necessariamente permanenti e possono in qualche modo essere invertite.

I dati ottenuti evidenziano che specifici interventi potrebbero contribuire a migliorare l'effetto negativo sulla salute delle modificazioni epigenetiche indotte da stress ambientali o dallo stile di vita e che vi è impellente necessità di implementare questo ambito estendendolo anche all'uomo.

## Conclusioni

I processi epigenetici, per la loro peculiarità di determinare in maniera dinamica modificazioni nell'attività trascrizionale dei geni senza alterare la sequenza del DNA e di essere stabilmente trasmissibili, hanno parzialmente chiarito le modalità attraverso le quali l'ambiente è in grado di determinare precocemente effetti fenotipici che si esplicheranno più avanti nella vita di un individuo influenzandone il suo stato di salute.

Nel contesto delle evidenze scientifiche fin qui ottenute indagando il GDM e che hanno supportato il ruolo delle modificazioni epigenetiche tra i fattori potenzialmente in grado di condizionare le traiettorie future di salute o malattia nella prole esposta in utero, ci sono alcuni aspetti di particolare rilevanza che meritano di essere attenzionati per una corretta valutazione complessiva dei risultati discussi.

Innanzitutto, la maggior parte delle differenze epigenetiche riportate dai diversi studi effettuati, in particolare quelli relativi ai cambiamenti dei livelli di metilazione del DNA, sembrano essere abbastanza modeste e potrebbero semplicemente riflettere l'eterogeneità cellulare.

In secondo luogo, pochissimi studi hanno correlato le modificazioni epigenetiche riscontrate a cambiamenti nell'espressione genica, e laddove questi ultimi sono stati riportati vi è solo una indicazione di associazione. Rimane quindi in gran parte indeterminata la relazione di causalità.

La maggior parte degli studi fin qui effettuati per studiare le modificazioni epigenetiche ha utilizzato i tessuti più facilmente accessibili (come il sangue cordonale, la placenta o il sangue intero) per estrapolare gli effetti epigenetici di un ambiente intrauterino avverso sulla programmazione metabolica di tessuti bersaglio. Poiché i cambiamenti epigenetici sono altamente specifici per tipo cellulare e tissutale, l'estrapolazione ottenuta indagando tessuti di-



versi da quelli bersaglio potrebbe essere errata perché la modificazione osservata in un tipo di cellula o tessuto potrebbe non riflettere un cambiamento simile altrove.

In ultimo, la maggioranza degli studi è stata condotta su campioni di piccole dimensioni, con un potere statistico limitato e la maggioranza di questi non ha poi avuto una formale replicazione.

Vi è quindi la necessità di studi più ampi e meglio disegnati, possibilmente di tipo prospettico, per poter realmente ottenere dati incontrovertibili.

Una migliore comprensione dei meccanismi epigenetici coinvolti nella risposta in utero all'iperglicemia materna e ai suoi possibili effetti a lungo termine, così come l'identificazione di specifici marcatori epigenetici di rischio, potrà consentire un rilevamento precoce e la messa in atto di interventi mirati per ridurre i possibili effetti del GDM sulla madre e sulla prole ma soprattutto il passaggio inter- e/o trans-generazionale del diabete e delle condizioni dismetaboliche ad esso associate e interrompere così quel circolo vizioso attualmente in atto.

Le evidenze di una possibile reversibilità delle modificazioni epigenetiche attraverso il ripristino di condizioni metaboliche favorevoli (mediante l'adozione di uno stile di vita sano e/o mediante trattamento farmacologico), sebbene ancora preliminari, sono molto incoraggianti e lasciano intravedere ottime prospettive per potenziali interventi terapeutici pre e postnatali al fine di prevenire/modificare l'insorgenza delle alterazioni metaboliche legate al GDM.

## Bibliografia

1. Federation ID. 10th edn. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2021.
2. Ma RC, Tutino GE, Lillycrop KA, Hanson MA, Tam WH. Maternal diabetes, gestational diabetes and the role of epigenetics in their long term effects on offspring. *Prog Biophys Mol Biol* 118:55-68, 2015.
3. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, Ness A, Dabelea D, Catalano P, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia* 53:89-97, 2010.
4. Yu Y, Arah OA, Liew Z, Cnattingius S, Olsen J, Sorensen HT, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ* 367:l6398, 2019.
5. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 202:643-49, 2010.
6. Bansal A, Simmons RA. Epigenetics and developmental origins of diabetes: correlation or causation? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 315:E15-E28, 2018.
7. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 14:66-71, 2009.
8. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 54 Suppl 1:S47-51, 2000.
9. Parretti S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:611929, 2020.
10. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S105-11, 2007.
11. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 35:526-28, 2012.
12. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E104, 2007-2010.
13. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci* 22(6), 2021.
14. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115:e290-6, 2005.
15. Grunnet LG, Hansen S, Hjort L, Madsen CM, Kampmann FB, Thuesen ACB, et al. Adiposity, Dysmetabolic Traits, and Earlier Onset of Female Puberty in Adolescent Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Clinical Study Within the Danish National Birth Cohort. *Diabetes Care* 40:1746-55, 2017.
16. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 369:m1361, 2020.
17. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 62:905-14, 2019.
18. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 95:115-28, 1998.
19. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311:171-4, 1995.
20. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. *Int J Epidemiol* 42:1215-22, 2013.
21. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci* 21(14), 2020.
22. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes

- mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31(2):340-46, 2008.
23. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2464-70, 2009.
  24. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci* 1212:78-96, 2010.
  25. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 361:1861-65, 2003.
  26. Zhao E, Zhang Y, Zeng X, Liu B. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther* 9:274-81, 2015.
  27. Lenoir-Wijnkoop I, van der Beek EM, Garssen J, Nuijten MJ, Uauy RD. Health economic modeling to assess short-term costs of maternal overweight, gestational diabetes, and related macro-somia - a pilot evaluation. *Front Pharmacol* 6:103, 2015.
  28. Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA. The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health. *J Dev Orig Health Dis* 6:399-406, 2015.
  29. Aguilera O, Fernandez AF, Munoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* (1985) 109:243-51, 2010.
  30. Weaver JR, Susiarjo M, Bartolomei MS. Imprinting and epigenetic changes in the early embryo. *Mamm Genome* 20:532-43, 2009.
  31. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293:1089-93, 2009.
  32. Lim AL, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting effects in a compromised in utero environment: implications for a healthy pregnancy. *Semin Cell Dev Biol* 21:201-8, 2010.
  33. Campbell IC, Mill J, Uher R, Schmidt U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev* 35:784-93, 2011.
  34. Elliott HR, Sharp GC, Relton CL, Lawlor DA. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia* 62:2171-78, 2019.
  35. Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? *Genes Cancer* 2:607-17, 2011.
  36. Smallwood SA, Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet* 28:33-42, 2012.
  37. Cedar H, Bergman Y. Programming of DNA methylation patterns. *Annu Rev Biochem* 81:97-117, 2012.
  38. Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG, Maple-Brown L, Damm P, Desoye G, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms-how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:796-806, 2019.
  39. Yang IV, Zhang W, Davidson EJ, Fingerlin TE, Kechris K, Dabelea D. Epigenetic marks of in utero exposure to gestational diabetes and childhood adiposity outcomes: the EPOCH study. *Diabet Med* 35:612-20, 2018.
  40. Chen P, Piaggi P, Traurig M, Bogardus C, Knowler WC, Baier LJ, et al. Differential methylation of genes in individuals exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia* 60:645-55, 2017.
  41. Allard C, Desgagne V, Patenaude J, Lacroix M, Guillemette L, Battista MC, et al. Mendelian randomization supports causality between maternal hyperglycemia and epigenetic regulation of leptin gene in newborns. *Epigenetics* 10:342-51, 2015.
  42. Cote S, Gagne-Ouellet V, Guay SP, Allard C, Houde AA, Perron P, et al. PPARGC1alpha gene DNA methylation variations in human placenta mediate the link between maternal hyperglycemia and leptin levels in newborns. *Clin Epigenetics* 8:72, 2016.
  43. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to Maternal Diabetes in Utero and DNA Methylation Patterns in the Offspring. *Immunometabolism* 1:1-9, 2013.
  44. Howe CG, Cox B, Fore R, Jungius J, Kvist T, Lent S, et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Newborn DNA Methylation: Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. *Diabetes Care* 43:98-105, 2020.
  45. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 16:421-33, 2015.
  46. Besnier M, Shantikumar S, Anwar M, Dixit P, Chamorro-Jorganes A, Sweaad W, et al. miR-15a/-16 Inhibit Angiogenesis by Targeting the Tie2 Coding Sequence: Therapeutic Potential of a miR-15a/16 Decoy System in Limb Ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids* 17:49-62, 2019.
  47. Guay C, Regazzi R. New emerging tasks for microRNAs in the control of beta-cell activities. *Biochim Biophys Acta* 1861(12 Pt B):2121-29, 2016.
  48. Cai M, Kolluru GK, Ahmed A. Small Molecule, Big Prospects: MicroRNA in Pregnancy and Its Complications. *J Pregnancy* 2017:6972732, 2017.
  49. Filardi T, Catanzaro G, Mardente S, Zicari A, Santangelo C, Lenzi A, et al. Non-Coding RNA: Role in Gestational Diabetes Pathophysiology and Complications. *Int J Mol Sci* 21(11), 2020.
  50. Zhao C, Zhang T, Shi Z, Ding H, Ling X. MicroRNA-518d regulates PPARalpha protein expression in the placentas of females with gestational diabetes mellitus. *Mol Med Rep* 9:2085-90, 2014.
  51. Wang L, Cai Y, Jian L, Cheung CW, Zhang L, Xia Z. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha on diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* 20:2, 2021.
  52. Guan CY, Tian S, Cao JL, Wang XQ, Ma X, Xia HF. Down-Regulated miR-21 in Gestational Diabetes Mellitus Placenta Induces PPAR-alpha to Inhibit Cell Proliferation and Infiltration. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:3009-34, 2020.
  53. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clin Sci (Lond)* 130:931-41, 2016.
  54. Li J, Song L, Zhou L, Wu J, Sheng C, Chen H, et al. A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cell Physiol Biochem* 37:243-52, 2015.
  55. Marte BM, Downward J. PKB/Akt: connecting phosphoinositide 3-kinase to cell survival and beyond. *Trends Biochem Sci* 22:355-8, 1997.
  56. Nair S, Jayabalan N, Guanzon D, Palma C, Scholz-Romero K, Elfeky O, et al. Human placental exosomes in gestational diabetes mellitus carry a specific set of miRNAs associated with skeletal muscle insulin sensitivity. *Clin Sci (Lond)* 132:2451-67, 2018.
  57. Meloche S, Pouyssegur J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. *Oncogene* 26:3227-39, 2007.

58. Ding R, Guo F, Zhang Y, Liu XM, Xiang YQ, Zhang C, et al. Integrated Transcriptome Sequencing Analysis Reveals Role of miR-138-5p/ TBL1X in Placenta from Gestational Diabetes Mellitus. *Cell Physiol Biochem* 51:630-46, 2018.
59. Zhang L, Zhang T, Sun D, Cheng G, Ren H, Hong H, et al. Diagnostic value of dysregulated microribonucleic acids in the placenta and circulating exosomes in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 12:1490-500, 2021.
60. Houshmand-Oeregaard A, Schrolkamp M, Kelstrup L, Hansen NS, Hjort L, Thuesen ACB, et al. Increased expression of microRNA-15a and microRNA-15b in skeletal muscle from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Hum Mol Genet* 27:1763-71, 2018.
61. Chavey A, Ah Kioon MD, Bailbe D, Movassat J, Portha B. Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 40:323-30, 2014.
62. Jiang Y, Yu YC, Ding GL, Gao Q, Chen F, Luo Q. Intrauterine hyperglycemia induces intergenerational Dlk1-Gtl2 methylation changes in mouse placenta. *Oncotarget* 9:22398-405, 2018.
63. Ren J, Cheng Y, Ming ZH, Dong XY, Zhou YZ, Ding GL, et al. Intrauterine hyperglycemia exposure results in intergenerational inheritance via DNA methylation reprogramming on F1 PGCs. *Epigenetics Chromatin* 11:20, 2018.
64. Aerts L, Van Assche FA. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 38:894-903, 2006.
65. Ding GL, Wang FF, Shu J, Tian S, Jiang Y, Zhang D, et al. Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes* 61:1133-42, 2012.
66. Pinney SE, Jaeckle Santos LJ, Han Y, Stoffers DA, Simmons RA. Exendin-4 increases histone acetylase activity and reverses epigenetic modifications that silence Pdx1 in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetologia* 54:2606-14, 2011.
67. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 modulate beta-cell chromatin structure. *J Biol Chem* 284:12896-904, 2009.
68. Ronn T, Volkov P, Davegardh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet* 9:e1003572, 2013.
69. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 135:1382-6, 2005.
70. Evans-Molina C, Robbins RD, Kono T, Tersey SA, Vestermark GL, Nunemaker CS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation restores islet function in diabetic mice through reduction of endoplasmic reticulum stress and maintenance of euchromatin structure. *Mol Cell Biol* 29:2053-67, 2009.

ARTICOLO ORIGINALE

## Valutazione della qualità dell'assistenza al diabete tipo 1 in Italia in base al genere. Le Monografie degli Annali AMD 2021

Assessment of the Quality of care based on gender for type 1 diabetes in Italy. Monographs of AMD Annals 2021

L. Porcu<sup>1</sup>, P. Li Volsi<sup>1</sup>, M. Calabrese<sup>2</sup>, R. Celleno<sup>2</sup>, A. Ciucci<sup>2</sup>, L. Nigi<sup>2</sup>, F. Pancani<sup>2</sup>, P. Pisanu<sup>1</sup>, C. Suraci<sup>1</sup>, E. Torlone<sup>1</sup>, A. Napoli<sup>3</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>, A. Rocca<sup>1</sup>, G. Russo<sup>1</sup>, V. Manicardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gruppo Annali AMD, <sup>2</sup>Gruppo Medicina di Genere, <sup>3</sup>Gruppo Diabete Tipo 1

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



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Porcu L, Li Volsi P, Calabrese M, Celleno R, Ciucci A, Nigi L, Pancani F, Pisanu P, Suraci C, Torlone E, Napoli A, Scavini M, Rocca A, Russo G, Manicardi V. Valutazione della Qualità dell'assistenza al diabete Tipo 1 in Italia in base al genere: Le Monografie degli Annali AMD 2021. JAMD 26:27-38, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.4

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

**Received** April, 2023

**Accepted** April, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 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 Author declares no competing interests.

### Abstract

**AIM** The aim of the study was to evaluate the quality of care indicators relating to 2019, the pre-pandemic year, from a gender perspective in people with type 1 diabetes (DM1).

**DESIGN AND METHODS** The data of patients with type 1 diabetes (DM1) seen in the year 2019, collected from the 282 diabetes services that participated in the retrospective observational study “Annals AMD”, were processed and the process, outcome intermediate, appropriateness, final outcome, and overall quality of care (Q score) were extracted.

**RESULTS** Data from 37,445 DM1 patients (16,971 women and 20,474 men) seen during 2019 were analyzed to allow comparison with previous editions of the AMD Annals. Women are older. There are no gender differences in monitoring process indicators. The mean HbA1c levels are 7.9% (63mmol/L) in women and 7.7% (60mmol/L) in men. The proportion of subjects with HbA1c ≤ 7% (53 mmol/L) is higher among men (31.7%) than women (25.6%). The lipid profile does not show substantial gender differences. Mean blood pressure levels were higher in men than in women. 70.9% of women and 63.8% of men have systolic blood pressure values ≤ 130 mm Hg and 86.2% of women and 81.1% of men have diastolic blood pressure values ≤ 80 mmHg. II and III degree obesity was more frequent in females (BMI: 35.0-39.9: women: 3.1% and men: 1.9%; BMI>40: women: 0.9%, men: 0.4%). 12.2% of women and 10.3% of men have an eGFR <60 ml/m\* 1.73m<sup>2</sup>. Micro/macroalbuminuria is present in 17.2% of women and 21.3% of men. Women are more treated with CSII: 21.1% F vs 14.8% M. The use of lipid-lowering drugs in women is lower than that of men in 2019 (F=34.4%, M=37.7%). 61% in both genders the Q Score is > 25, a sign of an adequate overall quality of care.

**CONCLUSIONS** The data from the AMD annals analyzed according to gender for the year 2019 confirms the worse metabolic control of wo-

men with DM1, the lesser lipid-lowering treatment, the higher frequency of reduced eGFR, while in men blood pressure control is worse and the higher the frequency of microalbuminuria. Knowing these differences, and understanding their causes, is important for diabetes specialists to improve care for people with DM1.

**KEY WORDS** type 1 diabetes; gender differences; AMD Annals; quality of care.

## Riassunto

**OBIETTIVO** Obiettivo dello studio è stato valutare gli indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno pre-pandemico, in ottica di genere nelle persone con DM1.

**DISEGNO E METODI** Sono stati elaborati i dati dei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) visti nell'anno 2019, raccolti dai 282 servizi di diabetologia che hanno partecipato allo studio osservazionale retrospettivo "Annali AMD", ed estratti gli indicatori di processo, di esito intermedio, di appropriatezza, di esito finale, e di qualità di cura complessiva (score Q).

**RISULTATI** Sono stati analizzati i dati di 37.445 pazienti affetti da DM1 (16.971 donne e 20.474 uomini) visitati nel corso del 2019 per consentire il confronto con le edizioni precedenti degli Annali AMD. Le donne hanno un'età più avanzata. Non ci sono differenze di genere nel monitoraggio degli indicatori di processo. I livelli medi di HbA1c sono 7,9% (63mmol/L) nelle donne e 7,7% (60mmol/L) negli uomini. La proporzione di soggetti con valori di HbA1c $\leq$ 7% (53mmol/L) è maggiore tra gli uomini (31,7%) rispetto alle donne (25,6%). Il profilo lipidico non mostra sostanziali differenze di genere. I livelli medi di pressione arteriosa sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne. Il 70,9% delle donne e il 63,8% degli uomini ha valori di pressione arteriosa sistolica  $\leq$  130mmHg e l'86,2% delle donne e l'81,1% degli uomini ha valori pressori diastolici  $\leq$  80mmHg. L'obesità di II e III grado è risultata più frequente nel sesso femminile (BMI: 35,0-39,9: donne:3,1% e uomini: 1,9%; BMI>40: donne: 0,9%, uomini: 0,4%). Il 12,2% delle donne e il 10,3% degli uomini presenta un eGFR <60 ml/m<sup>2</sup>1,73m<sup>2</sup>. La micro/macroalbuminuria è presente nel 17,2% delle donne e nel 21,3% degli uomini. Le donne sono più trattate con microinfusore di insulina (CSII) (21,1% F vs 14,8% M). L'utilizzo degli ipolipemizzanti

nelle donne è inferiore a quello dei maschi nel 2019 (F=34,4% , M=37,7%). Il 61% circa dei DM1 (M e F) ha uno Score Q > a 25, indicativo di una adeguata qualità di cura complessiva.

**CONCLUSIONI** I dati degli annali AMD analizzati in base al genere per l'anno 2019 confermano il peggior controllo metabolico del DM1 nelle donne, il minor trattamento ipolipemizzante, la maggiore frequenza di eGFR ridotto, mentre negli uomini è peggiore il controllo della pressione arteriosa e maggiore la frequenza di microalbuminuria. Conoscere queste differenze, e capirne le cause è importante per i diabetologi per migliorare l'assistenza alle persone con DM1.

**PAROLE CHIAVE** diabete T1; differenza di genere; Annali AMD; qualità di cura.

## Introduzione

Le attuali linee guida e consensus, sia nazionali che internazionali, raccomandano di personalizzare sempre di più la gestione del diabete e la sua terapia. Nell'approccio alla terapia personalizzata non possiamo non tener conto di sesso e genere, che rappresentano importanti determinanti di salute, anche nell'ambito del diabete.<sup>(1)</sup> Sappiamo ormai da tempo come sesso e genere non siano dei termini intercambiabili: "sesso" dovrebbe riferirsi propriamente alle caratteristiche biologiche di un individuo (background genetico, ormoni sessuali, etc) mentre "genere" implica una valutazione multidimensionale che tenga conto di determinanti culturali, sociali, religiose etc. Tuttavia, l'interazione tra questi fattori è talmente stretta che spesso è difficile distinguere il contributo dell'uno e dell'altro, soprattutto in un ambito di patologia cronica come il diabete<sup>(2)</sup>. Pensiamo al riscontro, ben documentato sia dalla letteratura nazionale che da quella internazionale, del peggior compenso glicemico tra le donne rispetto agli uomini con diabete di tipo 2<sup>(3)</sup>: sono imputabili ad una diversa efficacia/disponibilità/metabolismo dei farmaci (sesso) oppure ad un diverso accesso alle cure/aderenza alla terapia (genere)? Ovviamente, i fattori alla base delle differenze riscontrate tra uomini e donne con diabete sono molteplici e molti ancora da chiarire; quello che però appare sempre più chiaramente è come sesso e genere possano influenzare l'epidemiologia, la presentazione clinica e gli outcomes di entrambi i tipi di diabete: diabete di tipo 1(DM1) e diabete di tipo 2 (DM2). In questo stu-

dio abbiamo quindi preferito parlare genericamente di differenze di genere e presentare i numerosi dati su indicatori per i pazienti con DM1, tratti dagli Annali AMD.

Gli Annali AMD sono nati nel 2006 con l'obiettivo di valutare e migliorare la qualità della assistenza erogata alle persone con diabete in Italia, attraverso la raccolta dati del real world dalle cartelle cliniche informatizzate della diabetologia, da cui si ricavano indicatori di processo, di esito intermedio, di intensità e appropriatezza di trattamento, di esito finale e di qualità di cura complessiva che ci offrono una visione d'insieme e la possibilità di confrontarci con le linee guida e di evidenziare aree di miglioramento. La diabetologia Italiana ed in particolar modo gli Annali AMD<sup>(4)</sup> hanno dato un importante contributo nell'identificare molte delle differenze di genere sia nel DM1<sup>(5)</sup> che nel DM2<sup>(3,6)</sup> e questo ulteriore lavoro tratto dagli Annali AMD 2021 ha lo scopo di valutare se e come queste differenze si siano modificate nel tempo.

### Obiettivi

Obiettivo dello studio è stato valutare gli indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno pre-pandemico, in ottica di genere nelle persone con DM1, e di confrontarli con i dati precedenti relativi all'anno 2011 e 2016.

## Materiali e metodi

### Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri devono essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD.

### Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) visti ("attivi") nell'anno 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa.

### Dati descrittivi generali

A parte i dati descrittivi generali, tutti i dati sono riportati per persone con DM1 stratificate per genere.

I dati analizzati sono stati raccolti da 282 centri di diabetologia italiani e riguardano caratteristiche socio-demografiche e cliniche e di volume di attività. Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI. I trattamenti farmacologici sono desunti dai codici ATC delle prescrizioni registrate in cartella, mentre le complicanze dai codici ICD9-CM.

### Selezione degli indicatori

Questo rapporto è basato su un numero consistente dell'attuale Lista Indicatori adottata - Revisione 8 del 19 Giugno 2019 - disponibile sul sito web degli Annali AMD.

Tra gli indicatori descrittivi generali sono stati valutati quelli abituali degli Annali a cui si fa riferimento (<https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-Annali-2022-italia-2022-prot.pdf>): descrittivi, di processo, di esito intermedio, di appropriatezza, di qualità di cura complessiva e di esito finale.

Per tutti gli indicatori considerati il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. Nel caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, per la valutazione degli indicatori di esito intermedio sono state valutate le rilevazioni più recenti.

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Gli indicatori utilizzati nel DM1 sono stati i seguenti:

- Distribuzione dei pazienti per gruppo di trattamento anti-iperglicemico (microinfusore, terapia insulinica basal-bolus, schemi contenenti insulina premiscelata)
- Soggetti trattati con altri anti-iperglicemizzanti in aggiunta all'insulina

Inoltre, sono stati valutati il BMI medio e d.s. e l'uso delle singole classi di ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3, ezetimibe e inibitori PCSK9) ed antiipertensivi (ACE-Inibitori, sartani, diuretici, beta-blocanti e calcio-antagonisti), classificati secondo i Codici ATC.

### Indicatori di esito

Tali indicatori, di grande rilevanza per questo tipo di iniziativa, includono:

- Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica su totale monitorati per retinopatia
- Soggetti con ulcera / gangrena / osteomielite del piede verificatasi nel periodo, amputazione minore, amputazione maggiore, infarto del miocardio, ictus, dialisi e soggetti con storia di malattia cardiovascolare ovvero i soggetti con un evento CV pregresso (infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico).

Tali patologie sono classificate utilizzando i codici ICD9-CM.

### Indicatori di qualità di cura complessiva

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q, un punteggio sintetico già introdotto negli Annali dal 2010. Lo score Q è stato sviluppato nell'ambito dello studio *QuED*<sup>(7)</sup> e successivamente applicato nello studio *QUASAR*<sup>(8)</sup>. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal File Dati AMD. Per ogni paziente viene calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità. In particolare, nello studio *QUASAR*, a conferma di quanto già evidenziato nello studio *QuED*, il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare dopo una mediana di 2,3 anni era maggiore dell'84% nei soggetti con score <15 e del 17% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25. Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come misura continua (punteggio medio e deviazione standard) che come misura categorica (<15, 15-25, >25).

### Risultati

Sono stati analizzati i dati di 37.445 pazienti affetti da DM1 (16.971 donne e 20.474 uomini) visitati nel corso del 2019 in 282 Servizi di Diabetologia. Per consentire il confronto con le edizioni precedenti degli Annali AMD, gli indicatori descrittivi generali sono stati valutati per l'anno 2019.

Si conferma, come negli anni precedenti, una lieve predominanza del genere maschile (54,7%).

La descrizione della casistica è espressa in tabella 1.

### Indicatori di processo

Nel 2019, oltre il 97% dei pazienti hanno effettuato la misurazione dell'HbA1c almeno una volta all'anno, senza differenze di genere. Il monitoraggio del profilo lipidico aumenta in modo significativo (+13% circa in entrambi i sessi) e si riduce la differenza di genere (F 78,7% vs M 78,8%). La rilevazione della pressione arteriosa è elevata: 90,2% vs 90,5%. L'indicatore di processo che migliora di più nel tempo è la misurazione dell'albuminuria che passa dal 57,2% in entrambi i generi nel 2016 al 72% circa nel 2019 (+ 25% circa), solo lievemente inferiore nelle donne (71,9% vs 72,5%); l'85% delle donne e l'85,2% degli uomini hanno effettuato almeno una determinazione della creatininemia nel 2019, dato che migliora mediamente di circa il 15% rispetto al 2016, mantenendo una minima differenza nei due generi, sempre a svantaggio delle donne.

Lo screening del piede risulta eseguito in poco più del 20% dei pazienti (dato registrato nel 21,7% donne e 23,1% negli uomini), rimanendo ancora un indicatore di processo monitorato in modo ampiamente insufficiente, variato di pochissimo dal 2016 al 2019, è a favore del genere maschile (+ 2,6% vs -0,4%). Il fundus oculi è stato esaminato nel 44,3% delle donne e nel 44,5% dei maschi evidenziando un lieve peggioramento nel 2019 rispetto a quanto accadeva nell'anno 2016 (mediamente si è ridotto di circa il 3,5% nei due generi) per quanto, in considerazione del fatto che in assenza di RD il follow-up è indicato ad intervalli regolari di 2 anni, la percentuale registrata denota un monitoraggio sufficiente della retinopatia diabetica. In generale gli

**Tabella 1** | Descrizione della casistica.

Anno 2019	Donne	Uomini
N° (%)	16.971(45,3)	20.474 (54,7)
Età media (anni)	48,9±17,0	47,3±16,1
Età < 45 a. (%)	40,6	43,5
Età > 65 a. (%)	19,1	14,4
HbA1c media	7,9% (63 mmol/L)	7,7% (60mmol/L)
HbA1c <=7 (%)	25,6	31,7
LDL-Col medio	99,9±28,2	99,1±29,9
PAS media (mmHg)	124,6±19,0	128,5±17,6
PAD media (mmHg)	73,4±9,6	77,7±9,6
Esame Piede (%)	21,7	23,1
Esame del FO (%)	44,3	44,5
Score Q medio	28,7±8,4	28,7±8,5

indicatori di processo anche nell'anno 2019, seppure con una tendenza a migliorare rispetto al passato, rispecchiano ancora una differenza di attenzione se pure minima a sfavore delle donne con diabete tipo 1.

## Indicatori di esito intermedio

Sono stati esaminati indicatori di esito intermedio alcuni parametri ritenuti rilevanti, in quanto predittivi di rischio cardiovascolare: HbA1c, il profilo lipidico, la pressione arteriosa, il BMI, il fumo, la microalbuminuria e il filtrato glomerulare.

### HbA1c

I livelli medi di HbA1c relativi all'anno 2019 sono 7,9% (63mmol/L) nelle donne e 7,7% (60mmol/L) negli uomini. Viene confermata la minima differenza di questo indice di compenso glicemico a sfavore del genere femminile (0,2 punti percentuali di differenza tra i due sessi). In entrambi i generi si osserva un miglioramento rispetto ai valori di HbA1c registrati nel 2011, anche se permane la differenza di genere (l'analisi intermedia per i diabetici T1 visti nell'anno 2016, pubblicati nella monografia dedicata al Diabete T1 non ha riportato i valori medi degli indicatori di esito intermedio, ma solo le percentuali di pazienti a target). L'analisi in relazione al tipo di trattamento, mostra che le donne tendono a presentare valori medi di HbA1c sistematicamente più elevati, con differenze minori nei soggetti trattati con microinfusore.

La distribuzione per classi di HbA1c mostra che la proporzione di soggetti con valori di HbA1c ≤ 7% (53 mmol/L) è maggiore tra gli uomini (31,7%) rispetto alle donne (25,6%). specularmente, la proporzione di soggetti con valori di HbA1c > 8% (64 mmol/L) è maggiore tra le donne (38,1%) rispetto agli uomini (32,5%). Si confermano quindi i dati del 2011 e del 2016, in cui il genere femminile mostra una maggiore difficoltà nel raggiungere il compenso metabolico inteso come target di HbA1c, rispetto al genere maschile (Tabella 2): pur migliorando nel tempo per entrambi i generi la proporzione di pazienti a target, le differenze restano invariate.

## Profilo lipidico

I livelli medi dei parametri lipidici mostrano valori di colesterolo totale e di colesterolo HDL più elevati nelle donne, mentre i livelli di trigliceridi, sono lievemente più alti nei maschi.

Mentre i valori di colesterolo LDL sono simili nei due sessi: oltre il 50% circa dei soggetti con DM1, ha valori inferiori a 100mg/dl ed il 13,1% delle donne e il 15,6% degli uomini riporta concentrazioni inferiori a 70mg/dl, mentre una bassa percentuale di pazienti (circa il 3,0% in tutta la popolazione) mostra livelli superiori o uguali a 160 mg/dl.

Rispetto ai dati analizzati nel 2011, si rileva un miglioramento del colesterolo totale (ridotto da 192,6 a 183,1 mg/dl nelle donne e da 184 a 173,8 mg/dl negli uomini) in entrambi i sessi, associato a riduzione del colesterolo HDL (per le donne da 67,4 a 65,9 mg/dl, per gli uomini da 56,5 a 55,1 mg/dl) mentre si confermano livelli di trigliceridi di poco più alti nei maschi, come già osservato nel 2011.

### Pressione arteriosa

I livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono risultati più elevati per gli uomini rispetto alle donne (Tabella 1). La distribuzione della pressione arteriosa sistolica in 7 classi, evidenzia che il 70,9% delle donne e il 63,8% degli uomini aveva valori di pressione sistolica inferiori o uguali a 130 mm Hg, mentre valori decisamente elevati (>160 mm Hg) venivano riscontrati in una bassa proporzione di pazienti (3,5% di entrambi i sessi). L'andamento della pressione arteriosa diastolica in 6 classi evidenzia che l'86,2% delle donne e l'81,1% degli uomini aveva valori pressori uguali o inferiori a 80 mm Hg, mentre valori decisamente elevati erano presenti in meno dell'1% dei pazienti in entrambi i sessi. Complessivamente sul totale dei soggetti monitorati nell'anno 2019, il 26,1% delle donne mostra valori pressori non a target (> 140/90) mentre negli uomini la percentuale sale al 32,3% (Figura 1).

**Tabella 2 |** Andamento per 8 classi dell'HbA1c (%).

CLASSI HbA1c (%)	Donne	Uomini
≤6,0	4,7	6,4
6,1-6,5	7,6	9,7
6,6-7,0	13,3	15,6
7,1-7,5	18,7	19,4
7,6-8,0	17,6	16,5
8,1-8,5	14,4	12,3
8,6-9,0	9,7	8,0
> 9,0	14,0	12,2

È evidente come la prevalenza di donne con Hb1c ≤ 7% sia nettamente inferiore rispetto ai Maschi.



Confrontando tali dati con l'analisi del 2011 si conferma un controllo pressorio più adeguato nelle donne rispetto agli uomini, con dati sovrapponibili anche per quanto riguarda i livelli di pressione arteriosa > 140/90.

## BMI

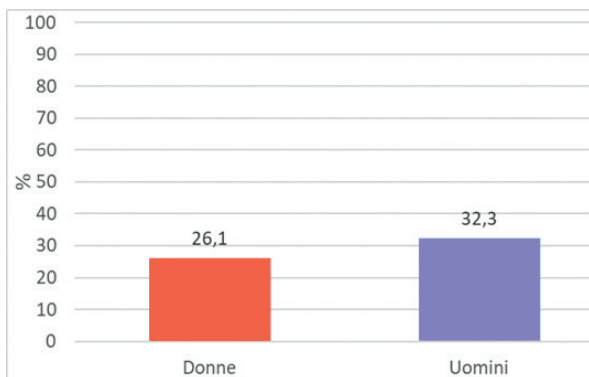
I livelli medi di BMI nei pazienti con DM1 sono risultati lievemente maggiori negli uomini rispetto alle donne. La distribuzione in 7 classi del BMI ha registrato nel sesso femminile una percentuale più elevata di soggetti sottopeso (BMI < 18,5: donne 4,5% e uomini: 1,9%) o con peso nella norma (BMI: 18,5-25, donne:54,6% e uomini:47,8%). La percentuale di soggetti sovrappeso (BMI: 25,1-27) è risultata maggiore negli uomini (donne: 13,6%, uomini: 19,3%) così come l'obesità di I grado (BMI: 30,1-34,9, donne: 9,9%, uomini: 10,7%). Invece, l'obesità di II e III grado è risultata più frequente nel sesso femminile (BMI:35,0-39,9: donne:3,1% e uomini: 1,9%; BMI>40: donne: 0,9%, uomini: 0,4%). Questi dati si confermano simili a quelli osservati nel 2011 per entrambi i generi, sebbene si registri l'aumento di un punto percentuale della frequenza di obesità.

## Fumo

Nel 2019, il 21,4% delle donne con DM1 e ben il 30,1% degli uomini è risultato fumatore.

## Filtrato glomerulare e microalbuminuria

Tra i pazienti con diagnosi di DM1 il 12,2% delle donne e il 10,3% degli uomini presenta una riduzione del filtrato glomerulare (eGFR<60 ml/m\*



La prevalenza di pazienti non a target per la PAS/PAD è decisamente maggiore nei maschi.

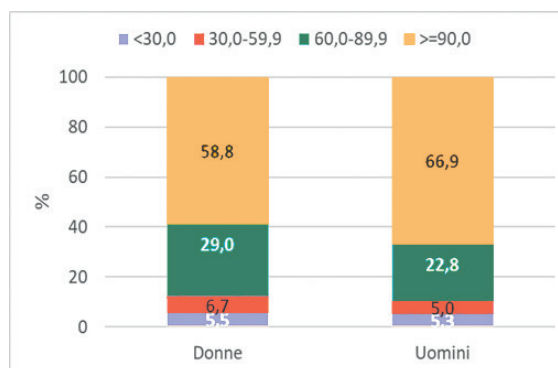
**Figura 1 |** Soggetti con pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg.

1,73 m<sup>2</sup>) (Figura 2). La micro/macroalbuminuria è stata riscontrata nel 17,2% delle donne e nel 21,3% degli uomini con DM1. (Figura 3), in netta riduzione rispetto ai dati del 2016 in entrambi i sessi (F: 23,0% e M: 28,7%).

Nonostante il miglioramento osservato in entrambi i sessi negli ultimi 8 anni, si conferma una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare nelle donne ed una minore di microalbuminuria.

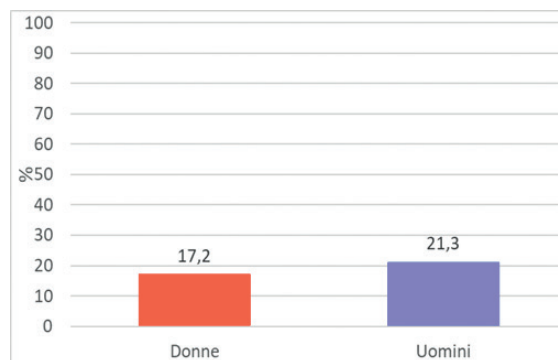
## Indicatori di intensità/ appropriatezza del trattamento farmacologico

In entrambi i sessi circa l'80% dei pazienti è trattato con terapia insulinica multiniettiva (MDI), lo schema più utilizzato è il basal-bolus. Percentuali minime di pazienti senza differenze di sesso vengono trattate con altri schemi insulinici; costantemente in calo



La prevalenza di soggetti con e-GFR < 60 ml/min è maggiore nel genere femminile.

**Figura 2 |** Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%).



La prevalenza di soggetti con micro/macroalbuminuria è maggiore nel genere maschile.

**Figura 3 |** Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).

l'utilizzo di insuline premiscelate. Si conferma un incremento di utilizzo delle tecnologie e il maggiore utilizzo del microinfusore (CSII) nelle donne (F=21,1%, M=14,8%). (Figura 4) Tale differenza era già stata evidenziata sia nel 2011 (F=19,6%, M=13,8%) che nel 2016 (F=15,5%, M= 10,1%)

Nel 2019, poco più del 13% di donne ed uomini con DM1 risultava trattato con ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina e non vi sono differenze tra i sessi (metformina: 11,6% e 11,5% nelle donne e negli uomini; SGLT2i: 0,6% in entrambe le popolazioni).

Relativamente alla terapia ipolipemizzante, oltre un terzo dei pazienti con DM1 è in trattamento, prevalentemente con statine. Sebbene si osservi un trend in crescita in entrambi i sessi, il minor utilizzo degli ipolipemizzanti nelle donne è evidente in tutti i report disponibili fino al 2019 (F=34,4%, M=37,7%). Permane una quota rilevante della popolazione che non è in trattamento nonostante elevati valori di LDL che la pongono a rischio di eventi cardiovascolari. Rispetto al 2016 ed al 2011, la percentuale di soggetti non trattati nonostante valori di col LDL $\geq$ 130 mg/dl è più alta nel sesso femminile, anche se in riduzione in entrambi i sessi (F = 62,7 vs 69,7 vs 80,6%; M = 61,3 vs 67,3 vs 81,2,5%).

Una quota ridotta di pazienti, con percentuali maggiori nel sesso maschile, utilizza fibrati ed omega 3. Da segnalare il maggiore utilizzo di ezetimibe nel sesso femminile. Infine, la percentuale di pazienti con valori di LDL  $\geq$ 130 nonostante il trattamento si è ridotta in entrambi i sessi rispetto al 2016 e al 2011 (F 13,8 vs 15,9%vs 23,5%, M 13,5% vs16% vs 22,2%). Circa un terzo dei pazienti è in trattamento antipertensivo; la percentuale dei pazienti trattati è aumentata negli anni in entrambi i sessi: nel 2011 F=29%; nel 2019 F=30,1%. Persiste negli

anni un maggiore utilizzo nelle donne di diuretici e beta-bloccanti, mentre ace-inibitori e calcio-antagonisti sono più utilizzati negli uomini; non sono state osservate differenze nell'utilizzo di sartani ed anti-adrenergici. Nel 2019, tra i soggetti con elevati livelli di pressione arteriosa (PA $\geq$  140/90 mmHg), il 47,3% delle donne e il 51,1% degli uomini non seguiva terapia con antiipertensivi, questo svantaggio, presente già nel 2016 (F=47,7%, M=50,3%), è aumentato negli anni. Tra i trattati, meno della metà dei maschi raggiunge i target desiderati, nelle femmine questo accade nel 44,8% dei casi.

La percentuale dei soggetti non trattati con ace-inibitori/sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro o macro) è più elevata nelle donne (F=62,9%, M=55,2%) .

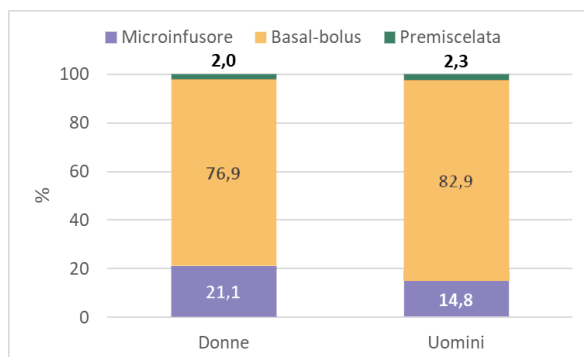
Tra i soggetti con evento cardiovascolare maggiore, il trattamento con antiaggreganti è meno frequente nelle donne rispetto agli uomini (F=75,5% M=79,1%).

## Indicatori di esito finale

Il 32,9% delle donne e il 34,9% degli uomini con DM1 presenta retinopatia diabetica a vari gradi di severità; solo in una minoranza di pazienti (lo 0,6% delle donne e lo 0,7% degli uomini) erano presenti forme severe di retinopatia (cecità e oftalmopatia diabetica avanzata). Un lieve svantaggio sembra esserci per i maschi per tutti i gradi di severità della retinopatia, considerato che l'esecuzione del *fundus oculi* è simile (44,3% delle donne vs 44,5% degli uomini). La maculopatia risulta presente nel 3,9% dei soggetti con DM1 esaminati, senza differenza tra uomini e donne.

Rispetto al 2016 la prevalenza di Retinopatia diabetica si è ridotta del 4,8% tra le donne e del 5,2% tra gli uomini.

Per quanto riguarda le complicanze croniche a carico degli arti inferiori, lo 0,7% delle donne e lo 0,9% degli uomini con DM1 monitorati per il piede diabetico nel periodo in esame, presentava un quadro di ulcera/gangrena/osteomielite del piede. Una storia di amputazioni minori, inoltre, era presente nello 0,3% delle donne e nello 0,7% degli uomini. Sebbene si tratti di percentuali molto piccole, i dati suggeriscono uno svantaggio maschile, confermato anche dal dato che una storia di amputazioni maggiori era presente nello 0,3% degli uomini, ma non veniva riportata per nessuna donna.



Le donne sono più frequentemente in trattamento con CSII.

**Figura 4** | Distribuzione dei pazienti per classe di trattamento (%).

Analizzando i dati relativi alla 'dialisi per nefropatia diabetica', non sono emerse differenze tra uomini (0,4%) e donne (0,3%).

Più evidenti sono le differenze di genere relative alla malattia cardiovascolare: una storia di infarto del miocardio, infatti, era presente nell'1,6% delle donne e nel 3,0% degli uomini con DM1 (Figura 5). La prevalenza di ictus era simile nei due sessi (lo 0,8% delle donne e l'1,0% degli uomini aveva una storia di ictus), ma considerate complessivamente, le complicanze cardiovascolari (definite come storia di infarto del miocardio/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/by pass coronarico o periferico) erano più frequenti nel sesso maschile (6,2% uomini vs 3,8% donne). Questo dato è in linea con i dati precedenti.

Nel complesso, anche i dati relativi all'anno 2019, mostrano che le complicanze croniche del DM1 hanno un impatto differente nei due sessi.

## Indicatori di qualità di cura complessiva

La qualità di cura complessiva erogata è stata misurata attraverso lo score Q, indicatore che fornisce non solo una misura della qualità della cura erogata dai Centri diabetologici italiani alle persone con diabete ma che ha anche un valore predittivo sul rischio di eventi cardiovascolari. Validato su pazienti con diabete tipo 2, si è dimostrato capace di consentire una predizione affidabile del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori nell'arco temporale dei tre anni successivi anche nei pazienti con diabete tipo 1. Lo Score Q è in costante miglioramento in entrambi i sessi. Nel 2019 circa il 61% dei pazienti (61,2% nelle donne e 61% negli uomini) presenta uno score Q>25 e

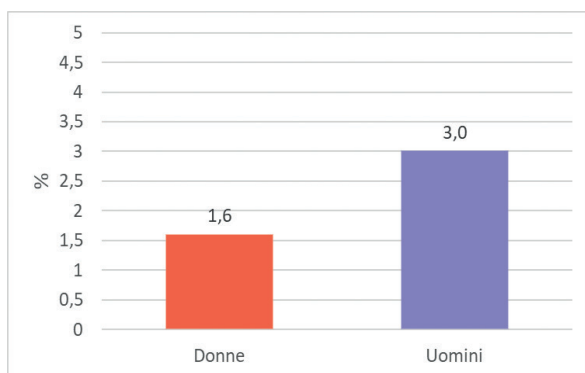


Figura 5 | Soggetti con storia di infarto del miocardio (%).

quindi livelli adeguati di cura complessiva senza alcuna differenza significativa tra i due generi. Lo score Q medio è risultato sovrapponibile nei due sessi: 28,7±8,4 nelle donne e 28,7±8,5 negli uomini. Il peggior controllo metabolico del diabete nelle donne e il peggior controllo pressorio negli uomini si parificano e danno come risultato lo stesso livello di Score Q nel DM1.

## Discussione

Questa analisi sulle "Differenze di genere negli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 in Italia" è relativa ai 37445 pazienti con DM1 che sono stati visti nel corso del 2019 in 282 Servizi di Diabetologia. La casistica è certamente di interesse per numerosità rispetto ad altri studi di popolazione come quello del registro svedese per il diabete tipo 1<sup>(9)</sup> popolato da 16.367 pazienti (37,6% donne), ai dati raccolti su una popolazione di 9.481 pazienti (53% donne) inseriti nel "T1D Exchange Clinic Registry"<sup>(10)</sup>, e ai dati del database danese popolato da 3691 diabetici tipo 1 (42% donne)<sup>(11)</sup>. Solo lo studio scozzese si avvicina ai numeri da noi valutati: 30717 (45% donne)<sup>(12)</sup>.

Rispetto alla precedente monografia di genere sul DM1<sup>(13,14)</sup> è stato registrato un incremento di circa 10.000 pazienti e ancora una volta si registra una leggera predominanza del sesso maschile (54,7%), in modo analogo a quanto registrato tra i pazienti con DM2 (57,3%), e che rispecchia la epidemiologia del diabete in Italia e nel mondo.

Nel DM1 le donne hanno un'età più avanzata: l'età media delle donne con DM1 è maggiore rispetto ai maschi, in particolare sono di più le donne con età > 65 anni, verosimilmente a causa della durata della vita media, che è maggiore nel genere femminile, mentre la percentuale di soggetti al di sotto dei 45 anni è maggiore fra gli uomini. Non sono state rilevate differenze di genere per quanto riguarda la percentuale di nuove diagnosi e di primi accessi.

La misurazione dell'HbA1c almeno una volta all'anno, irrinunciabile nell'assistenza al diabete, si mantiene vicina al 100% nel corso del 2019 senza differenze di genere. Aumenta in modo significativo il monitoraggio del profilo lipidico e scompare la differenza tra i generi a dimostrazione della maggiore attenzione ai fattori di rischio cardiovascolare, anche nei pazienti con DM1,<sup>(15)</sup> che potrebbe essere dovuto al recepimento delle indicazioni delle società scientifiche internazionali (Linee Guida ESC<sup>(16)</sup>). Anche la rilevazione della pressione arteriosa con-

tinua a crescere nel tempo. L'indicatore di processo che migliora di più nel tempo è senza dubbio la misurazione dell'albuminuria che raggiunge il 72% circa nel 2019, con un dato ancora una volta un po' a sfavore delle donne; l'attenzione alle complicanze renali è reso evidente dall'aumento della misurazione della creatinemia, che migliora mediamente di circa il 15% rispetto al 2016, mantenendo una minima differenza nei due generi, sempre a svantaggio delle donne. L'esame del piede, è l'indicatore di processo maggiormente trascurato nella nostra pratica clinica: difficile dire se sia trascurata più l'esecuzione, verosimilmente per i tempi ristretti della visita, o la registrazione dell'esame o forse entrambe, che è variato di pochissimo negli anni e comunque il miglioramento è a favore del genere maschile. La registrazione del fundus oculi ha visto un lieve peggioramento nel 2019 rispetto a quanto registrato in precedenza; tuttavia, considerato che quando il risultato del fundus oculi è normale, il follow-up è indicato ad intervalli di 2 anni, una frequenza del 44.3% nelle donne e del 44,5% negli uomini può considerarsi un monitoraggio della retinopatia diabetica sufficientemente attento. In generale gli indicatori di processo nell'anno 2019, tendono a migliorare rispetto al passato, ma registrano ancora una differenza di attenzione se pure minima a sfavore delle donne con diabete tipo 1.

I valori medi di HbA1c sono migliorati in entrambi i generi nel tempo, ma resta invariata la differenza a sfavore delle donne, che si evidenzia soprattutto quando si confronta la prevalenza di pazienti a target: la proporzione di soggetti con valori di HbA1c  $\leq$  7% (53mmol/L) è migliorata nel tempo, ma è maggiore tra gli uomini rispetto alle donne. Si confermano quindi i dati del 2011 e del 2016, in cui il genere femminile mostra una maggiore difficoltà nel raggiungere il compenso metabolico inteso come target di HbA1c, rispetto al genere maschile. Quando i livelli medi di HbA1c sono analizzati per tipo di trattamento insulinico si osservano differenze simili tra i due sessi per i regimi iniettivi, che si mantengono anche nei pazienti trattati con microinfusore. Specularmente, la proporzione di soggetti con valori di HbA1c  $>$  8% (64mmol/L) è maggiore tra le donne rispetto agli uomini. Non si può escludere che le interferenze ormonali delle fasi della vita della donna dall'età fertile, alla gravidanza e alla menopausa e forse anche lo stile di vita abbiano un ruolo rilevante nel limitare il raggiungimento e mantenimento di un buon compenso metabolico.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico – a differenza del DM2 – i valori di colesterolo LDL sono simili nei due sessi: oltre il 50% dei soggetti con DMT1, ha valori inferiori a 100mg/dl, mentre una bassa percentuale di pazienti mostra livelli superiori o uguali a 160 mg/dl. Ancora molto bassa la proporzione di pazienti a target con l'LDL-Colesterolo  $<$  70mg/dl secondo le ultime linee guida, che sono però successive al 2019.

I livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne anche in questa rilevazione, come già in precedenza. La distribuzione della pressione arteriosa sistolica in classi, evidenzia che 7 donne su 10, e 6 uomini su 10 hanno valori di pressione sistolica inferiori o uguali a 130 mmHg, mentre valori decisamente elevati si riscontrano in una bassa proporzione di DM1. Anche nel 2019 è più elevata la quota di uomini non a target per i valori pressori rispetto alle donne: si conferma quindi un controllo pressorio più adeguato nelle donne, a parità di trattamento. Per quanto riguarda il BMI, l'obesità di II e III grado è più frequente nel sesso femminile e l'andamento del BMI negli anni mostra un aumento della prevalenza anche nel DM1, fenomeno che richiede approfondimenti e studi mirati per capirne le cause<sup>(17,18)</sup>. C'è ancora una quota rilevante di fumatori nel DM1, che non accenna a ridursi: è da ricordare che sebbene l'abitudine al fumo, principale fattore di rischio cardiovascolare modificabile, prevalga negli uomini, il rischio relativo di eventi coronarici è maggiore nelle donne fumatrici; sono necessarie pertanto campagne di comunicazione contro il tabagismo, particolarmente dedicate alle donne con diabete, per le quali il fumo di sigaretta aumenta il rischio relativo di infarto del miocardio e di morte rispetto agli uomini<sup>(19,20)</sup>.

L'insieme dei dati relativi alla funzione renale conferma che le donne tendono ad avere una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare e minore di micro/macroalbuminuria, confermando il quadro clinico della funzione renale ridotta senza microalbuminuria, soprattutto nelle donne. Questo dato contribuisce al definitivo tramonto dell'assioma che la microalbuminuria sia un marker precoce di danno renale: è invece sempre più importante affiancare alla microalbuminuria anche il monitoraggio del l'eGFR per seguire adeguatamente l'andamento della funzione renale oggi, cogliere anche questa fascia di popolazione con insuff. renale cronica non albuminurica, anche alla

luce delle nuove possibilità terapeutiche<sup>(21)</sup>. La riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) è inoltre associato a una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare<sup>(22)</sup>, e questo dato potrebbe forse concorrere a spiegare l'aumento di rischio di eventi coronarici nelle donne diabetiche rispetto agli uomini, riportato in letteratura<sup>(23-25)</sup>.

Aumenta l'utilizzo delle tecnologie e il maggiore uso del microinfusore nelle donne<sup>(26)</sup>. Tale differenza era già stata evidenziata nei dati di genere precedenti, ed è solo in parte attribuibile al maggior uso del microinfusore per la programmazione della gravidanza, perché non ci sono un numero così elevato di gravidanze nel DM1, ma anche al tentativo di superare la variabilità glicemica che le donne mostrano più frequentemente dei maschi. Nonostante l'aumento dei pazienti con DM1 in terapia con microinfusore negli anni, siamo ancora decisamente lontani in Italia da percentuali superiori al 50% riportate recentemente dal "T1D Exchange Clinical Network"<sup>(27)</sup> negli Stati Uniti, seppure con risultati di esito intermedio (HbA1c) sovrapponibili.

Sebbene si osservi un trend in crescita in entrambi i sessi nell'uso delle statine, il minor utilizzo degli ipolipemizzanti nelle donne è evidente in tutti i report disponibili. Permane una quota importante dei DM1 non in trattamento nonostante elevati valori di LDL che li pongono a rischio di eventi cardiovascolari: la percentuale di soggetti non trattati nonostante valori di col LDL  $\geq 130$  mg/dl è più alta nel sesso femminile anche se in riduzione rispetto al passato. Tale sottotrattamento nei DM1 potrebbe essere attribuito alla scarsa percezione da parte dei diabetologi del rischio cardio vascolare prima del 2019, quando con la pubblicazione delle linee guida ESC<sup>(16)</sup>, si è preso atto che i DM1 con durata  $\geq 10$  anni, associato ad un altro fattore di rischio, hanno un alto rischio CV. Non si può escludere una certa resistenza anche dei pazienti, specie i più giovani, ad assumere altre terapie, oltre l'insulina per il controllo metabolico del diabete. Da segnalare il maggiore utilizzo di ezetimibe nel sesso femminile che può essere motivato dalla maggiore frequenza di mialgie da statine nelle donne, per cui si privilegia la associazione con ezetimibe per raggiungere i target.

Circa un terzo dei pazienti è in trattamento antipertensivo e la percentuale è aumentata negli anni in entrambi i sessi fino all'attuale prevalenza del 30% nel 2019. Persiste negli anni un maggiore utilizzo nelle donne di diuretici e beta-bloccanti, mentre ace-inibitori e calcio-antagonisti sono più utilizzati negli

uomini. La percentuale dei soggetti con PA  $\geq 140/90$  è maggiore negli uomini: questo svantaggio era presente già negli anni precedenti e si osserva come sia aumentata l'inerzia terapeutica. I target pressori sono più frequentemente raggiunti nelle donne, rispetto ai maschi. Anche il controllo pressorio nel DM1 richiede un maggior impegno dei diabetologi, sia nell'iniziare il trattamento sia nell'intensificarlo, in particolare nei maschi. Così come è necessaria una maggiore attenzione nel trattamento dell'albuminuria con ace-inibitori/sartani, soprattutto nelle donne, e nell'uso di antiaggreganti piastrinici nei soggetti che hanno avuto già un evento cardiovascolare maggiore.

Un'ampia review e metanalisi pubblicata su Lancet Diabetes Endocrinol del 2015<sup>(19)</sup> ha documentato come la mortalità per eventi cardiovascolari risulti incrementata del 40% nelle donne con diabete tipo1 rispetto ai maschi: è possibile che le differenze nel controllo metabolico del diabete spieghino questi esiti peggiori? Queste evidenze ci devono indurre ad una particolare attenzione al trattamento di tutti i fattori di rischio CV nel sesso femminile anche nel DM1: emerge infatti nella popolazione con DM1 un'ampia area di possibile intervento farmacologico dei fattori di rischio cardiovascolare e dell'educazione terapeutica strutturata finalizzata ad aumentare l'aderenza alle cure (possibile causa di sottotrattamento, soprattutto nelle donne) e al raggiungimento e mantenimento dei target.

Per quanto riguarda le complicanze croniche del diabete, i maschi mostrano un lieve svantaggio per tutti i gradi di Retinopatia Diabetica, rispetto alle donne, mentre solo una minoranza di pazienti ha forme severe di retinopatia (cecità e oftalmopatia diabetica avanzata), senza differenza tra uomini e donne. Nel complesso, nel 2019 circa un terzo della popolazione con DM1 presenta retinopatia diabetica, con un sensibile calo rispetto agli anni precedenti. Il diabete è la prima causa di deficit visivo in età lavorativa in Italia e in altri Paesi industrializzati. Poiché l'attuale strategia di prevenzione della retinopatia diabetica è basata sulla triade controllo metabolico, controllo pressorio e screening periodico, risulta indispensabile indagare le possibili differenze tra uomini e donne, soprattutto nel controllo dei fattori di rischio, visto che lo screening è simile.

Per quanto riguarda le complicanze croniche a carico degli arti inferiori, la prevalenza è bassa ed è a svantaggio dei maschi sebbene si tratti di percentuali molto piccole. Le complicanze a carico degli arti inferiori

sono tra le più invalidanti e con maggiore impatto sulla qualità di vita dei pazienti, e occorre sicuramente aumentare la sensibilità e la consapevolezza di pazienti e sanitari sulla necessità di un regolare screening anche nel DM1, considerato che l'esame del piede è effettuato da meno di un quarto degli uomini e delle donne afferenti ai centri diabetologici italiani. Non si registrano differenze di genere per quanto riguarda la 'dialisi per nefropatia diabetica'.

Più evidenti sono le differenze di genere relative alla malattia cardiovascolare che prevale nei maschi: una percentuale quasi doppia di soggetti di sesso maschile presenta una storia di infarto, mentre simile è la prevalenza di ictus cerebrale, ma la storia di malattia cardiovascolare prevale nel genere maschile. La registrazione di queste complicanze è ancora scarsamente soddisfacente e va sicuramente migliorata<sup>(29)</sup>.

Nelle donne con DM1, molti fattori influenzano il compenso glicemico e quindi il rischio di complicanze: tra questi, gli ormoni sessuali che regolano il ciclo ovarico/mestruale e i cambiamenti connessi al momento della menopausa<sup>(26)</sup>. Di contro, nei maschi con DM1, il testosterone, oltre al ruolo di ormone sessuale, esercita anche un'azione diretta sulla secrezione dell'insulina e sulla sua funzione; l'eventuale deficit di testosterone e l'iperglicemia formano un circolo vizioso che si autoalimenta nel tempo andando ad incidere sia sull'insorgenza che sull'evoluzione delle complicanze.

Questa analisi – la 3<sup>a</sup> elaborata dagli Annali AMD in ottica di genere – ha permesso di conoscere nel *real world* della assistenza al diabete in Italia le differenze di genere sia nel Diabete Tipo 1<sup>(5)</sup> che Tipo 2<sup>(3)</sup>. Nei pazienti con DM1, il peggior controllo metabolico nelle donne e quello della pressione arteriosa negli uomini sono i dati emersi e confermati negli anni, pur registrando un *trend* di continuo miglioramento dei parametri esaminati in entrambi i generi. Il confronto in base al trattamento ha evidenziato il miglioramento del controllo metabolico con il trattamento con CSII rispetto alla MDI sia nei maschi che nelle femmine, ma senza colmare il gap tra i due generi.

Sia nel DM1 che DM2<sup>(30)</sup> tutto questo avviene, nella realtà assistenziale italiana, a parità di trattamento. Il modello assistenziale Italiano dei centri di diabetologia garantisce pari opportunità di cura, indipendentemente dal genere, ma i dati confermano differenze genere specifiche, che è fondamentale conoscere ed approfondire, per poterle superare. La cui costanza e ripetitività nel tempo di questi dati suggerisce che non ci siano tanto differenze nella

qualità di cura erogata, ma piuttosto differenze biologiche, forse resistenza ai farmaci, ma che pongono anche quesiti sulla inerzia nella intensificazione dei trattamenti e sulla aderenza e persistenza della terapia prescritta.

Secondo una visione globale del concetto di salute, risulta fondamentale studiare l'influenza del sesso e del genere su vari aspetti del DM1, e l'analisi approfondita di questo studio offre ai diabetologi italiani uno spaccato sulle differenze di genere, che possono permetterci di migliorare l'assistenza al DM1, con una attenzione specifica al genere, nella pratica clinica quotidiana anche disegnando percorsi di prevenzione, di educazione e di cura genere-specifici.

#### Punti chiave

- Miglioramento della qualità dell'assistenza per tutti gli indicatori nei pazienti con DM1 e del monitoraggio delle complicanze con una minima differenza a sfavore delle donne (FO e Piede).
- Si conferma peggior compenso metabolico (HbA1c) nelle donne e peggior controllo della pressione arteriosa negli uomini.
- I maschi mostrano un lieve svantaggio per tutti i gradi di retinopatia diabetica;
- Le donne tendono ad avere una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare e minore micro/macroalbuminuria.
- Aumentato l'utilizzo del microinfusore, soprattutto nelle donne e miglioramento del controllo metabolico con il CSII rispetto alla MDI in entrambi i sessi, senza colmare il gap tra i due generi.

#### Key points

- Improvement of the quality of care for all indicators in patients with DM1 and of the monitoring of complications with a small disadvantage for women (FO and Foot).
- Worse metabolic control (HbA1c) is confirmed in women and worse blood pressure control in men.
- Males show a slight disadvantage for all grades of diabetic retinopathy;
- Women tend to have a higher frequency of reduced glomerular filtration and lower micro/macroalbuminuria.
- Increased insulin pump use, especially in women, and improved metabolic control with CSII compared to MDI in both genders, without bridging the gender gap.

## Bibliografia

- Costa G, Spadea T, Cardano M. Diseguaglianze di Salute in Italia, *Epidemiol Prev*, 28, p. 1-161, 2004.
- Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_1. PMID: 29224087, 2017.
- Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G et al. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes care* 36:3162-3168, 2013.
- Annali AMD 2020-DIABETE DI TIPO 1 <https://aemmedi.it/annali-amd/>. La Penna G, Clemente G, Pisanu P, Suraci T, Manicardi V. et al Sinossi sul Diabete Tipo 1. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete tipo 1 in Italia. *JAMD* 23/4/2021 DOI 10.36171/jamd20.23.4.13, 2021.
- Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E et al. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One* 11:162960. doi:10.1371/journal.pone.0162960-October 3, 2016.
- Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL, et al. on behalf of Gruppo Donna AMD. Review : Gender differences in type 2 diabetes (Italy) *Ital J Gender specific Med* 2:60-68, 2016.
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:57-65, 2008.
- Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C et al. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care* 34:347-352, 2011.
- Willers C, Iderberg H, Axelsen M, Dahlström T, Julin B et al. Socio-demographic determinants and health outcome variation in individuals with type 1 diabetes mellitus: A register-based study. *PLOS ONE* 13:e0199170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199170>, 2018.
- Shah VN, Grimsman JM, Foster NC, Dost A et al. Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries. *Diabetes Obes Metab* 22:1577-1585, 2020.
- Adelborg K, Szentkúti P, Henriksen JE et al. Cohort profile: the Funen Diabetes Database – a populationbased cohort of patients with diabetes in Denmark. *BMJ Open*; 10:e035492. doi:10.1136/bmjopen-2019-035492, 2020.
- Mair C, Wulaningsih W, Jeyam A, et al. Glycaemic control trends in people with type 1 diabetes in Scotland 2004–2016. *Diabetologia* 62:1375–1384, 2019.
- Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A et al. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetologica* 52:557-571, 2015.
- Associazione Medici Diabetologi <https://aemmedi.it> > uploads > 2016/09 > 2014. Monografie di genere diabete di tipo 1, 2014.
- Pintaudi B, Scatena A, Piscitelli G, Frison V et al. Clinical profiles and quality of care of adults with type 1 diabetes according to their cardiovascular Risk: A Multicenter, Observational, retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 182, 109131, 2021.
- Knuuti, Juhani et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 41.3 (2020): 407-477.
- Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev* 39:629-663, 2018.
- Giandalia A, Russo G, Ruggeri P, Giancaterini A et al. Age and sex-related characteristics of obesity in type 1 diabetic subjects: the Italian AMD Annals initiative. The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference 22-25 February 2023 I Berlin & Online. P A1-A269. EP373 / #370. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.2525.abstracts>.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M et al. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ* 332:73, 2006.
- Millet ECR, Peters SAE, Woodward M et al, Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants *BMJ* 2018;363:k4247.
- Piscitelli P, Viazi F, Fioretto P, Giorda C et al. Predictors of chronic kidney disease in type 1 diabetes: a longitudinal study from the AMD Annals initiative - Sci Rep. 7: 3313, 2017. Published online 2017 Jun 12. doi: 10.1038/s41598-017-03551-wCorrection in: Sci Rep 8:5999, 2018.
- Fujisawa T, Suzuki S, Arita T, Yagi N et al. Decline in eGFR over time and incidence of cardiovascular events: Shinken database analysis. *Journal of Cardiology* 77:626-33, 2021.
- Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, Kautzky A, Kamyar MR, Saukel J et al. Sex-specific-differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 12: 78 doi: 10.1186/1475-2840-12-78 PMID: 23705959, 2013.
- Ballotari P, Chiatamone Ranieri S, Luberto F, Manicardi V et al. Sex Differences in Cardiovascular Mortality in Diabetics and Nondiabetic Subjects: A Population-Based Study (Italy) *International Journal of Endocrinology*, Article ID 914057 doi. org/10.1155/2015/914057, 2015.
- Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V et al. Sex differences in the effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: results from a population-based study in Italy. *International Journal of Endocrinology*, 2017 – Article ID 6039356 – febb 2017.
- Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G and the Italian Study Group on Diffusion of CSII. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. *Diabetes technology & therapeutics*, Volume 17, Number 2, 2015.
- Weinstock RS, Schütz-Fuhrmann I, Connor CG, Hermann JM et al. & DPV Initiative. (2016). Type 1 diabetes in older adults: comparing treatments and chronic complications in the United States T1D Exchange and the German/Austrian DPV registries. *Diabetes Research and Clinical Practice* 122:28-37, 2016.
- Russo GT, Manicardi V, Rossi MC, Orsi E et al. Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani. *Il Diabete Online*, Organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia, Rassegna 33, N. 3, 2021.
- Ritter et al. *Biology of Sex Differences* (2020) Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes 11:1 <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277>.
- Russo GT, Manicardi V, Rossi M.C, Orsi E et al Sex - and gender-differences in chronic long-term complications of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Italy. – *NMCD* 32, 2022.

ARTICOLO ORIGINALE

## Le Monografie degli Annali AMD 2021. L'evoluzione della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2

**Type 2 diabetes therapy's evolution based on gender. Monographs of AMD Annals 2021**

L. Tonutti<sup>1</sup>, A. Napoli<sup>1</sup>, E. Brun<sup>1</sup>, A. Bogazzi<sup>1</sup>, M. Cavallo<sup>2</sup>, E. Cimino<sup>2</sup>, M.R. Cristofaro<sup>1</sup>, A. Giancaterini<sup>1</sup>, A. Giandalia<sup>1</sup>, C. Giuliani<sup>1</sup>, A. Guberti<sup>2</sup>, E. Lapice<sup>2</sup>, R. Manti<sup>2</sup>, M. Modugno<sup>2</sup>, M.C. Rossi<sup>2</sup>, P. Ruggeri<sup>1</sup>, E. Spreafico<sup>2</sup>, C. Suraci<sup>2</sup>, A. Rocca<sup>2</sup>, G. Russo<sup>2</sup>, V. Manicardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gruppo Medicina di Genere. <sup>2</sup>Gruppo Annali AMD.

Corresponding author: [laura.tonutti@tin.it](mailto:laura.tonutti@tin.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Tonutti L, Napoli A, Brun E, Bogazzi A, Cavallo M, Cimino E, Cristofaro MR, Giancaterini A, Giandalia A, Giuliani C, Guberti A, Lapice E, Manti R, Modugno M, Rossi MC, Ruggeri P, Spreafico E, Suraci C, Rocca A, Russo G, Manicardi V. Le Monografie degli Annali 2021. L'evoluzione della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2. JAMD 26:39-48, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.5

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

**Received** April, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 L. Tonutti. 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

**OBJECTIVE OF THE STUDY** To verify the evolution of the therapy's quality in type 2 (DM2) diabetic patient In Italy, from a gender perspective.

**DESIGN AND METHODS** For the purpose of this analysis, data from the AMD Annals referring to patients with DM2, followed in italian diabetes centers in 2019, were used, comparing indicators of quality of care between male and female patients and compared to 2016 analysis.

**RESULTS** The data of 304,561 men and 227,169 women with DM2 followed by 282 diabetes centers in the year 2019 were evaluated. The prevalence of males and a general aging of the population are confirmed. The increase in survival mainly affects women, while the number of new diagnoses has grown in both sexes. Most process indicators improved, maintaining the advantage for males. Monitoring of glycated hemoglobin and blood pressure concerns almost all patients; the percentage of patients checked for lipid profile and renal function are lower. Foot screening activity remains stable and low and screening for retinopathy is reduced. The predictive indicators of cardiovascular (CV) risk remain against the female sex; in particular, women are more obese, have worse glycemic control, lipid profile and kidney function. The percentage of smokers is stable. The treatment of glycemia and dyslipidemia did not differ in the two sexes and the adoption of innovative drugs has significantly increased. The intensity of care for hypertension is higher in women. There was a general reduction in ACE-I/ARBs therapy in patients with microalbuminuria. It is confirmed that there is no under-treatment of women, despite their worse outcomes with regards to CV risk factors. Micro and macroangiopathic complications confirm gender differences, but the quality of the data recording on final outcomes is still modest. More than 30% of patients are >75 years old, mostly women, and a significant percentage, in both sexes, use segretagogues/insulin.



Over the years, the overall quality of care has improved, in a similar way in both genders. More than 60% of patients have a Q score >25, with an increase of about 10 percentage points compared to 2016.

**CONCLUSIONS** The analysis of the 2019 data confirms a continuous improvement in the quality of diabetes care and adequate levels of overall assistance. The CV risk profile is still unfavorable for women. Elderly patients require specific adaptation and personalization of care.

**KEY WORDS** gender; DM2; AMD indicators.

## Riassunto

**OBIETTIVO DELLO STUDIO** Verificare l'evoluzione della qualità di cura nei pazienti con diabete tipo 2 (DM2) in Italia, in un'ottica di genere.

**DISEGNO E METODI** Per questa analisi sono stati utilizzati i dati degli Annali AMD riferiti ai pazienti con DM2 seguiti nelle strutture di diabetologia italiane nell'anno 2019, confrontando gli indicatori di qualità della cura fra i pazienti di sesso maschile e femminile e paragonandoli con quelli registrati nel 2016.

**RISULTATI** Sono stati valutati i dati di 304.561 uomini e 227.169 donne con DM2 seguiti da 282 servizi di diabetologia italiani nell'anno 2019.

Si conferma la prevalenza del sesso maschile ed un generale invecchiamento della popolazione. L'aumento della sopravvivenza prevale nelle donne, mentre il numero delle nuove diagnosi è cresciuto in entrambi i sessi.

Sono migliorati la maggior parte degli indicatori di processo, sempre a vantaggio del sesso maschile. Il monitoraggio dell'emoglobina glicata e della pressione arteriosa riguarda la quasi totalità dei pazienti; in una percentuale minore sono stati controllati il profilo lipidico e la funzione renale. Rimane stabile e bassa l'attività di screening del piede e si è ridotto lo screening per la retinopatia.

Gli indicatori predittivi del rischio cardiovascolare (CV) rimangono a sfavore del sesso femminile, in particolare le donne sono più obese, hanno un peggiore compenso del diabete, profilo lipidico e funzione renale. È rimasta stabile la percentuale di fumatori.

Il trattamento della glicemia e della dislipidemia non differiscono nei due sessi ed è aumentata significativamente l'adozione dei farmaci innovativi. L'intensità di cura per l'ipertensione è maggiore nelle donne. È emersa una generale riduzione della

terapia con ACE-inibitori/sartanici nei pazienti con microalbuminuria.

Si conferma che non c'è un sotto-trattamento delle donne, nonostante gli esiti peggiori riguardo i fattori di rischio CV. Le complicanze micro e macroangiopatiche confermano differenze di genere, ma la qualità della registrazione dei dati sugli esiti finali è ancora modesta. Oltre il 30% dei pazienti ha un'età >75 anni, in maggioranza donne e una percentuale significativa, in entrambi i sessi, è in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemia (segretagoghi/insulina).

Negli anni è migliorata la qualità di cura complessiva, in maniera simile nei due generi. Oltre il 60% dei pazienti presenta uno score Q >25, con un incremento di circa 10 punti percentuali rispetto al 2016.

**CONCLUSIONI** L'analisi dei dati del 2019 conferma un continuo miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica e livelli adeguati di cura complessiva. Il profilo di rischio CV permane sfavorevole per le donne. I pazienti anziani necessitano uno specifico adattamento e personalizzazione della cura.

**PAROLE CHIAVE** genere; DM2; indicatori AMD.

## Introduzione

Il diabete tipo2 (DM2) è una malattia complessa ed eterogenea per età di insorgenza, presentazione fenotipica, grado di insulino-resistenza, insorgenza di complicanze.

Richiede un approccio multifattoriale e soprattutto personalizzato, rispettoso delle caratteristiche individuali biologiche, psicologiche e sociali in un percorso di cura e assistenza centrato sulla persona<sup>1,2</sup>. Negli ultimi anni un crescente numero di studi e linee guida pongono attenzione all'eterogeneità delle caratteristiche individuali, ai determinanti sociali della salute, agli aspetti psicologici a indicare una evoluzione culturale nella modalità di cura del paziente con diabete mellito<sup>(1-4)</sup>.

In questo ambito la medicina di genere assume il ruolo importante di stimolo nel focalizzare l'attenzione sugli aspetti di personalizzazione dell'approccio alla persona, in quanto in grado di integrare gli aspetti biologici con quelli sociali, le differenze etniche e culturali responsabili delle diverse risposte alle cure delle donne e degli uomini<sup>(5,6)</sup>.

Sono stati condotti numerosi studi e ricerche sulle influenze del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giunge-

re a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna<sup>(3,4)</sup>. È importante ricordare che le caratteristiche biologiche di una persona (corredo genetico, assetto ormonale) si riferiscono al "sesso", mentre per il "genere" bisogna tenere conto dei determinanti sociali, culturali, religiosi, economici che definiscono il contesto di vita dell'individuo. La difficoltà a differenziare sesso/genere è legata al fatto che tutti questi aspetti interagiscono tra loro in modo trasversale e nel tempo, tanto che spesso è difficile distinguere il contributo dell'uno o dell'altro, questo soprattutto in una patologia cronica come il diabete<sup>(6)</sup>.

L'attenzione agli aspetti di genere sono particolarmente importanti in diabetologia: è ormai noto il più elevato rischio cardiovascolare (CV) delle donne con diabete rispetto agli uomini, riguardo gli eventi coronarici, la prognosi post-infarto miocardico e la mortalità cardiovascolare complessiva<sup>(7,8)</sup>. Le donne con diabete manifestano peggiori profili di rischio cardiovascolare rispetto ai maschi; gli studi a tutt'oggi non sono in grado di rispondere al quesito se queste differenze sono legate alle diversità biologiche tra i sessi<sup>(9)</sup>, oppure a un diverso accesso alle cure, aderenza alla terapia o differenze nell'approccio alla assistenza e nella stima del grado di rischio<sup>(10)</sup>. Uno studio svedese su un campione di popolazione simile a quello degli Annali, ha evidenziato come anche le disuguaglianze socio-economiche e il livello di istruzione si riflettano nella cura del diabete e sono spesso associate a differenze in indicatori di processo, di esito intermedio e risultati di salute, con livelli di rischio differenti relativamente alle complicanze micro e macrovascolari<sup>(11)</sup>.

Identificare ed affrontare dal punto di vista epidemiologico e clinico-terapeutico le differenze di genere, attraverso il progetto degli Annali di Genere<sup>(12)</sup>, è stato per AMD un passo importante verso questa evoluzione culturale ed è la prima basilare forma di personalizzazione della cura del diabete, nel rispetto delle indicazioni fornite dalle linee guida, verso un approccio centrato alla persona per raggiungere gli obiettivi clinici e di qualità della vita nelle persone con diabete.

## Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questo studio è verificare l'evoluzione della qualità di cura nei pazienti con DM2 in Italia, in un'ottica di genere.

## Materiale e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale di corte sulla popolazione affetta da DM2 afferente alle strutture diabetologiche italiane, che hanno ottenuto la autorizzazione dei Comitati Etici delle Aziende Sanitarie di appartenenza per partecipare al Progetto Annali AMD. L'analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione terapeutica (farmaci e/o terapia nutrizionale) per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Sono stati valutati i dati nell'anno 2019, mettendo a confronto gli indicatori di qualità della cura fra i pazienti di sesso maschile e sesso femminile e verificata l'evoluzione degli stessi parametri in rapporto ai dati raccolti nel 2016.

Per quanto riguarda le precisazioni metodologiche e la descrizione dei vari parametri e degli indicatori considerati si rimanda alla pubblicazione degli Annali 2021<sup>(13)</sup>.

## Risultati

Il numero complessivo dei Servizi di diabetologia che hanno fornito i dati per questa valutazione sono stati 282, aumentati rispetto al 2016 di circa 60 unità. I pazienti con DM2 "attivi" nel 2019 sono stati 531.730 (227.169 donne e 304.561 uomini), che rappresentano il 90,7% del carico assistenziale dei centri diabetologici partecipanti.

Si conferma nel tempo la prevalenza della popolazione maschile (Figura 1), ma una età media più elevata nel sesso femminile (F 75,5 ± 11,3 anni vs M 68,4 ± 11 anni).

La stratificazione per fasce di età dimostra che le donne sono meno rappresentate in tutte le fasce più gio-

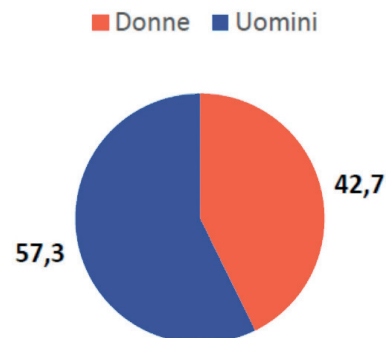
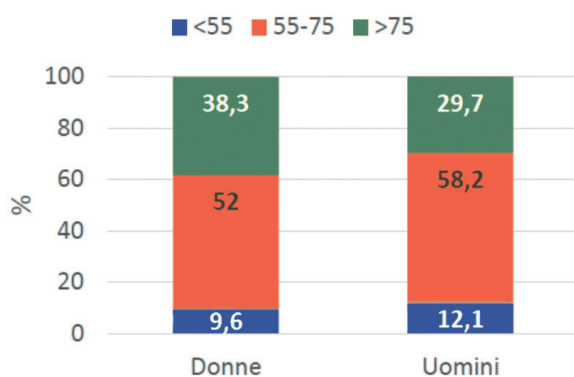


Figura 1 | Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%).

vanili, mentre oltre i 75 anni la prevalenza femminile supera di circa un 10% quella maschile (Figura 2). In accordo con l'età, la durata di malattia è maggiore nelle donne. In generale in entrambi i generi si registra un significativo invecchiamento delle persone con diabete ed attualmente la popolazione con età >75 anni rappresenta circa il 30% circa dei pazienti. In entrambi i sessi sono aumentate le neo-diagnosi (6,3% vs 6,0% nelle donne e 6,7% vs 6,2% negli uomini).



**Figura 2 |** Distribuzione per sesso e classi di età della popolazione assistita (%).

### Indicatori di processo

Quasi tutti i pazienti hanno avuto almeno una determinazione dell'HbA1c (96,6%) e una misurazione della pressione arteriosa (90%), senza differenze di genere e senza variazioni significative rispetto ai dati precedenti.

Rispetto al 2016, è invece aumentata in entrambi i sessi dal 72% al 78% la percentuale di pazienti monitorati per il profilo lipidico.

Per quanto riguarda lo screening delle complicanze, nel 2019 si è osservato un aumento significativo della valutazione della microalbuminuria e, anche se più modesto, della creatininemia, in entrambi i sessi, con una leggera prevalenza nei maschi.

Rimangono fortemente insufficienti e a favore degli uomini l'esecuzione dell'esame del piede e lo screening della retinopatia diabetica, quest'ultimo diminuito rispetto al 2016.

### Indicatori di esito intermedio

Gli indicatori di esito intermedio sono considerati importanti fattori di rischio cardiovascolare: HbA1c, lipidi, pressione arteriosa, BMI, fumo, microalbuminuria e filtrato glomerulare.

In merito al compenso glicemico, le donne continuano a presentare una maggiore difficoltà a raggiungere gli obiettivi desiderabili: nonostante la media dei valori di HbA1c non mostri sostanziali differenze tra i sessi (F 7,3±1,2% vs M 7,2±1,2%), i livelli medi di HbA1c per tipo di trattamento (solo dieta, ipo-orali/GLP1RA, Insulina +ipo orali/GLP1RA, solo insulina) sono leggermente maggiori nelle donne. Complessivamente gli uomini hanno più frequentemente una HbA1c minore 6,5%, mentre le donne ≥8% (Tabella 1).

**Tabella 1 |** Andamento per classi dell'HbA1c (%).

CLASSI HbA1c %	Donne	Uomini
≤ 6,0	10,6	12,7
6,1-6,5	18,1	19,0
6,6-7,0	21,7	21,7
7,1-7,5	18,3	17,8
7,6 - 8,0	11,9	11,0
8,1 -8,5	7,7	7,0
8,6-9,0	4,6	4,1
>9,0	7,2	6,8

In generale i dati sono migliorati rispetto al 2016: è aumentata la percentuale di donne a target e si è ridotta la percentuale dei pazienti scompensati (HbA1c >8%) in entrambi i sessi.

La valutazione dell'assetto lipidico ha confermato, anche in questa analisi, il peggiore controllo della colesterolemia nelle donne rispetto agli uomini (Tabella 2) e per il colesterolo LDL, in ciascuna delle cinque classi considerate (Tabella 3). E questo, anche se in entrambi i sessi, è aumentata di circa 7 punti percentuali la quota di pazienti con valori di LDL < 100 mg/dl (Figura 3) ed è diminuita la percentuale di pazienti con valori di LDL ≥130 mg/dl (Figura 4).

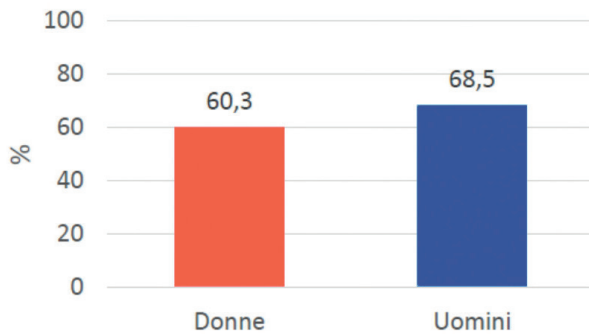
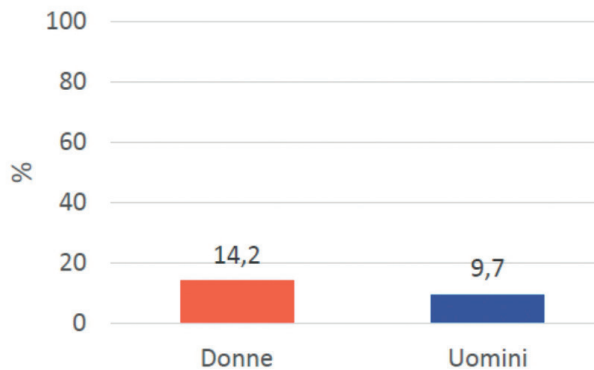
La valutazione dei valori di pressione arteriosa conferma una condizione in miglioramento e che favorisce le donne, in particolare per quanto riguarda la quota dei pazienti a target (F + 7,1% vs M + 6%).

**Tabella 2 |** Valori medi dei lipidi (mg/dl).

	Donne	Uomini
Colesterolo totale	175,5±37,9	161,2±36,8
Colesterolo LDL	95,3±32,4	87,7±31,1
Colesterolo HDL	52,8±13,3	45,9±11,8
Trigliceridi	137,4±72,8	138,6±87,1

**Tabella 3** | Andamento per classi di colesterolo LDL (%).

Classi LDL (mg/dl)	Donne	Uomini
<70	22,4	31,3
70,0-99,9	37,9	37,2
100,0- 129,9	25,5	21,8
130,0-159,0	10,3	7,5
≥ 160	3,9	2,2

**Figura 3** | Soggetti con colesterolo LDL <100 mg/dl (%).**Figura 4** | Soggetti con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl (%).

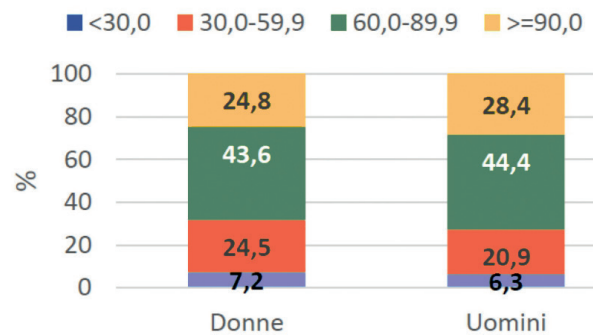
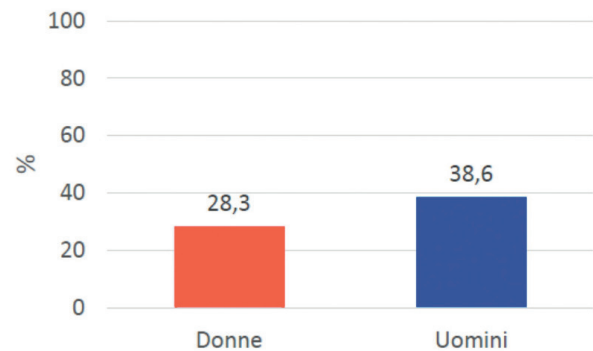
I livelli di BMI sono piuttosto elevati in entrambi i sessi e l'obesità (BMI > 30) rimane una condizione prevalente nel sesso femminile rispetto ai maschi (F 43,8% vs M 36,3%).

La abitudine al fumo è stabile nel tempo ed è minore nelle donne (F 12,5% vs M 20,3%).

L'analisi dei dati riguardo la funzione renale conferma che le donne vanno incontro a insufficienza renale moderata/severa, definita sulla base del filtrato glomerulare (eGFR dallo stadio III in su) in una percen-

tuale maggiore rispetto agli uomini; in totale infatti il 31,7 % delle donne rispetto al 27,2% degli uomini ha un eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Figura 5). Rispetto al 2016 i valori di filtrato glomerulare sono peggiorati in entrambi i sessi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 7,2% vs 4,5% nelle femmine e 6,3% vs 3,5% nei maschi).

Si conferma la maggior prevalenza di micro/macroalbuminuria negli uomini rispetto alle donne (Figura 6), tuttavia il dato è migliorato nel tempo in entrambi i sessi.

**Figura 5** | Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%).**Figura 6** | Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

In entrambi i sessi si è osservato una riduzione del trattamento con sola insulina e con farmaci secretagoghi e un aumento dell'utilizzo della metformina (+10%), degli inibitori DPP-IV (22,2% vs 17,3% nelle donne e 21,6% vs 18,9% uomini) e delle classi GLP-1 RA (10,7% vs 4,0% nelle donne e 11,1% vs 3,5% negli uomini) e SGLT2i (9,8% vs 3,7% nelle donne e 13,8% vs 4,2% negli uomini).

Le differenze di genere sulla scelta della terapia ipoglicemizzante non risultano sostanziali, tuttavia si riscontra un trattamento più frequente con i glicosurici ed i glitazoni, anche in duplice-triplice terapia, nel sesso maschile e un maggior utilizzo della insulina, da sola o in combinazione, nelle donne (Tabella 4). Rimane elevata e stabile la percentuale di pazienti, in prevalenza maschi, che non è in terapia insulinica nonostante valori di HbA1c  $\geq$  9%.

**Tabella 4** | Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco anti-iperglicemizzante (%).

Trattamento	Donne	Uomini
Metformina	70,0	71,7
Sulfanilurea	14,6	13,5
Glinide	2,8	2,7
Glitazone	3,7	5,1
Acarbose	2,1	1,9
DPPIV	22,2	21,6
GLP1-RA	10,7	11,1
SGLT2i	9,8	13,8
Insulina	33,8	32,0
Insulina basale	29,0	27,5
Insulina rapida	20,3	18,3

Il trattamento della dislipidemia è migliorato negli anni in entrambi i sessi.

La statina rimane il farmaco più utilizzato, in oltre il 90% dei pazienti senza distinzione di sesso, e degno di nota è l'incremento dell'utilizzo di ezetimibe, pressoché triplicato rispetto al 2016, sia nelle femmine che nei maschi (F 14,6% vs 5,1%; M 13,9% vs 4,5%). Si conferma un maggiore utilizzo di Omega-3 negli uomini rispetto alle donne (F 8% vs M 12,4%). Tuttavia è ancora alta la percentuale di pazienti con livelli di colesterolo LDL  $\geq$  130 mg/dl che non sono trattati, circa il 46% in entrambi i sessi. La percentuale di pazienti non a target nonostante la terapia ipolipemizzante, invece, ha mostrato una diminuzione rispetto al passato, ma il dato resta a sfavore del sesso femminile (nelle donne 12,1% vs 14,3%; negli uomini 8,2% vs 10,1%).

Non si sono registrate modifiche significative relativamente al trattamento antipertensivo sia per quanto riguarda l'intensità di trattamento, che rima-

ne a favore del sesso femminile, che per le diverse classi di farmaci utilizzati. Rimangono ancora invariate e significative le percentuali di soggetti con livelli pressori inadeguati nonostante la terapia e la percentuale di soggetti, in maggioranza maschi, che non sono trattati con farmaci antipertensivi nonostante valori pressori non a target (F 24,4% vs M 28,8%).

Tra i soggetti con livelli elevati di albuminuria, circa il 38,0% dei pazienti in entrambi i sessi risulta non trattato con ACE-inibitori/Sartani, valore più che raddoppiato rispetto alla precedente analisi.

Per quanto riguarda il trattamento con antiaggreganti piastrinici, nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore, è stabile il dato della percentuale dei trattati e della prevalenza nei maschi (F 72,4% vs M 76,0%).

### Indicatori di esito finale

I dati riguardanti gli indicatori di esito finale confermano una differenza di genere anche nella distribuzione delle complicanze micro e macro angiopatiche, con prevalenza stabile nel tempo. L'assenza di retinopatia diabetica rimane a favore del sesso femminile (+ 1,8%). Circa il 20% delle donne e degli uomini risulta avere una retinopatia diabetica a vari livelli di severità, senza differenze di genere. La complicanza piede diabetico e l'anamnesi di amputazione maggiore conferma la sua prevalenza nei maschi.

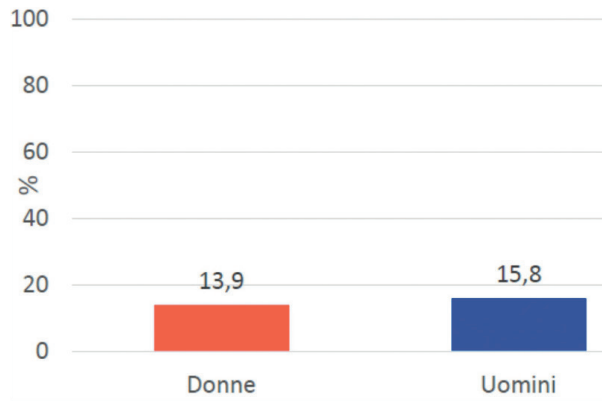
Non si evidenziano differenze di genere per quanto riguarda i pazienti in dialisi.

La patologia cardiovascolare colpisce in modo marcato la popolazione maschile, con una prevalenza più che doppia di infarto del miocardio rispetto alle donne. Complessivamente, i soggetti con storia di infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/bypass coronarico o periferico) costituiscono l'8,3% della popolazione femminile e il 19,3% di quella maschile.

### Cura del paziente anziano

Lo studio ha evidenziato che il 33,4% della popolazione con DM2 è costituita da anziani, con età > 75 anni, in maggioranza donne.

La percentuale di soggetti con compenso glicemico non adeguato (HbA1c >8,5%) è maggiore tra le donne. Da segnalare che circa il 15% degli ultrasettantenni con valore di HbA1c <7% fanno uso di secretagoghi e/o insulina (Figura 7).



**Figura 7 |** Soggetti con età  $\geq 75$  anni e HbA1c  $< 7.0\%$  trattati con secretagoghi e/o insulina (%).

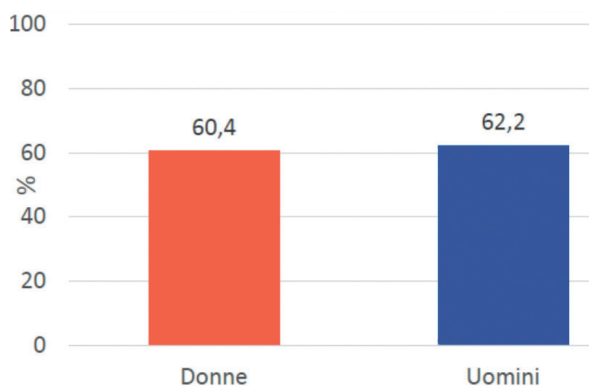
### Indicatori di qualità di cura complessiva

Lo score Q è un indicatore di qualità complessiva della cura<sup>(13)</sup>. Nel 2019, oltre il 60,0% dei pazienti di entrambi i generi presenta uno score Q  $>25$ , anche se la percentuale delle donne è risultata lievemente inferiore a quella degli uomini (Figura 8).

I pazienti con uno score  $>25$  sono passati da circa un terzo nel 2009 (34,2% nelle donne e 38,8% negli uomini) a circa la metà nel 2016 (50% nelle donne e 52,7% negli uomini), ad oltre il 60% nel 2019 (*Le Monografie degli Annali AMD 2021. La qualità della cura in base al genere nel 2021, in press*).

## Discussione

L'attuale analisi della qualità della cura nel DM2 evidenzia un significativo aumento del numero dei centri diabetologici partecipanti al Progetto Annali



**Figura 8 |** Soggetti con Score Q  $>25$  (%).

AMD, ad indicare un costante e crescente coinvolgimento dello specialista diabetologo e la sua consapevolezza sull'importanza dei dati, che costituiscono un insieme di verifica e riconoscimento di valore del proprio operato, in una ottica di miglioramento della qualità della cura.

I dati dimostrano in generale un continuo miglioramento della qualità assistenziale, pur mantenendo alcune differenze tra i due sessi in alcuni indicatori di processo e soprattutto negli esiti intermedi e finali, che indicano la coesistenza di elementi diversi da quelli clinico-assistenziali sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sugli outcomes finali.

La popolazione in studio risulta ulteriormente invecchiata<sup>(6)</sup>, con una netta prevalenza del sesso femminile nelle fasce di età più avanzata. Anche l'aumento delle prime diagnosi è in linea con i dati epidemiologici di aumento della sopravvivenza e di maggiore incidenza di diabete con il progredire dell'età.

Alcuni indicatori di processo sono migliorati in entrambi i sessi, in particolare la determinazione della microalbuminuria, della creatinina e del profilo lipidico.

Se da un lato è aumentata la consapevolezza dell'importanza dello screening della nefropatia, le indicazioni degli standard di cura vengono disattese per quanto riguarda lo screening del piede e della retinopatia, soprattutto nelle donne.

L'analisi degli indicatori di esito intermedio ripropone la differenza di genere nel raggiungimento del compenso glicometabolico, a sfavore delle donne, nonostante in entrambi i sessi siano aumentati i pazienti a target. Considerando l'invecchiamento della popolazione, ciò potrebbe essere legato ad un approccio terapeutico più prudente e ad una personalizzazione dell'obiettivo glicemico desiderato, oltre che dalla maggiore insulino-resistenza legata al BMI. In entrambi i sessi risulta aumentata l'intensità di trattamento e ridotta l'inerzia terapeutica, tuttavia le donne, rispetto agli uomini, continuano a dimostrare maggiore difficoltà a raggiungere gli obiettivi. Non esiste sostanziale differenza nei due sessi rispetto all'utilizzo delle nuove classi di farmaci e l'uso preferenziale evidente in alcuni casi è legato ai loro possibili effetti sfavorevoli. Ne è un esempio il minor utilizzo di gliflozine e glitazonici nelle donne (infezioni genitali e osteoporosi).

Una certa inerzia terapeutica permane ancora nelle condizioni di grave scompenso glicemico e nella popolazione anziana, in cui, soprattutto nei soggetti con HbA1c  $< 7\%$ , si registra un uso ancora significati-

vo di farmaci potenzialmente a rischio ipoglicemico. Se da un lato è probabile una non de-intensificazione della terapia da parte del diabetologo, dall'altra coesistono le resistenze degli stessi pazienti di fronte a un cambiamento di terapia, a descrivere la complessità della cura nel paziente anziano. Essa richiede la valutazione di molteplici aspetti che vanno dalla definizione di un target individualizzato in base alle caratteristiche ed alle comorbidità del singolo paziente (con target sempre meno stringenti all'aumentare del grado di disabilità e di morbilità), alla necessità di impiego di farmaci caratterizzati da un buon profilo di efficacia e da basso rischio di ipoglicemia, bilanciandone gli eventuali effetti avversi<sup>(2,14)</sup>.

Il compenso glicometabolico è fortemente influenzato dal BMI, che risulta costantemente superiore nelle donne, in linea con quanto evidenziato negli Annali precedenti<sup>(6)</sup> e nello studio MIND<sup>(9)</sup>. L'obesità inoltre aggrava il rischio cardiovascolare nelle donne. Lo statement dell'AHA del 2016, evidenzia che l'obesità è il fattore di rischio più importante per l'infarto miocardico nelle donne giovani e che il DM2 moltiplica per 4 il rischio<sup>(15)</sup>. Anche per quanto riguarda l'assetto lipidico, la popolazione femminile dimostra un peggior controllo di questo fattore di rischio, nonostante i valori medi di colesterolo totale e colesterolo-LDL siano diminuiti e sia aumentata la popolazione a target in entrambi i sessi. Per ogni parametro considerato i dati sono a sfavore delle donne. Queste differenze non sono spiegabili con l'intensità e l'appropriatezza del trattamento, simile nei due sessi, piuttosto va ricercato un diverso effetto dei farmaci legato al genere<sup>(16)</sup>, effetti collaterali delle statine più frequenti e marcati nel sesso femminile, che possono condizionare il grado di aderenza alla terapia<sup>(17)</sup>.

In letteratura, risultati simili sono evidenziati nel Dutch Diabetes Pearl Study<sup>(18)</sup>, studio osservazionale in cui circa 6500 soggetti con DM2 (40% donne), seguiti in diversi setting di cura, mostrano differenze di genere riguardo il profilo di rischio CV. Le donne presentano valori di BMI, HbA1c, colesterolo tot e LDL più elevati, pur con la stessa intensità di trattamento degli uomini. Anche in questo studio, c'è una maggior attenzione al controllo della pressione arteriosa nelle donne<sup>(18)</sup>, in accordo con le osservazioni di Millet ERC<sup>(19)</sup>, che, nella sua popolazione di pazienti diabetici, evidenzia lo stretto legame tra l'ipertensione arteriosa e l'eccesso di rischio di IMA nelle donne, già subito dopo i 50 anni, così come per il fumo, che

ha un impatto peggiore sul rischio CV nella donna rispetto all'uomo. Infatti, pur essendo associato ad un aumentato rischio di infarto miocardico sia nelle donne che negli uomini, il rischio relativo è doppio nelle donne<sup>(19)</sup>.

Riguardo la funzione renale, il trend in aumento di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare sembra legato all'invecchiamento della popolazione e la prevalenza della insufficienza renale nelle donne può dipendere dal fatto che le persone più anziane sono in gran parte di sesso femminile, ma in ogni caso conferma precedenti studi<sup>(20)</sup> e analisi condotte sui dati degli Annali che hanno dimostrato che il sesso femminile risulta un predittore di riduzione del filtrato glomerulare<sup>(21)</sup>. In letteratura è stato riportato inoltre che una maggiore velocità di riduzione del volume di filtrato glomerulare è associata a una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari<sup>(22)</sup>. In entrambi i sessi è aumentata la percentuale dei soggetti con micro/macroalbuminuria non trattata con ACE-inibitori/Sartani, probabilmente per il maggiore utilizzo di classi di farmaci con comprovata protezione renale. La contestuale diminuzione della percentuale di pazienti con micro/macroalbuminuria potrebbe rendere ragione dell'efficacia di tali nuove molecole.

Rimane comunque indispensabile intensificare il trattamento in entrambi i sessi, poiché la microalbuminuria è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare<sup>(23)</sup>, con particolare attenzione nel sesso femminile, di per sé predittore di malattia renale<sup>(21)</sup>.

Complessivamente, il controllo dei principali fattori di rischio CV rimane insufficiente nella popolazione con DM2, con risultati peggiori nelle donne. Questo rende ragione dell'aumentato rischio di eventi coronarici nel sesso femminile rispetto a quello maschile, rischio che non tende a diminuire<sup>(24,25)</sup>. Un supporto potrebbe derivare dall'utilizzo dei nuovi farmaci, la cui azione, per alcuni di essi, va oltre il controllo della glicemia fino a dimostrarsi efficaci sulla mortalità e prevenzione del danno cardiovascolare e renale. Le acquisizioni derivate dagli studi clinici su questi farmaci hanno portato i diabetologi ad una evoluzione culturale nell'approccio alla cura del paziente con DM2, con una attenzione al danno d'organo e non solo alla glicemia, introducendo il concetto della stratificazione del paziente in base al rischio CV e danno renale<sup>(1,2,26)</sup>.

Questi farmaci potrebbero modificare in futuro l'evoluzione delle complicanze che oggi registriamo,

sia micro che macrovascolari, che colpiscono in modo diverso uomini e donne.

Tranne che per la dialisi e la retinopatia diabetica, dove non si registrano differenze significative tra i due sessi, il rischio di amputazione agli arti inferiori è doppio nei maschi rispetto alle femmine<sup>(27)</sup>, che però hanno un rischio maggiore di mortalità legata alle amputazioni<sup>(28)</sup>.

Le complicanze cardio-vascolari mantengono la prevalenza nel sesso maschile, seppure l'entità del gap sia diverso a seconda del distretto vascolare analizzato. Complessivamente, i soggetti con storia di infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico) costituiscono l'8,3% della popolazione femminile e il 19,3% di quella maschile.

Le basi di queste differenze di genere sono molteplici, includendo la genetica, fattori legati alla aderenza al trattamento e/o alle co-morbilità, lo stile di vita. L'abitudine al fumo, che ha un forte impatto sulla patologia vascolare periferica, è rimasta immutata nei pazienti con DM2 ed è maggiore nei maschi.

La prevalenza di eventi cardiovascolari è in sintonia con i risultati dello studio DAL, in cui la prevalenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascolarizzazione era del 10,8% negli uomini e del 3,9% nelle donne<sup>(29)</sup>, e dello studio RIACE<sup>(30)</sup>, dove le differenze di genere erano più marcate nella patologia coronarica e vascolare periferica (circa 2 volte maggiore negli uomini) rispetto alla patologia cerebrovascolare (solo del 20-35% più frequente negli uomini).

A fronte di questo maggior rischio, in termini assoluti, di eventi cardiovascolari negli uomini, è necessario ricordare come, nelle donne con diabete, il rischio relativo di eventi cardiovascolari superi di gran lunga quello riscontrato nei maschi e come, nonostante il costante miglioramento della qualità complessiva della cura, fotografata attraverso lo score Q, nelle donne persistano le differenze, legate al sesso e al genere, nel raggiungimento dei target per i principali fattori di rischio CV.

L'analisi dei dati del 2019, nonostante l'aumento del numero e dell'età dei pazienti, conferma un continuo miglioramento della qualità dell'assistenza specialistica, con una maggiore attenzione al monitoraggio dei fattori di rischio CV, un aumento dei soggetti a target e un più intensivo ed appropriato utilizzo dei farmaci in entrambi i sessi, con maggior attenzione ai farmaci innovativi. Nonostante ciò, il profilo di rischio CV permane sfavorevole per le donne.

Purtroppo al momento non disponiamo di dati specifici relativi ai "determinanti di genere", come gli aspetti socioculturali ed economici, che possono essere registrati nella cartella informatizzata, pertanto non sono possibili, allo stato attuale, analisi più consistenti. Riteniamo che una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non possa prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata, compresi i dati di genere, che potrebbero fornire i tasselli mancanti nella interpretazione di alcuni risultati.

#### Punti chiave

- Peggior profilo di rischio cardiovascolare nelle donne rispetto agli uomini (controllo glicemico, lipidico e BMI).
- Non differenze tra i due sessi per quanto riguarda l'approccio terapeutico, con miglioramento degli indici di intensità/appropriatezza nel trattamento glicemico, lipidico e pressorio.
- Differenze nei due sessi per quel che riguarda gli esiti finali, ma qualità di registrazione ancora modesta.

#### Key points

- Worse cardiovascular risk profile in women (glycemic, lipidic and BMI control).
- No gender differences with regard to the therapeutic approach; improvement of intensity/appropriateness indices in glycemic, lipidic and blood pressure treatment.
- Sex differences as regard to the outcomes, but still modest recording quality.

## Bibliografia

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 45:2753–2786, 2022.
2. ElSayed A, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM et al on behalf of the ADA. Standards of Care in Diabetes—2023 *Diabetes Care* 46\_Issue Supplement\_1, 2023.
3. Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, Rich-Edwards JW, et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All. *JAMA Intern Med* 180:574-583, 2020.
4. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, Geert J De Vries C, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *The Lancet* 396:565-572, 2020.



5. Ministero della Salute. Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2860\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2860_allegato.pdf) accesso del 10/02/2023.
6. Le Monografie degli Annali AMD 2018 – La qualità della cura in base al genere nel 2018. <https://aemmedi.it/annali-amd/> accesso del 10/02/2021.
7. Al-Salameh A, et al. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clin Proc* 94:287-308, 2019.
8. Ramírez-Morros A, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M et al. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med* 11:2196, 2022 Erratum in: *J Clin Med* 2022 11, 2022.
9. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, Miccoli R et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: Results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:235-41, 2013.
10. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 163:66-73, 2012.
11. Julin B, Willers C, Leksell J, et al. Association between sociodemographic determinants and health outcomes in individuals with type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Metab Res Rev* 34:e2984, 2018.
12. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G et al. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes. A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care* 36:3162-68, 2013.
13. Annali AMD 2021 – Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e tipo 2 in Italia. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-Annali-2022-italia-2022-prot.pdf> accesso del 10/2/2023.
14. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013 <file:///C:/Users/User/Downloads/idf-guideline-older-people-T2D.pdf> visitato il 10/02/2023.
15. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 133:916-947, 2016.
16. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 132:691-718, 2015.
17. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E et al. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 165:665-78, 678 e1, 2013.
18. De Jong M, Oskam MJ, Sep SJS, Ozcan B, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diab Res Care* 8:e001365, 2020.
19. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 363:k4247, 2018.
20. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29:1802-09, 2011
21. De Cosmo S, Viazzi V, Paccilli A, Giorda C, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)*. 95:e4007, 2016. Erratum 95:e5660, 2016.
22. Fujisawa T, Suzuki S, Arita T, Yag N et al. Decline in eGFR over time and incidence of cardiovascular events: Shinken database analysis. *Journal of Cardiology* 77:626-33, 2021.
23. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-35, 2004.
24. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ* 332:73-78, 2006.
25. Madonna R, Balestrieri CR, De Rosa S, Muscoli S et al. Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *J. Clin. Med* 8: 98, 2019.
26. ISS-SLNG. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2, 2021. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG\\_379\\_diabete\\_2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf) accesso del 10/2/2023.
27. Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 13:197-204. 8, 2014.
28. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, et al. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med* 30: 964-72, 2013.
29. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30:1241-47, 2007.
30. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study The Riace Study. *Journal of Internal Medicine* 274: 176-91, 2013.

PUNTO DI VISTA

## I nuovi Annali AMD - 2023, riflessioni “a caldo”

The new AMD Annals - 2023, thoughts “on the spot”

Coordinamento Annali AMD\*

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

Lo scorso 19 aprile abbiamo presentato a Roma gli Annali AMD – 2023. Una corsa contro il tempo per presentare i dati più recenti, relativi al 2022, il primo anno fuori dalla pandemia, che ci permette un confronto reale con il pre-pandemico 2019 e consente l’elaborazione di nuovi indicatori, più aderenti alle necessità attuali e alle nuove linee guida italiane sulla terapia del DT2 e DT1 pubblicate dall’Istituto Superiore di Sanità.

In sintesi, queste sono le novità più rilevanti:

1 - Diabete in gravidanza: per la prima volta abbiamo dati sul diabete in gravidanza in Italia. Sono stati raccolti i dati su poco meno di 10.000 donne con GDM: il 58% di età <35 anni, quindi con altri fattori di rischio diversi dall’età. Si rileva che il 15% delle pazienti hanno età >40 anni. Il BMI pregravidico >30 è risultato essere il fattore di rischio più rilevante. La prima raccolta di questi dati evidenzia le carenze nella registrazione dei parametri e ci sprona a una più attenta compilazione della cartella per ottenere indicatori di assistenza più aderenti alle linee guida. Mancano, in particolare, gli indicatori di esito, sia della madre che del neonato, oltre allo screening post-partum del DT2.

2 - Utilizzo dei Farmaci nel DT2: rispetto al 2019 è raddoppiata la prescrizione di AR del GLP-1 e di SGLT-2 inibitori (rispettivamente il 27 e il 29%), stabile al 22% la prescrizione dei DPP-4 inibitori e dell’insulina al 32% (prevalentemente insulina basale); in ulteriore calo la prescrizione di sulfaniluree e di glinidi.

L’analisi dei dati per età e complicanze evidenzia che proprio negli over 75 anni c’è ancora la più elevata prescrizione di secretagoghi, verosimilmente per una mancata “deprescrizione”; inoltre, un’ampia fetta di pazienti affetti da DT2 ed eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> non è in terapia con SGLT-2 inibitori, così come una rilevante percentuale di pazienti affetti da DT2 con microalbuminuria non è in terapia né con SGLT-2 inibitori, né con AR del GLP-1.

3 - I dati di genere confermano un peggior profilo di rischio CV per le donne: un maggior numero di persone obese, una minore percentuale di LDL colesterolo <70mg/dl, a fronte di un compenso di poco peggiore e di un lieve migliore controllo della pressione arteriosa. Per la prima volta si osserva, invece, una differenza di trattamento con i nuovi farmaci: 10% in meno di donne trattate con SGLT-2 inibitori e 4-5% in meno

\*Valeria Manicardi, Alberto Rocca, Giuseppina Russo



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Manicardi V. I nuovi Annali AMD – 2023, riflessioni “a caldo”. JAMD 26:49–50, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.6

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

**Received** April, 2023

**Accepted** April, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 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 Author declares no competing interests.

con AR del GLP-1. Questo aspetto deve farci riflettere sull'approccio terapeutico in ottica di genere: ci sono più donne obese, con BMI >35, che avrebbero assolutamente necessità di poter usufruire di queste terapie; peraltro, queste pazienti hanno un controllo metabolico lievemente peggiore rispetto ai maschi, nonostante un maggior utilizzo della terapia insulinica e della terapia combinata ipoglicemizzanti orali/insulina.

4 - Per la prima volta negli Annali si assiste a una inversione di tendenza per quanto riguarda l'obesità. Il BMI >30, che caratterizzava il 40% dei DT2 nei precedenti Annali, è ora sceso al 37%: merito presumibilmente della terapia con AR del GLP-1.

5 - I dati sul fegato e sulla possibile steatosi epatica a genesi metabolica (la NAFLD, che oggi chiamiamo MAFLD ovvero *Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*) sono di grande interesse, perché insieme all'insufficienza renale cronica questa condizione patologica si candida a diventare nei prossimi anni uno "tsunami sanitario". Circa il 70% dei DT2 ha, infatti, *score* che depongono per la presenza di MAFLD, e in particolare i soggetti più giovani, con minore durata di malattia, ma più obesi. Semplici *score*, come FLI, NSE, Fib4, ci possono quindi consentire di individuare i pazienti che dovranno essere inviati all'epatologo.

6 - Nel DT1 è fondamentale poter raccogliere i dati dell'uso delle tecnologie e della glucometria per meglio valutare il compenso metabolico, oltre che il valore della glicata. Occorre però anche intensificare il controllo dell'assetto lipidico e della pressione arteriosa. Una nota particolare riguarda il fumo, che pur essendo tra i principali fattori di rischio cardio-vascolari (CV), non accenna a diminuire.

7 - L'andamento degli esiti evidenzia ancora una probabile sotto-registrazione degli eventi CV, e un'evidente sotto-effettuazione del fundus oculi, crollata nel 2020, in lento e graduale recupero rispetto allo standard raggiunto nel 2019, così come un insufficiente controllo del piede, che riguarda sempre un numero minimo di pazienti.

8 - La prima presentazione del *data base* unificato sul DT1 con SIEDP, l'ISPED CARD (*Italian Society of Pediatric Endocrinology Diabetology, Continuous ClinicAl monitoRing of Diabetes*), mostra dati di interesse su compenso metabolico e tipo di trattamento. Anche questi dati sono ampiamente migliorabili

in particolare per quanto riguarda la registrazione dell'uso di tecnologie e della glucometria.

La prima presentazione dei dati degli Annali AMD 2023 sollecita alcune riflessioni e può essere di spunto per qualche proposta operativa di sviluppo per la prossima edizione.

Può essere utile calcolare l'indicatore dei pazienti non trattati con insulina e/o AR del GLP-1 con HbA1c >9% senza includere gli SGLT-2 inibitori? Sono, infatti, gli AR del GLP-1 che spesso vengono utilizzati da soli o insieme all'insulina basale per ridurre valori elevati di HbA1c o forse è utile calcolarli separatamente.

Sino a oggi l'avvio della terapia insulinica per scompenso glicemico è indicata da una HbA1c  $\geq 9\%$  (75 mmol/mol); oggi con i nuovi AR del GLP-1, che ci possono permettere di migliorare il compenso glicemico partendo anche da livelli scadenti, potrebbe essere più utile alzare a 10% (86 mmol/mol), come proposto dalle linee guida dell'ADA, il limite massimo di HbA1c oltre il quale avviare la terapia insulinica? In tal caso sarà necessario modificare l'indicatore.

Per quanto concerne l'uso dei secretagoghi, sarebbe opportuno calcolare come indicatore la percentuale complessiva di utilizzo nei DT2 con età >75 anni, sia nelle F che nei M, indipendentemente da un'HbA1c  $\leq 7\%$ . In questa fascia di età, infatti, questi farmaci non andrebbero mai utilizzati. Potrebbe, inoltre, essere utile calcolare la percentuale dei pazienti di nuova diagnosi che hanno iniziato un secretagogo (negli ultimi tre anni; divisi per fasce di età) per meglio indagare l'appropriatezza prescrittiva dei diabetologi italiani?

L'assenza nelle nostre linee guida sulla terapia del DT2 delle sulfoniluree/glinidi sta ponendo qualche problema ai MMG e non solo (le SU sono più potenti come ipoglicemizzanti e a volte i pazienti stessi, già in trattamento, chiedono di tornare alla terapia precedente): potrebbe essere utile condividere una *flow-chart* decisionale su come sostituire i secretagoghi in base al valore di HbA1c e al fenotipo del paziente.

È, infine, indispensabile inserire nella cartella elettronica le nuove schede aggiornate già predisposte dal Gruppo Annali, nello specifico: DT1 - Tecnologie - Glucometria; Gravidanza; Cuore: Scompenso cardiaco - FE%; Fegato: score di rischio di MAFLD; Cervello: TIA; Rene: classificazione KDIGO della DKD.

SURVEY

## Metformina: indagine conoscitiva Metformin: a survey

Stefano De Riu<sup>1</sup>, Walter Baronti<sup>2</sup>, Alberto De Micheli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Diabetologia, Napoli 1 Centro. <sup>2</sup>Unità Operativa Complessa Diabetologia, Ospedale Misericordia di Grosseto, USL Sud Est Toscana. <sup>3</sup>ACISMOM, Genova.

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

### Abstract

**AIM** Aim of this survey is to explore the use of metformin in its standard and extended-release formulation in a community of Italian diabetes specialists.

**METHODS** We collected data about metformin prescription and use in our clinics administering a 13 questions web questionnaire to the members of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD). The questionnaire investigates the use of metformin and focuses on the use of prolonged-release metformin.

**RESULTS** 253 doctors participated in the survey. Most doctors prescribe metformin gradually until the effective dose is reached. Most participants (82.2%) recommend taking metformin with food. 70.4% of the participants believe that the use of metformin in pre-diabetes is justified even if the treatment is to be considered off-label and the same percentage believes that the drug induces negligible effects on the reduction of body weight.

Interestingly, as many as 77% of participants suggest discontinuing metformin before a contrast test, 80% prescribe extended-release metformin when standard metformin has triggered adverse effects. In their opinion, this formulation increases patient compliance and almost always resolves/ improves gastrointestinal symptoms. Interestingly, 50% of diabetologist recommend taking tables once a day; the others, suggest twice a day.

32.8% of the participants prescribe extended-release metformin for its easier use. Finally, the diabetologists prefer using metformin with other hypoglycemic agents at diabetes onset if the patient has marked hyperglycemia or an ongoing cardiovascular disease.

**CONCLUSIONS** The present survey shows that there is a difference in the use and prescription of metformin in its two formulations, standard and slow-release.

Usually, slow-release metformin meets with greater prescribing approval due to the fewer side effects, the easier handling, and the greater patient satisfaction. However, it should be noted that metformin remains the drug of first choice in Italy.

**KEY WORDS** metformin extended-release; metformin immediate-release; diabetologists.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** De Riu S., Baronti W., De Micheli A. Metformina: indagine conoscitiva. JAMD 26:51–56, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.7

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

**Received** January, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 De Riu S. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

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

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

## Riassunto

**SCOPO** Indagare sull'utilizzo della metformina e delle sue forme a rilascio immediato o prolungato in una comunità di diabetologi italiani.

**METODI** È stato distribuito ai diabetologi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) un questionario via web composto da 13 domande, nato dalla esigenza di valutare la modalità di prescrizione e di utilizzo della metformina nei nostri ambulatori. La prima parte del questionario indaga sull'utilizzo della metformina in generale, la seconda parte invece si concentra sull'utilizzo o preferenza eventuale della metformina a rilascio prolungato.

**RISULTATI** All'indagine hanno partecipato 253 medici. La maggioranza dei medici prescrive la metformina gradualmente fino al raggiungimento della dose ritenuta efficace.

La maggioranza dei partecipanti (82,2%) consiglia l'assunzione della metformina a stomaco pieno mentre la rimanente parte ritiene che non esistano particolari indicazioni. Il 70,4% dei partecipanti ritiene giustificato usare la metformina nel pre-diabete anche se il trattamento è da considerarsi off-label; la stessa percentuale ritiene che il farmaco induca effetti sulla riduzione del peso corporeo di entità trascurabile.

È interessante notare come ben il 77% dei partecipanti sospenda la metformina, in ogni occasione, prima di un esame contrasto grafico.

L'80% reputa che la metformina a rilascio prolungato trovi giusta prescrizione laddove la metformina a rilascio immediato abbia dato effetti avversi, che gli stessi eventi si risolvano quasi sempre e che, comunque, questa formulazione aumenti la compliance del paziente.

È interessante sottolineare/considerare che di fronte alla domanda "quando prescrivi la metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 grammi" il 50% ha risposto in un'unica soluzione, il rimanente in due soluzioni.

Il 32,8% dei partecipanti asserisce di prescrivere unicamente metformina a rilascio prolungato per una maggiore semplicità di uso.

Infine, si preferisce usare la metformina in neo-diagnosi associata ad altri ipoglicemizzanti se il paziente presenta spiccata iperglicemia o ha una malattia cardiovascolare in atto.

**CONCLUSIONI** La presente indagine evidenzia come esista eterogeneità di utilizzo e di prescrizione della metformina nelle sue due forme, a rilascio immediato e modificato.

La percezione generale è che la metformina a rilascio modificato riscontri un maggiore gradimento prescrittivo per i minori effetti collaterali manifestati, per la maggiore maneggevolezza e per un maggiore gradimento del paziente.

Comunque è doveroso notare come la metformina rimanga e sia il farmaco prescritto di prima scelta dalla diabetologia italiana.

**PAROLE CHIAVE** metformina a rilascio immediato; metformina a rilascio modificato; diabetologi.

## Introduzione

La metformina è un farmaco sicuro e maneggevole, universalmente usato per la cura del diabete mellito tipo 2. Si calcola che al mondo sia utilizzato da 200 milioni di pazienti.

All'avvio della terapia si possono manifestare sintomi gastroenterici che rappresentano la principale limitazione al suo utilizzo: nel 30-40% delle casistiche nausea, inappetenza, pirosi, vomito e diarrea possono seguire l'assunzione della terapia<sup>(1)</sup>.

La metformina non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia, non induce aumento di peso, ha un costo molto contenuto, caratteristiche che la rendono adatta al tipico paziente diabetico di tipo 2, in sovrappeso e insulinoresistente<sup>(2,3)</sup>.

L'effetto ipoglicemizzante della metformina è dose correlato<sup>(4)</sup>: l'efficacia è già evidente al dosaggio di 500 mg/die con possibilità di aumento fino a 2500 mg giornalieri in presenza di iperglicemia più severa. La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti diabetici in trattamento con metformina, variabile tra 0,8 e 1 punto percentuale, è simile a quella riscontrabile durante trattamento con altri ipoglicemizzanti orali efficaci.

Una nuova formulazione slow release (SR), ovvero a lento rilascio, della metformina è disponibile dal 2013 in Italia<sup>(5)</sup>.

Rispetto alla formulazione convenzionale a rilascio immediato, quella SR offre alcuni vantaggi, primo tra tutti la possibilità di assumere il farmaco una sola volta al giorno ma anche una migliore tollerabilità a livello gastrointestinale a parità di efficacia. Una recente review<sup>(6)</sup> ha sottolineato come le due formulazioni abbiano una sovrapponibile efficacia nel migliorare il compenso glicemico ma la compliance dei pazienti in trattamento con la formulazione SR fosse molto migliore.

L'obiettivo di questo studio è indagare sull'utilizzo della metformina nelle sue forme a rilascio immediato o prolungato in una comunità di diabetologi italiani.

## Materiali e metodi

Informazioni sulla prescrizione e l'utilizzo della metformina sono state ottenute distribuendo ai diabetologi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) un questionario via web composto da 13 domande (Tabella 1) nato dalla esigenza di valutare la modalità di prescrizione e di utilizzo della metformina nei nostri ambulatori.

A tutti i soci di AMD è stata inviata, una prima volta e con successivi richiami, una e-mail che invitava a rispondere al questionario, disponibile nel periodo da giugno a settembre 2022.

Il questionario indaga sull'utilizzo della metformina in generale e si concentra sull'utilizzo o preferenza eventuale della metformina a rilascio prolungato.

I risultati per ciascuno dei quesiti posti vengono presentati in valori percentuali.

## Risultati

Hanno risposto al questionario 253 medici diabetologi iscritti all'AMD.

Alle domande 1 e 2 sulla modalità di prescrizione della metformina il 93,7% dei diabetologi risponde

di incrementare gradualmente il dosaggio, seppure con tempistiche diverse (Figura A in Appendice on line); l'82% consiglia di assumere il farmaco a stomaco pieno (Figura B in Appendice on line).

Il 70,4% dei diabetologi ritiene che la metformina possa trovare giusto utilizzo in condizione di pre-diabete, seppure al momento off label (Figura 1). La maggioranza dei diabetologi ritiene, sulla base della sua esperienza che la metformina abbia un effetto sulla riduzione del peso, tuttavia trascurabile (Figura C in Appendice on line).

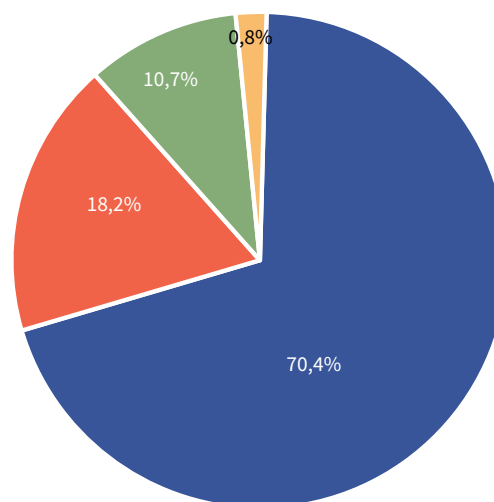
Il 77,1 % dei diabetologici sospende la metformina in caso di somministrazione di mezzi di contrasto iodati. Inoltre il 7,5% dei diabetologi ritiene che non esista indicazione alla sospensione (Figura D in Appendice on line).

Infine, lo 82,6% dei diabetologici correttamente sospende la metformina per valori di VFG minori di 30 ml/min, mentre il 15,4% cautelativamente la sospende al di sotto di VFG 60 ml/min (Figura E in Appendice on line).

Nel diabete neo-diagnosticato la metformina viene associata ad altri farmaci dal 44,7% dei diabetologi in caso di spiccata iperglicemia, dal 44% in presenza di malattia cardiovascolare e dal 5,5% per protezione renale (Figura F in Appendice on line).

**Tabella 1** | Domande del questionario distribuito.

- 1) Con quale modalità prescrivi metformina?
- 2) Quando consigli di assumere la metformina?
- 3) Ritieni che in condizioni di prediabete l'uso della metformina potrebbe apportare dei benefici?
- 4) Oltre al controllo glicemico, nella tua esperienza, la metformina ha mostrato effetti anche sulla riduzione del peso corporeo?
- 5) Sospendi la metformina prima di eseguire un esame contrastografico iodato per via endovenosa nella tua pratica ambulatoriale?
- 6) Qualora il dosaggio della metformina a rilascio immediato non sia tollerato, impedendo così un adeguato controllo glicemico, a quale strategia ricorri più frequentemente?
- 7) Per quali motivi preferisci usare metformina a rilascio modificato?
- 8) Quando prescrivi la metformina a rilascio modificato alla dose di due grammi?
- 9) In quali casi prescrivi la metformina a rilascio modificato?
- 10) Nella tua esperienza la metformina a rilascio modificato risolve gli effetti collaterali del farmaco?
- 11) A quali dosi massime prescrivi la metformina a rilascio modificato?
- 12) Nella neo-diagnosi di diabete associ la metformina ad altri farmaci?
- 13) A quale valore di filtrato glomerulare sospendi la metformina?



- Si, ma il trattamento è da considerarsi off-label
- Si, come previsto anche dalle attuali linee guida
- Probabilmente no
- Sicuramente no

**Figura 1** | Ritieni che in condizioni di prediabete l'utilizzo della metformina potrebbe apportare dei benefici?

Quando la metformina a rilascio immediato non è tollerata lo 80% dei diabetologi utilizza la metformina a rilascio prolungato e solo il 20 % sostituisce la metformina direttamente con altri farmaci (Figura G in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato è preferita sia per la riduzione degli effetti collaterali che per la migliore compliance del paziente (Figura 2).

Lo 83,8% dei diabetologi prescrive la metformina rilascio prolungato ad una dose massima di 2 g al giorno (Figura H in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 g è prescritta una volta al giorno soltanto dal 41,5% dei diabetologi (Figura I in Appendice on line) ed è ritenuta risolvere nella maggioranza dei casi gli effetti collaterali: il 78,3% dei diabetologi afferma che la metformina a rilascio prolungato risolve gli effetti indesiderati della metformina, mentre per il 19,4 è risolta solo la minoranza dei casi (Figura 3).

Soltanto il 32,8% dei diabetologi prescrive in prima battuta la metformina a rilascio prolungato (Figura 4).

## Discussione

Le indicazioni sul dosaggio e l'assunzione della metformina sono sostanzialmente rispettate dai diabetologi italiani: il 93,7% dei diabetologi risponde di incrementare gradualmente il dosaggio, seppure con tempistiche diverse (Figura A in Appendice on line); l'82% consiglia di assumere il farmaco a stomaco pieno. (Figura B in Appendice on line). Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del-

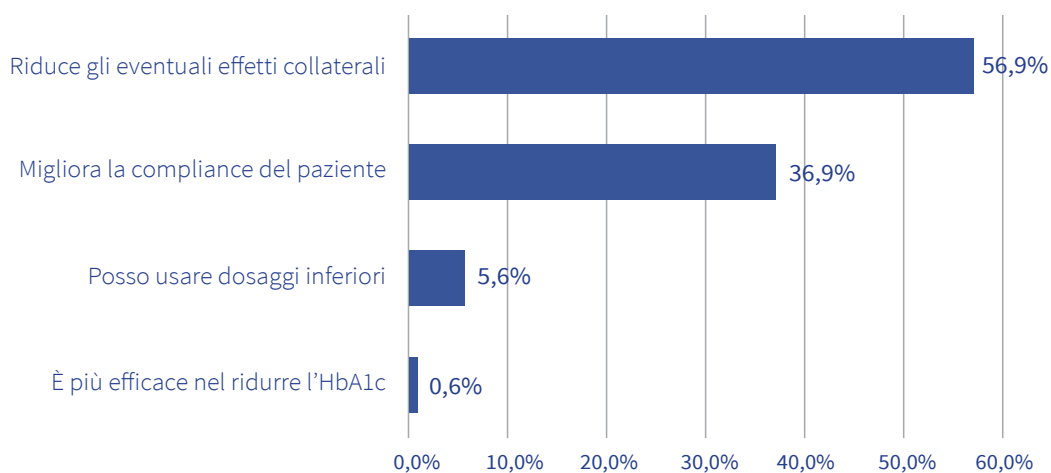
la metformina<sup>7</sup> prevede una dose iniziale di metformina di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti con un incremento della dose dopo 10 - 15 giorni in base agli esiti delle misurazioni della glicemia ed indica genericamente un lento incremento della dose per determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale. Questo può spiegare l'eterogeneità dei comportamenti dei diabetologi.

L'88,6 % dei diabetologi ritiene che la metformina possa trovare giusto utilizzo in condizione di alto rischio di diabete, seppure al momento tale indicazione sia off label (70,4%, Figura 1)<sup>(7)</sup>. Ciò è in linea, ad esempio, con gli ADA Standard 2023<sup>(8)</sup> e rispetta le attuali indicazioni ufficiali italiane sull'uso della metformina.

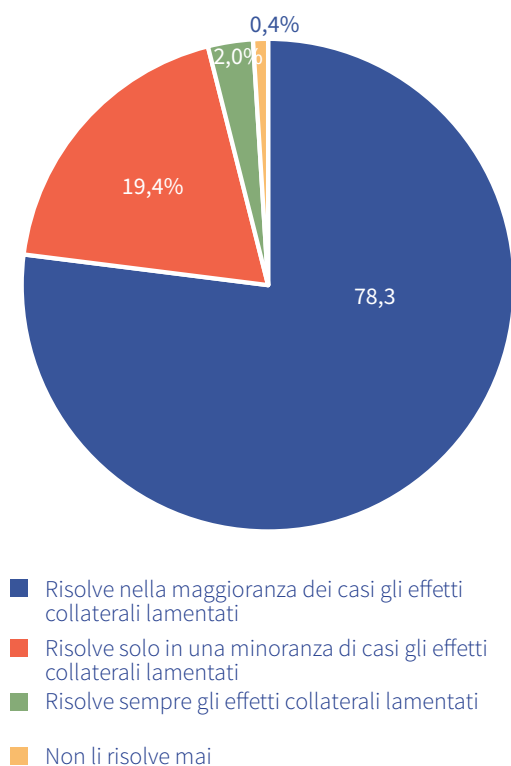
La maggioranza dei diabetologi ritiene, sulla base della sua esperienza, che la metformina abbia un effetto sulla riduzione del peso, tuttavia trascurabile (Figura C in Appendice on line). L'esperienza clinica dei diabetologi italiani è quindi perfettamente allineata alla maggior parte dei dati della letteratura, in cui l'uso della metformina è stato associato a stabilizzazione o modesta perdita del peso corporeo<sup>(6)</sup>.

Nel diabete neo-diagnosticato la metformina viene associata ad altri farmaci dal 44,7% dei diabetologi in caso di spiccata iperglicemia, dal 44% in presenza di malattia cardiovascolare e dal 5,5% per protezione renale (Figura F in Appendice on line).

Questa prassi è in linea con quanto suggerito dalle recenti linee guida nazionali. Il minor rilievo dato alla associazione con altri farmaci per la protezione renale potrebbe essere correlato al fatto che i dati



**Figura 2 |** Per quale dei seguenti motivi preferisci usare metformina a rilascio prolungato?



**Figura 3** | Risoluzione di effetti indesiderati della metformina a rilascio prolungato.

di letteratura relativi sono più recenti di quelli sulla protezione cardiovascolare.

Il 77,1 % dei diabetologi correttamente sospende la metformina in caso di somministrazione di mezzi di contrasto iodati, seguendo le indicazioni del RCP<sup>(7)</sup>. Ricordiamo comunque che una comunicazione di AMD del 2016 raccomanda di sospendere la metformina solo per valori di VFG inferiori a 60 ml/min<sup>(9)</sup>, riprendendo una indicazione della Food and Drug Administration (FDA)<sup>(10)</sup>. Il 7,5% ritiene, per altro, che non esista indicazione alla sospensione (Figura D in Appendice on line). Anche se 77,1% è una percentuale sufficientemente elevata, sarebbe opportuno, dati i rischi gravi, anche se non frequentissimi, che si raggiungesse l’unanimità.

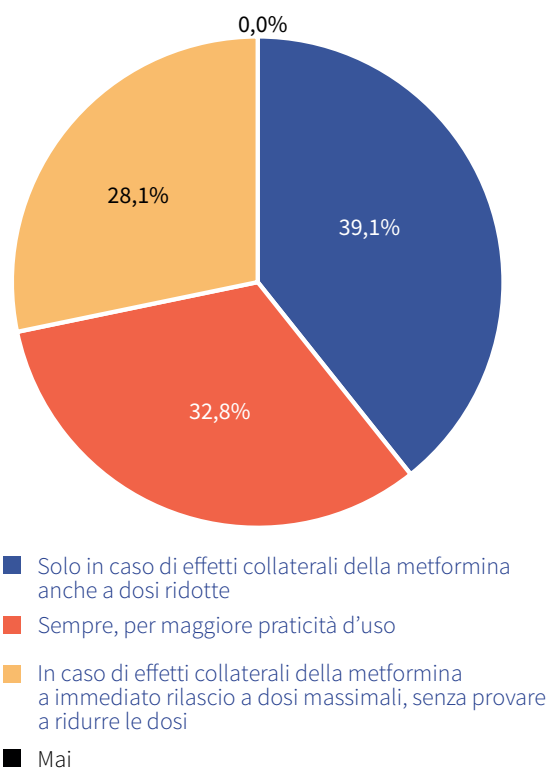
Infine, l’82,6% dei diabetologi correttamente sospende la metformina per valori di VFG minori di 30, mentre comunque il 15,4% cautelativamente la sospende al di sotto di VFG 60 ml/ min (Figura E in Appendice on line). Nonostante il RCP della metformina sia decisamente chiaro in proposito<sup>7</sup>, la maggior cautela presente nel 15% dei diabetologi potrebbe essere legata ad informazioni e dati ormai considerati obsoleti sui rischi della metformina.

Soltanto il 32,8% dei diabetologi prescrive in prima battuta la metformina a rilascio prolungato (Figura 4). L’80% la utilizza se la metformina a rilascio immediato non è tollerata e solo il 20 % sostituisce la metformina direttamente con altri farmaci (Figura G in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato è preferita sia per la riduzione degli effetti collaterali che per la migliore compliance del paziente (Figura 2), ed è ritenuta risolvere nella maggioranza dei casi gli effetti collaterali (Figura 3).

Per altro la metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 g è prescritta una volta al giorno soltanto dal 41,5% dei diabetologi, che non paiono quindi generalmente apprezzare i vantaggi della mono somministrazione (Figura I in Appendice on line)

Le risposte indicano una buona aderenza alle indicazioni del RCP ed un apprezzamento da parte dei diabetologi italiani della metformina a rilascio prolungato. La bassa percentuale di diabetologi che usa in unica somministrazione al giorno dosi di 2 g di metformina a rilascio prolungato potrebbe suggerire l’esperienza di una inadeguata efficacia in mono somministrazione del farmaco a queste dosi, secondo anche quanto previsto dal RCP: «se non si raggiun-



**Figura 4** | Quando prescrivere metformina a rilascio prolungato.



ge il controllo della glicemia con 2000 mg in un'unica somministrazione giornaliera, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con 1000 mg, due volte al giorno, assunto con il cibo». Inoltre, la bassa percentuale di mono somministrazioni potrebbe essere in parziale contraddizione con la migliore compliance dei pazienti apprezzata dai diabetologi. Il punto di forza di questo studio è di essersi rivolto ad una platea vasta di specialisti, i punti di debolezza sono la percentuale non elevata di chi ha risposto e soprattutto la mancanza di informazioni sulle esperienze ed opinioni dei Medici di Medicina generale. Una survey rivolta ai medici di Medicina generale potrebbe essere una prossima ipotesi di lavoro.

## Conclusioni

La metformina rimane ed è il farmaco prescritto di prima scelta dalla diabetologia italiana.

Globalmente i diabetologici italiani utilizzano correttamente ed apprezzano sia la metformina che la metformina a rilascio prolungato e la maggioranza delle prassi appaiono adeguate alle linee guida ed alle indicazioni ufficiali sui farmaci.

L'indagine evidenzia come esista una differenza di utilizzo e di prescrizione della metformina nelle sue due forme, a rilascio immediato e modificato.

La percezione generale è che la metformina a rilascio modificato riscontri gradimento prescrittivo per i minori effetti collaterali manifestati, per la maggiore maneggevolezza e per un maggiore gradimento del paziente.

*Si ringrazia Savio Pharma per il supporto non condizionante.*

## Bibliografia

1. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother* 13: 1797-805, 2012.
2. Corigliano G, Corigliano M, Strollo F, De Riu S. The role of metformin in the light of the most recent Guidelines. *JAMD* 23:61-66, 2020.
3. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 23:850-58, 2017.
4. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 12:235-46, 1981.
5. Giorda CB. La metformina slow release (SR): una nuova formulazione per migliorare i problemi di tollerabilità e di aderenza della metformina tradizionale. *JAMD* 17:78-83, 2014.
6. Jixue Tan, Yang Wang, Song Liu, Qingyang Shi Xu Zhou, Yiling Zhou, Xiaoling Yang, Pingshan Chen and Sheyu Li. Long-Acting Metformin Vs. Immediate Release in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 12:669814, 2021
7. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=017758>
8. ElSayed Nuha A, Aleppo G, Aroda Vanita R, Bannuru Raveendhara R, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahald P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. on behalf of the American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities. *Standards of Care in Diabetes—2023* [https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S41/148039/3-Prevention-or-Delay-of-Type-2-Diabetes-and-Comorbidities](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S41/148039/3-Prevention-or-Delay-of-Type-2-Diabetes-and-Comorbidities).
9. <https://aemmedi.it/sicurezza-della-metformina-nellinsufficienza-renale-quali-novita/1> luglio 2016 (Gruppo ComunicAzione).
10. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin>, 2017.

SURVEY

## Questionario conoscitivo sulla percezione della over-insulinizzazione e della de-insulinizzazione nel DMT2 in una comunità diabetologica italiana

### Fact-finding survey on the perception of over-insulinisation and de-insulinisation in type 2 diabetes mellitus in an Italian diabetes community

Gerardo Corigliano<sup>1</sup>, Vincenzo Guardasole<sup>2</sup>, Stefano Masi<sup>3</sup>, Stefano De Riu<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servizio di diabetologia privato accreditato A.I.D., ASL NA1, Napoli. <sup>2</sup> UOC Medicina Interna ad indirizzo metabolico AOU Federico II. <sup>3</sup> CAD Distretto Sanitario n. 60 Nocera Inferiore, ASL Salerno – CAD Ottaviano Distretto. <sup>4</sup> CAD Napoli 1 centro.

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



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Corigliano G, Guardasole V, Masi S, De Riu S. Questionario conoscitivo sulla percezione della sovra-insulinizzazione e della de-insulinizzazione nel diabete mellito tipo 2 in una comunità diabetologica italiana. JAMD 26:57–62, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.8

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

**Received** January, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 G. Corigliano. 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

AMD Campania has promoted a nationwide online survey with the aim of assessing the sensitivity of diabetologists on issues such as over-insulinization and de-insulinization in type 2 diabetes patients.

For this purpose, we addressed 10 specific issues the participants were 155 with 67% aged over 50 years.

The regions responded uniformly. All participants (100%) are willing to review basal-bolus therapy in the light of new drugs for the treatment of type 2 diabetes.

Finally, 85% of participants believe that it is useful to have a flow chart that can make the therapeutic transition to de-insulinization easy, simple, and safe.

83% of the participants declared themselves in favor of the Note 100, a significant result underlining cultural acceptance of the prescriptive openness to other health figures, also given the skepticism with which the note itself was initially received.

**KEY WORDS** type 2 diabetes mellitus; de-insulinization; flow-chart.

## Riassunto

AMD Campania ha promosso una survey on line a livello nazionale con l'intento di valutare la sensibilità dei diabetologi su temi quali la sovra-insulinizzazione e la de-insulinizzazione.

A tale scopo abbiamo rivolto 10 quesiti specifici; i partecipanti sono stati 155 di un'età per il 67% over 50.

Le diverse regioni italiane hanno risposto in maniera uniforme.

Tutti i partecipanti (100%) sono disponibili a rivedere la terapia basal-bolus alla luce dei nuovi farmaci disponibili per la cura del diabete tipo 2.

Infine, 85% dei partecipanti ritengono utile avere una *flow-chart* che possa rendere il passaggio terapeutico alla de-insulinizzazione agevole, semplice e sicuro.

L'83% dei partecipanti si dichiara favorevole alla Nota 100, dato significativo di accettazione culturale dell'apertura prescrittiva ad altre figure sanitarie anche visto lo scetticismo con il quale la nota stessa era stata accolta all'inizio.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito tipo 2; de-insulinizzazione; flow-chart.

## Introduzione

L'insulina, in quanto fattore di crescita, promuove l'angiogenesi e la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari agendo sulle stesse vie attivate dal recettore di *insulin-like growth factor* (IGF)<sup>(1)</sup>. Sebbene recenti evidenze in letteratura abbiano escluso un effetto diretto dell'ormone sugli eventi cardiovascolari e sulle mortalità da tutte le cause<sup>(2)</sup>, l'insulina produce aumento ponderale, ha effetto sodio- e idro-ritentivo e aumenta il rischio ipoglicemico, fattori che indirettamente possono contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare stesso.

Da inizio anni 2000, in seguito ai lavori *treat-to-target*<sup>(3)</sup>, si è assistito a una continua intensificazione della terapia insulinica per raggiungere i targets metabolici, atteggiamento giustificato dalla mancanza di alternative terapeutiche.

Oggi, alla luce delle moderne e valide opzioni di cura, i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) in trattamento basal-bolus continuano ad essere tanti (secondo i dati degli Annali AMD 2020: 13,5%). I motivi di tale inappropriata prescrittiva sono da ricercarsi probabilmente nell'inerzia terapeutica del diabetologo, nell'abitudine di tentare di correggere un eccesso di alimentazione con un eccesso di terapia e, infine, nel non riconsiderare un *go-back* della terapia per i tanti pazienti dimessi con terapia insulinica dall'ospedale per un'infezione, un evento cardiovascolare o un altro evento acuto.

Numerosi sono stati negli ultimi anni i contributi scientifici che hanno da una parte evidenziato l'eccessiva insulinizzazione<sup>(3)</sup> e dall'altra suggerito percorsi terapeutici alternativi<sup>(4-7)</sup>.

## Finalità del progetto

Obiettivo della nostra survey sulla over-insulinizzazione nel DMT2 è quello di fotografare e definire la dimensione del problema e le caratteristiche clinico-anamnestiche di questi pazienti per poi definire un percorso sicuro, prudente e appropriato di progressiva de-intensificazione della terapia insulinica. Abbiamo, inoltre, voluto valutare la percezione dei diabetologi italiani sulla nota 100 AIFA, che ha recentemente allargato ad altri specialisti la possibilità di prescrivere i nuovi farmaci per la cura del diabete.

## Materiale e metodi

Un questionario costituito da 10 domande (Tabella 1) è stato sottoposto on line nel periodo luglio settembre 2022 ai soci AMD.

## Risultati

Hanno aderito alla survey 155 colleghi diabetologi, rappresentativi della realtà diabetologica italiana. Hanno risposto diabetologi da ogni regione d'Italia (Domanda 1). La fascia di età dei partecipanti era abbastanza omogenea sebbene il 67% dei partecipanti aveva un'età superiore ai 50 anni (Domanda 2).

La struttura lavorativa dei partecipanti (Domanda 3) era per il 50% ASL territoriale, per il 43% ospedale e per il 7% università, dato in linea con la forte presenza sul territorio di AMD.

Di fronte all'aggravio amministrativo della compilazione dei piani terapeutici ben l'83,2% degli intervistati (Domanda 4), nonostante una diffusa perplessità che vi era al suo apparire, si dichiara favorevole alla Nota 100 AIFA.

Alla domanda 5, cosa ti suggerisce il termine de-insulinizzazione, i partecipanti hanno risposto per il 31% che ritengono sia una revisione della inappropriata della terapia insulinica, il 3% un percorso terapeutico innovativo, ma per il 67% sono valide entrambe le opzioni.

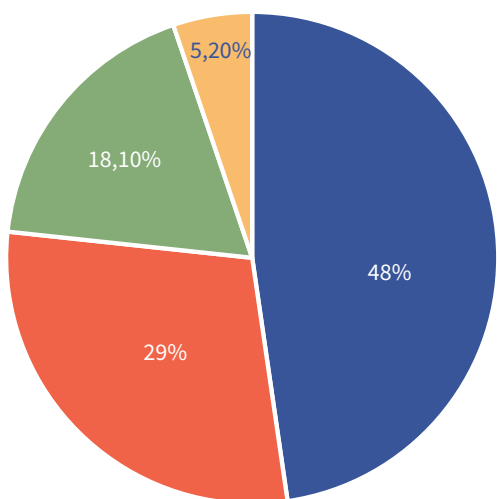
Alla domanda 6, quanti pazienti in terapia basal-bolus (BB) hai in carico i partecipanti hanno risposto; fascia 0-10% per il 13,5%, fascia 10-20 % per il 39,4%, fascia 20-30% per il 27,1%, fascia >30% per 20% (Figura 1).

Il 100% dei partecipanti ha risposto affermativamente alla disponibilità di rivedere la terapia BB alla

**Tabella 1** | Le domande che costituiscono il questionario.

1) Regione di appartenenza
<input type="text"/>
2) Età
• <40
• 40-50
• 50-60
• >60
3) Struttura di appartenenza
• territoriale
• universitario
• ospedaliero
4) Sei favorevole alla nota 100 AIFA
• si
• no
• non ho ancora maturato un'idea precisa
5) Cosa ti suggerisce il termine "de-insulinizzazione"?
• (a) un percorso terapeutico innovativo
• (b) una revisione della inapproprietezza della terapia insulinica
• a+b
• altro
6) Quanti pazienti in terapia basal-bolus (BB) credi di avere a carico? (%)
• 0-10
• 10-20
• 20-30
• >30
7) Sei disponibile a rivedere la terapia BB alla luce dei nuovi farmaci in commercio con comprovato beneficio cardiovascolare e renale
• si
• no
• dipende
8) Quanti pazienti con DMT2 in terapia insulinica (qualsiasi combinazione escluso BB) con e senza ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfoniluree, glinidi, pioglitazone, acarbose, inibitori del DPP-IV) credi di avere in carico (%)
• 0-10
• 10-20
• 20-30
• >30
9) Indica le circostanze che più frequentemente ti hanno indotto/a ad iniziare una terapia insulinica
• evento acuto e terapia mai più sottoposta ad una rivalutazione clinico-terapeutica
• insorgenza di insufficienza renale cronica [di grado moderato-severo (stadio 3b-4)]
• cronica iperglicemia in soggetti obesi non aderenti alla dieta
• altro
10) Potrebbe essere utile una flow-chart che ti possa agevolare nel processo di de-insulinizzazione
• si
• no

Fra le seguenti, indica qual è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto a iniziare una terapia insulinica:



- Evento acuto e terapia mai più sottoposta ad una rivalutazione clinico-terapeutica
- Insorgenza di insufficienza renale cronica (di grado moderato-severo (stadio 3 b-4))
- Fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali
- Cronica iperglicemia in soggetti obesi non aderenti alla dieta

**Figura 1** | Quanti pazienti in terapia basal-bolus pensi di avere in carico (%)?

luce dei nuovi farmaci con comprovato beneficio cardiorenale (Domanda 7).

La risposta alla domanda 8 era: fascia 10-20 % per il 29,7% degli intervistati, fascia 20-30% per il 34,8%, fascia >30% per il 30% degli intervistati.

Alla domanda 9, fra le seguenti indica quale è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto ad iniziare la terapia insulinica, i partecipanti hanno risposto rispettivamente: cronica iperglicemia in soggetti obesi non aderenti alla dieta 5,2%, insorgenza di insufficienza renale cronica (stadio 3b-4) 18,1%, evento acuto e terapia mai più sottoposta a rivalutazione clinica-terapeutica 29%, fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali 47,7% (Figura 2).

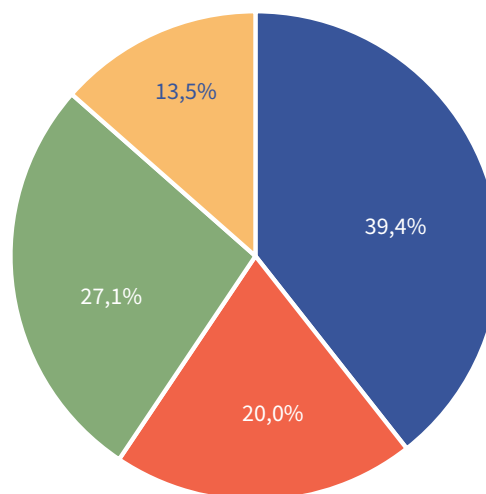
Infine, alla domanda 10, sull'utilità di una flow-chart che possa agevolare il processo di de-insulinizzazione, l'85,2% degli intervistati ha risposto sì e il 14,8% ha risposto negativamente.

## Discussione

I risultati della survey, rappresentativi della realtà diabetologica italiana, confermano la elevata percentuale di pazienti con DMT2 in trattamento insulinico (basal-bolus, basal-plus, basale + ipoglicemizzanti orali (OHA). Negli Annali AMD 2020<sup>(8)</sup> la percentuale di persone affette da DMT2 in trattamento con associazione insulina + OHA variava a seconda del rischio cardiovascolare dal 12.8 al 19.1% mentre in quelli in solo trattamento insulinico la percentuale variava dal 10,9 al 14,5%. Questi dati sono confermati anche da stime effettuate con analisi di microsimulazione secondo i quali nel mondo i soggetti con DMT2 in trattamento insulinico basal-bolus sarebbero circa 20 milioni<sup>(9)</sup> e dai dati di consumo e vendita dell'insulina.

Le cause sono da ricercarsi in molteplici fattori.

- a) Disponibilità di insuline rapide e lente dal profilo assai più fisiologico rispetto alle insuline umane e non, in assenza fino a non molti anni fa di valide alternative terapeutiche



- 0-10
- 10-20
- 20-30
- >30

**Figura 2** | Qual è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto a iniziare una terapia insulinica?

- b) Targets terapeutici più stringenti da raggiungere rapidamente sulla scorta degli studi *treat-to-target*.<sup>(3)</sup>
- c) Mancanza di tempo/risorse per modificare lo stile di vita dei pazienti, con conseguente maggiore prescrizione di farmaci.
- d) L'età elevata dei pazienti in cura (70.0±10,2 anni nella coorte degli Annali 2020 a rischio cardiovascolare molto elevato)<sup>(8)</sup> può aver determinato l'instaurarsi di una terapia insulinica intensiva sia per un fallimento secondario della metformina e/o delle sulfoniluree, sia in conseguenza di fragilità e politerapia.
- e) Mancanza di un percorso di *go-back* per tutti quei pazienti insulinizzati in corso di ricovero ospedaliero per un evento acuto cardiovascolare, infettivo/settico o per altre cause acute come, ad esempio, eventi chirurgici o traumatici.

Anche dai dati di questa survey, sia alla domanda 6 che alla 7, si conferma altresì la diffusa persistenza della terapia insulinica, spesso inappropriata ora che vi è la disponibilità di farmaci innovativi efficaci e sicuri con dimostrata azione di prevenzione cardio-renale come gli SGLT-2 inibitori e gli AR del GLP-1.

Anche lo studio CAPTURE, nel sottogruppo italiano, ha confermato la elevata percentuale di pazienti DMT2 in trattamento insulinico specie in coloro che avevano avuto un evento cardiovascolare (41,3% contro il 23,1% dei soggetti con solo fattori di rischio nello studio italiano) e proprio in tali pazienti l'utilizzo di AR del GLP-1 scendeva dal 18,7% al 14,5% passando dai soggetti con soli fattori di rischio a quelli con pregresso evento cardiovascolare<sup>(10)</sup>.

Fra le cause che hanno indotto, in questa survey, i diabetologi a intraprendere la terapia insulinica (47,7%) spicca, come già indicato, quella del fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali (Figura 2). Il fallimento secondario è una condizione mal definita e diagnosticabile clinicamente in prevalenza sulla base della esperienza personale del singolo diabetologo.

Il ricorso alla valutazione della riserva pancreatica mediante il dosaggio del C-peptide, utile per decidere se un determinato paziente necessiti o meno della terapia insulinica, è stato recentemente riproposto utilizzando il *fasting C-peptide/glucose ratio* (CGR) che a valori <2 esprime una condizione d'insulino-deficienza<sup>(11)</sup>. Inoltre, è noto come gli obiettivi glicemici debbano essere personalizzati in relazione all'età, alla durata del diabete, al decadimento cognitivo, al tipo e al numero di farmaci anti-diabetici utilizzati, al supporto familiare, al rapporto

rischio/beneficio e al carico del trattamento percepito dal paziente.

L'aumento di peso e l'azione sodio-ritentiva dell'insulina possono peggiorare l'evoluzione della malattia renale stessa<sup>(12)</sup> ed è, quindi, evidente come un percorso diagnostico terapeutico di de-insulinizzazione debba tenere conto dei nuovi farmaci con dimostrati effetti nefroprotettivi<sup>(4,13)</sup>.

Appare pertanto evidente che la materia del trattamento insulinico nel DMT2 debba subire un processo di rivalutazione attraverso una de-insulinizzazione prudente e progressiva che preveda una serie di momenti in cui immaginare il *go-back*<sup>(15)</sup> e che tenga conto della storia naturale di ogni singolo paziente e della possibile sostituzione dell'insulina con AR del GLP-1 e/o SGLT-2 inibitore. In questa ottica è stata posta la domanda 4 sulla nota 100 che trova il suo razionale in previsione di una eventuale de-insulinizzazione e una conseguente necessario coinvolgimento e prescrizione di nuovi farmaci anche da parte dei medici di medicina generale o di altri specialisti.

Alla luce dei risultati di questa survey appare di grande utilità la preparazione di un apposito documento che descriva il percorso di de-insulinizzazione sollecitato dall'85,2% dei diabetologi italiani. I numerosi lavori comparsi negli ultimi anni nella letteratura internazionale<sup>(5-7,16)</sup> confermano che tali procedure possono essere realizzate con successo e con benefici sui target metabolici, antropometrici e sullo sviluppo delle complicanze cardiovascolari e renali.

## Conclusioni

La nostra indagine evidenzia la rilevanza clinica della over prescrizione della terapia insulinica. Componenti imprescindibili del processo di de-prescrizione sono l'accurata disamina di tutti i farmaci, del loro significato terapeutico e dei possibili effetti indesiderati, una chiara e puntuale informazione/educazione e la condivisione della decisione con il paziente, sulla base delle sue aspirazioni e della sua qualità di vita. Peraltro, mentre la prescrizione sulla base delle prove scientifiche fa parte della formazione dei medici, non altrettanta attenzione viene posta nel de-prescrivere quando i benefici risultino scarsi o nulli.

Un documento di AMD sulla de-insulinizzazione, sollecitato anche dai partecipanti alla survey, che tenga conto anche dei dati clinico anamnestici dei nostri pazienti utilizzando il patrimonio dei nostri *data-base* (Annali AMD ed altre fonti), potrà essere di grande aiuto.

## Bigliografia

- Ruiz-Torres A, Lozano R, Melón J, Carraro R. On how insulin may influence ageing and become atherogenic throughout the insulin-like growth factor-1 receptor pathway: in vitro studies with human vascular smooth muscle cells. *Gerontology* 51:225-30. doi:10.1159/000085118, 2005.
- Mannucci E, Targher G, Nreu B, et al. Effects of insulin on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32:1353-60. doi:10.1016/j.numecd.2022.03.007, 2022.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080-86. doi:10.2337/diacare.26.11.3080, 2003.
- Kolb H, Kempf K, Röbling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med* 18:224. Published 2020 Aug 21. doi:10.1186/s12916-020-01688-6, 2020.
- Rosenstock J, Nino A, Soffer J, et al. Impact of a Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist, Albiglutide, on Glycemic Control and on Reducing Prandial Insulin Use in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Multiple Insulin Therapy: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 43:2509-18. doi:10.2337/dc19-2316, 2020.
- Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care* 44:1353-60. doi:10.2337/dc20-2623, 2021.
- Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 20:92. Published 2021 Apr 28. doi:10.1186/s12933-021-01281-y, 2021.
- Le monografie degli Annali AMD 2020 Profilo assistenziali nei pazienti DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. Numero speciale JAMD, 2021 Edizioni Idelson-Gnocchi 1908 srl. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia\\_25\\_1\\_2021-prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf)
- Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):e1]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:25-33. doi:10.1016/S2213-8587(18)30303-6, 2019.
- Russo GT, Corigliano G, Arturi F, Cavallo MG, Bette C, Mannucci E. CAPTURE: A cross-sectional study on the prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32:1195-1201. doi:10.1016/j.numecd.2022.01.026, 2022.
- Fritsche A, Heni M, Peter A, et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 130:200-204. doi:10.1055/a-1242-9809, 2022.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17:319-34. doi:10.1038/s41581-021-00393-8, 2021.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233, 2023.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816, 2020.
- Bolli GB, Porcellati F, Meier JJ. Switching From Insulin Bolus Treatment to GLP-1 RAs Added to Continued Basal Insulin in People With Type 2 Diabetes on Basal-Bolus Insulin. *Diabetes Care* 43:2333-35. doi:10.2337/dci20-0038, 2020.
- Bonora BM, Rigato M, Frison V, et al. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 173:108686. doi:10.1016/j.diabres.2021.108686, 2021.

ATTIVITÀ DEI GRUPPI

## Screening e diagnosi del diabete gestazionale. Aggiornamento della letteratura

### Screening and diagnosis of gestational diabetes. Literature update

**Maria Angela Sculli<sup>1</sup>, Cristina Bianchi<sup>2</sup>, Silvia Burlina<sup>3</sup>, Gloria Formoso<sup>4</sup>, Elisa Manicardi<sup>5</sup>, Veronica Resi<sup>6</sup>, Laura Sciacca<sup>7</sup> per il Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza**

<sup>1</sup>UOC Diabetologia e Endocrinologia "Grande Ospedale Metropolitano-Bianchi-Melacrinò-Morelli", Reggio Calabria. <sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale di Cisanello, Pisa. <sup>3</sup>UOSD Diabetologia Schiavonia/Conselve/Montagnana - UOSD Diabetologia e Dietetica, Padova. <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Centrostudi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara. <sup>5</sup>UOS Diabetologia, IRCCS-Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia. <sup>6</sup>UO Endocrinologia, Fondazione Ca' Granda IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania.

Corresponding author: [ma.sculli@gmail.com](mailto:ma.sculli@gmail.com)

OPEN  
ACCESSPEER-  
REVIEWED

**Citation** Sculli MA, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Resi V, Sciacca L. Screening e diagnosi del diabete gestazionale. Aggiornamento della letteratura. *JAMD* 26:63-66, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.1.9

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

**Received** May, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** June, 2023

**Copyright** © 2023 M.A. Sculli. 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.

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è una complicanza metabolica, dovuta sia all'insulino-resistenza che caratterizza questa fase della gravidanza, sia alla compromissione della funzione delle cellule beta pancreatiche, che si manifesta nella seconda metà della gravidanza<sup>(1)</sup>. La prevalenza di GDM è in aumento in tutto il mondo a causa di una crescente incidenza di obesità, ma anche altri fattori di rischio, come l'età materna avanzata, l'etnia, la storia di precedente GDM e la storia familiare di DMT2 hanno un ruolo importante nel rischio di sviluppare GDM<sup>(2)</sup>.

È necessaria un'accurata e tempestiva gestione della patologia, con un adeguato screening e una corretta diagnosi per ridurre al minimo le complicanze per la madre e per il feto<sup>(3)</sup>. Gli esperti dibattono da molti anni sulla necessità di uno screening universale per il GDM, ma al momento le modalità di esecuzione non sono univoche. Uno screening efficace permetterebbe una gestione personalizzata della patologia e potrebbe migliorare l'approccio terapeutico al fine di ridurre gli esiti avversi materni e fetali/neonatali<sup>(4)</sup>. Inoltre, le donne con GDM presentano un rischio più elevato di sviluppare, dopo il parto, DMT2<sup>(5,6)</sup> e malattie cardiovascolari, rispetto a donne con normale tolleranza al glucosio in gravidanza. Per tale motivo individuare queste donne permetterebbe di attuare un'efficace prevenzione grazie ad interventi strutturati, mirati al miglioramento dello stile di vita<sup>(7,8)</sup>.

Le linee guida internazionali e la medicina basata sull'evidenza riconoscono l'importanza di un'accurata diagnosi del GDM; tuttavia, ancora si dibatte sulla modalità di screening e sui valori di glicemia considerati diagnostici.



Due recenti studi pubblicati su *New England Journal of Medicine*<sup>(9,10)</sup>, hanno confrontato diversi metodi di screening e di diagnosi del diabete gestazionale.

In questo articolo commentiamo i risultati dei due studi e le eventuali implicazioni sulla gestione delle donne in gravidanza.

Lo studio di Hillier e collaboratori<sup>(9)</sup> ha affrontato la problematica dello screening del GDM. Si tratta di uno studio clinico randomizzato pragmatico effettuato negli Stati Uniti in cui sono stati analizzati gli esiti materni e fetali delle donne in gravidanza sottoposte a due diverse modalità di screening: quello in una fase (secondo le linee guida dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG) e quello in due fasi (secondo i criteri di Carpenter & Coustan, raccomandato dall'American College of Obstetricians and Gynecologists). Su un totale di 23.792 donne in gravidanza la diagnosi di GDM è risultata doppia con l'approccio in una fase (16,5%) rispetto a quella con l'approccio in due fasi (8,5%). Nonostante l'aumento della percentuale di diagnosi di GDM, non ci sono state differenze negli esiti perinatali o nelle complicanze materne. In particolare, l'incidenza di neonati grandi per epoca gestazionale (LGA) [rischio relativo (RR) 0,95; 97,5% CI 0,87-1,05], ipertensione gestazionale o preeclampsia (RR 1,00; 97,5% CI 0,93-1,08), taglio cesareo primario (RR 0,98; 97,5% CI 0,93-1,02) ed esito composito perinatale (RR 1,04; 97,5% CI 0,88-1,23) sono risultati simili.

Lo studio di Crowther e collaboratori, invece, ha affrontato la problematica dei valori glicemici soglia per la diagnosi di GDM<sup>(10)</sup>. Gli autori hanno valutato l'impatto di soglie glicemiche inferiori o superiori per la diagnosi di GDM. Si tratta di uno studio randomizzato a cluster in donne sottoposte a screening per GDM tra la 24<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gestazione con una curva da carico orale di glucosio (OGTT) standard con 75 g di glucosio. Le soglie glicemiche inferiori corrispondono a quelle attualmente utilizzate nelle linee guida IADPSG e cioè glicemia plasmatica a digiuno 92 mg/dl (5,1 mmol/l), ad 1 ora dal carico 180 mg/dl (10 mmol/l), a 2 ore 153 mg/dl (8,5 mmol/l). Le soglie glicemiche più elevate erano per la glicemia plasmatica a digiuno 99 mg/dl (5,5 mmol/l) e due ore dopo il carico 162 mg/dl (9,0 mmol/l). L'esito primario era la valutazione dei neonati LGA (definiti come un peso alla nascita superiore al 90° percentile dagli standard Fenton-World Health Organization). Gli esiti secondari consistevano nella valutazione dei parametri correlati alla sa-

lute materna e fetale. Sono state randomizzate 4061 donne. Nel gruppo con valori glicemici inferiori, il GDM è stato diagnosticato nel 15,3% contro il 6,1% nel gruppo con valori glicemici superiori. L'induzione del travaglio, il numero di visite effettuate, l'uso di farmaci e l'ipoglicemia neonatale erano più comuni nel gruppo con valori glicemici inferiori per la diagnosi. Non sono state osservate differenze significative per gli altri esiti secondari.

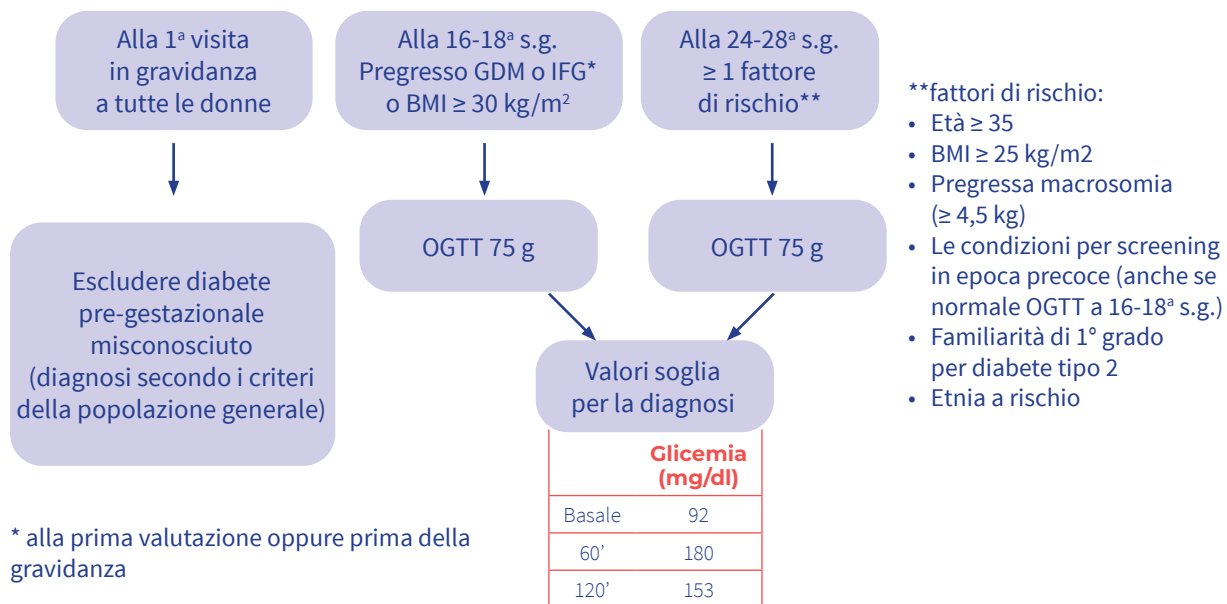
## Commento e conclusioni

L'articolo di Hillier e collaboratori, non solo ci interroga sull'utilità dell'approccio in una fase dello screening per il GDM ma, suggerisce sottilmente la necessità di estendere lo screening rendendolo universale. Questo perché nell'analisi degli esiti delle donne non sottoposte a screening si sono riscontrati outcome materni e neonatali peggiori. Infatti, se non si può escludere che ciò dipenda da una differente aderenza alle diverse modalità di screening, esiti peggiori potrebbero anche essere collegati alla mancata diagnosi di GDM. Le linee guida italiane raccomandano lo screening selettivo del GDM tramite OGTT 75 g solo per le donne con fattori di rischio, è altresì raccomandato un test di screening precoce (16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana di gestazione) per le donne ad alto rischio (precedente GDM, alterata glicemia a digiuno-IFG prima della gravidanza o nel primo trimestre, obesità pre-gravidanza).

Tuttavia, nell'esperienza italiana, la percentuale di donne che effettua lo screening come da indicazioni delle linee guida è di circa l'80%, mentre il 40% delle donne a basso rischio continua a essere sottoposto a screening. Inoltre, il tasso di GDM, calcolato per algoritmo, è stato relativamente elevato (7%) tra le donne non eleggibili<sup>(11)</sup>. In un altro studio italiano, il 20-25% delle donne senza fattori di rischio per GDM sviluppa iperglicemia durante la gravidanza<sup>(12)</sup>, evidenziando come lo screening selettivo basato sui fattori di rischio possa essere fallace nell'identificare tutte le donne con GDM. Lo screening precoce alla 16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana di gestazione nelle donne ad alto rischio permette una diagnosi e un trattamento precoce, ma i benefici di tale trattamento non sono ancora chiari. A tal proposito sempre uno studio italiano ha dimostrato che lo screening e il trattamento precoce del GDM rispetto a quello standard nelle donne ad alto rischio sono associati ad esiti materno-fetali simili a breve termine, sebbene le

donne con diagnosi precoce siano state trattate in misura maggiore con terapia insulinica<sup>(13)</sup>. Lo studio multicentrico randomizzato controllato Treatment Of Booking Gestational Diabetes Mellitus (TOBOGM) ha recentemente documentato che nelle donne con almeno un fattore di rischio per l'iperglicemia in gravidanza e con diagnosi di GDM prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, il trattamento immediato del GDM porta a una modesta riduzione dell'incidenza di un composito di eventi avversi neonatali rispetto al trattamento differito (o al non trattamento in caso di OGTT a 24-28 settimane risultato negativo), ma nessun altro beneficio materno-fetale<sup>(14)</sup>. In questo dibattito interminabile su quali siano i migliori criteri diagnostici per il GDM, crediamo che i tempi siano maturi per promuovere un confronto tra ginecologi e diabetologi per elaborare raccomandazioni condivise. Gli obiettivi sono quelli di evitare non solo gli eventi avversi perinatali a breve termine, ma anche quelli a lungo termine nelle future generazioni, determinati dall'imprinting epigenetico cardio-metabolico che si associa ad una ipergli-

cemia anche lieve durante la gravidanza<sup>(15)</sup>. Inoltre, dovrebbero essere valutati anche i potenziali benefici a lungo termine dell'identificazione delle donne GDM, e quindi ad alto rischio di sviluppare in futuro DMT2, al fine di promuovere strategie di prevenzione<sup>(16)</sup>. A tal proposito recentemente è stato evidenziato come anche una lieve iperglicemia durante la gravidanza raddoppi il rischio di diabete negli anni successivi al parto, suggerendo come la gravidanza rappresenti un'opportunità per identificare soggetti ad alto rischio di diabete a cui poter rivolgere interventi di prevenzione<sup>(17)</sup>. Riteniamo pertanto che durante la gravidanza si debba promuovere lo screening universale con soglie glicemiche inferiori rispetto a quelle attualmente in uso, al fine di mitigare le ripercussioni negative sulla salute delle donne e delle generazioni future. L'obiettivo da perseguire dovrebbe essere quello di conciliare una visione più pragmatica e a breve termine, attenta agli esiti perinatali, con una più lungimirante rivolta agli effetti a lungo termine nelle donne e nella prole (Figura 1).



**Figura 1** | Screening e diagnosi di GDM secondo le attuali linee guida italiane. Adattata da<sup>(18)</sup>.

## Bibliografia

1. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A, Moran J, et al. Cost of Gestational Diabetes Mellitus in the United States in 2007. *Popul Health Manag* 12:165–74. <https://doi.org/10.1089/pop.2009.12303>, 2009.
2. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 31:2288–93. <https://doi.org/10.2337/dc08-1038>, 2008.
3. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 32:687–94. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387893>, 2019.

4. Casey B. Pregnancy Outcomes in Women With Gestational Diabetes Compared With the General Obstetric Population. *Obstetrics & Gynecology* 90:869–73. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00542-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00542-5), 1997.
5. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 373:1773–79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)731-5), 2009.
6. Napoli A, Sciacca L, Pintauro B, Tumminia A, Dalfrà MG, Festa C, Formoso G, Fresca R, Graziano G, Lencioni C, Nicolucci A, Rossi MC, Succurro E, Sculli MA, Scavini M, Vitacolonna E, Bonomo M, Torlone E; STRONG Study Collaborators and the AMD-SID Diabetes and Pregnancy Study Group. Screening of postpartum diabetes in women with gestational diabetes: high-risk subgroups and areas for improvements—the STRONG observational study. *Acta Diabetol* 58:1187–97. doi: 10.1007/s00592-021-01707-9, 2021.
7. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profítos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 55:315–22. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1099-2>, 2018.
8. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 352:2477–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>, 2005.
9. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *New England Journal of Medicine* 384:895–904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>, 2021.
10. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 387:587–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204091>, 2022.
11. Di Cianni G, Gualdani E, Berni C, Meucci A, Roti L, Lencioni C, et al. Screening for gestational diabetes in Tuscany, Italy. A population study. *Diabetes Res Clin Pract* 132:149–56. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.003>, 2017.
12. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: Time for a critical appraisal? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 27:717–22. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.010>, 2017.
13. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women – An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29:598–603. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.02.007>, 2019.
14. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2214956, 2023.
15. Bendor CD, Bardugo A, Rotem RS, Derazne E, Gerstein HC, Tzur D, et al. Glucose Intolerance in Pregnancy and Offspring Obesity in Late Adolescence. *Diabetes Care* 45:1540–48. <https://doi.org/10.2337/dc21-2634>, 2022.
16. Scavini M, Formoso G, Festa C, Sculli MA, Succurro E, Sciacca L, et al. Follow-up of women with a history of gestational diabetes in Italy: Are we missing an opportunity for primary prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev* 37. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3411>, 2021.
17. Selen DJ, Thaweethai T, Schulte CCM, Hsu S, He W, James K, et al. Gestational Glucose Intolerance and Risk of Future Diabetes. *Diabetes Care* 46:83–91. <https://doi.org/10.2337/dc22-1390>, 2023.
18. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 (pag. 243). <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid> Last accessed May 10, 2023.

## Norme per gli autori

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

**Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

**Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### NORME GENERALI

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (com-

preso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### ESEMPI DI CORRETTA CITAZIONE BIBLIOGRAFICA

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HJ, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### ACCETTAZIONE DEI LAVORI

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### BOZZE DI STAMPA

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### COPIE AUTORE

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### ABBONAMENTI

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.



## Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

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