



WWW.JAMD.IT

THE JOURNAL OF AMD

JAMD

VOLUME 27

N°1

2024

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 27 | NUMERO 1 | 2024



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

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

Riccardo Candido

Vice-Presidente

Salvatore De Cosmo

Consiglieri

Fabio Baccetti
Salvatore Corrao
Stefano De Riu
Vera Frison
Marco Gallo
Elisa Manicardi
Lelio Morviducci
Basilio Pintaudi
Elisabetta Torlone

Segretario

Marcello Monesi

Tesoriere

Alessio Lai

Presidenti regionali

Abruzzo A. Minnucci

Calabria S. Pacenza

Campania V. Guardasole

Emilia Romagna F. Pellicano

Friuli-Venezia Giulia A. Da Porto

Lazio V. Fiore

Liguria L. Briatore

Lombardia A. Ciucci

Marche V. Ronconi

Molise M.R. Cristofaro

Piemonte-Valle d'Aosta E. Pergolizzi

Puglia-Basilicata S. Annese

Sardegna P. Pisanu

Sicilia G. Papa

Toscana C. Lencioni

Umbria A. Marinelli Andreoli

Veneto-Trentino Alto Adige A. Marangoni

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di maggio 2024**

Indice

- 4** **EDITORIALE**
Non possiamo fare a meno del SSN - We cannot do without the SSN
L. Monge
- 6** **ARTICOLI ORIGINALI**
La malattia renale con rapido declino dell'eGFR nel diabete di tipo 2: una analisi degli Annali AMD – Kidney disease with rapid eGFR decline in type 2 diabetes: an analysis of the AMD Annals
V. Manicardi, A. Giandalia, G. Lucisano, M.C. Rossi, P. Piscitelli, R. Pontremoli, F. Viazzi, A. Rocca, G. Di Cianni, R. Candido, A. Nicolucci, S. De Cosmo, G.T. Russo
- 15** **Variabilità glicemica, variabilità dell'emoglobina glicata, e Time in range (TIR): possibile ruolo nello sviluppo di complicanze del diabete - Glycemic variability, HbA1c variability, and Time in range: emerging role in the development of diabetes complications**
R. La Grotta, V. Pellegrini, F. Prattichizzo, A. Ceriello
- 22** **SURVEY**
Sondaggio sull'interesse dei diabetologi verso la prescrizione di Esercizio Fisico nella pratica clinica - Survey on diabetologists' interest in prescribing Physical Exercise in clinical practice
R. Pippi, A. Di Blasio, J. Haxhi, P. Mazzuca, per il Gruppo di Studio SID-AMD "Attività Fisica e Diabete" con il supporto di P. Auletta, M. Di Mauro, C. D'Urso, S. Marini, C. Negri
- 30** **"Nota 100 AIFA": indagine conoscitiva per medici di Medicina Generale e specialisti - "Nota 100 AIFA": fact-finding survey for General Practitioners and specialists**
D. Greco, G. Gregori, V. Frison, E. Forte
- 39** **SIMPOSIO**
Scopenso cardiaco e diabete: introduzione – Heart failure and diabetes: an introduction
A. Ceriello
- 40** **Lo scopenso cardiaco nel diabete tipo 2: aspetti epidemiologici, classificazione e fattori di rischio - Heart failure in type 2 diabetes: epidemiological aspects, classification and risk factors**
C.B. Giorda, B. Tartaglino

- 47** **Diagnosi clinica e strumentale dello scompenso cardiaco**
 – **Clinical and instrumental diagnosis of heart failure**
 R.F.E. Pedretti, L. Alberti, M. Crippa, A. Danza, G. Dacquino, F. Galati, L. Genovese, F. Ferarri Bravo, A. Cecilia, M. Cellamare, M. Della Torre, S. Sarzi Braga
- 54** **Utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco** -
Use of natriuretic peptides in screening, diagnosis, and monitoring of heart failure
 M. Vergani, R. Cannistraci, G. Perseghin, S. Ciardullo
- 68** **Un aggiornamento sul trattamento dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete: novità dalle linee guida ESC** - An update on the treatment of heart failure in people with diabetes: news from the ESC guidelines
 F. Tuccinardi
- 75** **PUNTO DI VISTA**
Presupposti bioetici di mancata aderenza - Bioethical assumptions of non-aderence
 P. Amodio, S. De Riu

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

Non possiamo fare a meno del SSN

We cannot do without the SSN

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

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

Con queste riflessioni vorrei dare continuità all'editoriale del precedente numero sul tema della crisi del Sistema Sanitario Nazionale. Lo faccio per ribadire la nostra posizione in difesa della salute pubblica accogliendo l'appello di un gruppo di medici e scienziati, di indiscutibile autorevolezza per ruoli e competenze, che ribadisce l'insostituibilità del SSN e ne chiede un reale rilancio. L'argomento ci sta a cuore e sono certo che molti di voi avranno letto il documento, ampiamente diffuso e commentato da media e social, pubblicato lo scorso 2 aprile sul sito *Scienza in rete*.

«Dal sistema pubblico viene ancora garantita a tutti una quota di attività (urgenza, ricoveri per acuzie), mentre per un'altra parte dell'assistenza (visite specialistiche, accertamenti diagnostici, piccola chirurgia) la popolazione è costretta a rinviare gli interventi o indotta a ricorrere al privato e alle assicurazioni».

Questa frase è una fotografia della situazione attuale, quella a cui ci troviamo di fronte anche noi nel momento in cui diventiamo pazienti. Una chiara dimostrazione delle difficoltà di finanziamento del sistema è il blocco dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), quelli "vecchi" non sono rispettati in molte regioni e quelli "nuovi" deliberati nel 2017, sono stati bloccati nella loro attivazione pochi giorni fa per la necessità di aggiornare le tariffe, e quindi, come conseguenza, reperire nuovi fondi. Il SSN è sottofinanziato perché non si tiene conto del rapido e auspicato sviluppo tecnologico, degli inesorabili cambiamenti epidemiologici e dell'invecchiamento della popolazione: al SSN «nel 2025 sarà destinato circa il 6,2% del PIL, meno di quanto (6,5%) accadeva 20 anni fa».

Oggi il SSN è finanziato mediante la fiscalità generale, secondo il principio solidaristico, ma come dice in modo sempre chiaro ed efficace in suo post Nino Cartabellotta: «Il Servizio Sanitario Nazionale è gratis solo per gli indigenti. Poi ci sono gli evasori fiscali che lo usano a scrocco, grazie a chi paga le tasse». Forse non tutti i nostri concittadini hanno completa consapevolezza, o l'hanno persa, del valore inestimabile di una qualificata assistenza pubblica che è stata una componente determinante per l'aumento dell'aspettativa di vita di quasi 10 anni in poco più dei 40 anni dall'approvazione della legge n.833/78. Forse manca ancora un completo riconoscimento, senza ambiguità, del ruolo centrale e imprescindibile della scienza, così come nell'ambito dell'assistenza pubblica di scelte basate su prove scientifiche. A questo proposito vorrei ricordare che AMD, insieme a SID, ha scelto il percorso virtuoso pro-



Citation Monge L. Non possiamo fare a meno del SSN. JAMD 27:4-5, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published May, 2024

Copyright © 2024 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.

posto dall'Istituto Superiore di Sanità producendo due "vere" linee guida validate sulla terapia del diabete tipo 1 e 2, e una, con altre società scientifiche, sulla gestione dell'iperglicemia in ospedale. Sempre su mandato delle nostre società diabetologiche, un board, guidato da Cristiana Vermigli, sta lavorando a una importante linea guida sul difficile tema del piede diabetico.

Vorrei concludere le mie brevi considerazioni su questo tema così rilevante per la nostra professione con una frase del documento che mi ha colpito e che afferma che «un SSN che funziona non solo tutela la salute ma contribuisce anche alla coesione sociale», valore aggiunto del benessere della nostra società.

Riceviamo e pubblichiamo uno stimolante Punto di vista, che Stefano De Riu ha scritto con Paolo Amadio, professore di Filosofia morale presso l'Università Federico II di Napoli. Il testo affronta dal punto di vista bioetico il problema della mancata aderenza alle raccomandazioni terapeutiche del paziente affetto da malattia cronica. Mi pare di poter estrarre in estrema sintesi da questo articolo l'idea che sul principio di beneficenza deve prevalere quello di autonomia del paziente, della sua scelta di "salute", dove «il diabetologo può intervenire da buon alleato, con scienza, sapienza e attenzione». Aggiungo una breve considerazione sul testo che nasce spontanea dal tema di questo editoriale, ovvero che tra le cause di mancata aderenza terapeutica mi sembrano molto rilevanti, oltre agli «errori della comunicazione, la non accettazione della malattia, la mancanza di fiducia verso il curante», anche l'organizzazione del SSN che sappiamo presentare ampie differenze di qualità sul nostro territorio nazionale e il livello economico che spesso condiziona pesantemente le scelte nella direzione di una "errata alimentazione". I due articoli originali sono dedicati alle complicanze del diabete. Il primo lavoro a primo nome Valeria Manicardi, prodotto della ricerca Annali AMD, è dedicato a un sottogruppo di pazienti con nefropatia

diabetica, i cosiddetti "fast decliner", la cui evoluzione rapida verso l'insufficienza renale terminale e l'aumentato rischio di mortalità li configurano come pazienti da identificare precocemente e seguire in modo più cogente. Il secondo articolo, a primo nome Rosalba La Grotta, fa il punto su un aspetto fisiopatologico come la variabilità glicemica che sta riscoprendo un ruolo rilevante grazie alle nuove metriche dell'autocontrollo glicemico. Il controllo della variabilità glicemica può essere importante nella prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari non solo nei pazienti in controllo glicemico non ottimale, ma anche nei soggetti in buon compenso glicemico dove potrebbe ridurre il "rischio residuo" di complicanze del diabete.

Il "cuore" di questo numero sta in un Simposio dedicato allo scompenso cardiaco nel paziente con diabete, coordinato da Antonio Ceriello, affidato ai diabetologi, Carlo Giorda, Andrea Ciardullo e Franco Tuccinardi, e al cardiologo Roberto Pedretti. In questo focus che vuole fare il punto sul problema, vengono affrontati alcuni aspetti fondamentali del tema dall'epidemiologia, alla diagnosi ecografica, al ruolo dei farmaci diabetologici nel suo trattamento e al corretto utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening e nel monitoraggio della patologia.

Come suggerito dalla nostra copertina l'attività fisica è un aspetto chiave della terapia del diabete che dobbiamo imparare a prescrivere meglio, come facciamo ad esempio con i farmaci. Centrale a questo proposito è la survey, a primo nome Roberto Pippi, proposta dal gruppo interassociativo SID-AMD "Diabete e Attività fisica".

Una seconda survey, a primo nome Domenico Greco, nasce da un'iniziativa della Consulta dei Presidenti e si ripropone a distanza di due anni dal suo avvio di valutare il percepito sulla Nota 100 da parte dei medici di famiglia e degli specialisti diabetologi, fornendo alcuni spunti sulle criticità riscontrate e, soprattutto, sulle opportunità e sui punti di forza rilevati.

Non mi resta che augurarvi una buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

La malattia renale con rapido declino dell'eGFR nel diabete di tipo 2: una analisi degli Annali AMD

Kidney disease with rapid eGFR decline in type 2 diabetes: an analysis of the AMD Annals

Valeria Manicardi¹, Annalisa Giandalia², Giuseppe Lucisano³, Maria Chiara Rossi³, Pamela Piscitelli⁴, Roberto Pontremoli⁵, Francesca Viazzi⁶, Alberto Rocca⁷, Graziano Di Cianni⁸, Riccardo Candido⁹, Antonio Nicolucci³, Salvatore De Cosmo⁴, Giuseppina T. Russo²

¹ Fondazione AMD, Reggio Emilia. ² Dipartimento di Medicina Clinica e sperimentale, Università di Messina, Messina. ³ CORESEARCH, Pescara. ⁴ Medicina Interna, Istituto Scientifico, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG). ⁵ Medicina Interna, Università degli studi e IRCCS Azienda Ospedaliera Istituto San Martino, Genova. ⁶ Unità di Nefrologia, Università degli studi e IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, Istituto San Martino, Genova. ⁷ Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD, Monza. ⁸ Unità di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Livorno. ⁹ SS Diabetologia, Dipartimento Specialistico Territoriale, Università di Trieste, ASUGI, Trieste.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Manicardi V, Giandalia A, Lucisano G, Rossi MC, Piscitelli P, Pontremoli R, Viazzi F, Rocca A, Di Cianni G, Candido R, Nicolucci A, De Cosmo S, Russo GT. La malattia renale con rapido declino dell'eGFR nel diabete di tipo 2: una analisi degli Annali AMD. JAMD 27:6-14, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted March, 2024

Published April, 2024

Copyright © 2024 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 project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

BACKGROUND Rapid estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline is an independent predictor of End Stage Kidney Disease (ESKD) and death in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2D), but epidemiological data on this phenotype are still lacking. This article assessed the prevalence and clinical characteristics of T2D subjects with rapid eGFR decline.

AIM In a sample of subjects with newly diagnosed T2D from the large dataset of the AMD Annals initiative, we investigated the prevalence and clinical factors associated with a rapid eGFR decline.

METHODS Retrospective longitudinal analysis from Associazione Medici Diabetologi (AMD) Annals database. Rapid eGFR decline was defined as an eGFR decline greater than 5 mL/min/1.73 m² per year during 3 years from diagnosis of T2D.

RESULTS Among 105,163 (57.7% M) subjects with newly diagnosed T2D, 12.9% subjects showed a rapid eGFR loss. A projection of eGFR loss curves overtime showed that these subjects would reach ESKD after 8-9 years from the T2D diagnosis.

T2D subjects showing a rapid eGFR loss were older, with a higher prevalence of female gender, worse atherogenic dyslipidemia (lower HDL and higher triglyceride levels), higher systolic blood pressure, micro/macroalbuminuria and a higher prevalence of cardiovascular disease and retinopathy.

CONCLUSION In a large sample of newly diagnosed T2D subjects, we identified 12.9% of subjects with a rapid eGFR decline.

It is necessary to early identify and treat these subjects who may need dialytic treatment within 10 years from the diagnosis of T2D.

KEY WORDS newly diagnosis of type 2 diabetes; diabetes Kidney disease; eGFR rapid decliners; AMD annals initiative.

Riassunto

Il rapido declino del filtrato glomerulare (eGFR) è un predittore indipendente di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) e di morte nei soggetti con diabete mellito tipo 2 (DT2), ma dati epidemiologici su questo particolare fenotipo sono carenti. In questo articolo abbiamo valutato la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei soggetti con rapido declino di eGFR.

SCOPO DELLO STUDIO In un campione di soggetti con DT2 di nuova diagnosi nell'ambito dell'ampio dataset dell'iniziativa Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), abbiamo studiato la prevalenza e i fattori associati al rapido declino dell'eGFR, **METODI** Analisi retrospettiva longitudinale del database Annali AMD. Il rapido declino dell'eGFR è stato definito come una riduzione maggiore di 5 ml/min/1,73 m² all'anno in 3 anni.

RISULTATI Tra i 105.163 (57,7% M) soggetti con DT2 di nuova diagnosi, il 12,9% mostrava una rapida perdita di eGFR. Una proiezione delle traiettorie dell'eGFR nel tempo mostra come i soggetti con rapido declino possano andare incontro a ESKD entro 8-10 anni dalla diagnosi di diabete. I soggetti con rapido declino dell'eGFR erano in media più anziani, con una maggiore prevalenza di donne, peggiore dislipidemia aterogena (più bassi livelli di HDL e più alti di Trigliceridi), più elevati valori di pressione sistolica, micro/macroalbuminuria e una maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare e retinopatia.

CONCLUSIONI In un ampio campione di soggetti con DT2 di nuova diagnosi abbiamo identificato il 12,9% di soggetti con un rapido declino dell'eGFR. È necessario identificare e trattare precocemente questi soggetti, che potrebbero andare incontro a dialisi entro dieci anni dalla diagnosi.

PAROLE CHIAVE diabete tipo 2 di nuova diagnosi; malattia renale cronica diabetica; rapido declino dell'eGFR; Annali AMD.

Introduzione

La malattia renale associata al diabete (diabetic kidney disease, DKD) è la causa più frequente di insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) nel mondo industrializzato, rappresenta oltre

il 40% dei casi di nefropatia che necessita di trattamento dialitico⁽¹⁾ e si associa a una maggiore mortalità cardiovascolare e per tutte le cause⁽²⁾.

Negli ultimi anni, numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di due diversi fenotipi di DKD: il "classico" fenotipo albuminurico e quello non albuminurico, caratterizzato da una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated glomerular filtration rate, eGFR), in assenza di incremento dell'escrezione urinaria di albumina⁽³⁾. Studi recenti suggeriscono che alla base delle due condizioni ci siano meccanismi fisiopatologici e molecolari differenti e gli studi biotipici mostrano quadri differenti di alterazioni strutturali, che coinvolgono meccanismi operanti a livello glomerulo-mesangiale, vascolare e tubulo-interstiziale. Le differenze nella presentazione e nel decorso clinico dei due fenotipi di DKD hanno implicazioni per la diagnosi e la prognosi dei pazienti affetti. Conoscere le caratteristiche cliniche e i fattori di rischio può aiutare a identificare i soggetti a più elevato rischio di evoluzione della malattia renale.

L'analisi dei dati degli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) permette di approfondire sia le conoscenze epidemiologiche, che i fattori predittivi del danno renale, costruendo anche un modello di predizione per la perdita di eGFR. In particolare, l'analisi del database degli Annali AMD, ha consentito di definire la prevalenza dei diversi fenotipi di malattia renale associata al diabete, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DT2) seguiti dai servizi diabetologici italiani^(4,7), dimostrando che la nefropatia normoalbuminurica è di riscontro comune in questi pazienti.

In uno studio trasversale condotto su una coorte di circa 120.000 soggetti con DT2, un quadro di micro o macroalbuminuria era presente nel 36% dei pazienti, mentre la riduzione dell'eGFR è stata osservata nel 23.5% dei casi; di questi, quasi la metà era normoalbuminurica, mentre il 12.2% dei pazienti presentavano contemporaneamente sia albuminuria che riduzione dell'eGFR. I soggetti con malattia renale non albuminurica erano in maggioranza donne, con una più breve durata del diabete, più elevati livelli di colesterolo HDL e di eGFR, più bassi livelli di HbA1c, di pressione sistolica e di trigliceridi, rispetto ai soggetti che presentavano contemporaneamente riduzione dell'eGFR e albuminuria⁽⁵⁾.

Il danno renale può progredire verso l'insufficienza renale terminale, anche indipendentemente dallo sviluppo dell'albuminuria, ma l'albuminuria, tuttavia, rima-

ne un potente predittore indipendente del declino dell'eGFR. In una coorte di oltre 17.000 soggetti con DT2 e eGFR >60 ml/min/1.73 m² al baseline, il rischio di sviluppare l'endpoint composito renale (evoluzione allo stadio 3 della malattia renale o riduzione dell'eGFR di oltre il 30% rispetto al baseline), era maggiore del 67% nei soggetti con eGFR basale >90 ml/min/1.73m² e albuminuria, rispetto ai pazienti con eGFR >90 ml/min/1.73m² e senza albuminuria⁽⁶⁾. Nel complesso, per qualsiasi valore di filtrato glomerulare, la presenza di albuminuria comportava un aumento del rischio di malattia renale, e d'altra parte, anche modeste riduzioni del valore di eGFR determinavano un aumento del rischio di danno renale a lungo termine.

Entrambi i fenotipi di malattia renale sono, infatti, associati a un aumento del rischio di malattia renale terminale, di eventi cardiovascolari e mortalità⁽⁸⁾. La DKD normo-albuminurica sembra caratterizzata da una più lenta progressione verso la ESRD, rispetto alla forma albuminurica, ma è associata ad un elevato rischio di mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari; il rischio di eventi cardiovascolari per altro aumenta linearmente con il declino dell'eGFR. Accanto a questi due fenotipi, è stato identificato un terzo gruppo di soggetti con DKD, che presentano declino renale progressivo, ma con una progressione verso l'ESRD particolarmente rapida, definiti *rapid decliners*.

Nei pazienti con diabete, pertanto, la variazione dell'eGFR e dell'escrezione urinaria di albumina sono necessarie per la diagnosi di DKD (eGFR <60ml/min/1.73m² e/o rapporto albuminuria/creatinuria sulle urine del mattino >30 mg/g); entrambe risultano indispensabili sia nella valutazione iniziale che nel follow-up e devono essere monitorate nel tempo, poiché forniscono informazioni utili sulla traiettoria della DKD⁽²⁾. Secondo la classificazione KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) della malattia renale, l'analisi congiunta dell'albuminuria e dell'eGFR consentono di inquadrare, per ogni paziente, non solo il rischio di progressione del danno renale fino all'ESRD, ma anche quello dei possibili eventi cardiovascolari.

La traiettoria della funzione renale è definita come la variazione nel tempo dell'eGFR ed è un indicatore utile a valutare la progressione della malattia renale cronica: è stato dimostrato che questa modifica è lineare nella popolazione generale. L'età influisce sulla traiettoria dell'eGFR e determina cambiamenti sia morfologico-strutturali che funzionali

a livello renale, soprattutto dopo la terza decade di vita. Si stima che nelle persone sane, a partire dai 40 anni, si verifichi una riduzione annuale dell'eGFR di circa 0,8-1 ml/min/1,73 m²/anno⁽⁴⁾, (pari a 8 ml/min per 1,73 m² per decade), con un incremento che di solito accelera dopo i 50-60 anni. Tale processo è più rapido nei soggetti con diabete, nei quali l'eGFR diminuisce con una velocità che varia da -1,5 a -4,0 ml/min/1,73 m²/anno^(3,4), (riduzione più accentuata di quasi due volte rispetto alle persone senza diabete).

Il fenotipo del declino renale progressivo è stato identificato osservando la traiettoria dell'eGFR nella casistica dei Joslin Kidney Studies⁽⁹⁾ e interessa circa il 28% dei pazienti con DT2⁽¹⁰⁾.

In questi soggetti, la perdita di eGFR è per lo più lineare e progredisce in modo unidirezionale verso l'ESRD; il declino della funzione renale avviene ad una velocità variabile, da lenta fino a molto veloce⁽¹⁰⁾ e una piccola percentuale di pazienti mostra periodi di accelerazione o decelerazione del processo⁽¹¹⁾. Secondo le linee guida KDIGO, i *decliners* sono pazienti con una perdita annuale di eGFR >3 ml/min/1,73 m², mentre vengono definiti *rapid decliners* i soggetti con un tasso annuo di perdita di eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m²/anno⁽⁵⁾.

In ogni caso, nel modello di malattia renale con declino progressivo, sia l'inizio che la progressione del danno sono indipendenti dall'albuminuria e il declino può essere osservato nei soggetti senza albuminuria, in quelli con micro e in quelli con macroalbuminuria^(9,10,12). L'albuminuria, tuttavia, progredisce nei *decliner* più frequentemente che nei *non-decliner*. La diagnosi può avvenire mediante misurazioni seriali di creatinina e/o cistatina C sieriche, che consentono di stimare la pendenza dell'eGFR^(9,10). Gli studi epidemiologici sul fenotipo dei *rapid decliner* nel DT2 sono poco numerosi e hanno portato a risultati non univoci.

Scopo dello studio

Identificare i soggetti con DT2 a maggiore rischio di un rapido declino della funzionalità renale, che potrebbero beneficiare di specifiche strategie di prevenzione e trattamento. Studiare la prevalenza della condizione di *rapid decliner* nell'ampio database degli Annali AMD, valutando le caratteristiche cliniche e i principali determinanti di questo particolare fenotipo di DKD.

Materiali e metodi

I dati provengono dal registro degli Annali AMD, istituito nel 2006 per monitorare la qualità della cura del diabete in Italia. Il database include informazioni, anonime alla fonte, su tutti i pazienti con DT2 in cura in 295 centri di diabetologia in Italia dal 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2022. I dati disponibili includono informazioni demografiche, cliniche e biochimiche, inclusi valori di albuminuria e creatinina sierica. I valori di filtrato glomerulare sono stimati utilizzando la formula della CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Le informazioni sulla presenza di complicanze del diabete si basano sui codici ICD-9CM.

Disegno dello studio

Studio longitudinale e retrospettivo. Sono stati selezionati pazienti con DT2 di nuova diagnosi dal 1° gennaio 2010, con almeno due misurazioni di eGFR registrate durante i primi tre anni dalla diagnosi di DT2 e il primo eGFR con valore ≥ 30 ml/min/1,73 m². L'outcome dello studio è rappresentato dal declino medio annuo dell'eGFR durante i primi tre anni dalla diagnosi di DT2. I soggetti con declino rapido sono stati definiti come soggetti con un declino dell'eGFR > 5 ml/min/1,73 m² all'anno. I soggetti con declino lento sono stati definiti come soggetti con un calo dell'eGFR compreso tra 2 e 5 ml/min/1,73 m² all'anno. I pazienti con un declino dell'eGFR < 2 ml/min/1,73 m² all'anno sono stati considerati stabili.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti sono state riassunte come media e deviazione standard (DS) per le variabili continue e come conteggio e percentuale per le variabili categoriche. Le caratteristiche dei soggetti in declino rapido sono state confrontate con quelle degli altri soggetti (declino lento/stabili) mediante il test t di Student e il test χ^2 , rispettivamente per variabili continue e categoriche. Tutte le variabili continue erano distribuite normalmente.

Le traiettorie dell'eGFR sono state valutate applicando un modello misto lineare per misure ripetute (LMMRM) con una struttura di varianza-covarianza autoregressiva.

Valori di p a due code $< 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi per tutte le analisi. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software statistico SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Risultati

Dal database degli Annali AMD, che includeva quasi due milioni di pazienti, sono stati inclusi nello studio 105.163 soggetti con DT2 di nuova diagnosi fra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2022, con almeno due misurazioni di eGFR registrate durante i primi tre anni dalla diagnosi di DT2 e il primo eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

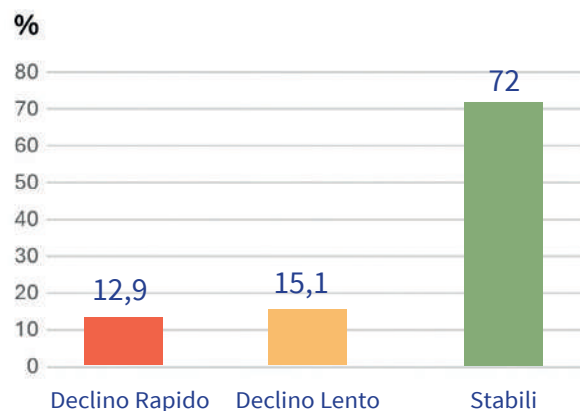
Complessivamente, 13.587 pazienti (12,9%) hanno avuto un declino rapido dell'eGFR, 15.856 (15,1%) hanno avuto un declino lento e 75.720 (72,0%) sono rimasti stabili (Figura 1).

I soggetti con rapido declino, nel corso di tre anni dalla diagnosi di DT2 hanno perso in media circa 27 ml/min/1,73m² di filtrato glomerulare. Assumendo una riduzione lineare dell'eGFR e proiettando nel tempo il suo andamento (parte tratteggiata della linea in figura 2), i soggetti con rapido declino raggiungerebbero dopo soli 8-9 anni dalla diagnosi di DT2 l'insufficienza renale terminale (eGFR < 15 ml/min/1,73m²).

Caratteristiche dei soggetti con rapido declino dell'eGFR

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dell'intera popolazione in studio e divisa in base alla presenza o meno di rapido declino sono riassunte nella tabella 1. Complessivamente, il 22,3% del campione presentava albuminuria e il 15,2% presentava valori di eGFR < 60 ml/min/1,73 m², mentre il 10,9% mostrava un rischio renale alto/molto alto in base alla classificazione KDIGO.

Declino annuale del filtrato glomerulare



Declino Rapido: calo dell'eGFR > 5 ml/min/1,73 m² all'anno.
Declino Lento: calo dell'eGFR tra 2 e 5 ml/min/1,73 m² all'anno.
Stabili: i pazienti con calo dell'eGFR < 2 ml/min/1,73 m² all'anno.

Figura 1 | Distribuzione della popolazione in studio in base all'andamento dell'eGFR durante i primi 3 anni dopo la diagnosi di DT2 (%).

	Baseline	A 3 anni	Delta a 3 anni
eGFR	beta (95% CI)	beta (95% CI)	beta (95% CI)
NO declino rapido	81,66 (81,53-81,79)	82.70 (82,57-82,83)	1,04 (0,98-1,10)
SI declino rapido	86,07 (85,73-86,41)	59.39 (59,05-59,73)	-26,68 (-26,93—26,43)

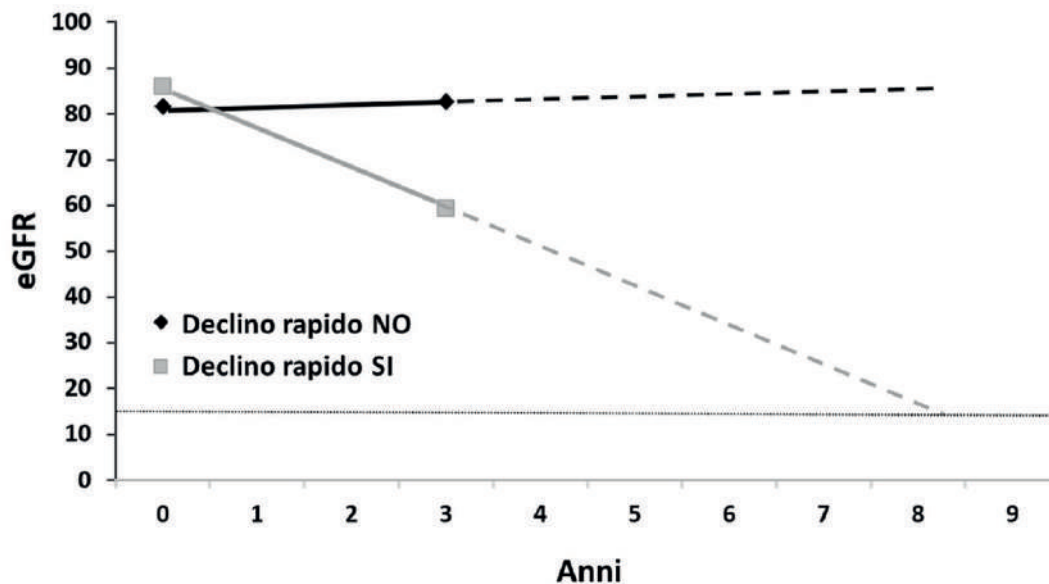


Figura 2 | Andamento dell'eGFR nei soggetti con rapido declino rispetto a quelli senza rapido declino. Da: Focus su prevalenza e determinanti clinici del declino rapido dell'eGFR tra i pazienti con diabete di tipo 2 in fase iniziale. Monografia Annali AMD 2022.

I soggetti che presentavano un declino rapido dell'eGFR mostravano un'età più avanzata alla diagnosi del diabete (65,7 vs. 64,5 anni), una prevalenza maggiore del sesso femminile (58,1% vs. 55,1%), valori di eGFR più elevati (86,1 vs. 81,7 ml/min/1,73m²), valori lievemente maggiori di HbA1c, BMI, trigliceridi e pressione sistolica e valori lievemente inferiori di colesterolo totale, LDL e HDL e avevano più spesso microalbuminuria (20,3% vs. 17,2%), macroalbuminuria (8,4% vs. 4,1%), retinopatia diabetica (22,5% vs. 14,5%) e pregressi eventi cardiovascolari (2,6% vs. 1,9%), mentre la distribuzione in classi di rischio KDIGO non è risultata significativamente diversa.

Quando abbiamo valutato le differenze tra i soggetti che presentavano un rapido declino vs coloro che presentavano un declino più lento o nessuna variazione dei valori di eGFR nel corso del periodo di osservazione (Tabella 2), abbiamo notato un trend simile, e tutti i fattori associati al rapido declino mostravano lo stesso andamento, seppur in misura minore, tra i pazienti con un declino del valore di eGFR più lento nel tempo.

Discussione

L'ampio database degli Annali AMD ha consentito di indagare un aspetto molto importante della malattia renale associata al diabete, per cui non esistono consistenti dati epidemiologici: il fenotipo dei *rapid decliners*. I valori di eGFR si riducono progressivamente con l'età a una velocità di circa 0.8-1 ml/min/1.73m²/anno, mentre nei pazienti con DT2, questa velocità va da -1.5 a -4.0, ed in alcuni soggetti supera >5 ml/min /1,73 m²/anno⁽²⁾.

Nel nostro studio, abbiamo identificato il 12,9% di *rapid decliners* tra i soggetti con DT2 di nuova diagnosi, una prevalenza abbastanza elevata e particolarmente allarmante, perché evidenziata in soggetti senza compromissione renale al basale. Per un paziente con un valore basale di eGFR di 82 ml/min, ciò si traduce nella necessità di una terapia sostitutiva renale entro un periodo di 12-15 anni.

Questa analisi ha anche permesso di identificare i potenziali fattori clinici associati al rapido declino dell'eGFR, tra cui l'età avanzata, il sesso femmi-

Tabella 1 | Caratteristiche della popolazione in studio in base alla presenza di rapido declino dell'eGFR.

Caratteristiche	Totale	Declino rapido		
		No	Sì	p
N.	105.163	91.576	13.587	
Durata media dell'osservazione (anni)	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4	<0,0001
Età (anni)	64,7±12,1	64,5±12,1	65,7±12,3	<0,0001
Sesso (% Maschi)	60.725 (57,7)	53.239 (58,1)	7.486 (55,1)	<0,0001
eGFR al baseline (ml/min/1,73m ²)	82,2±19,9	81,7±20,1	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m ²)	79,7±21,4	82,7±19,5	59,4±22,3	<0,0001
HbA1c (%)	7,3±1,7	7,3±1,7	7,4±1,8	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	190,4±43,7	190,8±43,5	188,2±44,9	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	112,3±36,9	112,7±36,8	109,6±37,3	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,1±12,9	48,3±12,9	47,3±13,0	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	155,1±102,3	153,9±100,7	163,1±112,8	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	134,5±18,2	134,3±18,1	135,4±19,1	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	79,1±10,1	79,1±10,0	78,9±10,5	0,09
BMI (Kg/m ²)	30,1±5,7	30,1±5,6	30,3±6,0	0,01
Fumatori (%)	11.285 (19,4)	9.831 (19,3)	1.454 (19,8)	0,32
eGFR in classi (ml/min/1,73 m ²) (%)				<0,0001
30,0-59,9	15.958 (15,2)	14.704 (16,1)	1.254 (9,2)	
60,0-89,9	47.780 (45,4)	41.403 (45,2)	6.377 (46,9)	
90,0-120,0	39.918 (38,0)	34.341 (37,5)	5.577 (41,0)	
120,0	1.507 (1,4)	1.128 (1,2)	379 (2,8)	
Normoalbuminuria (%)*	41.194 (77,7)	36.186 (78,6)	5.008 (71,4)	<0,0001
Microalbuminuria (%)	9.354 (17,6)	7.933 (17,2)	1.421 (20,3)	
Macroalbuminuria (%)	2.480 (4,7)	1.893 (4,1)	587 (8,4)	
Classi di rischio KDIGO				0,09
Rischio basso	35.873 (67,6)	31.210 (67,8)	4.663 (66,5)	
Rischio moderato	11.391 (21,5)	9.839 (21,4)	1.552 (22,1)	
Rischio alto	4.447 (8,4)	3.818 (8,3)	629 (9,0)	
Rischio molto alto	1.317 (2,5)	1.145 (2,5)	172 (2,5)	
Pregresso evento cardiovascolare (%) **	2.133 (2,0)	1.783 (1,9)	350 (2,6)	<0,0001
Retinopatia (%)	5.419 (15,6)	4.373 (14,5)	1.046 (22,5)	<0,0001

* Dato disponibile per 53.028 pazienti. ** Infarto del miocardio, ictus, interventi di riperfusione/ rivascolarizzazione coronarica o periferica.

nile, la retinopatia, la dislipidemia aterogena, la pressione arteriosa, la micro-/macroalbuminuria e la presenza di malattia cardiovascolare e retinopatia.

I nostri risultati sono in linea con quelli di un recente studio giapponese, in cui è stata riportata una prevalenza del 14% del rapido declino dell'eGFR, in una popolazione di 1.955 pazienti con DT2, osserva-

to più frequentemente nei soggetti più anziani, con valori al baseline più elevati di eGFR, albuminuria e pressione sistolica⁽¹³⁾. Furuichi et al. in un campione relativamente piccolo di 377 pazienti giapponesi con nefropatia diabetica diagnosticata mediante biopsia renale e seguiti per un periodo medio di 6,9 anni hanno dimostrato un rapido declino dell'eGFR nel 61% di questi.⁽¹⁴⁾

Tabella 2 | Caratteristiche della popolazione in base all'entità del declino di eGFR.

	No declino	Declino lento	Declino rapido	p
N.	75.720	15.856	13.587	
Durata media dell'osservazione (anni)	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4	<0,0001
Età (anni)	64,4±12,0	65,0±12,4	65,7±12,3	<0,0001
Sesso (% Maschi)	44.157 (58,3)	9.082 (57,3)	7.486 (55,1)	<0,0001
eGFR al baseline (ml/min/1,73m ²)	81,0±19,9	84,9±20,7	86,1±18,5	<0,0001
eGFR a fine follow-up (ml/min/1,73m ²)	84,5±18,7	74,1±20,9	59,4±22,3	<0,0001
HbA1c (%)	7,3±1,7	7,3±1,7	7,4±1,8	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	191,1±43,5	189,3±43,7	188,2±44,9	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	113,0±36,8	111,3±36,8	109,6±37,3	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,3±12,9	47,9±12,8	47,3±13,0	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	153,2±99,4	157,5±106,4	163,1±112,8	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	134,2±18,0	134,8±18,4	135,4±19,1	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	79,1±10,0	79,0±10,1	78,9±10,5	0,11
BMI (Kg/m ²)	30,1±5,6	30,2±5,7	30,3±6,0	0,005
Fumatori (%)	8.156 (19,4)	1.675 (19,0)	1.454 (19,8)	0,45
eGFR in classi (ml/min/1,73 m ²) (%)				<0,0001
30,0-59,9	12.568 (16,6)	2.136 (13,5)	1.254 (9,2)	
60,0-89,9	34.554 (45,6)	6.849 (43,2)	6.377 (46,9)	
90,0-120,0	27.917 (36,9)	6.424 (40,5)	5.577 (41,0)	
>120,0	681 (0,9)	447 (2,8)	379 (2,8)	
Normoalbuminuria (%)*	30.004 (79,2)	6182 (75,9)	5.008 (71,4)	<0,0001
Microalbuminuria (%)	6.427 (17,0)	1.506 (18,5)	1.421 (20,3)	
Macroalbuminuria (%)	1.431 (3,8)	462 (5,7)	587 (8,4)	
Classi di rischio KDIGO				0,001
Rischio basso	25.659 (67,8)	5.551 (68,1)	4.663 (66,5)	
Rischio moderato	8.112 (21,4)	1.727 (21,2)	1.552 (22,1)	
Rischio alto	3.191 (8,4)	627 (7,7)	629 (9,0)	
Rischio molto alto	900 (2,4)	245 (3,0)	172 (2,5)	
Progresso evento cardiovascolare (%) **	1.463 (1,9)	320 (2,0)	350 (2,6)	<0,0001
Retinopatia (%)	3.470 (14,0)	903 (16,9)	1.046 (22,5)	<0,0001
Trattamento anti-iperglicemizzante				
Metformina (%)	41.523 (69,3)	8.984 (70,0)	7.740 (70,4)	0,03
Sulfaniluree (%)	5.682 (9,5)	1.368 (10,7)	1.287 (11,7)	<0,0001
Glinidi (%)	1.638 (2,7)	408 (3,2)	348 (3,2)	0,003
Pioglitazone (%)	1.173 (2,0)	245 (1,9)	208 (1,9)	0,86
Acarbose (%)	778 (1,3)	150 (1,2)	171 (1,6)	0,03
DPPIVi (%)	4.757 (7,9)	1.226 (9,5)	1.103 (10,0)	<0,0001
SGLT2i (%)	3.172 (5,3)	768 (6,0)	633 (5,8)	0,003
GLP1-RA (%)	1.835 (3,1)	482 (3,8)	424 (3,9)	<0,0001
Insulina (%)	12.401 (16,4)	3.147 (19,8)	3.215 (23,7)	<0,0001
Ipolipemizzanti (%)	24.584 (32,5)	5.113 (32,2)	4.434 (32,6)	0,77
Antiipertensivi (%)	33.442 (44,2)	7.297 (46,0)	6.519 (48,0)	<0,0001
Inibitori RAAS (%)	27.242 (36,0)	5.915 (37,3)	5.257 (38,7)	<0,0001

* Dato disponibile per 53.028 pazienti. ** Infarto del miocardio, ictus, interventi di riperfusione/ rivascolarizzazione coronarica o periferica.

Questa prevalenza elevata è molto probabilmente dovuta, in primo luogo, ai criteri utilizzati per arruolare i pazienti (biopsia renale), e in secondo luogo, alla percentuale più elevata di pazienti, (circa l'80%), con nefropatia diabetica in stadio 3 in base alla classificazione giapponese del 2014⁽¹⁵⁾. In entrambi gli studi, i fattori predittivi della rapida perdita di eGFR erano l'età avanzata, valori più elevati al baseline di eGFR, di ACR (*albumin to creatinine ratio*) e di pressione sistolica. Sono state, inoltre, riportate anche caratteristiche istopatologiche specifiche associate al rapido declino della funzionalità renale, quali lesioni nodulari e mesangiolisi, tipiche della glomerulosclerosi⁽¹⁴⁾.

Più simile a quella osservata nel nostro studio è la percentuale di progressione rapida descritta in un'altra coorte prospettica italiana di 1.682 pazienti con DT2 e valori basali di eGFR >60 ml/min, in cui il 15,6% dei soggetti ha mostrato declino dell'eGFR > 4% all'anno durante i 10 anni di follow-up⁽¹⁶⁾. Anche in questa popolazione, l'albuminuria è stato un forte predittore del declino annuale dell'eGFR, insieme ad età avanzata, ipertensione arteriosa, trattamento insulinico e valore basale di eGFR⁽¹⁶⁾.

Infine, in un'ampia coorte di oltre 520 mila soggetti dell'Alberta, in Canada, un rapido declino dell'eGFR (definito come tasso annuale >5 ml/min/1,73 m² su un follow-up mediano di 2,5 anni) è stato identificato nell'11,8% dei pazienti ed era associato al sesso femminile e alla presenza di albuminuria⁽¹⁷⁾.

Al contrario, nell'Hong Kong Diabetes Register, sono state identificate quattro distinte traiettorie di eGFR ed è stato descritto solo un piccolo gruppo di pazienti, pari al 3,1% della popolazione, che ha presentato un declino molto rapido della funzione renale⁽¹⁸⁾.

Molti di questi studi, in linea con i nostri dati, sottolineano il ruolo di età avanzata, sesso femminile e albuminuria come fattori quasi sempre associati al rapido declino dell'eGFR. Accanto a questi, retinopatia, malattia cardiovascolare, dislipidemia, pressione, etc. hanno variamente mostrato una associazione con il rapido declino dell'eGFR^(12,16,19).

Tutte queste osservazioni hanno importanti risvolti clinici, dal momento che il declino rapido dell'eGFR si associa non solo ad un più rapido avvio della dialisi, ma anche ad un aumento del rischio di morte^(17,20).

I nostri dati sottolineano, quindi, la necessità di monitorare routinariamente, nella pratica clinica, l'escrezione urinaria di albumina e l'andamento nel

tempo dell'eGFR, al fine di ottimizzare l'identificazione e la gestione clinica dei pazienti a maggiore rischio di progressione della malattia renale, anche in soggetti con neo-diagnosi di diabete e con un filtrato di partenza nella norma, così come suggerito dai nostri dati: i pazienti *rapid decliner* avevano infatti un eGFR basale di 86 ml/min/1,73m².

Tra i punti di forza di questa analisi vi sono l'osservazione longitudinale, la natura real world dei dati ed il grande numero di pazienti coinvolti. Anche la fenotizzazione dettagliata con misurazioni ripetute della funzionalità renale è un punto di forza. Infine, l'utilizzo in tutti i centri dello stesso sistema di registrazione elettronica rende come sempre le informazioni raccolte altamente affidabili e accurate.

Tra i limiti, vanno annoverati l'assenza di informazioni sugli outcomes renali e cardiovascolari a lungo termine ed il fatto che i pazienti coinvolti siano tutti afferenti a centri specialistici, il che rende i risultati non generalizzabili. In conclusione, nell'ampio database degli Annali AMD, è stata osservata una prevalenza del 12,9% del fenotipo di malattia renale definito *rapid decliner*, tra i soggetti con DT2 neo-diagnosticato.

Lo studio sottolinea di nuovo l'assoluta necessità di monitorare sia la albuminuria che il eGFR per poter stadiare i pazienti con DT2 in modo puntuale e corretto. Data la forte associazione tra i cambiamenti nel tempo dell'eGFR e il rischio di morte o malattia renale terminale, la condizione di *rapid decliner* merita di essere inclusa nella definizione di DKD, al fine di identificare nella pratica clinica i soggetti a rischio più elevato, per mettere in atto le adeguate strategie di prevenzione, monitoraggio e trattamento.

Punti chiave

- Il rapido declino del filtrato glomerulare (eGFR) – maggiore di 5 ml/min/1,73 m² all'anno – è un predittore indipendente di malattia renale terminale
- Nell'ampio data base degli Annali AMD 2022, tra i soggetti con DT2 di nuova diagnosi il 12,9% presenta un declino rapido dell'eGFR
- Il rapido declino di eGFR è più frequente nei soggetti con età avanzata, sesso femminile, micro/ macroalbuminuria e un filtrato di partenza nella norma.
- È indispensabile monitorare sia l'albuminuria che la creatininemia nelle persone con diabete per poter identificare i pazienti a più alto rischio, da seguire più strettamente.

Key points

- Rapid decline in glomerular filtration rate (eGFR) – greater than 5 ml/min/1.73 m² per year – is an independent predictor of end-stage renal disease.
- In the large database of the AMD Annals 2022, among subjects with newly diagnosed T2D, 12.9% present a rapid decline in eGFR.
- The rapid decline in eGFR is more frequent in subjects with advanced age, female sex, micro/macrolalbuminuria and a normal baseline filtration rate.
- It is essential to monitor both albuminuria and creatinemia in people with diabetes in order to identify patients at higher risk and follow them more closely.

Bibliografia

- Johansen KL, Chertow G M, Gilbertson D T, Ishani A, Israni A, Ku E, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 81(3 Suppl1): A8-A11, 2023.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 102:974-989, 2022.
- Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 12:1366-1373, 2017.
- Viazzi F, Russo GT, Ceriello A et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 32:517-525, 2019.
- De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A et al. AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant* 30:1526-1533, 2015.
- Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD Annals Study Group. Association of kidney disease measures with risk of renal function worsening in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:419-426, 2017.
- De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMD Annals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens* 34:2090-8, 2016.
- Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, et al. For the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Non-Albuminuric Renal Impairment Is a Strong Predictor of Mortality in Individuals with Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Diabetologia* 61:2277-2289, 2018.
- Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38: 954-962, 2015.
- Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int* 91: 1300-1311, 2017.
- Weldegiorgis M, de Zeeuw D, Li L, Parving HH, Hou FF, Remuzzi G, Greene T, Heerspink HJL. Longitudinal estimated GFR trajectories in patients with and without type 2 diabetes and nephropathy. *Am J Kidney Dis* 71: 91-101, 2018.
- Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 37: 226-234, 2014.
- Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H et al. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 8(1):e000902, 2020.
- Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, et al. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 8(1):e001157, 2020.
- Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 19:1-5, 2015.
- Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Negri C, Stoico V, et al. Predictors of estimated GFR decline in patient with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:401-408, 2012.
- Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality. *Kidney International* 83:684-691, 2013.
- Jiang G, On Yan Luk A, Ha Ting Tam C, Xie F et al. Hong Kong Diabetes Register, TRS Study Group. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int* 95(1):178-187, 2019. Doi: 10.1016/j.kint.2018.08.026. Epub 2018.
- Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battie D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 13:2547-52, 1998.
- Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 168:2212-2218, 2008.

ARTICOLO ORIGINALE

Variabilità glicemica, variabilità dell'emoglobina glicata, e Time in range (TIR): possibile ruolo nello sviluppo di complicanze del diabete

Glycemic variability, HbA1c variability, and Time in range: emerging role in the development of diabetes complications

Rosalba La Grotta¹, Valeria Pellegrini¹, Francesco Prattichizzo¹, Antonio Ceriello¹

¹IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@multimedica.it

Abstract

Glycated hemoglobin (HbA1c) is the main metric for assessing glycemic control in patients with diabetes. HbA1c senses directly the average blood glucose level but does not intercept fluctuations in blood glucose over time. Recent data suggest that additional metrics of glycemic control hold predictive value for the development of diabetes complications. Glucose and HbA1c variability are both emerging as independent risk factors for the development of complications. The assessment of short-term glycemic variability, measured as a coefficient of variation, is possible with continuous glucose monitoring (CGM), an instrument that also provides data on a recently introduced metric, *i.e.* the Time in Range (TIR). TIR, *i.e.* the percentage of time spent by the patient in the glycemic range between 70 and 180 mg/dl, is associated with with glycemic fluctuations and represents an independent risk factor for the development of complications. More recently, the use of an additional metric has been proposed, which is the Time In Tight Range (TITR), *i.e.* the percentage of time spent by the patient in the glycemic window between 70 and 140 mg/dl, for which data are beginning to emerge from cohorts of patients with type 1 diabetes.

In this review, we will discuss the main findings relative to the impact of TIR, glucose variability, and HbA1c variability on the development of complications, highlighting also the possible influence of selected glucose-lowering drugs on these metrics.

KEY WORDS diabetes; TIR; HbA1c; glycemic variability; HbA1c variability; complications; cardiovascular diseases.

Riassunto

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta la principale metrica di misurazione del controllo glicemico nei pazienti diabete. La HbA1c dipende direttamente dal livello medio di glucosio nel sangue ma non intercetta



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation La Grotta R, Pellegrini V, Prattichizzo F, Ceriello A. Variabilità glicemica, variabilità dell'emoglobina glicata, e Time in range (TIR): possibile ruolo nello sviluppo di complicanze del diabete. JAMD 27:15-21, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 R. La Grotta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Competing interest The Author declares no competing interests.

le fluttuazioni della glicemia nel tempo. Dati recenti suggeriscono che ulteriori metriche di controllo glicemico hanno un valore predittivo per lo sviluppo di complicanze nel diabete. Ad esempio, la variabilità della glicemia e dell'HbA1c sembrano entrambi rappresentare fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di complicanze. La misurazione della variabilità glicemica, misurata come coefficiente di variazione, è possibile grazie all'utilizzo del monitoraggio continuo del glucosio (CGM), strumento che restituisce anche i dati relativi ad una metrica di recente introduzione, *i.e.* il Time In Range (TIR). Il TIR, ovvero la percentuale di tempo speso dal paziente nella finestra glicemica compresa tra 70 e 180 mg/dL, è correlato alle fluttuazioni glicemiche e rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di complicanze. Più recentemente, è stato proposto l'utilizzo di un'ulteriore metrica che è il Time In Tight Range (TITR), ovvero la percentuale di tempo speso dal paziente nella finestra glicemica compresa tra 70 e 140 mg/dL, per la quale iniziano ad emergere dati derivanti da coorti di pazienti con diabete di tipo 1. In questa rassegna parleremo dei principali risultati sull'influenza del TIR, della variabilità del glucosio e dell'HbA1c sullo sviluppo delle complicanze ed evidenzieremo il possibile impatto di alcuni farmaci su queste metriche.

PAROLE CHIAVE diabete; TIR; emoglobina glicata; variabilità glicemica; complicanze; patologie cardiovascolari.

Introduzione

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta il valore medio glicemico degli ultimi 3 mesi ed è il principale marcatore utilizzato per valutare il controllo glicemico. A livello terapeutico, l'HbA1c è il principale parametro utilizzato nei pazienti con diabete, soprattutto per il suo ruolo dimostrato nel predire lo sviluppo delle sue complicanze, in particolare quelle micro-vascolari⁽¹⁾. Se si considerano invece quelle macro-vascolari, l'associazione tra HbA1c e sviluppo di complicanze non risulta sempre lineare, con diversi fattori ad influenzare la relazione tra controllo glicemico e patologie cardiovascolari (CVD)^(2,3). Diversi studi derivanti da coorti osservazionali o analisi post hoc di trial hanno utilizzato una grande varietà di metriche per studiare gli effetti della variabilità della glicemia sullo sviluppo di complicanze, testimoniando l'utilità ma anche la scarsa possibilità di applicazione nella pratica clinica⁽⁴⁾.

L'introduzione del CGM ha semplificato la valutazione della variabilità del glucosio, in quanto questa tecnologia consente di identificare rapidamente il coefficiente di variazione (CV) del glucosio durante 14 giorni ed anche la percentuale di tempo che una persona trascorre con i livelli ematici di glucosio in un intervallo target, definendo quindi un parametro intuitivo definito come il Time In Range (TIR), ovvero la percentuale di tempo spesa dal paziente nel range 70-180 mg/dL di glucosio ematico⁽⁴⁾. Questo articolo riassume brevemente i lavori che mostrano un'associazione tra la variabilità del glucosio, la variabilità dell'HbA1c, ed il TIR nello sviluppo delle complicanze legate al diabete.

Definizione di variabilità a breve e lungo termine e relative metriche

La variabilità glicemica è definita dalla valutazione delle oscillazioni del glucosio o di altri marcatori dell'omeostasi del glucosio in un determinato intervallo di tempo. Questa definizione comprende due tipi principali di misurazioni: la variabilità glicemica a breve termine, rappresentata sia dalla variabilità glicemica intra-giornaliera che da quella inter-giornaliera, e la variabilità glicemica a lungo termine, basata su misure ripetute in un periodo di tempo più ampio, che di solito riguardano l'HbA1c, ma eventualmente anche la glicemia a digiuno e/o postprandiale⁽⁵⁾. La maggior parte di queste metriche sono difficilmente utilizzabili nella pratica clinica, soprattutto quando la variabilità del glucosio a breve termine è stimata attraverso l'automonitoraggio della glicemia (SMBG). Attualmente, il CGM è il metodo migliore per stimare la variabilità glicemica a breve termine⁽⁶⁾. Tra le varie metriche misurate dal software CGM, il CV della misurazione a 14 giorni del CGM e il TIR sono probabilmente i più utili per la pratica clinica, poiché un gruppo di esperti ha proposto soglie specifiche per differenziare il controllo glicemico labile da quello stabile. In effetti, l'American Diabetes Association (ADA)⁽⁷⁾ suggerisce un CV > 36% per identificare i pazienti con un'elevata variabilità a breve termine, mentre un TIR di almeno il 70%, che corrisponde a 16 ore e 48 minuti nell'arco di una giornata, è proposto come accettabile. Quindi il TIR non è una metrica della variabilità in quanto descrive solo il tempo trascorso dal paziente nell'intervallo di glicemia 70-180 mg/dL. Tuttavia, il TIR insieme al Time Below Range (TBR) < 70 mg/dL sono

misure surrogate della variabilità a breve termine⁽⁸⁾. È interessante notare inoltre che il TIR è correlato anche alla variabilità dell'HbA1c da visita a visita⁽⁹⁾. La Figura 1 sintetizza graficamente i fenomeni intercettati dalla variabilità glicemica, dalla variabilità dell'HbA1c e dal TIR.

Più recentemente, è stato proposto l'utilizzo di un range più stringente per definire la normoglicemia. Il Time In Tight Range (TITR) è definito come un intervallo di glicemia compreso tra 70 e 140 mg/dL. In una consensus recente⁽⁶⁾, si è discussa la necessità di adeguare questi intervalli e obiettivi sulla base di nuove osservazioni. Ad esempio, uno studio prospettico condotto su bambini e adulti, escludendo gli individui in gravidanza, ha dimostrato che i soggetti senza diabete trascorrono il 96% del tempo tra 70 e 140 mg/dL di glicemia⁽¹⁰⁾. Raramente raggiungono livelli di glucosio tra 140 e 180 mg/dL, e se lo fanno, questo avviene dopo i pasti e per un breve intervallo di tempo⁽⁷⁾. Pertanto, è stato proposto che la percentuale di tempo in cui la glicemia rientra nel range tra i 70 e i 140 mg/dL (ovvero TITR) possa rappresentare meglio il tempo speso dal paziente in una "normoglicemia" più rappresentativa di un contesto fisiologico⁽¹⁰⁾. Studi recenti condotti soprattutto in pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) mostrano la possibilità utilità di questo parametro e queste evidenze preliminari suggerirebbero un target del 50% come quello più appropriato al momento per questa nuova metrica⁽⁶⁾. Le raccomandazioni relative ad i vari target suggeriti per le metriche derivanti da CGM sono sintetizzate nella Tabella 1.

La variabilità dell'HbA1c definisce le fluttuazioni a lungo termine. Mentre sono state utilizzate diverse

metriche per studiare il suo impatto sulle complicanze legate al diabete, quali ad esempio la deviazione standard delle varie misure di glicata registrate in visite successive, la maggior parte di esse sono difficilmente utilizzabili nella pratica clinica⁽⁵⁾. Recentemente è stata proposta un'alternativa interessante: il HbA1c variability score (HVS) è calcolato come la percentuale del numero di variazioni di HbA1c > 0,5% in un individuo, un cut-off proposto empiricamente⁽¹¹⁾. Nello specifico, l'HVS è uguale al numero di fluttuazioni di HbA1c > 0,5% (numero totale di misurazioni - 1) × 100. Come esempio pratico, se un individuo ha mostrato 2 Δ HbA1c > 0,5% nelle ultime 5 visite, si ottiene un HVS del 50%. Poiché solo due studi hanno convalidato questo approccio, non è non è chiaro quale cut-off debba essere considerato "pericoloso" per lo sviluppo di complicanze^(11, 12); tuttavia, pazienti con un HVS > 40% presentavano già un aumento del rischio di CVD rispetto ai pazienti con 0 < HVS < 20%, suggerendo che 2 oscillazioni di HbA1c > 0,5% ogni 5 visite potrebbero in futuro essere considerati un fattore di rischio per malattie cardiovascolari⁽¹¹⁾.

Relazione tra la variabilità del glucosio, dell'HbA1c e TIR con le complicanze del diabete

Un gran numero di studi osservazionali e di analisi post hoc di trial ha dimostrato che la variabilità del glucosio a lungo termine, valutata come variabilità da visita a visita sia del glucosio a digiuno che dell'HbA1c a digiuno, sono correlate ad

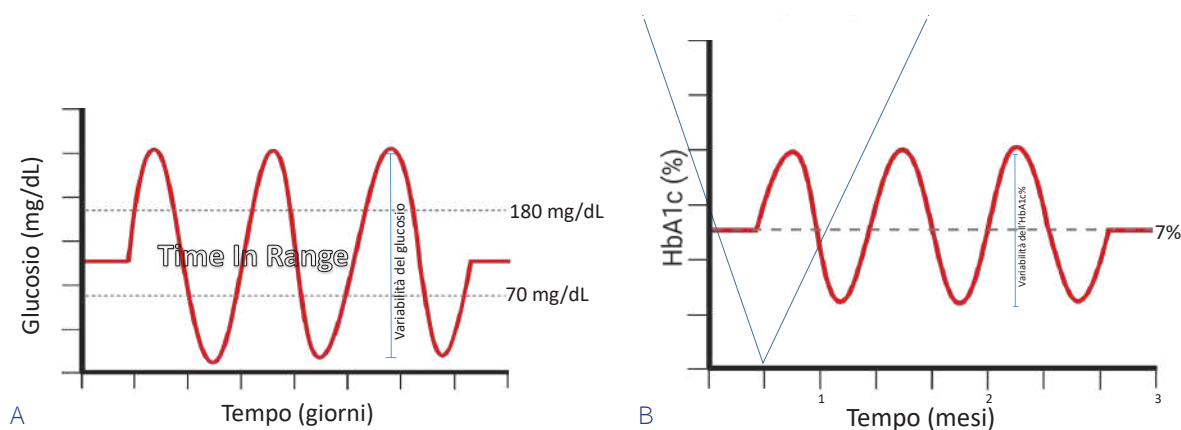


Figura 1 | In A, rappresentazione grafica della variabilità glicemica e del Time in Range (TIR). In B, rappresentazione grafica della variabilità dell'emoglobina glicata.

Tabella 1 | Target suggeriti dall'Advanced Technologies&Treatments for Diabetes⁽⁶⁾ e dall'ADA⁽⁷⁾ relativi al coefficiente di variazione e al TIR nel diabete non gestazionale, utilizzando dati derivati dal monitoraggio continuo del glucosio per 14 giorni.

Variabile	Range Relativo	Target suggerito	Note
Coefficiente di variazione	-	36%	Si raccomanda un target del 33% in caso di trattamento con insulina o sulfaniluree
Time In Range (TIR)	70-180 mg/dL o 3.9-10.0 mmol/L	>70% equivalente a >16 ore 48 minuti al giorno	>50% in caso di pazienti anziani o a rischio
Time Below Range (TBR)	<70 mg/dL o <3.9 mmol/L	<4% (1 ora)	<1% in caso di pazienti anziani o a rischio
Ipoglicemia severa	<54 mg/dL o 3.0 mmol/L	<1% (15 minuti)	Da evitare sempre se possibile
Time Above Range (TAR)	>180 mg/dL o 10.0 mmol/L	<25% (6 ore)	Più tollerato nei soggetti a rischio
Time Above Range (iperglicemia severa)	>250 mg/dL o 13.9 mmol/L	<5% (1 ora e 12 minuti)	<10% in caso di pazienti anziani o a rischio
Time In Tight Range (TITR)	70-140 mg/dL o 3.9-7.8 mmol/L	>50% (12 ore)	Studi solo su T1D, indicazioni preliminari

un aumento del rischio di complicanze micro e macro-vascolari e di mortalità per tutte le cause nei pazienti con T1D e diabete di tipo 2 (T2D)⁽¹¹⁻²⁵⁾. Meno evidenze sono disponibili per la variabilità del glucosio a breve termine, probabilmente a causa della difficoltà intrinseca di cogliere l'associazione con lo sviluppo di complicanze che si osservano invece a lungo termine, come ad esempio la mortalità; tuttavia, la variabilità glicemica nell'arco della giornata è stata associata sia ad un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari nell'arco di 10 anni in pazienti con diabete ben controllato⁽²⁶⁾ che alla stabilità della placca, indipendentemente dal diabete⁽²⁷⁾.

Studiando il contributo della variabilità dell'HbA1c allo sviluppo di complicanze, due studi^(11,25) hanno evidenziato che nei pazienti con valori di HbA1c a target secondo le linee guida internazionali, cioè con valori medi di HbA1c <7%, si ha una maggiore associazione con gli eventi macro-vascolari rispetto a soggetti con valori superiori al target^(11,25). Questo suggerisce che va posta una particolare attenzione alle oscillazioni dell'HbA1c nei soggetti con T2D con un buon controllo glicemico.

Essendo una metrica di recente sviluppo, non sono presenti molti studi in cui si analizza la relazione tra TIR e lo sviluppo di complicanze. Ciononostante, alcuni studi hanno già dimostrato che un TIR basso è strettamente correlato alle principali complicanze micro-vascolari^(28,29) e che può predire prospetticamente sia la mortalità cardiovascolare che quella per tutte le cause nei pazienti con T2D⁽³⁰⁾. Inoltre è interessante notare che i pazienti nel range di TIR 71-85% presentavano un rischio di mortalità per tutte le cause (ma non di mortalità cardiovascolare) maggiore rispetto a

quelli nel range > 85%, suggerendo che l'aumento di TIR al di sopra della soglia suggerita dalle linee guida (Tabella 1) potrebbe fornire ulteriori benefici ai pazienti, un'ipotesi che merita ulteriori approfondimenti.

Meccanismi patogenetici indotti dalle fluttuazioni del glucosio

Sono stati proposti diversi meccanismi come possibili mediatori dell'effetto dannoso della variabilità del glucosio sul sistema cardiovascolare. Tra questi, lo stress ossidativo, l'infiammazione di basso grado e la disfunzione endoteliale sono coinvolti nell'eziopatogenesi dell'aterosclerosi⁽³¹⁾. Evidenze *in vivo* e *in vitro* supportano il postulato secondo cui le oscillazioni del glucosio, rispetto all'iperglicemia stabile nel tempo, promuovono uno stato pro-ossidativo e pro-infiammatorio più sostenuto, che si riflette anche in una peggiore funzione endoteliale^(4,32). Non è da escludere che tali meccanismi siano indotti anche dalla variabilità dell'HbA1c da visita a visita⁽³³⁾.

L'esposizione a periodi intermittenti di iperglicemia favorisce alterazioni epigenetiche di lunga durata che sono alla base dell'attivazione cronica di pathway ossidativi, infiammatori e dannosi, anche quando HbA1c è al target⁽³⁴⁾. Inoltre, l'alta variabilità glicemica è legata anche ad un elevato tasso di eventi ipoglicemici⁽³⁵⁾, che a loro volta rappresentano un fattore di rischio indipendente sia per la progressione dell'aterosclerosi che per lo sviluppo di eventi cardiovascolari⁽³⁶⁾.

Farmaci ipoglicemizzanti che riducono la variabilità e il TIR

Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci ipoglicemizzanti che, tra i vari meccanismi di azione, sono in grado di attenuare alcune caratteristiche della variabilità del glucosio. Ad esempio, l'insulina degludec e l'insulina glargine U300 sono in grado di ridurre eventi ipoglicemici notturni, se comparati con insulina glargine U100⁽³⁷⁾. Sono state effettuate altre prove rispetto agli agonisti del recettore del glucagone-like peptide-1 (GLP-1) che dimostrano la riduzione dell'iperglicemia postprandiale, della variabilità del glucosio e degli episodi ipoglicemici nella T2D⁽³⁸⁾, mentre la liraglutide è in grado di ridurre la variabilità del glucosio anche nel T1D⁽³⁹⁾. Dati simili sono disponibili per gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2)⁽⁴⁰⁾. A questo proposito, quest'ultima classe di farmaci sono particolarmente interessanti in quanto sono l'unica classe di agenti che promuovono l'eliminazione del glucosio senza l'intervento dell'insulina. Da notare che sia gli agonisti del recettore del GLP-1, che gli inibitori del SGLT-2, hanno dimostrato benefici cardiovascolari e renali⁽⁴¹⁾. La loro capacità di stabilizzare i livelli di glucosio nel tempo potrebbe, eventualmente, affiancare altri meccanismi per spiegare tale effetto benefico sul sistema cardiorenale.

Le sulfoniluree, al contrario, sono associate ad una maggiore probabilità di episodi ipoglicemici e, più in generale, sono stati collegati ad un maggior grado di variabilità del glucosio⁽⁴²⁾. Sebbene siano ancora un'opzione per la gestione del diabete nella maggior parte delle linee guida, quelle più recenti enfatizzano l'utilizzo, quando non controindicato, delle nuove classi di farmaci caratterizzate da comprovata sicurezza e beneficio cardiovascolare⁽⁴³⁾. È importante sottolineare che anche l'attività fisica moderata sia in grado di ridurre la variabilità glicemica nei pazienti con T2D⁽⁴⁴⁾, anche se sono necessari ulteriori studi per supportare questa ipotesi. Relativamente al TIR, i pazienti con T1D hanno dimostrato di mantenere il TIR stabile o per lo meno al di sopra del target del 70%, con pochi eventi di ipoglicemia e bassa variabilità del glucosio quando si utilizzano i sistemi di somministrazione di Insulina Automatizzata⁽⁴⁵⁾.

Conclusioni

L'utilizzo della sola emoglobina glicata come unico parametro di valutazione del controllo glicemico si sta rivelando un approccio insufficiente a categorizzare il rischio micro- e cardiovascolare dei pazienti con diabete. Metriche derivanti dall'utilizzo del CGM, quali il CV del glucosio ed il TIR misurati durante una finestra di 14 giorni, sembrano avere un ruolo predittivo per lo sviluppo di complicanze. Evidenze crescenti suggeriscono un ruolo non ridondante per questi parametri, che potrebbero avere un valore intrinseco anche indipendentemente tra loro e dalla HbA1c. In modo simile, la variabilità di quest'ultima sembra associata ad un aumentato rischio micro- e macro-vascolare, in modo particolare in pazienti con buon controllo glicemico. Tuttavia, non è ancora noto se l'utilizzo di queste misure riesca ad intercettare completamente l'aumentato rischio CVD dei pazienti con TD1 e TD2. D'altro canto, un controllo stringente del CV del glucosio e del TIR è associato in ogni caso ad un miglioramento della glicata, promuovendo quindi un possibile circolo virtuoso nel controllo metabolico. Le nuove tecnologie possono svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo di una strategia sostenibile e mirata per controllare gli aspetti multiformi del controllo della glicemia, in particolare con l'aiuto dell'intelligenza artificiale. Inoltre, le nuove classi di farmaci potrebbero contribuire in modo consistente a raggiungere l'ambizioso obiettivo di una gestione moderna e olistica del controllo glicemico.

Studi volti a verificare il contributo e il peso che ciascuna variabile ha sulle complicanze a lungo termine sono necessari per rivelare definitivamente la combinazione di marcatori più efficace nel predire le stesse.

Funding

Il presente lavoro è sostenuto dal Ministero della Salute tramite Ricerca Corrente assegnata a IRCCS MultiMedica.

Authors' contribution

RLG, VP, FP, e AC hanno concettualizzato il manoscritto, collezionato la letteratura e scritto il lavoro. Tutti gli autori approvano la versione finale dell'articolo.

Bibliografia

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000.
- Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, et al. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism* 110:Article 154308, 2020.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. (2014); Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371:1972-1982, 2014.
- Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(3):221-230, 2019.
- Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 10(1):75-84, 2021.
- Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, Buckingham BA, Carroll J, Ceriello A, Chow E, Choudhary P, Close K, Danne T, Dutta S, Gabbay R, Garg S, Heverly J, Hirsch IB, Kader T, Kenney J, Kovatchev B, Laffel L, Maahs D, Mathieu C, Mauricio D, Nimri R, Nishimura R, Scharf M, Del Prato S, Renard E, Rosenstock J, Saboo B, Ueki K, Umpierrez GE, Weinzimer SA, Phillip M. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11(1):42-57, 2023.
- American Diabetes Association (2021); Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 44(Supplement 1):S73-S84.
- Toschi E, Slyne C, Sifre K, et al. The relationship between CGM-derived metrics, A1C, and risk of hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43:2349-2354, 2020.
- Tsuchiya T, Saisho Y, Murakami R, et al. Relationship between daily and visit-to-visit glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J* 67(8):877-881, 2020.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 107(4):e1775-e1776, 2022.
- Li S, Nemeth I, Donnelly L, et al. Visit-to-visit HbA1c variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 43:426-432, 2020.
- Forbes A, Murrells T, Mulnier H, et al. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6:476-486, 2018.
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 37:2359-2365, 2014.
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR et al. DEVOTE study group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE2). *Diabetologia* 61:48-57, 2018.
- Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, et al. Glycemic variation and cardiovascular risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 41:2187-2194, 2018.
- Echouffo-Tcheugui JB, Zhao S, Brock G, et al. Visit-to-visit glycemic variability and risks of cardiovascular events and all-cause mortality: the ALLHAT Study. *Diabetes Care* 42:486-493, 2019.
- Sheng CS, Tian J, Miao Y, et al. Prognostic significance of long-term HbA1c variability for all-cause mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 43:1185-1190, 2020.
- Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, et al. Empagliflozin reduced long term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc. Diabetol*. 19:176, 2020.
- Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R; et al. Long-term glycemic variability and vascular complications in type 2 diabetes: post-hoc analysis of the FIELD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 105:dga361, 2020.
- Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, et al. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:e1753, 2020.
- Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, et al. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 28:494-499, 2014.
- Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, et al. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc. Diabetol*. 17:33, 2018.
- Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, et al. Association of long-term change and variability in glycemia with risk of incident heart failure among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 43:1920-1928, 2020.
- Lee IT. Mean and variability of annual haemoglobin A1c are associated with high-risk peripheral artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 17:1479164120909030, 2020.
- Sato M, Inaishi J, Saisho Y, et al. Association of visit-to-visit glycemic variability with risk of cardiovascular diseases in high-risk Japanese patients with type 2 diabetes: a subanalysis of the EMPATHY trial. *J Diabetes Investig* 12(12):2190-2196, 2021.
- Tang X, Li S, Wang Y, et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta* 461:146-150, 2016.
- Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, et al. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome—Optical Coherence Tomography Study. *Circ J* 80:202-210, 2016.
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41:2370-2376, 2018.
- Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:Article e991, 2020.
- Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes.

- tes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 44:549–555, 2021.
31. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, et al. Inflammation and metaflammation: the yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev* 41:1–17, 2018.
32. Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: is it time to treat? *Diabetes Care* 43:1169–1171, 2020.
33. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: risk factor or biomarker? Can we disentangle the “Gordian knot”? *Diabetes Metab.* 47:101225, 2021.
34. Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: the 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 70:328–337, 2021.
35. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13:813–818, 2011.
36. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes—a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 12:135, 2013.
37. Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 175:Article108816, 2021.
38. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art. *Mol Metab* 46:Article 101102, 2021.
39. Crisci I, Aragona M, Politi KS, et al. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a proof-of-concept approach. *Acta Diabetol* 52:1129–1133, 2015.
40. Boeder S, Edelman SV. Sodium-glucose cotransporter inhibitors as adjunctive treatment to insulin in type 1 diabetes: a review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 21:62–77, 2019.
41. Prattichizzo F, de Candia P, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism* 120:154799, 2021.
42. Ceriello A. Is it time to ban sulfonylureas? *J Diabetes* 12:848–850, 2020.
43. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *EurHeart J* 41(2):255–323, 2020.
44. Farabi SS, Carley DW, Smith D, et al. Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res* 12:381–385, 2015.
45. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397:208–219, 2021.

SURVEY

Sondaggio sull'interesse dei diabetologi verso la prescrizione di Esercizio Fisico nella pratica clinica

Survey on diabetologists' interest in prescribing Physical Exercise in clinical practice

Roberto Pippi¹, Andrea Di Blasio², Jonida Haxhi³, Paolo Mazzuca⁴, per il Gruppo di Studio SID-AMD "Attività Fisica e Diabete" con il supporto di Pasquale Auletta⁵, Maurizio Di Mauro⁶, Carmelo D'Urso⁷, Sofia Marini⁸, Carlo Negri⁹

¹Centro Universitario Ricerca Interdipartimentale Attività Motoria (C.U.R.I.A.Mo.), Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia. ²Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti. ³Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università "La Sapienza", Roma. ⁴Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna, sede di Rimini. ⁵Diabetologia, ASL Napoli2 Nord, Napoli. ⁶Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania. ⁷Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania. ⁸Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna, sede di Rimini. ⁹Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Verona.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Corresponding author: mazzucap@alice.it

Abstract

INTRODUCTION Scientific and clinical evidence emphasizes the importance of the practice of physical exercise (PE) in the prevention and treatment of the most common chronic non-communicable diseases, including type 2 diabetes mellitus. The same evidence emphasizes the importance of identifying and eliminating barriers to patients' behaviour change. The lack of prescription of PE by the multidisciplinary diabetes team is one of the most important, among such barriers. Therefore, the aim of the study was to identify the presence of barriers related to the knowledge of the importance of PE and its prescription, as well as to the knowledge of the area of Sports Sciences, by medical specialists.

MATERIALS AND METHODS Between June and July 2023, the AMD-SID inter-association study group "Diabetes and physical activity" promoted a web-based survey, sent to AMD and SID members via institutional newsletters.

RESULTS Of the 415 responding doctors, the majority (i.e. 66%) were working in a diabetology service, 76.4% of them were physically active, 99.5% considered PE important in the treatment path of the diabetic patient and 96.9% of respondents believed that technical support for the self-management of PE could be helpful in the therapeutic education phase. However, 59.8% of respondents declared that they did not have sufficient knowledge concerning PE, 94.9% would be willing to participate in training implementation seminars for PE prescription,

Citation Pippi R, Di Blasio A, Haxhi J, Mazzuca P, Auletta P, Di Mauro M, D'Urso C, Marini S, Negri C. Sondaggio sull'interesse dei diabetologi verso la prescrizione di Esercizio Fisico nella pratica clinica. *JAMD* 27:22-29, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 P. Mazzuca. 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.

and 78.3% declared that they were not aware of the existence and the role of the specialized kinesiologist.

CONCLUSIONS The results underline the importance and the necessity of encouraging training of healthcare providers in the field of PE and promoting interprofessional collaboration with kinesiologists.

KEY WORDS exercise; diabetes mellitus; prescription.

Riassunto

INTRODUZIONE L'evidenza scientifica e clinica pone l'accento sull'importanza della pratica dell'esercizio fisico (EF) nella prevenzione e nel trattamento delle più comuni patologie croniche non trasmissibili, incluso il diabete mellito di tipo 2. Le stesse evidenze pongono l'accento sull'importanza di individuare e di facilitare il superamento delle barriere al cambiamento comportamentale dei pazienti e la diffusione della cultura della prescrizione dell'EF da parte dell'equipe multidisciplinare che segue il paziente diabetico. Pertanto, ci siamo posti l'obiettivo di indagare sulla presenza di eventuali barriere legate alla conoscenza dell'importanza dell'EF e della sua prescrizione, oltre che alla conoscenza dell'area delle Scienze Motorie, da parte dei medici diabetologi.

MATERIALI E METODI Tra giugno e luglio 2023, il gruppo di studio interassociativo AMD-SID "Diabete ed attività fisica" ha promosso una survey, in modalità web-based, inviata, tramite le newsletter istituzionali, ai soci AMD e SID.

RISULTATI I 415 medici rispondenti, la maggior parte dei quali (i.e. 66%) operanti in un servizio di diabetologia, hanno delineato un quadro ottimistico, ovvero: il 76.4% di loro è fisicamente attivo, il 99.5% ritiene importante l'EF nel percorso terapeutico del paziente diabetico ed il 96.9% dei rispondenti ritiene che nella fase di educazione terapeutica possa essere inserito anche il supporto tecnico all'autogestione dell'EF. Tuttavia, il 59.8% dei rispondenti ha dichiarato di non avere sufficienti informazioni in tema di EF, il 94.9% parteciperebbe a seminari di implementazione formativa per la prescrizione di EF ed il 78.3% ha dichiarato di non conoscere l'identità ed il ruolo del kinesiologo specialista.

CONCLUSIONI I risultati sottolineano l'importanza di favorire la formazione e l'integrazione delle professionalità nell'ambito dell'EF e la promozione della collaborazione interprofessionale con gli specialisti del movimento.

PAROLE CHIAVE esercizio fisico; diabete mellito; prescrizione.

Introduzione

La letteratura scientifica internazionale riconosce il ruolo cruciale dell'attività fisica (AF) come "strumento terapeutico", per prevenire e gestire malattie croniche non trasmissibili come le malattie cardio-cerebrovascolari, oncologiche, respiratorie, psichiatriche e metaboliche, che determina anche il miglioramento della qualità della vita nella popolazione⁽¹⁾. Proprio per tali motivazioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato nel 2020 le "Linee guida in materia di attività fisica e comportamento sedentario"⁽²⁾ ed il tavolo di lavoro per la promozione dell'AF e la tutela della salute nelle attività sportive, istituito con Decreto del Ministro della Salute, ha promosso la "Linee guida sull'attività fisica. Revisione delle raccomandazioni per diverse fasce di età e situazioni fisiologiche e nuove raccomandazioni per patologie specifiche"⁽³⁾ che descrivono i benefici dell'AF per ciascuna fascia di età, in riferimento a situazioni fisiologiche e patologiche. Focalizzando l'attenzione sul diabete mellito, anche le maggiori Società Scientifiche come l'American Diabetes Association⁽⁴⁾, l'European Association of Preventive Cardiology (EAPC)⁽⁵⁾ e l'American College Sport Medicine (ACSM)⁽⁶⁾ si sono pronunciate a favore dell'importanza non solo dell'attività fisica adattata (AFA)⁽³⁾, ma soprattutto dell'esercizio fisico (EF), prescritto e supervisionato, che altro non è che una componente dell'AF, quantificata per volume, intensità e frequenza in cui i movimenti sono strutturati in maniera ripetitiva per migliorare o per mantenere una o più componenti dello stato di forma fisica (fitness fisica)⁽⁷⁾. L'EF è unanimemente riconosciuto elemento cardine della prevenzione e cura di tale patologia, posizione condivisa anche dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), nella recente versione degli Standard di Cura⁽⁸⁾, in cui si è sottolineata l'importanza dell'EF e della presenza della figura del kinesiologo specializzato nel team di educazione terapeutica allargato. Tale posizione è supportata dalla letteratura esistente che ha raggiunto un ottimo grado di consistenza e di specificità, al punto da fornire indicazioni precise circa l'ottimizzazione della prescrizione, in base ai risultati ricercati. Più nel dettaglio, l'Italian Diabetes and Exercise Study (IDES), uno studio clinico randomizzato, controllato e multicentrico, ha dimostrato che l'EF combinato (i.e. aerobico e di forza) conferisce

benefici superiori, rispetto all'EF mono-disciplinare⁽⁹⁾, nell'ambito del miglioramento delle capacità fisiche, del controllo glicemico e degli altri fattori di rischio cardiovascolare modificabili, in pazienti con diabete di tipo 2 (T2D). Altro studio italiano, l'IDES-2, ha dimostrato che un intervento di counseling teorico-pratico fornito in modo intermittente ai pazienti T2D da parte del diabetologo e del chinesiologo, portava ad un aumento dell'attività di intensità lieve e moderato-vigorosa e del volume totale di attività fisica, e una riduzione della sedentarietà, significativa e sostenuta nel tempo⁽¹⁰⁾. Elemento di grande importanza, è rappresentato dal fatto che l'approccio è effettuato su tutti i domini dell'attività fisica, ovvero, si indica la necessità di ridurre il tempo di sedentarietà^(11,12), riallocandolo in AF anche di lieve intensità⁽¹⁰⁾, unitamente all'incremento della pratica dell'EF.

Tuttavia, è noto che il cambio comportamentale è complesso ed è ostacolato dalla presenza di barriere all'aumento dell'AF e dell'EF in tutte le persone con prediabete e T2D^(13,14).

L'aderenza e la persistenza ad interventi preventivi e terapeutici in corso di malattie croniche non trasmissibili (MCNT), come il DMT2, condizionano l'efficacia delle azioni proposte, a causa delle varie componenti bio-psico-sociali ed economiche a cui è esposta la persona; la loro deficienza è associata ad un aumento di esiti clinici negativi e ad una crescita dei consumi di risorse sanitarie. È evidenza che i maggiori determinanti di aderenza e persistenza sono: la tollerabilità del farmaco (in questo caso l'Attività/EF), la percezione di necessità/utilità al trattamento da parte del paziente, l'abitudine ad assumere farmaci (in questo caso Attività/EF), l'età con una forte riduzione nei soggetti più anziani, il sesso in cui le donne sono tendenzialmente meno aderenti/persistenti degli uomini^(15,16).

Nel setting clinico, promuovere un obiettivo di salute ed indirizzare le modalità per raggiungerlo, necessita di competenze culturali professionali, empatiche, e organizzative che facilitino il coinvolgimento attivo e collaborativo della persona secondo il modello di "alleanza terapeutica"⁽¹⁷⁾.

Di certo, fattori promotori di cambiamento sono l'informazione, la ripetizione dei messaggi e l'adeguata prescrizione, da parte di tutti i membri del team sanitario che segue la persona con diabete, ognuno per quanto di propria competenza, perché influenzano le loro convinzioni ed i comportamenti.

Pertanto, al fine di favorire il miglioramento dell'efficacia terapeutica, attraverso interventi volti a migliorare lo stile di vita motorio dei pazienti diabetici, il gruppo

di studio interassociativo AMD-SID "Diabete ed attività fisica" ha promosso la survey "Sondaggio sulla conoscenza e sull'interesse dei diabetologi verso la prescrizione di EF nella pratica clinica" al fine di conoscere tra i diabetologi, la presenza di barriere legate alla conoscenza dell'importanza dell'EF e della sua prescrizione, in linea con recenti studi^(18,19), oltre che alla conoscenza dell'area delle Scienze Motorie, nella figura professionale del chinesiologo delle attività motorie preventive ed adattate (Specialista il possesso della laurea magistrale in Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate - classe LM-67), come definita nel Decreto legislativo del 28/02/2021 n. 36, art. 41, in attuazione dell'articolo 5 della legge 8 agosto 2019, n. 86, da parte dei medici specialisti. Infine, è importante ricordare il protocollo d'intesa siglato il 13 aprile 2023 tra il CONI, l'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete e la Federazione Società Scientifica di Diabetologia (FESDI), costituita dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione Medici Diabetologici (AMD), per la promozione di stili di vita sani e campagne di sensibilizzazione e di screening sul diabete e l'obesità nel mondo dello sport. Il protocollo d'intesa impegna CONI, SID e AMD in un programma di cooperazione finalizzato all'elaborazione di progetti specifici per promuovere l'attività sportiva, fisica e motoria come strumento di prevenzione e sensibilizzare l'opinione pubblica rispetto a malattie croniche come diabete e obesità, oltre a dare visibilità alla promozione di stili di vita sani e attivi e dar vita a iniziative comuni per lo studio e la formazione nell'ambito della salute e della pratica sportiva, dell'attività fisica e motoria come coadiuvanti nei processi di cura delle persone con diabete e con obesità, favorendone il pieno inserimento in tutti i contesti riguardanti la pratica sportiva ed eliminando qualunque forma di discriminazione e disuguaglianza sociale.

Materiali e metodi

Nei mesi di giugno e luglio 2023 il gruppo di studio interassociativo AMD-SID "Diabete ed attività fisica" ha promosso una survey in modalità web-based. L'indagine si poneva l'obiettivo di indagare la conoscenza e l'interesse dei medici nei confronti dell'EF nella pratica clinica. Il questionario è stato realizzato utilizzando la piattaforma Google Forms ed è stato diffuso tra i soci delle Società promotrici, tramite le newsletter istituzionali. Il questionario, riportato in (Tabella 1), era composto da 18 domande, preva-

Tabella 1 | Le domande nel sondaggio sulla conoscenza e sull'interesse dei diabetologi verso la prescrizione di EF nella pratica clinica.

1	Ritieni che l'EF nelle sue diverse modalità esecutive (tipo, intensità, durata, frequenza, progressione) possa essere uno strumento preventivo e terapeutico per il diabete, ed in particolare per il DMT2? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
2	Ritieni di avere sufficienti informazioni e formazione su l'EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
3	Ritieni che l'EF possa essere prescritto dal diabetologo? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
4	Ritieni che l'EF possa avere effetti collaterali? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
5	Ritieni che l'EF possa essere dosato? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> a. Se sì, ritieni che sia necessario il contributo di altri specialisti? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
6	Ritieni che la terapia farmacologica e l'alimentazione possano interagire con l'EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
7	Ritieni che le persone con diabete incontrino delle barriere allo svolgimento di EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> a. Se sì, ritieni che il counselling e la prescrizione di EF faciliti la loro adesione? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
8	Ritieni che nella fase di educazione terapeutica della persona con diabete, possa essere inserito anche il supporto tecnico all'auto-gestione dell'EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
9	Conosci l'identità ed il ruolo professionale del chinesologo S.T.A.M.P.A. (Scienze Tecniche Attività Motoria Preventiva ed Adattata)? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> a. Se no, ritieni utile conoscerli? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> b. Se sì, ritieni che possa essere utile un referente professionale per elaborare e supervisionare lo svolgimento di una prescrizione di esercizio fisico? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
10	Ritieni che la supervisione del chinesologo S.T.A.M.P.A. possa essere un ulteriore valore facilitante l'adesione? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
11	Ritieni che sia utile una formazione del medico diabetologo per la prescrizione di EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
12	Parteciperesti ad un seminario di implementazione formativa per la prescrizione di EF? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
13	A quale fascia di età appartieni? a. 25-39 <input type="checkbox"/> b. 40-49 <input type="checkbox"/> c. 50-59 <input type="checkbox"/> d. ≥60 <input type="checkbox"/>
14	A quale genere appartieni? a. Maschile <input type="checkbox"/> b. Femminile <input type="checkbox"/> c. Identità non binaria <input type="checkbox"/>
15	Svolgi esercizio fisico? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> a. Se sì, ne svolgi almeno 150 min/settimana ad intensità moderata o 75 min/settimana ad alta intensità? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
16	Che specializzazione hai? a. Endocrinologia e Malattie del Ricambio <input type="checkbox"/> b. Diabetologia <input type="checkbox"/> c. Medicina Interna <input type="checkbox"/> d. Medicina generale <input type="checkbox"/> e. Altro <input type="checkbox"/>
17	In quale tipologia di struttura operi? a. Diabetologia <input type="checkbox"/> b. Endocrinologia <input type="checkbox"/> c. Medicina interna <input type="checkbox"/> d. Medicina Generale <input type="checkbox"/> e. Altro <input type="checkbox"/>
18	In quale regione operi?

lentamente a risposta binaria, la cui compilazione richiedeva circa 10 minuti. L'analisi statistica è puramente descrittiva e nella sezione risultati vengono presentati i dati in termini di frequenze (percentuali) di risposta alle singole domande, cui seguono approfondimenti legati al genere, alla fascia d'età, alla specializzazione, alla struttura ed alla regione di appartenenza dei partecipanti al sondaggio.

Risultati

415 medici (per il 60.5% donne) hanno aderito alla survey. La distribuzione dei partecipanti, in base all'età, è stata sostanzialmente eterogenea, sebbene il gruppo meno numeroso sia risultato essere quello di età compresa tra i 40 ed i 49 anni. Nello specifico, il 26.3% aveva un'età compresa tra i 25 ed i 39 anni, il 16.4% un'età compresa tra i 40 ed i 49 anni, il 20% tra i 50 e i 59 anni ed il 37.3% aveva un'età ≥60 anni. In riferimento alla posizione professionale, la maggioranza dei rispondenti (57.3%) era specializzata in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, il 16.6% in Diabetologia e il 16.1% in Medicina Interna.

Riguardo alla provenienza geografica, le regioni maggiormente rappresentate sono state la Lombardia (15.9%), il Lazio (14%), il Piemonte (9.6%) e l'Emilia Romagna (9.4%).

La maggioranza dei rispondenti (39%) ha riferito di operare in un servizio di diabetologia ospedaliero, mentre il 26% ha riferito di operare in una diabetologia territoriale.

La maggior parte dei rispondenti (76.4%) ha dichiarato di essere fisicamente attivo (Figura 1). In par-

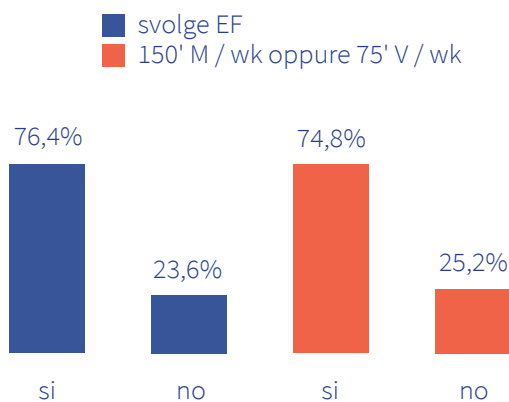


Figura 1 | Livelli di attività fisica praticata dai partecipanti (% su 317 risposte). M = esercizio fisico di intensità moderata; V = esercizio fisico di intensità vigorosa.

ticolare, il 74.8% degli attivi ha risposto di svolgere almeno 150 min/settimana ad intensità moderata o 75 min/settimana ad alta intensità.

Venendo al tema principale dell'indagine (Figura 2 e Figura 3), ben il 99.5% dei medici ha risposto che ritiene che l'EF sia uno strumento preventivo e terapeutico per il diabete, ed in particolare per il DMT2. Secondo il 94.2% dei medici rispondenti, l'EF può interagire con la terapia farmacologica e l'alimentazione. Sebbene il 61.9% abbia riferito di ritenere che l'EF possa avere effetti collaterali per i propri pazienti, il 98.1% ritiene che l'EF possa essere opportunamente dosato. Riguardo alla prescrizione di EF, ben il 91.1% ha dichiarato di ritenere che l'EF possa essere prescritto dal diabetologo, sebbene il 92.1% ritenga che sia necessario il contributo di altri specialisti, soprattutto perché l'82.9% dei medici ritiene che le persone con diabete incontrino delle barriere allo svolgimento di EF. Pertanto, il 98.8% dei rispondenti ritiene che il counseling e la prescrizione di EF possano facilitare l'adesione dei pazienti alla pratica motoria. Di conseguenza, il 96.9% dei rispondenti ritiene che nella fase di educazione tera-

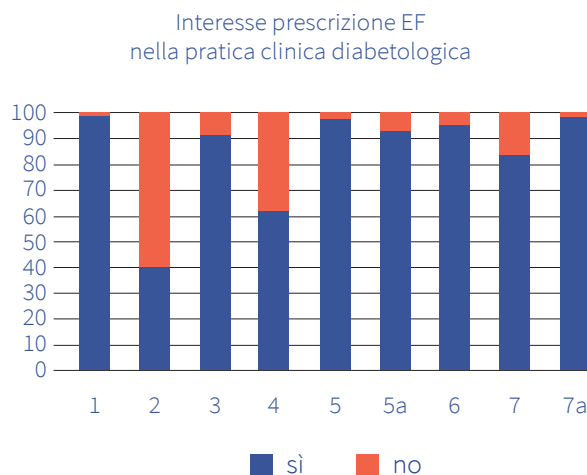


Figura 2 | Opinioni dei diabetologi su EF (% su 415 risposte).

1 = Ritieni che l'EF nelle sue diverse modalità esecutive - tipo, intensità, durata, frequenza, progressione - possa essere uno strumento preventivo e terapeutico per il diabete, ed in particolare per il DMT2? 2 = Ritieni di avere sufficienti informazioni e formazione su l'EF? 3 = Ritieni che l'EF possa essere prescritto dal diabetologo? 4 = Ritieni che l'EF possa avere effetti collaterali? 5 = Ritieni che l'EF possa essere dosato? 5a = Se sì, ritieni che sia necessario il contributo di altri specialisti? 6 = Ritieni che la terapia farmacologica e l'alimentazione possano interagire con l'EF? 7 = Ritieni che le persone con diabete incontrino delle barriere allo svolgimento di EF? 7a = Se sì, ritieni che il counselling e la prescrizione di EF faciliti la loro adesione?

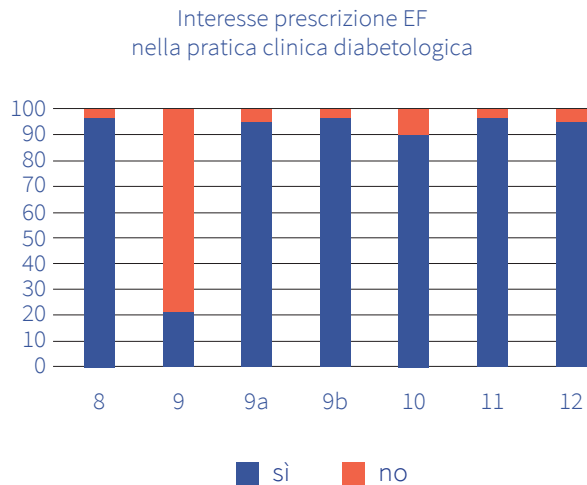


Figura 3 | Opinioni dei diabetologi sulla figura professionale del Chinesiologo A.M.P.A. e sulla Formazione (% su 415 risposte).

8 = Ritieni che nella fase di educazione terapeutica della persona con diabete, possa essere inserito anche il supporto tecnico all'autogestione dell'EF? 9 = Conosci l'identità ed il ruolo professionale del chinesiologo A.M.P.A.? 9a=Se no, ritieni utile conoscerli? 9b = Se sì, ritieni che possa essere utile un referente professionale per elaborare e supervisionare lo svolgimento di una prescrizione di esercizio fisico? 10 = Ritieni che la supervisione del chinesiologo A.M.P.A. possa essere un ulteriore valore facilitante l'adesione? 11 = Ritieni che sia utile una formazione del medico diabetologo per la prescrizione di EF? 12 = Parteciperesti ad un seminario di implementazione formativa per la prescrizione di EF?

peutica possa essere inserito anche il supporto tecnico all'autogestione dell'EF, con il coinvolgimento di figure professionali qualificate, e ritiene che la supervisione del Chinesiologo delle Attività Motorie Preventive ed Adattate (A.M.P.A.) possa essere un ulteriore valore facilitante l'adesione dei pazienti alla pratica di EF.

Nonostante ciò, la maggioranza dei partecipanti (59.8%) ha dichiarato di non avere sufficienti informazioni e formazione in tema di EF. Concordemente, il 96.4% dei rispondenti ritiene utile una specifica formazione del medico diabetologo per la prescrizione di EF e il 94.9% parteciperebbe ad un seminario di implementazione formativa per la prescrizione di EF.

Sebbene i partecipanti ritengano utile il contributo del Chinesiologo A.M.P.A., la grande maggioranza dei medici (78.3%) ha dichiarato di non conoscere l'identità ed il ruolo professionale del Chinesiologo A.M.P.A., ed il 95.1% degli intervistati ha manifestato interesse ad approfondire l'argomento. In aggiunta, il 96.9% dei rispondenti ritiene che possa

essere utile avere un referente professionale per elaborare e supervisionare lo svolgimento di una prescrizione di EF.

Conclusioni

La quasi totalità dei medici (99.5%) partecipanti all'indagine ha dichiarato di essere interessata al tema proposto e ritiene che l'EF possa essere uno strumento preventivo e terapeutico per il diabete. Ciononostante, è emerso che i medici sono consapevoli di avere ridotte conoscenze in tema di prescrizione di EF. Le risposte alle domande hanno quindi evidenziato la necessità di colmare le lacune formative promuovendo iniziative teorico-pratiche di formazione che chiariscano i principi della prescrizione di EF. Dai risultati di questa survey è chiaro che i medici sono consapevoli della necessità di un approccio terapeutico allargato volto a potenziare l'aspetto comportamentale motorio, che presenta barriere intrinseche ed estrinseche⁽²⁰⁾ che il medico, da solo, non può superare. Per tale ragione, è altresì importante che le iniziative formative favoriscano la conoscenza della professionalità del Chinesiologo A.M.P.A., figura professionale riconosciuta in termini legislativi alla attività di progettazione e somministrazione di programmi di EF, al fine di ottimizzare la prescrizione di EF e favorirne l'aderenza da parte della persona con diabete. Gli stessi medici hanno ravvisato l'esigenza di poter contare su un referente professionale che possa somministrare e supervisionare l'EF prescritto dal medico stesso. A tal fine potrà essere utile la creazione di una rete locale e nazionale che possa mettere in comunicazione gli specialisti prescrittori, gli specialisti somministratori e i pazienti, affinché il processo di prescrizione ed il percorso di somministrazione possa essere realmente efficace.

È opportuno sottolineare il limite derivante dal numero dei medici partecipanti all'indagine (415), (che comunque rimane proporzionalmente elevato rispetto a sondaggi usuali promossi dalle stesse Società Scientifiche) nonché dal fatto che i risultati della presente indagine sono il frutto di una partecipazione volontaria di medici che hanno deciso spontaneamente di aderire alla survey e che probabilmente sono maggiormente sensibili al tema, ma che nello stesso tempo rafforzano alcune indicazioni deficitarie di formazione tecnico-culturali, e di collaborazione con altre figure professionali. Ciò pare confermato anche dal fatto che il 76.4% dei medici intervistati ha

dichiarato di svolgere EF e ben il 74.8% raggiunge i livelli raccomandati di attività praticata.

Nonostante le limitazioni sopra esposte, i dati indicano in maniera piuttosto chiara verso quali direzioni dovrà orientarsi il lavoro delle Società Scientifiche e del gruppo di studio interassociativo “Diabete ed attività fisica” che ha promosso questa survey: dall’organizzazione di corsi di formazione e incontri all’interno dei vari setting lavorativi (i.e. ospedaliero e territoriale), con l’aiuto delle università (i.e. Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia ed in Scienze Motorie Magistrali) e delle agenzie formative, al lavoro da svolgere a livello degli Assessorati alla Salute delle singole Regioni, per fare entrare all’interno dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali delle persone con diabete anche la prescrizione dell’EF, e validare il ruolo del chinesologo delle attività motorie preventive e adattate.

L’EF per la sua attuazione necessita (oltre che della conoscenza delle barriere intrinseche ed estrinseche, spesso demotivanti) al suo svolgimento:

- di un medico diabetologo che valuti l’indicazione ad una dose di EF di avviamento (condivisibile) e la stabilità clinica della persona secondo criteri specifici;
- di un medico dello sport per la valutazione funzionale (secondo linee guida e raccomandazioni), coadiuvato dal chinesologo A.M.P.A. per dosare l’EF di avviamento;
- di una persona con dismetabolismo cronico (diabete, obesità, sindrome metabolica) consapevole e proattiva per svolgerlo, resa tale tramite educazione terapeutica strutturata (ETS) al monitoraggio dei parametri esercizio sensibili;
- di un chinesologo A.M.P.A. competente e “accogliente” per elaborare la dose di avviamento prescritta, che funga da motivatore/facilitatore al proseguimento dello svolgimento di EF da parte dell’utente/paziente;
- di amministratori pubblici ed imprenditori privati, consapevoli e propositivi verso il superamento delle barriere estrinseche al suo svolgimento, e orientati verso un orizzonte che veda nell’EF un investimento piuttosto che un costo;
- di sedi indoor ed outdoor strutturate ad accogliere gli attori finali, ovvero, la persona educata e proattiva ed il chinesologo A.M.P.A. conduttore e supervisore delle sedute di allenamento e dei parametri esercizio sensibili, condivisi con la persona allenata.

Quanto sopra creerebbe le condizioni di competenza formale e sostanziale del diabetologo in un setting “motorio” assistenziale e terapeutico multidisciplinare, sportivo e motorio, poco esplorato e sviluppato, probabilmente per una visione poco lungimirante di sostenibilità, nonostante le evidenze anche economiche. Pertanto, il diabetologo potrebbe avere un potenziale ruolo di playmaker preliminare nell’avvio del contributo di modulazione metabolica del muscolo, in attività aerobica e di forza^(21,22), successivamente consolidata dal chinesologo A.M.P.A. nella sua attività anche imprenditoriale.

Una base teorico-pratica su cui intraprendere una discussione progettuale tra gli stakeholder potrebbe essere quella di costituire un gruppo ristretto di professionisti nominati dalle società scientifiche per definire l’esistenza e la dimensione di domanda e offerta di EF, favorendone una condivisione culturale, individuando ruoli, strategia di intervento e sostenibilità.

Quanto sopra faciliterà il fine di disegnare un modello di prescrizione diabetologica di una dose di avviamento di EF, strutturato, elaborabile dal chinesologo A.M.P.A.

Gli autori ringraziano le segreterie di AMD e SID per il supporto fornito e tutti i medici che hanno partecipato alla survey.

Punti chiave

- **Obiettivi chiave** Questa survey ha avuto come obiettivo quello di conoscere l’interesse dei medici diabetologici partecipanti verso la prescrizione di EF nella pratica clinica.
- **Cosa emerge** I risultati di questa survey mostrano chiaramente che la quasi totalità dei medici rispondenti è interessata al tema e ritiene che l’EF è uno strumento preventivo e terapeutico per il diabete, sebbene il 60% abbia dichiarato di non avere sufficienti informazioni e formazione sul tema. Inoltre, più del 97% ritiene che possa essere utile avere un referente professionale per elaborare e supervisionare lo svolgimento di EF.
- **Rilevanza** L’analisi dei dati raccolti da questa survey pone in luce l’esigenza da parte dei medici di una formazione specifica per la prescrizione di EF per le persone con diabete.

Key points

- **Key objectives** This survey aimed to assess the interest of diabetologists in prescribing EF in clinical practice.
- **What emerges** The survey results indicate that nearly all the doctors who participated in the survey are interested in the topic of EF and believe that it can be an effective preventive and therapeutic tool for diabetes. However, 60% of the doctors reported that they do not have enough information or training on the subject. Additionally, more than 97% of respondents believe that having a professional contact person to develop and supervise the carrying out of PE would be beneficial.
- **Relevance** The survey data analysis highlights the need for diabetes-specific training for EF prescription by doctors.

Bibliografia

1. Pareja-Galeano H, Garatachea N, Lucia A. Exercise as a Polypill for Chronic Diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:497-526. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.019, 2015.
2. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 54(24):1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955, 2020.
3. Linee Di Indirizzo Sull'attività Fisica – Ministero della Salute; https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5693_1_file.pdf, accesso del 09 novembre 2023.
4. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728, 2016.
5. Kemps H, Kränkel N, Dörr M, et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: What to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 26(7):709-727. doi:10.1177/2047487318820420, 2019.
6. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 54(2):353-368. doi:10.1249/MSS.0000000000002800, 2022.
7. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 100(2):126-131, 1985.
8. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) Metodologia e sintesi delle raccomandazioni. https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf, accesso del 09 aprile 2024.
9. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 170(20):1794-1803. doi:10.1001/archinternmed.2010.380, 2010.
10. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, et al. Effect of a Behavioral Intervention Strategy for Adoption and Maintenance of a Physically Active Lifestyle: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES_2): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 40(11):1444-1452. doi:10.2337/dc17-0594, 2017.
11. Whipple MO, Regensteiner JG, Bergouignan A. Is Being Physically Active Enough to Be Metabolically Healthy? The Key Role of Sedentary Behavior. *Diabetes Care* 44(1):17-19. doi:10.2337/dci20-0064, 2021.
12. Nakanishi S, Hirukawa H, Shimoda M, et al. Impact of physical activity and sedentary time on glycosylated hemoglobin levels and body composition: Cross-sectional study using outpatient clinical data of Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 11(3):633-639. doi:10.1111/jdi.13185, 2020.
13. Thielen SC, Reusch JEB, Regensteiner JG. A narrative review of exercise participation among adults with prediabetes or type 2 diabetes: barriers and solutions. *Front Clin Diabetes Healthc* 4:1218692. Published 2023 Aug 30. doi:10.3389/fcdhc.2023.1218692, 2023.
14. Schmidt SK, Hemmestad L, MacDonald CS, Langberg H, Valentiner LS. Motivation and Barriers to Maintaining Lifestyle Changes in Patients with Type 2 Diabetes after an Intensive Lifestyle Intervention (The U-TURN Trial): A Longitudinal Qualitative Study. *Int J Environ Res Public Health* 17(20):7454. Published 2020 Oct 13. doi:10.3390/ijerph17207454, 2020.
15. Borghi C, Cicero A.F.G. Aderenza e persistenza in terapia. *Giornale Italiano di Farmaco-economia e Farmaco-utilizzazione* 1(2):5-13, 2008.
16. AIFA - Indicatori per la valutazione dell'aderenza e della persistenza al trattamento farmacologico - Serena Perna, Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni e Ufficio Database & Analisi - Roma https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/2020.08.04_PERNA_OsMed-2019.pdf; accesso del 07 febbraio 2024, 2020.
17. Yeoh EK, Wong MCS, Wong ELY, et al. Benefits and limitations of implementing Chronic Care Model (CCM) in primary care programs: A systematic review. *Int J Cardiol* 258:279-288. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.057, 2018.
18. O'Regan A, Pollock M, D'Sa S, Niranjan V. ABC of prescribing exercise as medicine: a narrative review of the experiences of general practitioners and patients. *BMJ Open Sport Exerc Med* 7(2):e001050. Published 2021 Jun 2. Doi:10.1136/bmjsem-2021-001050, 2021.
19. Nauta J, van Nassau F, Bouma AJ, et al. Facilitators and barriers for the implementation of exercise as medicine in routine clinical care in Dutch university medical centres: a mixed methodology study on clinicians' perceptions. *BMJ Open* 12(3):e052920. Published 2022 Mar 15. doi:10.1136/bmjopen-2021-052920, 2022.
20. Korkiakangas EE, Alahuhta MA, Laitinen JH. Barriers to regular exercise among adults at high risk or diagnosed with type 2 diabetes: a systematic review. *Health Promot Int* 24(4):416-427. doi:10.1093/heapro/dap031, 2009.
21. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299(2):E145-E161. doi:10.1152/ajpendo.00755.2009, 2010.
22. Moghetti P. Fisiopatologia dell'esercizio fisico - *G It Diab Metab* 36:57-63, 2016.

SURVEY

“Nota 100 AIFA”: indagine conoscitiva per medici di Medicina Generale e specialisti

“Nota 100 AIFA”: fact-finding survey for General Practitioners and Specialists

Domenico Greco¹, Giovanna Gregori², Vera Frison³, Elisa Forte⁴, per conto della Consulta dei Presidenti Regionali AMD 2021-2023*

¹ Diabetologia e Malattie del Ricambio, Distretto Sanitario di Trapani, ASP Trapani. ² UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Toscana Nordovest, Area Massa Carrara. ³ UOSD Diabetologia, Dipartimento Area Medica, Ospedale Cittadella (PD). ⁴ Diabetologia territoriale, ACISMOM, Roma.

Corresponding author: drgreco@alice.it

Abstract

The 2021-2023 AMD Regional Presidents' Council promoted two parallel surveys on Nota 100 Aifa, one addressed to general practitioners, and the other to specialists, aimed at investigating the use, satisfaction, and any advantages or critical issues linked to the aforementioned provision. For this purpose, we proposed an online questionnaire, consisting of 23 specific questions which were answered by 555 GPs and 332 specialists. The analysis of the results highlights how a theoretically epochal measure for GPs has not yet fully achieved the purpose for which it was conceived and is therefore still largely underused. Two years after its promulgation, critical issues remain, mainly of bureaucratic and training nature, which prevent its complete and uniform application such as to be able to translate into a broader and more productive collaboration between the actors involved and an indisputable benefit for the patient with diabetes.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; nota 100 AIFA; general practitioner; specialist.

Riassunto

La Consulta dei Presidenti Regionali AMD 2021-2023 ha promosso due survey parallele su Nota 100 Aifa, una indirizzata ai MMG, l'altra agli specialisti, volte a indagare l'utilizzo, il gradimento e eventuali vantaggi o criticità legati al suddetto provvedimento. A tale scopo abbiamo proposto un questionario online, composto da 23 quesiti specifici, cui hanno

* Consulta dei Presidenti Regionali AMD 2021-2023: Antimo Aiello, Eugenio Alessi, Daniela Antenucci, Pasquale S. Bellitti, Barbara Brunato, Natalia Busciantella, Alessandra Clerico, Chiara Di Loreto, M. Rosaria Falivene, Elisa Forte, Vera Frison, Domenico Greco, Giovanna Gregori, Alessio Lai, Ida Mangone, Stefano Masi, Marcello Monesi, Alberto Rocca, Rosalia Serra.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Greco D, Gregori G, Frison V, Forte E. “Nota 100 AIFA”: indagine conoscitiva per medici di Medicina Generale e specialisti. *JAMD* 27:30–38, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 D. Greco. 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.

risposto 555 MMG e 332 specialisti. L'analisi dei risultati, mette in evidenza come un provvedimento teoricamente di portata epocale per il MMG, non abbia ancora raggiunto appieno lo scopo per cui era stato ideato e pertanto risulta ancora ampiamente sottoutilizzato. Nonostante siano già emersi tangibili benefici e un discreto apprezzamento da parte della classe medica, permangono ad oggi, a due anni dalla sua promulgazione, criticità, prevalentemente di tipo burocratico e formativo, che ne impediscono una applicazione completa e uniforme tale da potersi tradurre in un più ampia e produttiva collaborazione tra gli attori coinvolti e in un indiscutibile vantaggio per il paziente con diabete.

PAROLE CHIAVE diabete mellito tipo 2; nota 100 AIFA; medico di medicina generale; specialista.

Introduzione

La "Nota 100" dell'AIFA, introdotta con la Determina del 21 gennaio 2022 e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 25 gennaio 2022, ha modificato la prescrivibilità di numerosi farmaci per il Diabete Mellito la cui gestione era stata, fino ad allora, affidata in modo esclusivo agli specialisti diabetologi/internisti del SSN.

In particolare, ha rappresentato un cambiamento epocale per la pratica clinica del Medico di Medicina Generale (MMG) che, dalla sua entrata in vigore, ha avuto la possibilità di prescrivere tutti i farmaci normoglicemizzanti ai propri pazienti con diabete mellito. Questi farmaci includono gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i), gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA) e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP4-i). Solo la prescrizione delle loro associazioni è rimasta di esclusiva pertinenza specialistica.

Fin dal momento della sua pubblicazione, Nota 100, è stata oggetto di accesi dibattiti, che hanno messo in evidenza profonde spaccature e divergenze di opinioni, non solo tra gli specialisti ma anche tra i MMG. Il dibattito continua ancora oggi, a distanza di quasi due anni dalla sua attivazione, e viene ulteriormente alimentato da inspiegabili differenze applicative che permangono nelle varie Regioni. Quella che doveva essere per il MMG una occasione storica sia di crescita professionale sia di integrazione con lo specialista, suscita tuttora dubbi e incertezze che interessano entrambe le parti.

La Consulta dei Presidenti Regionali AMD 2021-2023, partendo da questi presupposti, ha organizzato due survey parallele sull'argomento, una indirizzata ai

MMG, l'altra agli specialisti, i cui risultati sono oggetto del presente lavoro.

Metodi

Sono stati prodotti due questionari intitolati "La Nota 100 ha cambiato la gestione del diabete di tipo 2?", uno indirizzato ai MMG (Tabella 1) e uno agli specialisti soci AMD (Tabella 2), diffusi via web. Le domande tendevano ad esplorare, ad oltre un anno dalla attivazione della nota, il gradimento, il livello di applicazione e le eventuali criticità relative alla stessa. A tutti i soci AMD è stato inviato a mezzo mail, una prima volta e con successivi richiami durante il mese di marzo 2023. Al contempo, i Presidenti regionali AMD e i loro direttivi, procedevano a sottoporre il questionario a un campione di MMG delle rispettive regioni, con una raccolta realizzata nel periodo marzo-giugno 2023, quindi a distanza di 14 -17 mesi dalla entrata in vigore della nota.

Tabella 1 | Domande del questionario distribuito (MMG).

1. Sesso
2. A che fascia di età appartieni?
3. Quanti assistiti hai?
4. Fai parte di una medicina organizzata in rete?
5. Da quanti anni sei convenzionato?
6. Nel tuo lavoro utilizzi un archivio di pazienti raggruppati per patologia?
7. Pensi che l'introduzione di Nota 100 abbia migliorato la qualità del tuo lavoro di MMG?
8. Ritieni siano chiare le indicazioni di AIFA sui criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità dei nuovi farmaci?
9. Ritieni semplice la compilazione delle "Schede di valutazione e prescrizione" per i farmaci in Nota 100?
10. Quale ritieni sia il gradimento della Nota 100 da parte dei colleghi MMG della tua regione/provincia?
11. Hai mai partecipato a corsi di formazione sulla Nota 100?
12. Se sì, a quale tipologia di eventi?
13. L'organizzazione di corsi di formazione su Nota 100 è stata promossa da?
14. Hai utilizzato Nota 100 per una prima prescrizione a un tuo assistito?
15. Se hai utilizzato mai o raramente Nota 100 per una prima prescrizione, qual è il motivo principale?
16. Hai utilizzato Nota 100 per un rinnovo di prescrizione a un tuo assistito?
17. Se hai utilizzato mai o raramente Nota 100 per un rinnovo di prescrizione, qual è il motivo principale?
18. Per quale finalità ritieni utile Nota 100 per il MMG?
19. Quale critica muovi a Nota 100?
20. Come valuti nel complesso la tua preparazione scientifica circa le nuove terapie del DM2?
21. Ritieni di poter prescrivere in autonomia i farmaci in Nota 100 o preferisci che sia lo specialista ad impostare la terapia?
22. Hai difficoltà nella prima prescrizione dei farmaci iniettabili legate alla modalità di somministrazione?
23. Per quale motivo, secondo te, Nota 100 non prevede la prescrizione di duplice terapia innovativa da parte del MMG ma solo da parte dello specialista?

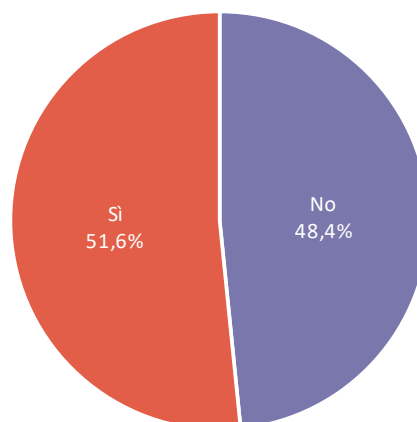
Tabella 2 | Domande del questionario distribuito (specialisti diabetologi).

1. Sesso
2. A che fascia di età appartieni?
3. Dove svolgi la tua attività?
4. Fai parte di una?
5. Da quanti anni svolgi questa attività?
6. Nel tuo lavoro utilizzi una cartella clinica elettronica?
7. Pensi che l'introduzione di Nota 100 abbia migliorato la qualità del tuo lavoro?
8. Ritieni siano chiare le indicazioni di AIFA sui criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità dei nuovi farmaci?
9. Ritieni semplice la compilazione delle "Schede di valutazione e prescrizione" per i farmaci in Nota 100?
10. In quale formato utilizzi la Nota 100 per nuova prescrizione o rinnovo ai tuoi assistiti?
11. Ritieni corretto che l'indicazione all'uso di due farmaci tra quelli inclusi nella Nota 100 sia rimasta ad esclusiva decisione del diabetologo?
12. Perché?
13. Hai mai partecipato all'organizzazione di corsi di formazione sulla Nota 100 rivolta ai MMG?
14. Se sì, quale tipologia di eventi?
15. L'organizzazione di questi corsi di formazione è stata promossa da?
16. Per quale finalità ritieni maggiormente utile la Nota 100 per il diabetologo?
17. Qual è la principale criticità della Nota 100?
18. Ritieni che debba essere il diabetologo ad impostare la terapia con i farmaci in Nota 100?
19. Quale ritieni sia il gradimento della Nota 100 da parte dei diabetologi della tua regione/provincia?
20. Come giudichi l'attuale livello di utilizzo della Nota 100 da parte dei MMG per le prime prescrizioni?
21. Come giudichi l'attuale livello di utilizzo della Nota 100 da parte dei MMG per i rinnovi?
22. Come giudichi il gradimento della Nota 100 da parte degli specialisti (cardiologi/nefrologi/internisti) della tua regione/provincia?
23. Quale specialista, a parte il diabetologo, utilizza maggiormente la Nota 100 nella tua regione/provincia?

l'interpretazione dei criteri di prescrivibilità e rimborsabilità contenuti nella nota (perplexità suscita la risposta che, a distanza di oltre un anno dalla loro promulgazione, il 7,3% dei MMG non avesse ancora avuto modo di visionarli).

Come prevedibile, i MMG utilizzano molto più frequentemente Nota 100 per i rinnovi di prescrizione piuttosto che per una prima prescrizione ai propri assistiti (Figura 2). I MMG che non hanno mai utilizzato (o raramente) Nota 100, adducono come motivazioni principali l'assenza di formazione sulla nota e l'insicurezza nell'uso dei farmaci in oggetto. Una percentuale non trascurabile di intervistati ritiene addirittura la prescrizione di tali farmaci, un compito spettante esclusivamente allo specialista (24%) mentre il 62% dei MMG valuta caso per caso l'invio

Pensi che l'introduzione di "Nota 100" abbia migliorato la qualità del tuo lavoro di MMG?



RISULTATI

Medico di Medicina Generale (MMG)

Hanno risposto al questionario 555 MMG provenienti da ogni regione d'Italia, in prevalenza uomini (54%), di età > 50 anni (63%) e per l'84% con un numero di assistiti > 1000 (quindi un campione rappresentativo dell'assistenza offerta a 600-800 mila pazienti), per la maggior parte organizzati in medicina di gruppo e in convenzione da oltre 10 anni in più della metà dei casi. Solo il 32% utilizza un archivio pazienti in grado di raggrupparli per patologia. I quesiti volti a esplorare il gradimento di Nota 100, hanno subito mostrato una frattura nel giudizio, risultato negativo nel 48% degli intervistati; una percentuale ancora più elevata (71%), percepisce un analogo sentimento nei colleghi della propria provincia e regione (Figura 1). Tuttavia, la scheda di prescrizione viene giudicata semplice dal 70% del campione così come

Quale ritieni sia il gradimento della "Nota 100" da parte dei colleghi MMG della tua regione/provincia?

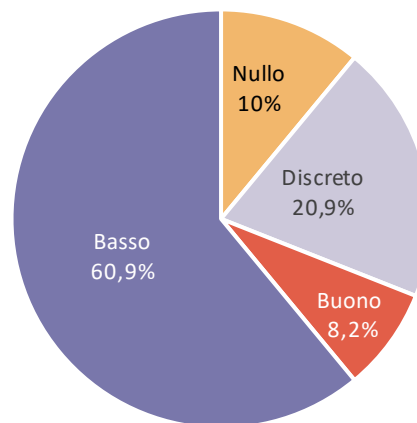
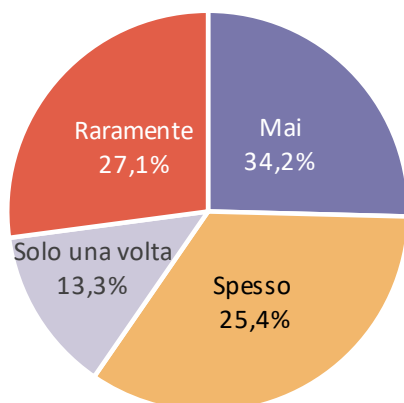


Figura 1 | Gradimento nota 100 MMG.

Hai utilizzato "Nota 100" per una prima prescrizione a un tuo assistito?



Hai utilizzato "Nota 100" per il rinnovo di prescrizione a un tuo assistito?

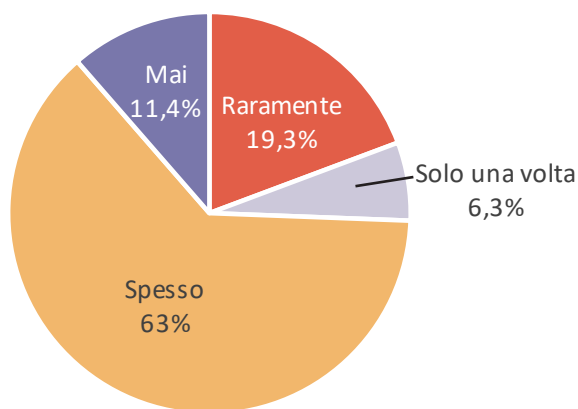


Figura 2 | Utilizzo "Nota 100" MMG.

allo specialista. Infine, la maggior parte dei MMG ritiene corretto che la prescrizione di una duplice terapia con farmaci in Nota 100 venga demandata allo specialista, in quanto correlata ad una maggiore complessità clinica del caso.

Un altro gruppo di quesiti ha voluto esplorare proprio l'aspetto relativo alla preparazione e alla formazione del MMG rispetto ai farmaci in nota. Ebbene, il 40% dei soggetti ritiene insufficiente la propria preparazione e un terzo del campione non aveva mai partecipato ad alcun incontro formativo sull'argomento. Coloro che avevano partecipato a corsi di formazione specifici, per lo più in presenza (62%), affermano che l'organizzazione degli eventi suddetti era stata prevalentemente a carico delle aziende farmaceutiche mentre società scientifiche e organi istituzionali assumevano un ruolo di secondo piano.

La criticità principale ascritta a Nota 100 viene addotta ad un aggravio burocratico mentre l'aspetto positivo

maggiormente sottolineato risulta essere la maggiore autonomia nella gestione del paziente con diabete (Figura 3).

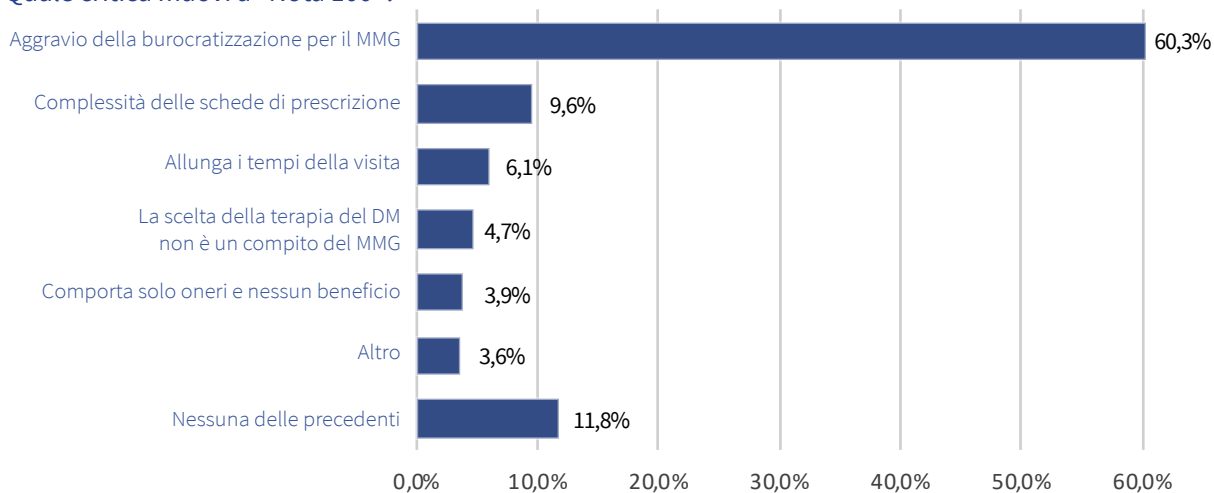
Specialista

Hanno risposto al questionario, suddiviso in tre item, 332 specialisti. Il primo item, indirizzato a fornire una fotografia del campione intervistato, evidenzia che: la maggior parte sono donne (58%) di età superiore ai 50 anni (63%), anche se è presente una percentuale di under 40 del 17%. Gli intervistati svolgono la propria attività in strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali (organizzate come UOC o UOS o specialistica ambulatoriale); solo per il 10% operano nel privato, a conferma che la gestione del diabete risulta ancora a carico, nel nostro territorio, delle strutture del SSN o con esso convenzionate.

Il secondo item è indirizzato a capire cosa lo specialista pensi di Nota 100: dall'analisi delle risposte emerge che quasi il 63% ritiene che la nota abbia migliorato il proprio lavoro (Figura 4), che la maggior parte utilizza per la prescrizione un formato elettronico anche se la percentuale di utilizzo del cartaceo resta abbastanza alta (37%) e pochi tra gli specialisti utilizzano (ricordiamo siamo a marzo 2023) il sistema TS. Il 67,5% ritiene inoltre corretto che l'utilizzo della doppia prescrizione rimanga prerogativa dello specialista tanto per una questione di appropriatezza (60%) quanto per la maggiore conoscenza ed esperienza sull'uso di tali farmaci (36%).

Il terzo item è relativo alla formazione: dai dati emersi si rileva come il 62% degli specialisti abbia già partecipato a corsi di formazione (uno o più) rivolti ai MMG con il 38% che dichiara di non aver mai preso parte ad alcun incontro sull'argomento. Emerge inoltre che tali corsi, quando svolti, erano per la maggioranza organizzati da aziende sponsor e in misura minore da società scientifiche, aziende sanitarie o ordine dei medici. Il 45% degli specialisti vede nella Nota 100 una grande opportunità per collaborare con il MMG ma ritiene che la burocratizzazione causi un allungamento dei tempi di visita (Figura 5). Gran parte degli specialisti considera positiva l'introduzione della nota (78.9%) anche se ne lamenta ancora il basso utilizzo sia nella prima prescrizione (85,8%) che nel rinnovo (61,1%) da parte del MMG (Figura 6) mentre identifica nel cardiologo (64,5%) lo specialista che in misura maggiore utilizza tale nota.

Quale critica muovi a "Nota 100"?



Per quale finalità ritieni utile la "Nota 100" per il MMG?

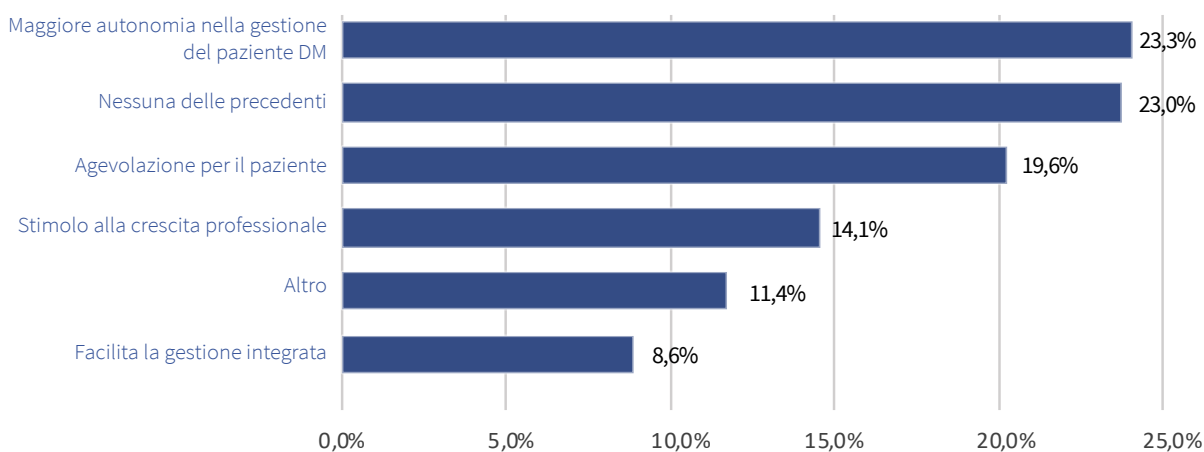
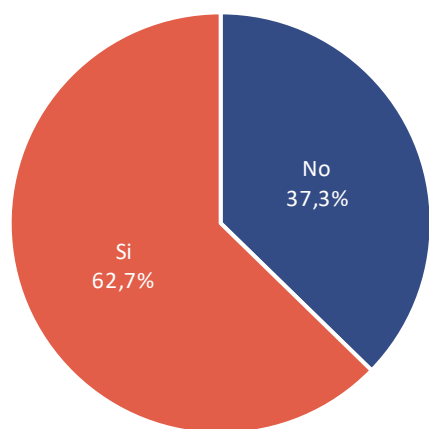


Figura 3 | Criticità e vantaggi "Nota 100" MMG.

Pensi che l'introduzione della "Nota 100" abbia migliorato la qualità del tuo lavoro?



Quale ritieni sia il gradimento della "Nota 100" da parte dei diabetologi della tua regione/provincia?

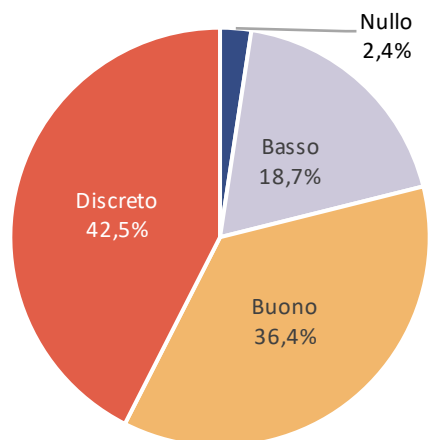
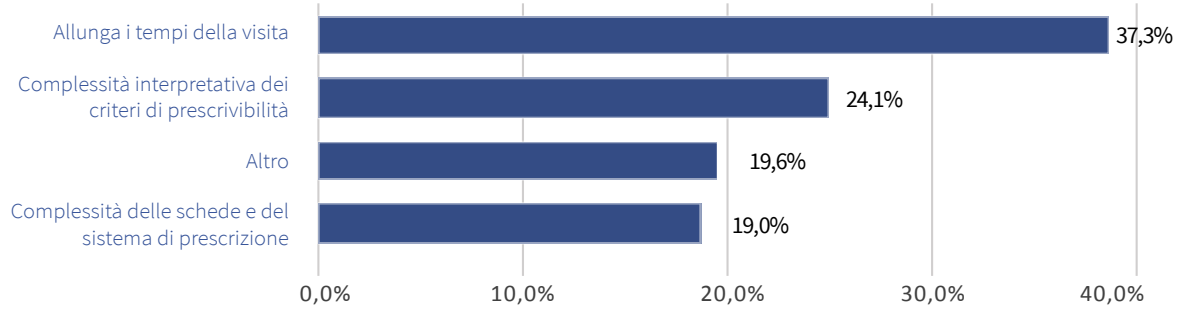


Figura 4 | Gradimento Nota 100 specialisti.

Qual è la principale criticità della "Nota 100"?



Per quale finalità ritieni maggiormente utile la "Nota 100" per il diabetologo?

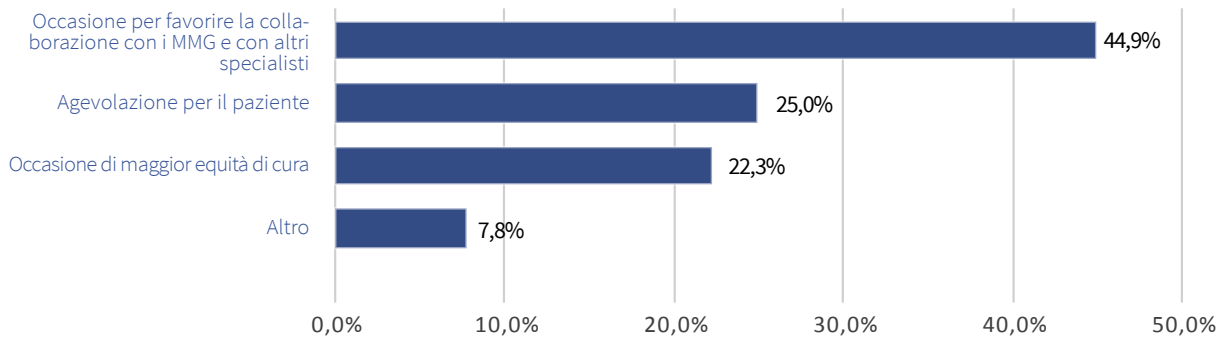
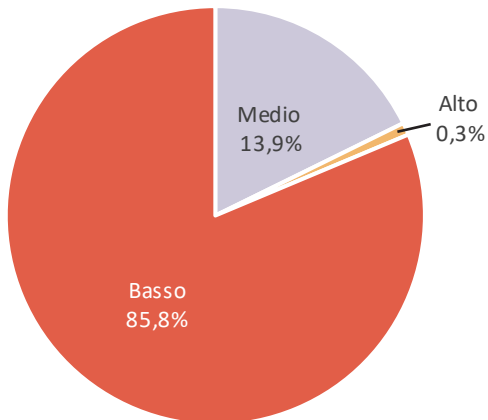


Figura 5 | Criticità e vantaggi "Nota 100" specialisti.

Come giudichi l'attuale livello di utilizzo della "Nota 100" da parte dei MMG per le prime prescrizioni?



Come giudichi l'attuale livello di utilizzo della "Nota 100" da parte dei MMG per i rinnovi?

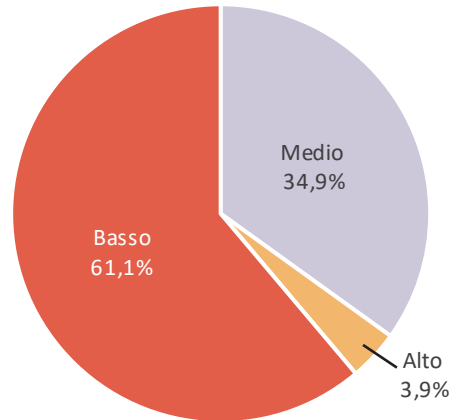


Figura 6 | Utilizzo "Nota 100" specialisti.

DISCUSSIONE

Lo stravolgimento delle Linee Guida della terapia farmacologica del DM2 occorso negli ultimi anni, impone, oggi più che mai, una collaborazione attiva tra MMG, specialisti diabetologi e altri specialisti. L'ampia indicazione data all'uso dei farmaci innovativi

con comprovato beneficio cardio-nefrovascolare e il contemporaneo abbandono degli obsoleti segretagoghi, non poteva tradursi in applicazione pratica se ciò che fino a poco tempo fa era demandato al solo diabetologo (prescrizione di tali farmaci), non avesse trovato una sua naturale estensione verso altre figure professionali. Espressione di questo

ineluttabile bisogno è stata proprio l'introduzione di Nota 100 mirata a chiarire nello specifico questa possibilità oltre che a favorire un più equo accesso alle cure per i pazienti e una riduzione dell'inerzia terapeutica nella classe medica. La nota stessa, nel ratificare l'efficacia delle opportunità farmacologiche oggi offerte, ricorda, al contempo, l'imprescindibilità della promozione dei corretti stili di vita che devono essere perseguiti, fin dalla diagnosi, nei pazienti con diabete.

Nota 100 risulta quindi fondamentale per consentire al MMG, al pari dello specialista, di prescrivere tutti i farmaci antidiabetici al momento disponibili, rendendo di fatto tali trattamenti più accessibili ai pazienti, in particolare nei casi in cui l'accesso agli specialisti dovesse presentarsi complesso (dislocazione geografica, liste d'attesa, ecc). I pazienti, quindi, hanno tutti e prontamente, la possibilità di accedere alla migliore terapia⁽¹⁾.

L'introduzione di Nota 100 porta inevitabilmente anche a fare alcune considerazioni di ordine farmaco-economico: i farmaci interessati sono indubbiamente più costosi e, anche se il loro utilizzo è ormai sancito da linee guida ministeriali, possono sorgere dubbi su un possibile utilizzo indiscriminato e/o inappropriato.

Indirizzare costantemente i pazienti agli specialisti può aumentare i costi sanitari; di conseguenza, una gestione autonoma di questi trattamenti da parte del MMG potrebbe portare a una riduzione delle spese sanitarie complessive. D'altro canto, aumentando il numero di prescrittori potrebbe esistere il rischio di una sovra-prescrizione (es.: paziente in carico al MMG e a specialisti diversi quali diabetologo, cardiologo, nefrologo etc); questo punto va valutato e attentamente monitorato, attraverso il rigoroso controllo delle prescrizioni sul singolo paziente⁽²⁾.

I risultati della presente survey confermano un "sentire comune" tanto degli specialisti che dei MMG: Nota 100, strumento di indiscutibile crescita professionale e di promozione di equità della cura, suscita tuttora, a quasi due anni dalla sua promulgazione, percezioni contrastanti e perplessità sulla sua reale utilità che si traducono in una sua applicazione soltanto parziale; pertanto, come già occorso nel recente passato, la nota dovrebbe essere oggetto di ulteriore perfezionamento e di correttivi. Dal punto di vista del MMG, le principali criticità riguardano gli aspetti burocratici e la mancanza di una adeguata formazione (Tabella 3) che si traducono non solo in un suo ridotto utilizzo ma anche in una alterata e pericolosa, seppur mino-

ritaria percezione, spesso fonte di contrasto con lo specialista, secondo la quale la prescrizione "non è compito del MMG".

Per il primo punto, semplificare ulteriormente la scheda di prescrizione (o abolirla del tutto, lasciando in vigore la sola nota), considerare l'uscita dalla nota di alcune molecole (es. DPP4-i) e uniformare i sistemi prescrittivi tra le regioni e, ancor di più, tra MMG e specialista, sono provvedimenti che porterebbero indubbi e immediati vantaggi.

Per il secondo punto, i risultati esposti devono rappresentare un forte stimolo per le società scientifiche del settore, ad incentivare e capillarizzare una attività formativa congiunta sull'argomento, senza tralasciare anche gli aspetti medico-legali legati ad una "mancata o negata prescrizione".

Gli specialisti chiaramente godono di una formazione specifica e intensiva nel proprio campo, quindi risultano abituati a prendere decisioni terapeutiche rapide e orientate su trattamenti specifici. Tuttavia, con linee guida adeguate e una formazione ad hoc, i MMG possono fornire cure di elevata qualità per più condizioni cliniche. In questa direzione punta la Nota 100, prevedendo la formazione come elemento cruciale⁽³⁾. Pertanto, se da un lato ai MMG viene data la possibilità di prescrivere determinati farmaci specialistici, vi è la necessità dall'altro, di garantire

Tabella 3 | Opportunità e criticità emerse.

<p>Punti di forza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allargamento di prescrivibilità e di utilizzo dei farmaci in nota • Allargamento platea pazienti eleggibili • Equità di accesso alle cure per i pazienti • Maggiori possibilità di associazione di farmaci per lo specialista • Coinvolgimento e collaborazione tra MMG e specialisti nell'impostazione delle terapie • Condivisione prescrivibilità dei farmaci
<p>Opportunità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ampliare la presa in carico dei pazienti per il MMG • Diminuzione carico per specialisti • Integrazione e confronto fra MMG e Diabetologi • Integrazione e confronto fra Diabetologi e altri Specialisti • Occasione di crescita culturale e professionale per il MMG • Passo essenziale verso l'autonomia prescrittiva per il MMG
<p>Punti di debolezza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scarsa formazione ed esperienza del MMG • Incremento carico burocratico • Disomogeneità delle modalità prescrittive fra MMG e specialisti • Formazione delegata in modo prevalente alle aziende farmaceutiche
<p>Minacce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifiuto del carico burocratico e della prescrizione • Inerzia terapeutica del MMG • Uso non appropriato dei farmaci legato alla scarsa formazione

una formazione continua e un aggiornamento professionale tali da condurli a una corretta applicazione delle linee guida e alla migliore pratica clinica relativamente ai suddetti farmaci. Il rischio, in questo caso, è la competizione di competenze presso la stessa persona (MMG) che si trova a dover acquisire capacità quasi specialistiche su un numero sempre crescente di patologie⁽⁴⁾.

Alcuni studi hanno misurato gli outcome relativi a prescrizioni di farmaci, considerati di specialty care, da parte dei MMG. L'evidenza, seppur mista, mostra che con adeguata formazione e con forme di supporto e di feedback (in ottica collaborativa MMG-specialista), gli outcome sono paragonabili a quelli della gestione totalmente in carico allo specialista⁽⁵⁻⁷⁾.

Anche riguardo alla sicurezza, la formazione è un elemento necessario per evitare che una minore concentrazione di competenze produca una maggiore presenza / peggior management degli elementi inerenti questo aspetto⁽⁸⁾. La traslazione di alcune prerogative verso i MMG potrebbe però comportare un carico di lavoro aggiuntivo che andrebbe ad aggravare la situazione di *shortage* attuale e prospettica, particolarmente grave nella medicina generale italiana⁽⁹⁾.

La prescrivibilità estesa, infine, potrebbe favorire il miglioramento del modello collaborativo tra medicina generale e specialisti, a patto che si rafforzino e aggiornino i modelli già esistenti (es. PDTA)⁽¹⁰⁾. L'impatto organizzativo della Nota 100 è senz'altro tra le dimensioni di maggiore interesse. L'estensione della possibilità di prescrizione ai MMG implica la necessità di riporre una rinnovata attenzione sui modelli di gestione della patologia e di curare il bilanciamento tra competenze e responsabilità. Potrebbe essere anche un'opportunità per definire in modo più chiaro (o ridefinire) il ruolo del *case-manager*. Tra gli elementi da monitorare in tale ambito ne troviamo almeno 3 che possono essere oggetto di valutazione d'impatto:

- *Collaborazione*: l'evoluzione dell'interazione tra MMG e specialista può essere misurata rispetto ai requisiti inclusi nei PDTA (ove presenti, es. referral iniziale, follow-up, rinvio per prescrizioni ecc.) ma sarebbe anche opportuno fare un'analisi del percepito di entrambi gli attori (survey ad-hoc).
- *Burden*: è importante misurare se l'intensità di contatto tra medico e paziente varia e/o se si sposta tra specialista e MMG. In tal caso è opportuno valutare possibili aumenti del costo-opportunità (es. smaltimento liste d'attesa vs sovraccarico operativo MMG).

- *Qualità percepita*: la qualità percepita da parte del paziente è un indicatore sempre più rilevante per i sistemi-salute. In particolare è importante verificare che le modifiche apportate dalla Nota 100 non vadano a ridurre la qualità percepita dell'assistenza ma si traducano, invece, in un miglioramento dell'esperienza di cura e di valutazione del servizio. È anche utile, nelle rilevazioni ad-hoc, comprendere le motivazioni della variazione della qualità percepita.

Quindi, nonostante numerose criticità e punti di debolezza, l'indagine proposta è stata in grado di alimentare riflessioni importanti e ha messo in luce opportunità e punti di forza, molti dei quali emersi dai commenti liberi degli intervistati, inseriti a fine questionario e riassunti ancora in tabella 3.

Conclusioni

L'analisi dei risultati della presente survey, mette in evidenza come un provvedimento teoricamente di portata epocale per il MMG, non abbia ancora raggiunto appieno lo scopo per cui era stato ideato. Permangono tuttora criticità che ne impediscono una applicazione completa e uniforme tale da potersi tradurre in una più ampia e produttiva collaborazione tra gli attori coinvolti e in un indiscutibile beneficio per il paziente con diabete.

Gli ostacoli emersi sono di tipo burocratico (tra l'altro a tutt'oggi emergono inspiegabili differenze di tipo applicativo tra le varie regioni) ma soprattutto di tipo formativo. Il gap formativo tra specialista e MMG, dovuto in buona parte anche ad una informazione scientifica in precedenza indirizzata solo allo specialista sulla scorta delle pregresse modalità prescrittive (piano terapeutico esclusivamente specialistico), deve essere rapidamente colmato. L'ulteriore promozione di aggiornamento scientifico mirato potrà condurre ad un progressivo aggiuntivo incremento dei "prescrittori" indispensabile per ampliare, come le linee guida ci indicano, la platea dei pazienti che possano giovare delle terapie al momento ritenute migliori.

I dati più recenti provenienti da fonti ufficiali (AIFA), confermano tuttavia la percezione favorevole e tanto auspicata, di una progressiva crescita delle prescrizioni dei farmaci in nota 100 che, al momento rappresentano 1/3 del totale, e di un evidente spostamento dell'utilizzo dei farmaci per il diabete

da quelli non in nota a quelli in nota, in particolare verso gli SGLT2-i e i GLP1-RA⁽¹¹⁾. Tale spostamento trova ovvia giustificazione nelle evidenze crescenti di una loro maggiore efficacia associata a un minore rischio ipoglicemico rispetto ai farmaci fuori nota. Quanto discusso, non può altro che indurre ad un cauto ottimismo per l'immediato futuro ricordando tuttavia che, a breve, l'armamentario terapeutico per il DM2 cambierà ancora... e con chissà quali altre regole!

A Cristiano Crisafulli

Bibliografia

1. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q* 83:457–502, 2005.
2. Franks P, Clancy CM. Referrals of adult patients from primary care: demographic disparities and their relationship to HMO insurance. *J Fam Pract* 45:47–53, 1997.
3. Forrest CB. A typology of specialists' clinical roles. *Arch Intern Med* 169:1062–1068, 2009.
4. Munck, AP, Hansen DG, Lindman A, Ovhed I, Førre S, Torsteinson JBA. Nordic Collaboration on Medical Audit: The APO method for quality development and continuous medical education (CME) in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 16:2-6, 1998.
5. Forrest CB, Majeed A, Weiner JP, Carroll K, Bindman AB. Comparison of specialty referral rates in the United Kingdom and the United States: retrospective cohort analysis. *BMJ* 325:370-371, 2002.
6. Starfield B, Shi L, Grover A, Macinko J. The effects of specialist supply on populations' health: assessing the evidence: the evidence suggests that populations do not necessarily benefit from an overabundance of specialists in a geographic area. *Health Affairs* 24(Suppl1):W5-97, 2005.
7. Jiwa M, Walters S, Mathers N. Referral letters to colorectal surgeons: the impact of peer-mediated feedback. *British Journal of General Practice* 54:123-126, 2004.
8. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 348:1556–1564, 2003.
9. Roland M, Everington S. Tackling the crisis in general practice. *BMJ* 352:i942, 2016.
10. Martin JC, Avant RF, Bowman MA, et al. The future of family medicine: a collaborative project of the family medicine community. *Ann Fam Med* 2 (suppl. 1):S3–S32, 2004.
11. Monitoraggio andamento dei consumi della nota 100 a 18 mesi dall'introduzione. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). <https://www.aifa.gov.it/-/monitoraggio-andamento-dei-consumi-della-nota-aifa-100>, accesso del 07 gennaio 2024.

SIMPOSIO

Scompenso cardiaco e diabete: introduzione

Heart failure and diabetes: an introduction

Antonio Ceriello¹

¹ IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@multimedica.it

Il diabete di tipo 2 è uno dei fattori di rischio più rilevanti per l'insufficienza cardiaca, la cui prevalenza è in aumento in tutto il mondo. Lo scopo di questo Simposio è di evidenziare le attuali prospettive della fisiopatologia, della diagnosi precoce e della terapia dello scompenso cardiaco per quanto riguarda il diabete di tipo 2. Si evidenzierà anche la sempre più evidente relazione con la malattia renale cronica. Saranno affrontati gli attuali criteri utilizzati per la diagnosi dello scompenso cardiaco e gli strumenti di screening standard per i soggetti con diabete di tipo 2. Inoltre, saranno discusse le terapie farmacologiche attualmente approvate con uso primario nello scompenso cardiaco nel diabete di tipo 2 e il ruolo di guida nel trattamento di NT-proBNP.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Letture consigliate

Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, Lalic NM, Praticchizzo F, Schnell O, Seferović PM, Valensi P, Standl E. D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 20:218, 2021.

Citation Ceriello A. Scompenso cardiaco e diabete: introduzione. *JAMD* 27:39, 2024.

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 A. Ceriello. 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.

SIMPOSIO

Lo scompenso cardiaco nel diabete tipo 2: aspetti epidemiologici, classificazione e fattori di rischio

Heart failure in type 2 diabetes: epidemiological aspects, classification, and risk factors

Carlo Bruno Giorda¹, Barbara Tartaglino²

¹Past President dell'Associazione Medici Diabetologi, ²Associazione Chaira Medica, Chieri, Torino.

Corresponding author: carlogiordaposta@gmail.com

Abstract

Heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are interconnected conditions that present significant public health challenges due to their rising global incidence. This paper explores the epidemiological aspects, classifications, and risk factors of HF in patients with T2DM, providing insights that contribute to the understanding and management of this complex interplay. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in T2DM patients, with hyperglycemia and insulin resistance serving as critical, independent risk factors for atherosclerotic disease. This review highlights the predominance of cardiovascular risk factors in T2DM patients years before clinical manifestations, with HF being a leading cause of hospitalization in these patients in Italy. Diabetic cardiomyopathy, distinct from ischemic cardiomyopathy, is increasingly recognized and attributed to various mechanisms, including inappropriate activation of the renin-angiotensin system, sub-cellular alterations, oxidative stress, and inflammation, which promote interstitial fibrosis and diastolic dysfunction. Furthermore, the intersection between T2DM and HF is of particular clinical and epidemiological interest, as T2DM not only increases the risk of developing HF but also complicates patient management and prognosis. The classification of HF in the context of diabetes is crucial for guiding therapeutic choices and predicting clinical outcomes. This paper underscores the importance of a multifactorial approach to the prevention and management of HF in T2DM patients, emphasizing the necessity of early diagnosis and regular monitoring to prevent progression to more severe cardiac dysfunction.

KEY WORDS heart failure, type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy, risk factors, epidemiology.

Riassunto

Lo scompenso cardiaco (SC) e il diabete tipo 2 (DMT2) sono condizioni interconnesse che rappresentano significative sfide per la salute.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Giorda C.B., Tartaglino B. Lo scompenso cardiaco nel diabete tipo 2: aspetti epidemiologici, classificazione e fattori di rischio. JAMD 27:40-46, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 C.B. Giorda. 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.

te pubblica a causa della loro crescente incidenza globale. Questo articolo esplora gli aspetti epidemiologici, le classificazioni e i fattori di rischio dello SC nei pazienti con DMT2, fornendo spunti che contribuiscono alla comprensione e alla gestione di questa complessa interazione. Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con DMT2, con iperglicemia e resistenza all'insulina che agiscono come fattori di rischio critici e indipendenti per la malattia aterosclerotica. Questa rassegna evidenzia la predominanza dei fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con DMT2 anni prima delle manifestazioni cliniche, con lo SC che rappresenta una delle principali cause di ricovero per questi pazienti in Italia. La cardiomiopatia diabetica, distinta dalla cardiomiopatia ischemica, è sempre più riconosciuta e attribuita a vari meccanismi, inclusi l'attivazione inappropriata del sistema renina-angiotensina, alterazioni sub-cellulari, stress ossidativo e infiammazione, che promuovono la fibrosi interstiziale e la disfunzione diastolica. Inoltre, l'intersezione tra DMT2 e SC è di particolare interesse clinico ed epidemiologico, in quanto il DMT2 non solo aumenta il rischio di sviluppare SC ma complica anche la gestione e la prognosi dei pazienti. La classificazione dello SC nel contesto del diabete è cruciale per guidare le scelte terapeutiche e prevedere gli esiti clinici. Questo documento sottolinea l'importanza di un approccio multifattoriale alla prevenzione e alla gestione dello SC nei pazienti con DMT2, enfatizzando la necessità di una diagnosi precoce e di un monitoraggio regolare per prevenire la progressione verso disfunzioni cardiache più gravi.

PAROLE CHIAVE scompenso cardiaco, diabete di tipo 2, cardiomiopatia diabetica, fattori di rischio, epidemiologia.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco e il diabete mellito tipo 2 sono due entità patologiche con importanti interconnessioni, sia dal punto di vista epidemiologico sia clinico. L'incidenza crescente di entrambe le condizioni a livello globale solleva rilevanti problematiche per la salute pubblica e richiede una comprensione approfondita dei loro legami, al fine di elaborare strategie preventive ed ottimizzare il trattamento. Questo capitolo si propone di esplorare gli aspetti epidemiologici, la classificazione e i fattori di rischio dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2, fornendo una panoramica che possa contribuire⁽¹⁾ alla comprensione e alla gestione di questa complessa interazione.

Il dato di partenza è che le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono fattori di rischio specifici, indipendenti e importanti per la malattia aterosclerotica^(2,3). I fattori di rischio cardiovascolare sono presenti in questi pazienti spesso decenni prima di manifestazioni cliniche (Figura 1). Sta di fatto che in Italia la causa principale di ricovero per i pazienti con diabete è rappresentata dallo scompenso cardiaco con ricoveri soprattutto a carico dei reparti di Medicina e di Geriatria, meno frequentemente di Cardiologia.

L'insufficienza cardiaca origina spesso da un danno aterosclerotico (Tabella 1)⁽⁴⁾.

Tuttavia, la cardiomiopatia diabetica, ben distinta dalla cardiomiopatia ischemica, è ormai riconosciuta e accettata. Questa condizione dipende da diversi meccanismi, tra cui l'incongrua attivazione del sistema renina-angiotensina, alterazioni sub-cellulari, stress ossidativo e infiammazione (Tabella 2). Tali fattori possono

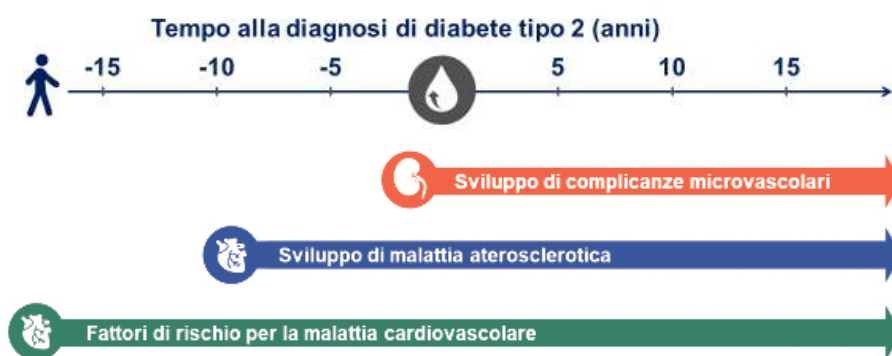


Figura 1 | La malattia cardiovascolare può manifestarsi anche prima della diagnosi di diabete tipo 2.

Modificata da: Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. Prim Care 26:771,1999; Nathan DM. N Engl J Med 347:1342, 2002; UKPDS Group. Diabetes 44:1249, 1995.

Tabella 1 | I pazienti sono a rischio cardiovascolare durante tutto il decorso fisiopatologico, anche prima della diagnosi. La malattia cardiovascolare esiste come un continuum.

Fattori di rischio	Danno subclinico	Danno clinico	Evento cardiovascolare	Ulteriori eventi/mortalità
Diabete Tipo 2	Disfunzioni endoteliale	Ischemia miocardica	Infarto del miocardio	
Iperensione	Aterosclerosi	Trombosi coronarica	Insufficienza cardiaca	
Dislipidemia	Malattia dell'arteria carotidea	Trombosi carotidea	Ictus	
Fumo	Malattia delle arterie periferiche		Angina	
Obesità	Ipertrofia ventricolare sinistra			

Modificata da: Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. Prim Care 26:771, 1999; Nathan DM. N Engl J Med 347:1342, 2002; UKPDS Group. Diabetes 44:1249,1995.

Tabella 2 | Il diabete si associa a un insieme di fattori potenzialmente patogenetici per lo scompenso cardiaco.⁽¹⁻³⁾

Iperensione	Ipercoagulabilità
Adipe viscerale	Stress ossidativo
Dislipidemia	Calcificazioni vascolari
Infiammazione sistemica	Malattia renale cronica

Modificata da: ¹Low Wang CC et al. Circulation 133:2459, 2016; ²Newman JD et al. J Am Coll Cardiol;70:883, 2017; ³Thomas M et al. Nat Rev Nephrol;12:73, 2016.

promuovere la fibrosi interstiziale e la disfunzione diastolica tipica del diabete, portando alla riduzione della funzione sistolica e alla piena, classica, manifestazione della sindrome clinica dello scompenso cardiaco. Si tratta tuttavia di una condizione complessa, con diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti, tra questi l'alterazione del metabolismo energetico del miocardio con alterato utilizzo dei substrati intermedi potrebbe costituire una possibile causa di alterata funzionalità cardiaca nel diabete. Allo stesso tempo, il rimodellamento metabolico può precedere, causare e sostenere anche il rimodellamento geometrico e funzionale del miocardio determinando un'insufficienza cardiaca diversa, generata dal mancato rilascio del miocardio^(5,6).

Epidemiologia dello scompenso cardiaco nel diabete tipo 2

L'intersezione tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco è di particolare interesse clinico ed epidemiologico, poiché il diabete tipo 2 non solo aumenta il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, ma complica anche la gestione e le prognosi dei pazienti affetti. Questo capitolo esplora gli aspetti epidemiologici che collegano diabete tipo 2 e scompenso cardiaco, mettendo in luce

l'importanza di strategie preventive e di intervento precoce. La prevalenza del diabete è in aumento in tutto il mondo, con stime che indicano oltre 400 milioni di individui colpiti. Parallelamente, lo scompenso cardiaco affligge circa 26 milioni di persone globalmente, con una sovrapposizione significativa tra queste due condizioni (Figura 1). In Italia vi sono 180.000 nuovi ricoveri l'anno, conteggiando le recidive si stima vi siano più di 300.000 ricoveri anno per scompenso cardiaco. Gli uomini sono colpiti più delle donne. L'insufficienza cardiaca rappresenta la più frequente causa di ricovero ospedaliero per gli individui di età superiore ai 65 anni. Sopra i 65 anni una persona su cento si ammala di scompenso cardiaco ogni anno. Il 35% circa degli scompensati subisce almeno un ricovero ospedaliero l'anno.

Il ricovero per scompenso cardiaco è un evento che ha assunto in Epidemiologia^(7,8) un valore che va oltre il dato amministrativo e contabile. Infatti, ci fornisce informazioni sulla gravità del quadro clinico, permette di monitorare le recidive che sono uno dei fattori negativi che incidono sulla prognosi e sui costi assistenziali. La recidiva è un importante indicatore di progressione negativa della malattia (Tabelle 3 e 4) (Figure 2 e 3) e si associa a un 30% di rischio di morte in più.

Tabella 3 | L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è un fattore chiave del peso della malattia.¹

Lo scompenso cardiaco è una delle principali cause di ospedalizzazione^{1,2} e la prima causa di ricoveri in pazienti di età superiore a 65 anni³

I tassi di nuova ospedalizzazione dopo il ricovero per scompenso cardiaco raggiungono il 30% entro 60-90 giorni⁴

Circa il 30% dei pazienti muore entro 1 anno dal ricovero per scompenso cardiaco⁵

Modificata da: ¹Blecker S et al. J Am Coll Cardiol 61:1259, 2013; ²Ambrosy et al. J Am Coll Cardiol 63:1123, 2014; ³Azad N et al. J Geriatr Cardiol 11:329, 2014 ⁴Fonarow GC et al. J Am Coll Cardiol 50:768, 2007; ⁵Shah KS et al. J Am Coll Cardiol 70:2476, 2017.

Tabella 4 | La prognosi è sfavorevole dopo il ricovero per insufficienza cardiaca.

	Mortalità	Nuova ospedalizzazione	Mortalità/ Nuova ospedalizzazione
HFrEF*	75,3	82,2	96,4
HFpEF**	75,7	84,0	97,3

HFrEF* = Scompenso Cardiaco con frazione di Elezione Ridotta.
 HFpEF** = Scompenso Cardiaco con Frazione d'Elezione Preservata.
 Modificata da: Shah KS et al. J Am Coll Cardiol 70:2476, 2017.

Molteplici studi dimostrano che i pazienti con diabete tipo 2 presentano un rischio da due a cinque volte maggiore di sviluppare scompenso cardiaco rispetto ai soggetti senza diabete⁽⁹⁾. Questo legame rimane significativo anche dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolari, sottolineando un'associazione diretta tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

ando un'associazione diretta tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

Classificazione dello scompenso cardiaco nel diabete tipo 2

Abbiamo visto come lo scompenso cardiaco rappresenti una condizione patologica complessa con un'ampia varietà di presentazioni cliniche, a cui corrispondono complicazioni e conseguenze. La classificazione dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete è fondamentale per guidare le scelte terapeutiche, prevedere l'evoluzione clinica e personalizzare gli interventi. Questo paragrafo esamina la classificazione dello scompenso cardiaco nel contesto del diabete, sottolineando le sfide e le considerazioni specifiche associate a questa popolazione di pazienti.

Follow-up a lungo termine di pazienti con insufficienza cardiaca in un ampio studio di registro a livello nazionale*



Figura 2 | I pazienti con insufficienza cardiaca e T2D hanno una sopravvivenza ridotta.

*Pazienti con insufficienza cardiaca precedentemente diagnosticata nel registro svedese dell'insufficienza cardiaca (S-HFR) tra il 2003 e il 2011 (N = 36.274); follow-up mediano 1,9 anni. Modificata da: Johansson I et al. Eur J Heart Fail 16:409, 2014.



Figura 3 | Dopo un evento acuto di HHF*, i successivi eventi di HHF contribuiscono al peggioramento dello scompenso cardiaco.

HHF* = Ricovero per scompenso cardiaco.
 Modificata da: Gheorghiade M et al. Am J Cardiol 96:11, 2005.

Lo scompenso cardiaco può essere classificato in diverse categorie basate sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), sulla patofisiologia e sulle caratteristiche cliniche:

- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Ridotta (HFrEF): HFrEF si verifica quando la FEVS è inferiore al 40%. In questa condizione, il cuore perde la sua capacità di contrarsi
- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Preservata (HFpEF): HFpEF è diagnosticato quando la FEVS è normale o quasi normale ($\geq 50\%$). Questa condizione è caratterizzata da un problema di rilasciamento del cuore, che impedisce un adeguato riempimento ventricolare.
- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Intermedia (HFmrEF): HFmrEF si riferisce a pazienti con una FEVS che si colloca in un intervallo intermedio (40-49%), rappresentando una categoria con caratteristiche che possono sovrapporsi sia all'HFrEF che all'HFpEF.

I pazienti con diabete tipo 2 mostrano una predisposizione sia verso l'HFrEF che l'HFpEF, ma è con l'HFpEF che si osserva la correlazione più forte, conferendo al diabete il ruolo di promotore della disfunzione diastolica del cuore.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la classificazione dello scompenso cardiaco assume particolare importanza data la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari e meccanismi patogenetici distinti che possono influenzare la presentazione e la progressione della malattia⁽¹⁰⁾. In questa popolazione, le comorbidità come l'ipertensione, l'obesità e la dislipidemia aterogena giocano un ruolo cruciale nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca, influenzando la prevalenza relativa delle diverse classificazioni di scompenso cardiaco. La classificazione nei pazienti con diabete tipo 2 è importante anche perché implica diverse riflessioni di tipo clinico⁽¹¹⁾.

Abbiamo visto come il diabete di tipo 2 possa contribuire allo sviluppo dello scompenso cardiaco attraverso meccanismi unici, inclusa l'iperglicemia cronica, la resistenza all'insulina e l'infiammazione sistemica, che possono portare a una maggiore predisposizione verso l'HFpEF. La comprensione di questi meccanismi patogenetici è essenziale per indirizzare le strategie terapeutiche specifiche⁽⁵⁾.

La classificazione dello scompenso, quindi, influisce direttamente sulla gestione terapeutica. Ad esempio, gli inibitori del SGLT2 hanno dimostrato benefici in pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla

presenza di diabete, e recenti studi suggeriscono potenziali benefici anche in HFpEF. La classificazione accurata aiuta i clinici a personalizzare il trattamento, ottimizzando i risultati per i pazienti.

La prognosi può variare significativamente tra i pazienti con HFrEF e HFpEF^(12,13), con quest'ultimo che spesso presenta una prognosi peggiore in presenza di diabete tipo 2 a causa delle comorbidità associate. Vi sono anche aspetti critici della classificazione dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2, tra cui le variazioni nella frazione di eiezione: la FEVS può variare nel tempo, complicando la classificazione dello scompenso cardiaco. Queste variazioni richiedono un'attenta valutazione longitudinale e possono riflettere la progressione della malattia o la risposta al trattamento. Le comorbidità associate al diabete di tipo 2, come la malattia renale cronica e l'obesità, possono influenzare la presentazione clinica e la classificazione dello scompenso cardiaco, richiedendo un approccio olistico alla valutazione del paziente. Dibattuto è il ruolo dei biomarcatori, la ricerca di biomarcatori specifici per aiutare nella classificazione e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2 è ancora in corso. Biomarcatori come il NT-pro-BNP possono fornire informazioni utili, ma la loro interpretazione deve essere contestualizzata all'interno delle comorbidità del paziente. Questi aspetti saranno trattati in modo approfondito in altri articoli di questo simposio.

In sintesi, la classificazione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito tipo 2 è un aspetto fondamentale della gestione clinica, che influisce sulle decisioni terapeutiche, sulla prognosi e sul monitoraggio.

Fattori di rischio

Abbiamo già visto come diversi fattori di rischio contribuiscano allo sviluppo dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete tipo 2 e come questi fattori interagiscono tra loro in modo complesso, accelerando la progressione verso l'insufficienza cardiaca. Più in dettaglio l'iperglicemia cronica, caratterizzata dall'esposizione prolungata ad elevati livelli di glucosio nel sangue, e l'insulino-resistenza, contribuiscono alla formazione di prodotti finali di glicosilazione avanzata (AGEs), allo stress ossidativo e all'infiammazione sistemica, che danneggiano il miocardio e compromettono la funzionalità cardiaca^(14,15). A questo si associa l'ipertensio-

ne che è una comune comorbilità nel diabete e ha un ruolo critico nell'incrementare il carico di lavoro cardiaco, portando a ipertrofia ventricolare sinistra con rischio aumentato di deficit di pompa. Sul versante metabolico costituisce particolare rilievo la dislipidemia aterogena. Il profilo lipidico alterato tipico del diabete tipo 2, caratterizzato da alti livelli di trigliceridi, bassi livelli di HDL-C e LDL-C piccole e dense, contribuisce allo sviluppo dell'aterosclerosi, un fattore di rischio primario per l'insufficienza cardiaca.

L'obesità e la sindrome metabolica sono frequentemente associate al diabete tipo 2 e aumentano il rischio di sviluppare scompenso cardiaco attraverso meccanismi come l'infiammazione cronica, l'alterazione del metabolismo dei lipidi e la disfunzione endoteliale. Inoltre, l'accumulo di tessuto adiposo, specialmente l'adiposità viscerale, è strettamente correlato all'insulino-resistenza e all'ipertensione, potenziando ulteriormente il rischio di scompenso cardiaco. Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio ben noto per molteplici patologie cardiovascolari, inclusa l'insufficienza cardiaca. Nei pazienti con diabete, il fumo aggrava lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica, accelerando la progressione verso lo scompenso cardiaco. La sedentarietà e la mancanza di attività fisica contribuiscono all'insulino-resistenza e all'obesità, incrementando il rischio di sviluppare sia il diabete tipo 2 che lo scompenso. L'esercizio fisico regolare è fondamentale per migliorare il controllo glicemico, ridurre il peso corporeo e diminuire il rischio di malattie cardiovascolari. Pertanto, la prevenzione e la gestione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete tipo 2 richiedono un approccio multifattoriale, incentrato sul controllo ottimale dei fattori di rischio modificabili e sulla gestione integrata delle comorbilità.

Infine, la diagnosi precoce e il monitoraggio regolare delle condizioni cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 possono permettere interventi tempestivi per prevenire la progressione verso deficit di pompa sempre più gravi. Questo include valutazioni periodiche della funzione cardiaca, come l'ecocardiogramma, per identificare segni precoci di disfunzione cardiaca.

Conclusioni

L'aumento della prevalenza di diabete tipo 2 con scompenso cardiaco rappresenta una sfida significativa per i sistemi sanitari. I pazienti con entrambe

le condizioni richiedono gestione e monitoraggio più intensivi, spesso con un approccio multidisciplinare per ottimizzare i risultati clinici. La complessità del trattamento è aumentata dalla necessità di controllare il glucosio senza esacerbare lo scompenso cardiaco, rendendo la selezione dei farmaci un aspetto critico della gestione del paziente. Un'attenzione specifica al versante cardiovascolare dei pazienti con diabete tipo 2 può contribuire significativamente alla riduzione dell'incidenza e della gravità dello scompenso, migliorando così la qualità della vita e gli esiti clinici in questa popolazione ad alto rischio. La ricerca futura dovrebbe continuare a esplorare meccanismi patogenetici condivisi, strategie di prevenzione innovative e terapie mirate per affrontare efficacemente questo rilevante problema di salute pubblica.

Bibliografia

1. Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 26(4):771-89. doi: 10.1016/s0095-4543(05)70130-5, 1999.
2. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 347(17):1342-9. doi: 10.1056/NEJMcp021106, 2002.
3. UKPDSGroup. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44(11):1249-58, 1995.
4. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688, 2006.
5. Barry A. Franklin and Mary Cushman. Recent Advances in Preventive Cardiology and Lifestyle Medicine. *Circulation* 123:2274-2283. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981613>, 2011.
6. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Emelia J Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 56(6):1718-26. doi: 10.2337/db07-0078. Epub 2007 Mar 16, 2007.
7. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaiduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiu de M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 63(12):1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053. Epub 2014 Feb 5, 2014.
8. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 61(12):1259-67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.038, 2013.
9. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical

Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 133(24):2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194, 2016.

10. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Paul A, Heidenreich PA, Hernandez AF, DeVore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074. Epub 2017 Nov 12, 2017.

11. Johansson I, Edner M, Dahlström U, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Is the prognosis in patients with diabetes and heart failure a matter of unsatisfactory management? An observational study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 16(4):409-18. doi: 10.1002/ejhf.44, 2014.

12. Azad N. and Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol* 11(4):329-37. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008, 2014.

13. Fonarow GC, Gattis Stough W, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, and OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 50 (8) 768-777, 2007.

14. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndrome. *Am J Cardiol* 96(6A):11G-17G. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.016, 2005.

15. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 70(7):883-893. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001, 2017.

SIMPOSIO

Diagnosi clinica e strumentale dello scompenso cardiaco

Clinical and instrumental diagnosis of heart failure

Roberto F.E. Pedretti^{1,2}, Luca Alberti², Matteo Crippa², Aurora Danza², Gianmarco Dacquino², Francesco Galati², Luca Genovese², Federico Ferrari Bravo², Alessandro Cecilia², Martina Cellamare², Matteo Della Torre², Simona Sarzi Braga²

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca. ² Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: robertofrancoenrico.pedretti@multimedica.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pedretti RFE, Alberti L, Crippa M, Danza A, Dacquino G, Galati F, Genovese L, Ferrari Bravo F, Cecilia A, Cellamare M, Della Torre M, Sarzi Braga S. Diagnosi clinica e strumentale dello scompenso cardiaco. JAMD 27:47-53, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted May, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 R.F.E. Pedretti. 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

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a known predisposing factor for heart failure (HF). The growing burden of these two conditions and their impact on health of the individual and on society in general needs urgent attention from the health care professionals. Availability of multiple treatment choices for managing T2DM and HF may make therapeutic decisions more complex for clinicians. Recent cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs have added very robust evidence to effectively manage subjects with this dual condition. This paper provides the prevalence trends and the impact of this dual burden on patients. In addition, it concisely narrates the types of HF, and suggestions for physicians to manage such patients.

KEY WORDS type 2 diabetes mellitus; heart failure; diagnosis; drugs.

Riassunto

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è un noto fattore predisponente allo scompenso cardiaco (HF). Il peso crescente di queste due condizioni e il loro impatto sulla salute dell'individuo e sulla società in generale richiedono un'attenzione urgente da parte degli operatori sanitari. La disponibilità di molteplici scelte terapeutiche per la gestione del T2DM e dell'HF può rendere le decisioni terapeutiche più complesse per i medici. I recenti studi sugli esiti cardiovascolari dei farmaci antidiabetici hanno aggiunto prove molto solide per gestire efficacemente i soggetti con questa doppia condizione. Il presente documento fornisce le tendenze di prevalenza e l'impatto di questo doppio carico sui pazienti. Inoltre, illustra in modo conciso i tipi di HF e fornisce suggerimenti ai medici per la gestione di questi pazienti.

PAROLE CHIAVE diabete mellito di tipo 2; scompenso cardiaco; diagnosi; farmaci.

Definizione e fisiopatologia

L'insufficienza cardiaca (HF) non è una singola patologia, ma una sindrome clinica con sintomi e/o segni attuali o pregressi dovuti ad un'anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale. Si associa a peptidi natriuretici elevati e/o all'evidenza oggettiva di congestione cardiogena polmonare o sistemica.⁽¹⁾

L'HF è una delle manifestazioni iniziali più comuni di malattia cardiovascolare (CVD) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e può presentarsi come insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF), insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) o insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).⁽²⁾

Le principali cause di HF nel diabete sono la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, gli effetti diretti o indiretti dell'iperglicemia, l'obesità e fattori determinanti un danno miocardico.^(3,4)

La cardiopatia ischemica è spesso aggressiva, grave, diffusa e silente e aumenta il rischio di infarto miocardico, di ischemia e di disfunzione miocardica.⁽⁵⁻⁸⁾ Dati osservazionali hanno anche dimostrato che l'arteriopatia degli arti inferiori, la maggiore durata del diabete, l'invecchiamento, l'aumento dell'indice di massa corporea e la malattia renale cronica (CKD) sono tutti associati allo sviluppo di HF nei pazienti con diabete.⁽⁵⁻⁸⁾

Meccanismi fisiopatologici complessi possono essere responsabili dello sviluppo della disfunzione miocardica, anche in assenza di cardiopatia ischemica o di ipertensione arteriosa.⁽⁹⁾ Il concetto di cardiomiopatia diabetica è stato discusso per decenni, con studi per lo più sperimentali, e piccoli studi osservazionali che ne hanno suggerito la presenza; tuttavia, la sua esistenza non è stata finora confermata.^(3,10-14)

Epidemiologia e prognosi

Il T2DM è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di HF.⁽¹⁵⁾ Gli studi osservazionali hanno costantemente dimostrato un rischio da due a quattro volte maggiore di HF nei soggetti con diabete rispetto a quelli senza diabete.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

La prevalenza di HF aumenta costantemente con l'età nei pazienti con e senza diabete. I pazienti con T2DM sviluppano HF più spesso e più precocemente rispetto a quelli senza T2DM, con un rischio incrementale inversamente associato all'età; il tasso di incidenza era pari a 11.0 per i soggetti di età inferiore

a 45 anni, e scendeva a 1.8 per i soggetti di età compresa tra 75 e 84 anni.⁽¹⁹⁾

L'HF non riconosciuto è frequente nel T2DM: uno studio trasversale condotto su pazienti di età ≥ 60 anni con T2DM senza HF nota, utilizzando un work-up diagnostico standardizzato, comprendente anamnesi, esame fisico, ECG ed ecocardiografia, ha indicato che l'HF era presente nel 28% dei pazienti (~25% HFrEF e ~75% HFpEF).⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Viceversa, l'HF è associata a un'incidenza di diabete di 20-30 per 1000 anni-persona nei primi 5 anni successivi all'ospedalizzazione per HF, incidenza sostanzialmente più elevata rispetto a quella degli adulti nella popolazione generale (10.1 per 1000 anni-persona).^(21,22)

Un ampio registro paneuropeo ha rilevato che il ~36% di tutti i pazienti ambulatoriali con HF stabile aveva il diabete, mentre nei pazienti ricoverati per HF acuta, per i quali era necessaria una terapia e.v., il diabete era presente fino al 50%.^(23,24) Inoltre, i dati disponibili provenienti da studi osservazionali dimostrano che la prevalenza del diabete nei pazienti con HF è simile, indipendentemente dalla classificazione della HF in funzione dei valori di frazione di eiezione.^(25,26)

Esiste un'associazione significativa tra il diabete e l'incremento del rischio di eventi sfavorevoli nei pazienti con HF, con un rischio incrementale associato al diabete maggiore nei pazienti con HFrEF.^(23,27-31) La mortalità CV, compresa la morte causata dal peggioramento dell'HF, è inoltre superiore del 50-90% nei pazienti con HF e diabete rispetto ai pazienti con HF senza diabete, indipendentemente dal fenotipo di HF.^(27,31-33) Nei pazienti con HF acuta, per i quali era necessaria una terapia e.v. (inotropi, vasodilatatori o diuretici), il diabete è stato associato a un rischio più elevato di morte in ospedale, di morte per tutte le cause e di reospedalizzazione per HF a 1 anno.^(24,34)

Screening e diagnosi nei pazienti con HF

I pazienti con diabete sono a maggior rischio di HF, ma non tutti i pazienti con T2DM svilupperanno HF.⁽³⁵⁾ Dato che la prognosi dei pazienti con entrambe le comorbidità è peggiore, è di estrema importanza sottoporre tutti i pazienti con T2DM a screening per l'HF, per consentire l'attuazione precoce di terapie salvavita.

Per prevedere il rischio di HF tra i pazienti ambulatoriali con T2DM, è stato sviluppato il punteggio di

rischio WATCH-DM (indice di massa corporea, età, ipertensione, creatinina, HDL-C, glucosio plasmatico a digiuno, durata del QRS, storia di infarto miocardico e di rivascolarizzazione miocardica chirurgica).⁽³⁶⁾ Ogni incremento di 1 unità nel punteggio di rischio è associato a un rischio di HF più elevato del 24% entro 5 anni.

Un punteggio di rischio basato su biomarcatori che include la troponina T cardiaca ad alta sensibilità ≥ 6 ng/L, l'NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità ≥ 3 mg/L e l'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG (con 1 punto per ogni parametro anormale) ha dimostrato una buona discriminazione e calibrazione per prevedere il rischio di HF a 5 e 10 anni tra i pazienti con diabete. Il rischio più elevato di HF a 5 anni è stato osservato tra i pazienti con punteggi ≥ 3 .⁽³⁷⁾ La Heart Failure Association dell'ESC ha esaminato l'evidenza clinica e il valore di ulteriori test sui biomarcatori e attualmente non raccomanda ulteriori test.⁽³⁸⁾

Per individuare il passaggio dal rischio di HF allo sviluppo di HF, le Linee Guida dell'ESC⁽¹⁾ raccomandano di eseguire regolarmente nei pazienti diabetici:

- un'indagine sistematica per i sintomi e i segni dell'HF. Se sono presenti uno o più dei sintomi o dei segni di cui sopra, si raccomanda la misurazione dei peptidi natriuretici.
- ECG per rilevare anomalie come fibrillazione atriale, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, onde Q o QRS allargato, ognuno dei quali può essere un segno di HF.
- L'ecocardiografia transtoracica può essere presa in considerazione per rilevare l'HF nei pazienti con diabete se sono presenti altri fattori di rischio. Se per la diagnosi di HFrEF HFmrEF è necessaria la dimostrazione di una alterazione morfofunzionale cardiaca tale da condizionare la presenza di una frazione di eiezione $\leq 40\%$ o 41-49%, rispettivamente, per porre diagnosi di HFpEF si deve tenere conto non solo della dimostrazione di una frazione di eiezione $\geq 50\%$, ma anche considerare altre variabili ecocardiografiche con particolare riguardo alle dimensioni dell'atrio sinistro (indice di volume dell'atrio sinistro > 32 mL/m², velocità onda E mitralica > 90 cm/s, velocità onda e' settable < 9 cm/s, rapporto E/e > 9).
- La radiografia del torace è raccomandata per indagare altre cause di dispnea (ad esempio, malattie polmonari).
- Gli esami del sangue di routine (compresi emocromo completo, urea, creatinina ed elettroliti, funzionalità tiroidea ed epatica, lipidi e stato del

ferro (ferritina e saturazione della transferrina) sono raccomandati per differenziare l'HF da altre condizioni, per ottenere informazioni prognostiche e per guidare la terapia.

Se l'HF è confermata, si raccomandano ulteriori esami diagnostici, come riassunto nelle Linee Guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica.⁽¹⁾ Per quanto riguarda le tempistiche del follow-up, le linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuta e cronica,⁽¹⁾ raccomandano che i pazienti con HF, anche se i sintomi sono ben controllati, necessitano di un follow-up ad intervalli non superiori ai 6 mesi per controllare i sintomi, la frequenza e il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa, l'emocromo completo, gli elettroliti e la funzionalità renale.⁽¹⁾ Per i pazienti recentemente dimessi per un ricovero ospedaliero, o per quelli in fase di titolazione farmacologica, gli intervalli di follow-up devono essere più frequenti.⁽¹⁾ L'ecocardiografia seriata non è generalmente necessaria, anche se l'ecocardiogramma dovrebbe essere ripetuto in caso di deterioramento dello stato clinico.⁽¹⁾ Un ecocardiogramma è consigliato 3-6 mesi dopo l'ottimizzazione delle terapie standard per l'HFrEF, per determinare la necessità di aggiungere nuovi agenti farmacologici e dispositivi impiantati.⁽¹⁾ Se le tempistiche sopra riportate si applicano al follow-up del paziente con HF, per quanto riguarda la valutazione periodica senza diagnosi di HF ma a più elevato rischio di svilupparlo in quanto diabetico, gli autori ritengono che la cadenza dei controlli debba essere almeno annuale.

Gli studi che hanno esaminato l'uso di biomarcatori (in particolare BNP e/o NT-proBNP) per guidare la farmacoterapia per l'HFrEF hanno prodotto risultati contrastanti.⁽¹⁾ Sono indubbiamente buoni indicatori prognostici, ma non è chiaro cosa una strategia supportata da biomarcatori potrebbe offrire in aggiunta all'applicazione assidua della terapia raccomandata dalla linea guida. Le evidenze attuali, quindi, non supportano la misurazione di routine di BNP o NT-proBNP per guidare la titolazione della terapia.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con diabete

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta comprende modifiche terapeutiche dello stile di vita, nonché terapie far-

macologiche e con dispositivi. I benefici sono stati confermati negli studi clinici controllati e randomizzati, in cui il 30-40% dei pazienti era affetto da diabete.

È stato dimostrato che gli effetti del trattamento con farmaci e con dispositivi per l'HF_rEF non differiscono nei pazienti con o senza diabete. È importante notare che, mentre le riduzioni dei rischi relativi sono costantemente simili per i pazienti con e senza diabete, dato che il rischio clinico assoluto nell'HF_rEF è più elevato quando esso è associato al diabete, la riduzione dei rischi assoluti nei pazienti con diabete è tipicamente più alta, il che produce un "number needed to treat" più basso nei pazienti con diabete. La pietra miliare del trattamento per l'HF_rEF è la farmacoterapia unitamente agli interventi sullo stile di vita, da implementarsi prima di considerare la terapia con dispositivi. Le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica raccomandano di iniziare una terapia quadrupla (inibitore del recettore dell'angiotensina-nepirilina [ARNI]/ACE-Inibitori, antagonisti dei mineralcorticoidi [MRA], beta-bloccanti, inibitore SGLT2).⁽⁴¹⁾

Questi quattro trattamenti fondamentali dovrebbero essere iniziati precocemente, poiché gran parte dei benefici si riscontrano entro 30 giorni dall'inizio del trattamento e l'aggiunta di nuovi farmaci produce maggiori benefici rispetto all'aumento della posologia delle classi di farmaci già in corso. Nello studio STRONG-HF (Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testing, of Heart Failure Therapies), 1078 pazienti con HF acuta, il 29% dei quali aveva il diabete al basale, sono stati assegnati o al percorso di cura standard o ad un percorso di intervento con titolazione dei trattamenti entro 2 settimane dalla dimissione.⁽³⁹⁾

La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate alle settimane 1, 2, 3 e 6 mediante esame fisico completo e valutazioni di laboratorio di NT-proBNP, sodio, potassio, glucosio, funzionalità renale ed emoglobina. Lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di una differenza di beneficio tra i due gruppi superiore al previsto. L'endpoint primario, costituito dalla riammissione in ospedale a 180 giorni per HF o morte per tutte le cause, è stato significativamente ridotto nel gruppo intervento, con una riduzione del 34% del RR (HR 0,66; 95% CI, 0,50-0,86) con incidenze simili di eventi avversi gravi. Sulla base di questi dati, per ridurre le reospedalizzazioni o la mortalità si raccomanda una strategia intensiva di inizio

precoce della terapia basata sull'evidenza (inibitori SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con un rapido up-titration alle dosi target definite dallo studio e frequenti visite di controllo nelle prime 6 settimane successive alla dimissione da un ricovero per HF, ciò sia nei pazienti diabetici che non diabetici. La sequenza di inizio della terapia deve essere basata sul fenotipo individuale del paziente, tenendo conto della pressione arteriosa, del ritmo cardiaco e della frequenza cardiaca, nonché della funzione renale e del rischio di iperkaliemia. Mentre la dose iniziale degli inibitori SGLT2 (empaglifozin/dapaglifozin) è la stessa della dose target, gli ARNI/ACE-I, i beta-bloccanti e gli MRA devono essere iniziati a basso dosaggio e aumentati fino alla dose massima tollerata.

Se l'utilizzo degli inibitori SGLT2 si è affermato in prima battuta nei pazienti affetti da HF_rEF in particolare sulla scorta dei risultati degli studi DAPA-HF ed EMPEROR-reduced trial^(40,41), i successivi risultati degli studi EMPEROR-preserved trial e DELIVER hanno mostrato un significativo beneficio di questa categoria di farmaci anche nei pazienti con HF_mEF e HF_rEF^(42,43).

Una successiva metanalisi dei dati aggregati dei due studi ha confermato una riduzione del 20% dell'endpoint composito di morte CV o prima ospedalizzazione per HF (HR 0,80, 95% CI 0,73-0,87; P < .001). Se la morte CV non è stata ridotta in modo significativo (HR 0,88, 95% CI 0,77-1,00; P = .052), l'ospedalizzazione per HF è stata ridotta del 26% (HR 0,74, 95% CI 0,67-0,83; P < .001).⁽⁴⁴⁾ Un'altra metanalisi su dati di singoli pazienti, che ha incorporato i dati di DAPA-HF nell'HF_rEF con DELIVER, ha confermato che l'effetto di dapaglifozin non differisce in base alla frazione di eiezione.⁽⁴⁵⁾ Lo studio ha inoltre dimostrato che dapaglifozin ha ridotto il rischio di morte per cause CV (HR 0,86, 95% CI 0,76-0,97; P = .01).⁽⁴⁵⁾

Possiamo pertanto concludere che il beneficio degli inibitori SGLT2 si esplica nei pazienti con HF per tutti i valori di frazione di eiezione e indipendentemente dalla presenza o meno di diabete.⁽⁴⁶⁾

Ulteriori trattamenti farmacologici

Ivabradina

L'ivabradina rallenta la frequenza cardiaca inibendo il canale If nel nodo del seno ed è quindi efficace solo nei pazienti in ritmo sinusale. L'ivabradina ha ridotto l'endpoint combinato di morte CV o ospeda-

lizzazione per HF indipendentemente dallo stato del diabete.⁽¹⁾

Digossina

La digossina può essere utilizzata in pazienti con diabete e può ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con HFrEF trattati con ACE-I, indipendentemente dallo stato di diabete.⁽¹⁾

Diuretici

Nonostante la mancanza di prove sull'efficacia dei diuretici tiazidici o dell'ansa nel ridurre gli esiti CV nei pazienti con HF, i diuretici prevengono e trattano i sintomi e i segni della congestione nei pazienti con HF.⁽¹⁾

Terapia con dispositivi e chirurgia

Le terapie con dispositivi (defibrillatore cardioverter impiantabile [ICD], terapia di risincronizzazione cardiaca [CRT] e CRT con defibrillatore impiantabile [CRT-D]) hanno efficacia e rischi simili nei pazienti con HFrEF con o senza diabete.⁽¹⁾

Queste terapie devono essere prese in considerazione secondo le linee guida di trattamento nella popolazione HFrEF. Il trapianto di cuore potrebbe essere preso in considerazione nell'HF in fase terminale, ma un ampio studio prospettico su pazienti trapiantati ha indicato una minore probabilità di sopravvivenza a dieci anni nei pazienti con diabete.⁽¹⁾

This work has been supported by Italian Ministry of Health Ricerca Corrente – IRCCS MultiMedica.

Bibliografia

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>, 2021.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.

- Eur Heart J* 36:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>, 2015.
- Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;138:7–9. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.118.035083>, 2015.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>, 2001.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>, 2000.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27:699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>, 2004.
- Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the renal and life studies. *Am J Cardiol* 96:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>, 2005.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 39:4243–4254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>, 2018.
- Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>, 2015.
- Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1186–1190. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>, 1999.
- Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 9:1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>, 2007.
- Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 52:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>, 2008.
- Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 124:444–453. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.110.014506>, 2011.
- Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 28:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>, 2005.

16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 241:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>, 1979.
17. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 35:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9), 2000.
18. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 33: 2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>, 2010.
19. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27:1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>, 2004.
20. Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>, 2012.
21. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 18:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>, 2019.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022).
23. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 40:671–678. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>, 2017.
24. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19:54–65. <https://doi.org/10.1002/ejhf.679>, 2017.
25. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19:1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>, 2017.
26. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 15:494–503. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>, 2018.
27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>, 2014.
28. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 132:923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>, 2015.
29. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Ryden L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 68:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>, 2016.
30. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 31:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>, 2017.
31. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure. Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29:1377–1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>, 2008.
32. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 135:724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>, 2017.
33. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), 2003.
34. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 18: 613–625. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>, 2016.
35. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 23:352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>, 2021.
36. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 42:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>, 2019.
37. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 9:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>, 2021.
38. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the prediction of heart failure

- and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 24:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2575>, 2022.
39. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1), 2022.
40. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>, 2019.
41. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383: 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>, 2020.
42. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>, 2021.
43. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>, 2022.
44. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5), 2022.
45. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 28:2504–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>, 2022.
46. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 44: 3627–3639, 2023.

SIMPOSIO

Utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco

Use of natriuretic peptides in screening, diagnosis, and monitoring of heart failure

Michela Vergani^{1,2}, Rosa Cannistraci², Gianluca Perseghin^{1,2}, Stefano Ciardullo^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza.

²Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza

Corresponding author: stefano.ciardullo@unimib.it

Abstract

Natriuretic peptides (NPs) are polypeptide hormones produced by myocardiocytes that regulate volemia and natremia to ensure cardiovascular system homeostasis. BNP and NT-proBNP are the NPs with the most robust evidence and their use is currently indicated by international guidelines. Low NPs values can exclude a diagnosis of heart failure (HF) with a high negative predictive value, both in emergency (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml) and in outpatient settings (BNP <35 pg/ml and NT-proBNP <125 pg/ml). In addition, the ESC 2023 consensus document suggests threshold values for inclusion diagnosis. High NPs values are also associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in both inpatient and outpatient setting. In patients at risk for HF (with diabetes mellitus, hypertension, or vascular disease), assessment of NPs is useful in stratifying their cardiovascular risk, optimizing therapy, and reducing the risk of developing overt HF. Risk stratification by NPs can guide the diabetologist to a more informed and appropriate therapeutic choice. NPs must be interpreted in light of certain variables that may affect their reliability, such as renal function, body weight, sex and age. In conclusion, NPs are known to be useful in the diagnosis and prognosis of SC, but they also offer advantages in preventive setting.

KEY WORDS natriuretic peptides; NT-proBNP; BNP; heart failure; diabetes mellitus.

Riassunto

I peptidi natriuretici (PN) sono ormoni polipeptidici prodotti dai miocardiociti in grado di regolare la volemia e la natremia per garantire l'omeostasi del sistema cardiovascolare. BNP e NT-proBNP sono i PN per cui esistono più evidenze e il cui utilizzo è attualmente indicato dalle linee guida internazionali. Valori ridotti di PN permettono di escludere la diagnosi di scompenso cardiaco (SC) con elevato valore predittivo



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Vergani M, Cannistraci R, Perseghin G, Ciardullo S. Utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco. *JAMD* 27:54-67, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 S. Ciardullo. 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 project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

negativo, sia in un setting emergenziale (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml) che ambulatoriale (BNP < 35 pg/ml e NT-proBNP < 125 pg/ml). Inoltre, il documento di consenso ESC 2023 suggerisce valori soglia per la diagnosi di inclusione. Valori elevati di PN si associano a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause sia in regime di ricovero che in ambito ambulatoriale. In un paziente sano a rischio di SC (con diabete mellito, ipertensione o malattia vascolare) la valutazione dei PN è utile per stratificarne il rischio cardiovascolare e ottimizzarne la terapia. La stratificazione del rischio del paziente diabetico mediata dai PN può guidare il diabetologo ad una scelta terapeutica più consapevole ed appropriata. I PN devono essere interpretati alla luce di alcune variabili che possono inficiarne l'attendibilità, quali funzione renale, peso corporeo, sesso ed età. In conclusione, i PN, notoriamente utili per la diagnosi e la prognosi dello SC, sono vantaggiosi anche in ambito preventivo.

PAROLE CHIAVE peptidi natriuretici – NT-proBNP – BNP – scompenso cardiaco – diabete mellito.

Introduzione

Il sistema dei peptidi natriuretici prevede un insieme di ormoni polipeptidici prodotti dalle cellule del miocardio, la cui funzione principale consiste nella regolazione di volemia e natremia, finalizzate a mantenere l'omeostasi del sistema cardiovascolare. La scoperta della funzione endocrina cardiaca risale al 1964, mentre una chiara definizione dei peptidi natriuretici è stata raggiunta circa 20 anni dopo.⁽¹⁾ Queste molecole hanno dimostrato di possedere anche un'azione pleiotropica e sono tutt'ora oggetto di studio, soprattutto per quanto riguarda i loro risvolti clinici, prognostici e predittivi.

Tra i peptidi natriuretici (PN) distinguiamo: il peptide natriuretico atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP) e il peptide natriuretico di tipo B (*brain natriuretic peptide* o *B type – natriuretic peptide*, BNP) sintetizzati prevalentemente il primo nei cardiomiociti atriali e il secondo in quelli ventricolari, oltre che in una serie di altre sedi extra-cardiache, tra cui i neuroni encefalici (prima sede in cui venne identificato BNP, da cui il nome), le gonadi e i reni. Entrambi vengono rilasciati in seguito ad uno stress della parete cardiaca, causato da un'espansione volemica determinante l'aumento delle pressioni di riempimento delle camere cardiache. Il peptide natriuretico di

tipo C è sintetizzato prevalentemente a livello cerebrale oltre che nell'endotelio e, pur condividendo la struttura primaria con ANP e BNP, non è in grado di svolgere un'azione natriuretica in quanto privo della porzione C-terminale, e pertanto non verrà trattato in questo contesto.

Il proANP è il precursore di ANP ed è prevalentemente immagazzinato in granuli secretori nei cardiomiociti atriali. Dopo essere stato rilasciato in circolo, il proANP viene clivato da un enzima proteolitico atriale portando alla formazione di NT-proANP e ANP, quest'ultimo maggiormente rappresentato e composto da 28 aminoacidi, con emivita di circa 2-4 minuti. Il BNP è stato isolato dopo ANP e viene prevalentemente rilasciato dalle cellule del miocardio ventricolare sotto forma del suo precursore, il proBNP, che viene così clivato da un enzima proteolitico (denominato corina) in BNP, costituito da 32 aminoacidi, e nella rimanente parte N-terminale inattiva, l'NT-proBNP. L'emivita di BNP è maggiore di ANP e si attesta intorno a 20 minuti⁽²⁾.

Tramite il legame al medesimo recettore, il natriuretic peptide receptor-A (NPR-A), ANP e BNP agiscono inibendo il sistema renina – angiotensina – aldosterone (SRAA). Essi hanno effetto a livello endoteliale inibendo la secrezione di endotelina e a livello del sistema nervoso, sia centrale con riduzione del senso della sete e della secrezione di vasopressina, che autonomico con l'inibizione del sistema nervoso simpatico. Al netto, gli effetti sortiti dai PN sono quindi: aumento della diuresi e della natriuresi; riduzione della pressione arteriosa; azione anti-apoptica e anti-fibrotica che protegge il cuore dal rimodellamento patologico che precede l'insufficienza cardiaca; riduzione della vasocostrizione sistemica; riduzione della stimolazione cardiovascolare simpatica.⁽³⁾

In un soggetto sano il rapporto tra le molecole di BNP e ANP è circa pari a uno, mentre in caso di scompenso cardiaco (SC) si osserva un aumento significativo del rapporto fra il numero di molecole circolanti di BNP e quelle di ANP, in maniera proporzionale alla gravità della disfunzione cardiaca e della sintomatologia. Ad esempio, in una condizione di SC avanzato (classe funzionale III-IV secondo la New York Heart Association, classificazione descritta in Tabella 1) il rapporto BNP/ANP risulta mediamente da 3 a 5.⁽⁴⁾ È per questo motivo che il dosaggio di BNP possiede generalmente una sensibilità ed un'accuratezza diagnostica migliori di quello dell'ANP. Per quanto riguarda i peptidi derivanti da proBNP, si osserva

Tabella 1 | Classificazione funzionale dell'insufficienza cardiaca secondo la New York Heart Association, basata sulla gravità dei sintomi e sull'attività fisica.

Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa dispnea, affaticamento o palpitazioni
Classe II	Leggera limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma comparsa di dispnea, affaticamento, palpitazioni o angina in caso di attività fisica ordinaria
Classe III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma comparsa di dispnea, affaticamento, palpitazioni o angina in caso di un'attività fisica inferiore all'ordinaria
Classe IV	Incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio. I sintomi possono essere presenti anche a riposo. Se viene intrapresa una qualsiasi attività fisica, il disagio aumenta

come nel sano i valori di BNP e NT-proBNP siano simili, mentre in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro NT-proBNP aumenti di più di BNP, con concentrazioni di NT-proBNP circa quattro volte maggiori di BNP. La diversa concentrazione dei due peptidi è giustificata da una differente durata dell'emivita, stimata di circa 21 minuti per BNP e di 70 minuti per NT-proBNP. Quest'ultimo inoltre è stabile a temperatura ambiente rendendo più semplice la gestione del campione in laboratorio, a differenza di BNP, la cui stabilità viene compromessa a temperatura ambiente e dipende dal tipo di test utilizzato.^(5,6) In uno studio condotto su 164 pazienti ricoverati per SC, i livelli di NT-proBNP e BNP erano predittivi di mortalità cardiaca e mortalità per tutte le cause ad un follow-up a 90 giorni, con una superiorità di NT-proBNP rispetto a BNP nel predire la mortalità per tutte le cause.⁽⁷⁾ Ciononostante, i dati disponibili circa la superiorità diagnostica e prognostica di NT-proBNP rispetto a BNP sono limitati rendendo necessari ulteriori studi. Non esiste inoltre un fattore di conversione universale che permetta di confrontare i valori dei due peptidi. Secondo le più recenti linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco dell'American College of Cardiology/American Heart Association/ Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) del 2022 e dell'European Society of Cardiology (ESC) del 2021, i peptidi natriuretici sono una risorsa importante per la diagnosi, la valutazione prognostica e la gestione non solo del paziente con SC, ma anche in coloro che sono ad alto rischio di svilupparlo.^(8,9) Secondo le linee guida, l'utilizzo di BNP e di NT-proBNP è raccomandato in egual modo, utilizzando i rispettivi cut-off. Per questo mo-

tivo, d'ora in avanti per peptidi natriuretici verranno intesi BNP e NT-proBNP, a meno di ulteriori specificazioni.

Le linee guida ESC menzionano anche il peptide natriuretico pro-atriale medio-regionale (MR-proANP), marker più affidabile di ANP per l'emivita più lunga, ma con ancora poche evidenze a sostegno del suo utilizzo.^(10,11)

Valore diagnostico

La diagnosi di scompenso cardiaco è basata sul rilievo di segni e sintomi indicativi di SC (tra cui dispnea, astenia e edemi periferici) in aggiunta ad un'anamnesi suggestiva di SC (storia di infarto del miocardio, ipertensione arteriosa, diabete mellito, coronaropatia cronica). La definizione dei peptidi natriuretici è indicata, insieme all'elettrocardiogramma, all'inizio del work-up diagnostico dello SC (Figura 1). La diagnosi definitiva, che consente, tra l'altro, la distinzione di SC in sottogruppi distinti dall'entità della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, è ecocardiografica (Tabella 2). A seconda dell'ambito di presentazione dello scompenso cardiaco, è doveroso fare delle precisazioni.

Scompenso cardiaco acuto (SCA)

In ambito emergenziale, l'iter diagnostico prevede l'esecuzione di esami strumentali generalmente disponibili e che consentano di ottenere risposte chiave in tempi brevi, quali l'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia. Il dosaggio dei peptidi natriuretici (insieme ad altri esami ematici quali le troponine, gli elettroliti e gli esami di funzione renale, epatica e tiroidea) è comunque consigliato. Valori di peptidi natriuretici quali BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml e MR-proANP <120 pg/ml consentono di escludere lo SCA come causa della dispnea, con elevato VPN.⁽⁸⁾ La misurazione di BNP e NT-proBNP presenta elevata sensibilità, ma bassa specificità ed è per questo che in passato è sempre stato consigliata prevalentemente per escludere, piuttosto che diagnosticare lo SC. Ciononostante, il recente documento di consenso della Heart Failure Association dell'ESC propone dei cut-off di NT-proBNP utili per l'inclusione (e quindi per la diagnosi) di SC specifici per età: NT-proBNP ≥ 450 pg/ml per i pazienti di età inferiore a 50 anni; NT-proBNP ≥ 900 pg/ml per i pazienti di età compresa tra 50 e 75 anni; NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml per i pazienti di età superiore a 75 anni.⁽¹²⁾ È necessario inoltre fare attenzione a potenziali

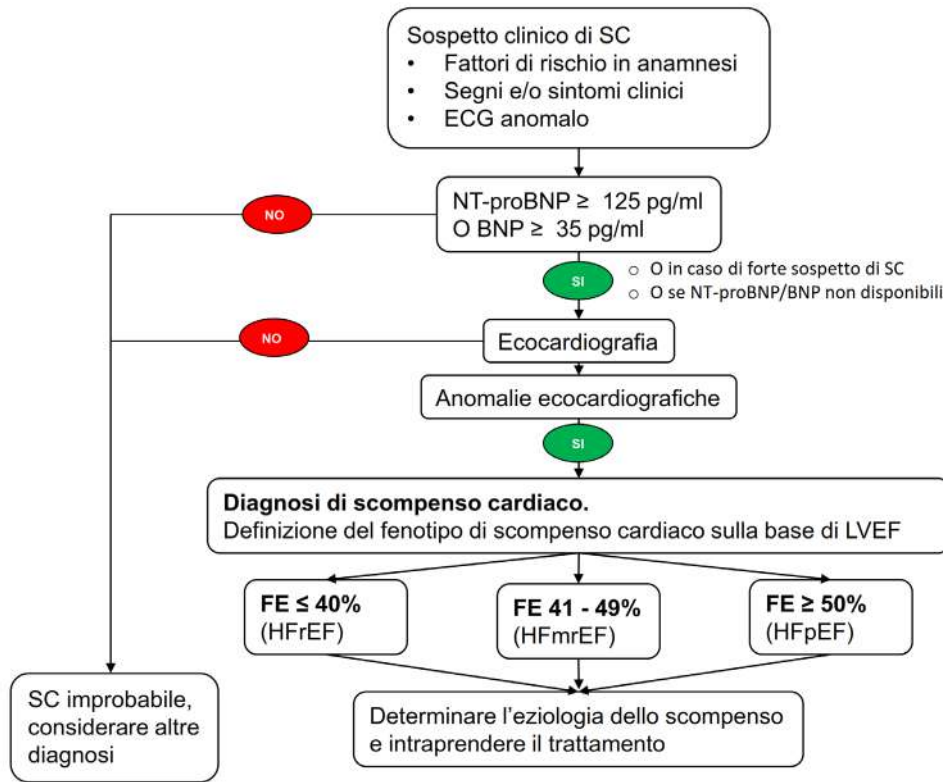


Figura 1 | Work up diagnostico dello Scompenso cardiaco (SC).

altre cause di dispnea (polmonite o altre cause polmonari), non escludibili in presenza di un’elevata concentrazione di BNP o NT-proBNP.

Scompenso cardiaco cronico (SCC)

In un setting ambulatoriale il dosaggio dei peptidi natriuretici può essere utile per fare chiarezza qualora il quadro clinico non sia di univoca interpretazione. Infatti, molto spesso accade che pazienti che accedono in pronto soccorso con una prima diagnosi

di SC, si erano precedentemente rivolti al proprio medico curante descrivendo una serie di sintomi aspecifici, in cui la valutazione dei PN avrebbe potuto indirizzare la diagnosi e prevenire un potenziale ricovero. Proprio per evitare che si verifichi uno scenario simile, il documento di consenso dell’ESC pubblicato nel 2023 consiglia l’utilizzo di un acronimo mnemonico, il FIND-HF (Fatigue, Increased water accumulation, Natriuretic peptide testing, and Dyspnoea-Heart Failure) in modo tale da guidare l’o-

Tabella 2 | Classificazione di scompenso cardiaco su base ecocardiografica.

Tipo di HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC	Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC	Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC
2	LVEF ≤40%	LVEF 41-49%	LVEF ≥50%
3	-	-	Evidenza oggettiva di anomalie strutturali e/o funzionali cardiache coerenti con la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, inclusi aumenti dei peptidi natriuretici

Per la diagnosi di HFmrEF, l’evidenza di cardiopatia strutturale (ad esempio, aumento delle dimensioni dell’atrio sinistro, ipertrofia del LV o misure ecocardiografiche di compromissione del riempimento LV) rende la diagnosi più probabile, ma non è indispensabile. a: I segni possono non essere presenti nelle fasi iniziali dell’HF (soprattutto nell’HFpEF) e nei pazienti trattati in modo ottimale. Abbreviazioni: HF, insufficienza cardiaca; HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF Heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, Heart failure with preserved ejection fraction; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

peratore sanitario ad una valutazione appropriata di NT-proBNP, effettuando una diagnosi precoce di insufficienza cardiaca, ben prima della comparsa dei segni di congestione, quali edema degli arti inferiori, crepitii polmonari e congestione della giugulare.⁽¹²⁾ Gli autori delle linee guida ESC 2021, attraverso l'analisi dei trial clinici disponibili in letteratura, hanno individuato dei limiti superiori di normalità appositi per questo contesto che sono di 35 pg/ml per BNP e di 125 pg/ml per NT-proBNP, con un valore predittivo negativo (VPN) elevato, che va da 0,94 a 0,98. Sono disponibili meno dati in letteratura per MR-proANP, ma, generalmente, un valore <40 pmol/L permette di escludere SC.⁽⁸⁾ Anche in questo contesto, il documento di consenso del 2023 dell'ESC propone un algoritmo diagnostico con valori di riferimento di NT-proBNP di inclusione, differenziati in base all'età del paziente. Quindi, di fronte ad un paziente ambulatoriale, un valore di NT-proBNP ≥ 125 pg/ml se di età inferiore a 50 anni, di NT-proBNP ≥ 250 pg/ml per età compresa tra 50 e 75 anni e un valore ≥ 500 pg/ml per età maggiore di 75 anni, indicano una probabile diagnosi di SC implicando la necessità di approfondimento diagnostico con un'ecocardiografia entro 6 settimane (Tabella 3). L'approccio suggerito da questo documento di consenso è semplicistico, basato esclusivamente sulla distinzione per età dei valori di riferimento di NT-proBNP, ma allo stesso tempo esistono approcci più complessi che tengono conto anche di sesso, BMI (body mass index), FA (fibrillazione atriale) e funzionalità renale (Tabella 4). Valori di riferimento di NT-proBNP modificati sulla base delle variabili citate, sono però derivanti dal parere di esperti e non ancora sostenuti da forti

evidenze. Sono quindi necessari ulteriori studi che definiscano quale dei due approcci (semplificato o complesso) possa determinare una riduzione delle prestazioni non necessarie comportando il minor spreco di risorse possibile.⁽¹²⁾

Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF)

Lo scompenso cardiaco viene classificato dal punto di vista funzionale (Tabella 1) e sulla base all'entità della frazione di eiezione rilevata all'ecocardiogramma (Tabella 2).

Quest'ultima distinzione è fondamentale ai fini della gestione clinico-terapeutica. Lo SC viene definito: a frazione di eiezione ridotta (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) quando la frazione di eiezione (FE) ≤ 40%, a frazione di eiezione preservata (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) se FE ≥ 50% e a frazione di eiezione lievemente ridotta (Heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) se 40% < FE < 50%.

Per la diagnosi di HFpEF è necessario oggettivare la presenza di anomalie strutturali, funzionali o biochimiche che suggeriscano la presenza di disfunzione diastolica o l'aumento delle pressioni di riempimento, entrambe relative al ventricolo sinistro. L'aumento dei peptidi natriuretici è uno dei suddetti criteri diagnostici.⁽¹³⁾ In particolare, sono stati distinti valori di cut-off più elevati in caso di presenza di FA, condizione determinante un effettivo aumento dei peptidi natriuretici. Quindi, i valori ritenuti diagnostici sono: in caso di ritmo sinusale, BNP > 35 pg/mL o NT-proBNP > 125 pg/mL; se presente FA, BNP > 105 pg/mL e NT-proBNP > 365 pg/mL.⁽⁸⁾

Tabella 3 | Algoritmo diagnostico in pazienti con sospetto clinico di SC in ambito ambulatoriale.

Sospetto di SC in ambito ambulatoriale (anamnesi, esame obiettivo, ECG)			
NT-proBNP (pg/ml)	Età (anni)	Diagnosi e gestione del paziente	
≤ 125	Indipendente dall'età	SC molto improbabile	Valutare una causa non cardiaca del quadro clinico
Zona grigia (da 125 a cut-off età-specifico)		SC poco probabile (considerare BMI, FA, eGFR, terapia)	Considerare diagnosi alternative Se il sospetto clinico persiste, utile ecocardiografia
≥ 125	< 50	SC probabile	Trattamento per SC Richiedere ecocardiografia entro 6 settimane
≥ 250	50 – 74		
≥ 500	≥ 74		
≥ 2000	Indipendente dall'età	SC probabile, ad alto rischio	Ecocardiografia con urgenza Valutazione da un team di esperti per SC entro 2 settimane

Abbreviazioni: SC, scompenso cardiaco; ECG, elettrocardiogramma; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; BMI, body mass index; FA, fibrillazione atriale; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Tabella 4 | Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP suggeriti dal documento di consensus ESC 2023 basati sulle variazioni di eGFR e BMI.

eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP
eGFR < 30	Aumento del 35%
30 ≤ eGFR < 45	Aumento del 25%
45 ≤ eGFR < 60	Aumento del 15%
BMI (Kg/m ²)	Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP
30 ≤ BMI < 35	Riduzione del 25%
35 ≤ BMI < 40	Riduzione del 30%
BMI ≥ 40	Riduzione del 40%

Abbreviazioni: eGFR, estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; BMI, body mass index.⁽¹²⁾

È importante tener presente che circa il 20% dei pazienti con HFpEF presenta un valore dei peptidi natriuretici non diagnostico, in particolare in presenza di obesità. L'accuratezza diagnostica dei peptidi natriuretici nello stabilire la presenza di HFpEF è simile a HFrEF, anche se i valori sono generalmente più elevati in caso di frazione di eiezione ridotta. Ad ogni modo non esistono attualmente delle soglie consentano di differenziare le due condizioni.^(14,15)

Prognosi

Nei pazienti con SC, valori elevati di BNP e NT-proBNP si associano a rischio maggiore di eventi cardiovascolari maggiori, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause, a breve e a lungo termine. Le linee guida raccomandano quindi la valutazione dei biomarkers per la stratificazione del rischio del paziente con SC e quindi un'ottimale gestione nel tempo della malattia.⁽⁹⁾

Ciononostante, per alcuni pazienti la misurazione dei peptidi natriuretici è sconsigliata, ovvero in caso di SC avanzato con prognosi infausta o con valori dei peptidi natriuretici costantemente elevati. In particolare, è utile distinguere ancora una volta il differente impiego dei peptidi natriuretici nei due setting, ospedaliero e ambulatoriale.

Degenza ospedaliera

In un paziente ricoverato per SC è consigliata la valutazione dei peptidi natriuretici al momento dell'ingresso in reparto e poco prima della dimissione.⁽⁹⁾ Il registro ADHERE ha dimostrato come valori ele-

vati di BNP all'ingresso in reparto nei pazienti con SC acuto scompensato (sia con FE ridotta che preservata) correlano, in maniera quasi lineare, con la mortalità intraospedaliera, indipendentemente da altre variabili cliniche e di laboratorio.⁽¹⁶⁾

Allo stesso modo, anche NT-proBNP è un ottimo fattore prognostico e la sua valutazione all'inizio di un ricovero per SC è consigliata in ugual modo a BNP, come dimostrato dallo studio ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) e da un'estesa metanalisi della letteratura, the International Collaborative of NT-proBNP Study.^(17,18)

In pre-dimissione è consigliata la rivalutazione del dosaggio dei peptidi natriuretici, in quanto forti predittori del rischio di morte e di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Secondo Logeart et al., il valore di BNP pre-dimissione rappresenta un fattore prognostico importante, anche più dei parametri clinici ed ecocardiografici e delle modifiche di BNP durante il ricovero.⁽²²⁾ I peptidi natriuretici potrebbero quindi essere potenzialmente utili per valutare l'efficacia terapeutica e programmare la dimissione, ma attualmente sono necessari ulteriori studi per definire l'implicazione clinica di queste osservazioni. Infatti, attualmente non è stata dimostrata l'esistenza di target terapeutici o una data entità di riduzione dei valori dei peptidi nella gestione della degenza ospedaliera che si associno ad un miglioramento degli esiti.⁽²³⁾

Gestione ambulatoriale, post-dimissione

Le linee guida suggeriscono una gestione ambulatoriale seriale per i pazienti con SC, anche se in condizioni di stabilità e con buon controllo dei sintomi. In particolare, il follow-up dovrebbe prevedere un controllo ogni 6 mesi al fine di ottimizzare la terapia e di rilevare la progressione asintomatica dello scompenso cardiaco e delle sue comorbidità. Una frequenza maggiore dei controlli è suggerita nel periodo post-dimissione o a seguito di modifiche della terapia. Secondo le linee guida ESC, l'esame da eseguire annualmente è l'ECG, mentre l'ecocardiogramma andrebbe riservato in caso di modifiche del quadro clinico o della terapia.⁽⁸⁾ Le linee guida americane pongono l'accento sull'utilità dei peptidi natriuretici nel follow-up del paziente con SC cronico, raccomandandone la misurazione per ottenere un'appropriata stratificazione del rischio. Sono infatti sostanziose le evidenze a favore del valore prognostico dei peptidi natriuretici nella gestione dello SC cronico.^(17,24-28)

Una revisione sistematica della letteratura ha esaminato 19 studi basati sulla relazione tra BNP e il rischio di eventi cardiovascolari maggiori o morte evidenziando come ogni aumento di 100 pg/ml del BNP determinasse un aumento del 35% del rischio relativo di morte, rendendo il BNP un forte indicatore prognostico.⁽²⁷⁾

In una popolazione di 85 pazienti con SC cronico, valori di BNP < 73 pg/ml erano associati a sopravvivenza marcatamente e significativamente più elevata, rispetto a valori di BNP maggiori.⁽²⁹⁾ In un altro studio comprendente 102 pazienti con SC in classe III e IV, un BNP persistentemente > 240 pg/ml dopo trattamento aveva una sensibilità del 73% e una specificità del 74% nel predire la mortalità a 2 anni.⁽³⁰⁾ I peptidi natriuretici potrebbero rappresentare un potenziale surrogato dello stato funzionale di un paziente con SC, in grado di indicare la presenza di un eventuale deterioramento funzionale. La misurazione di BNP e NT-proBNP potrebbe quindi costituire uno strumento di screening utile e costo-efficace in grado di aiutare lo specialista nella gestione della malattia, riducendo la necessità e la frequenza di ulteriori test cardiaci più costosi.⁽²⁶⁾

Guida all'ottimizzazione della terapia

È stato osservato come la riduzione di BNP o NT-proBNP a seguito di trattamento farmacologico per SC ottimizzato come da linee guida, comporti un'evoluzione più favorevole del quadro clinico, rispetto alla stabilità o risalita dei peptidi natriuretici.⁽³¹⁻³⁴⁾ Anche in questo contesto, i peptidi natriuretici assumono una valenza prognostica e ci si è interrogati circa la possibilità del loro utilizzo per la gestione della terapia. Ci sono diversi studi clinici che hanno indagato l'utilizzo dei biomarkers (in particolare BNP e /o NT-proBNP) per la guida della terapia farmacologica dello SC a frazione di eiezione ridotta, ma i risultati sono contrastanti.⁽³⁵⁻⁴⁰⁾

Le evidenze a favore del loro utilizzo in qualità di marcatori prognostici abbondano, ma ad oggi non è chiaro se una scelta terapeutica basata sui biomarkers possa offrire dei benefici aggiuntivi rispetto all'assidua applicazione delle linee guida. Le attuali evidenze, quindi, non supportano la misurazione di routine di BNP e /o NT-proBNP per la gestione della terapia.

Stratificazione del rischio nel paziente sano

Lo scompenso cardiaco può essere prevenuto tramite una corretta selezione dei pazienti a rischio e un appropriato intervento di prevenzione. Le linee guida americane, infatti, riconoscono l'importanza della prevenzione definendo lo stadio A dello SC, categoria a cui appartengono individui asintomatici, privi di alterazioni cardiache funzionali o strutturali caratterizzati da una delle seguenti condizioni: diabete mellito, ipertensione o malattia vascolare (Tabella 5).

In questo contesto, la misurazione dei peptidi natriuretici può rappresentare un potenziale esame di screening fornendo al medico uno strumento aggiuntivo nella prevenzione dello SC. In parti-

Tabella 5 | Stadi dello scompenso cardiaco secondo le linee guida ACC/AHA/HFSA del 2022.

STADIO di SC	Definizione e criteri
STADIO A A rischio di SC	A rischio di SC, ma senza sintomi, cardiopatia strutturale o rialzo dei PN. I fattori di rischio sono: Ipertensione CVD aterosclerotica DM Sindrome metabolica e obesità Esposizione ad agenti cardiotossici Cardiomiopatia su base genetica o familiarità per cardiomiopatia
STADIO B Pre - SC	Nessun sintomo o segno di SC ed evidenza di almeno 1 dei seguenti: Cardiopatia strutturale: Ridotta FE o alterato rilasciamento del ventricolo destro o sinistro Ipertrofia ventricolare Aumento del volume delle camere cardiache Discinesie di parete Valvulopatia Pressioni di riempimento aumentate (rilevate mediante misurazioni invasive o non) Pazienti con fattori di rischio per SC e: Aumento dei livelli di BNP o Troponina persistentemente elevata In assenza di diagnosi concorrenti che determinano aumenti dei PN quali: SCA, IRC, TEP o pericardite
STADIO C SC sintomatico	Cardiopatia strutturale con sintomi attuali o precedenti di SC.
STADIO D SC avanzato	Sintomi marcati di SC che interferiscono con la vita quotidiana e con ricoveri ricorrenti nonostante i tentativi di ottimizzare la GDMT.

Abbreviazioni: SC, scompenso cardiaco; PN, peptidi natriuretici, CVD, malattia cardiovascolare; DM, diabete mellito; FE, frazione di eiezione; BNP, peptide natriuretico di tipo B; SCA, sindrome coronarica acuta; IRC, insufficienza renale cronica; TEP, tromboembolia polmonare; GDMT, terapia medica secondo linee guida.⁽⁹⁾

colare, nei pazienti in stadio A è raccomandata la valutazione di BNP o NT-proBNP nell'ottica di una gestione da parte di un team multidisciplinare, comprendente uno specialista in malattia cardiovascolare, poiché utile nel prevenire lo sviluppo di disfunzione del ventricolo sinistro e dello SC. I dati a sostegno dell'utilizzo dei peptidi natriuretici in ambito preventivo sono diversi.⁽⁴¹⁾ In uno studio clinico mono-centrico su larga scala, lo STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) 697 individui a rischio di SC sono stati sottoposti a valutazione di BNP e a successiva esecuzione di ecocardiogramma, follow-up specialistico e potenziamento della terapia con antagonisti del SRAA in caso di BNP > 50 pg/ml. Lo screening basato sul BNP ha dimostrato di ridurre l'incidenza della disfunzione del ventricolo sinistro e dello scompenso cardiaco rispetto ad un gruppo di controllo di altrettanti individui.⁽⁴²⁾ La misurazione di NT-proBNP sembra predire il rischio di morte ed eventi maggiori cardiovascolari anche meglio di altri tradizionali biomarkers, come la proteina C reattiva.^(43,44)

Più recentemente, nel già citato documento di consenso dell'Heart Failure Association dell'ESC i pazienti a rischio di SC vengono ulteriormente distinti in due categorie: *heart health* o *heart stress* caratterizzate rispettivamente dall'assenza o dalla presenza di valori di PN aumentati in pazienti asintomatici con fattori di rischio per SC. La novità di questo documento di consenso è la proposta di un algoritmo diagnostico che suggerisca una corretta prevenzione della malattia anche in questa nuova categoria di individui, caratterizzati da *heart stress*. I valori di cut-off si basano, tra l'altro, su studi condotti in pazienti diabetici, viste le numerose evidenze disponibili in questa popolazione. In

particolare, per l'esclusione di patologia cardiaca, viene suggerito un valore di NT-proBNP < 50 pg/ml, implicando la necessità di controlli di routine su base annuale. Per la diagnosi di inclusione, e quindi di *heart stress*, i valori di riferimento sono ancor una volta distinti in base all'età: per i pazienti di età inferiore a 50 anni si consiglia un livello di 75 pg/ml; per età compresa tra 50 e 74 anni, viene proposto un valore limite di 150 pg/ml; per coloro che hanno un'età superiore a 75 anni, viene proposto un valore di cut-off di 300 pg/ml. Concentrazioni di NT-proBNP maggiori ai valori di riferimento indicati suggeriscono la probabilità di stress cardiaco, determinando la necessità di ulteriori approfondimenti come un'ecocardiografia e un'attenta rivalutazione del paziente considerando anche l'eventuale presenza di FA e di malattia renale cronica. In questi casi è indicato istruire il paziente circa uno stile di vita sano, ottimizzando il trattamento dei fattori di rischio come ipertensione e diabete. Il follow-up prevede la rivalutazione di NT-proBNP entro i successivi 6-12 mesi ai fini di valutare la risposta ad un qualsiasi intervento e la necessità di ulteriori indagini (Tabella 6).⁽¹²⁾

La stratificazione del rischio cardiovascolare è oggi di fondamentale importanza perché permette di guidare la scelta terapeutica ottimizzando il trattamento antidiabetico, antipertensivo e ipolipemizzante offrendo la possibilità di rallentare l'evoluzione delle complicanze e di gestire in maniera ottimale il paziente a rischio, portando ad un miglioramento degli outcomes e alla riduzione della spesa sanitaria. È pur sempre necessario tener presente che queste indicazioni, derivanti da un documento di consenso, necessitano di ulteriori studi clinici che possano in futuro fornire nuove sostanziali evidenze.

Tabella 6 | Algoritmo diagnostico in pazienti sani a rischio di SC.

Screening per heart stress in pazienti asintomatici con DMT2 (o altri FDR)			
NT-proBNP (pg/ml)	Età (anni)	Diagnosi e gestione del paziente	
≤ 50	Indipendente dall'età	<i>Heart stress</i> molto improbabile	Ripetere NT-proBNP annualmente
Zona grigia (da 50 a cut-off età-specifico)		<i>Heart stress</i> poco probabile	Ripetere NT-proBNP a 6 mesi
≥ 75	< 50	<i>Heart stress</i> probabile	Utile eseguire ecocardiogramma: se presenza di disfunzione cardiaca, utile invio ad uno specialista in SC Rivalutare NT-proBNP ogni 6 – 12 mesi
≥ 150	50 – 74		
≥ 300	≥ 74		

Abbreviazioni: DMT2, diabete mellito di tipo 2; FDR, fattori di rischio; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; SC, scompenso cardiaco.

Il punto di vista del diabetologo

Secondo le linee guida ACC/AHA/HFSA, tutti i pazienti con diabete mellito rientrano per definizione nello stadio A dello scompenso cardiaco. Le alterazioni del metabolismo glucidico rappresentano infatti un noto fattore di rischio cardiovascolare e ad oggi, avendo a disposizione farmaci antidiabetici protettivi da eventi avversi cardiovascolari, il diabetologo deve essere sempre più consapevole dell'importanza di una corretta stratificazione del rischio.^(45,46)

L'American Diabetes Association (ADA) ha recentemente pubblicato un documento di consenso che pone l'accento sull'elevata prevalenza dello SC nei pazienti con diabete (fino al 22%) in modo da guidare il diabetologo verso la gestione ottimale dello screening e della diagnosi di SC nel paziente diabetico.⁽⁴⁷⁾ Le linee guida dell'ADA suggeriscono quindi l'utilizzo del calcolatore del rischio dell'ACC/AHA, l'ASCVD risk calculator, per stratificare il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito. La performance del suddetto calcolatore rimane però sub-ottimale rendendo necessario lo studio di nuovi biomarkers predittori del rischio.⁽⁴⁸⁾

L'utilità dei peptidi natriuretici

Come già descritto, sono diversi gli studi a favore della capacità dei peptidi natriuretici nel predire il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. In particolare, in una popolazione di 1690 individui con diabete mellito di tipo 2 l'uso isolato di NT-proBNP ha dimostrato di predire il rischio di eventi avversi cardiovascolari in maniera addirittura superiore ad altri modelli di calcolo del rischio tradizionali.⁽⁴⁹⁾ Il valore predittivo dei peptidi natriuretici si è dimostrato inoltre essere indipendente dallo stato glicemico.⁽⁵⁰⁾ Dall'analisi di 5502 individui privi di SC, ma con diverso stato glicemico (3380 normoglicemici, 1125 con prediabete e 997 con diagnosi di diabete mellito) è emerso come, dopo un follow-up medio di 13 anni, valori di NT-proBNP elevati (> 100 pg/ml) fossero associati a morte per tutte le cause e morte cardiovascolare, indipendentemente dai livelli di glicemia, età, sesso, indice di massa corporea e classici fattori di rischio cardiovascolare.⁽⁵¹⁾

I benefici dell'applicazione di uno screening con NT-proBNP sono invece stati dimostrati da un piccolo studio randomizzato e monocentrico, lo studio PONTIAC (NT-proBNP Guided Primary Prevention of CV Events in diabetic patients) in cui i pazienti

con diabete mellito in prevenzione cardiovascolare primaria con NT-proBNP > 125 pg/ml sono stati sottoposti ad un potenziamento della terapia con antagonisti del SRAA e/o beta-bloccanti fino alla massima dose tollerata, ottenendo una riduzione significativa degli endpoint primari (morte e ospedalizzazione per cause cardiovascolari).⁽⁵²⁾

Gli studi descritti corroborano le evidenze a supporto dell'utilità della misurazione del NT-proBNP per la stratificazione del rischio nel paziente diabetico e la guida al trattamento medico. L'algoritmo diagnostico suggerito dal documento di consenso pubblicato dall'ESC nel 2023 (Tabella 6) si basa proprio sulla valutazione di valori di riferimento di NT-proBNP definiti a partire da studi condotti su pazienti diabetici. Nella pratica clinica quotidiana il diabetologo si trova spesso a dover introdurre un farmaco antidiabetico aggiuntivo in pazienti senza diagnosi di SC o in prevenzione cardiovascolare primaria. L'utilizzo del suddetto algoritmo può costituire un approccio utile per garantire una scelta terapeutica più consapevole, portando a preferire determinate classi di farmaci antidiabetici in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.⁽⁵³⁾

Esistono anche altri biomarkers potenzialmente utili per la stratificazione del rischio. Un esempio è rappresentato dal Fibrosis-4 index (FIB-4) che, calcolato a partire dal valore di transaminasi e dal numero di piastrine, permette di stimare il rischio di fibrosi epatica. In uno studio è stato osservato come sia FIB-4 che NT-proBNP siano indipendentemente associati a mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause in pazienti con MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), una condizione spesso presente nel paziente con diabete mellito di tipo 2. Ciò suggerisce come il loro uso combinato possa fornire uno strumento di stratificazione del rischio utile nella pratica clinica.⁽⁵⁴⁾

Sono comunque necessari ulteriori studi clinici controllati e randomizzati, su larga scala, per verificare gli effettivi benefici clinici dei suddetti interventi di prevenzione.

Sodium Glucose Transporter 2-inhibitors (SGLT2-i) e peptidi natriuretici

Nonostante gli SGLT2i siano stati inizialmente sviluppati come farmaci antidiabetici, hanno poi dimostrato di possedere un significativo effetto protettivo dal punto di vista sia cardiovascolare che renale.⁽⁵⁵⁾ Infatti, dalle metanalisi di outcome cardiovascolare degli studi clinici randomizzati con-

dotti sugli SGLT2i è stata evidenziata una riduzione delle ospedalizzazioni per SC del 31% (HR 0.69, 95%-CI 0.61-0.79, $p < 0.001$) sia in soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria. Questo risultato assume anche maggior rilievo pensando al basso numero di soggetti da trattare per prevenire un'ospedalizzazione da scompenso (*number needed to treat*) pari a 100 (79-147) per un follow-up medio di 3,3 anni, indipendentemente da età, sesso, BMI, eGFR e terapia farmacologica basale. I benefici degli SGLT2 sono stati confermati anche da studi di real-life.⁽⁵⁶⁾ Ne consegue l'importante raccomandazione da parte di tutte le linee guida in ambito diabetologico, ma anche cardiologico, sull'utilizzo degli SGLT2-i nei pazienti che presentano una nota diagnosi di SC (sia con FE preservata che ridotta) o in prevenzione cardiovascolare secondaria.^(57,58) In questo contesto, si è andato a vedere l'influenza degli SGLT2-i sui PN. Gli effetti di dapagliflozin sono stati esaminati nello studio DEFINE in cui non si è osservata una differenza significativa sul valore medio di NT-proBNP a 12 settimane di trattamento con dapagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo. Bisogna però sottolineare come sia stata riscontrata una variabilità baseline di NT-proBNP maggiore di quella attesa precludendo, secondo gli autori, l'analisi del NT-proBNP medio e quindi l'identificazione di variazioni di piccola entità del biomarker. Ad ogni modo, è stata osservata una proporzione maggiore di individui trattati

con dapagliflozin che ha riscontrato una riduzione $\geq 20\%$ di NT-proBNP.⁽⁵⁹⁾ Il trattamento con empagliflozin invece, nello studio EMPEROR-Reduced, ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi maggiori cardio-renali indipendentemente dalla concentrazione di NT-proBNP al basale, con riduzione significativa di NT-proBNP in tutti i momenti esaminati. In particolare, a 52 settimane di follow-up, la riduzione di NT-proBNP medio rispetto al gruppo placebo era del 13% ($p < 0,001$). Inoltre, NT-proBNP ha dimostrato di confermare il suo valore prognostico nel gruppo di intervento: un NT-proBNP nel quartile più basso (< 1.115 pg/mL) 12 settimane dopo la randomizzazione era associato a un rischio inferiore di morte cardiovascolare successiva o di ricovero per insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla concentrazione basale, dimostrando come la concentrazione di NT-proBNP dopo l'inizio del trattamento con empagliflozin predica meglio la prognosi rispetto al valore di NT-proBNP al basale.⁽⁶⁰⁾

Condizioni di ridotta attendibilità dei peptidi natriuretici

È bene sapere che esistono diverse cause in grado di determinare un'alterazione dei peptidi natriuretici (Tabella 7) indipendentemente dal danno cardiaco. Le condizioni più frequenti di alterazione

Tabella 7 | Condizioni che aumentano dei valori di BNP e di NT-ProBNP.

Cardiache	Non cardiache
Scompenso del ventricolo destro	Età avanzata
Sindrome coronarica acuta	Anemia
Ipertrofia del ventricolo destro e/o sinistro	Insufficienza renale
Pericardite	Gravi ustioni
Miocardite	Embolia polmonare
Cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva	Ictus ischemico
Valvulopatie	Emorragia subaracnoidea
Anomalie cardiache congenite	Disfunzione epatica (cirrosi epatica con ascite)
Tachiaritmie atriali e ventricolari	Iperensione arteriosa polmonare
Tamponamento cardiaco	Sindrome paraneoplastica
Cardioversione, shock erogati da ICD	BPCO, OSAS
Interventi di cardiocirurgia	Infezioni gravi (sepsi batterica, polmonite)
Insulti miocardici tossico-metabolici, inclusa la chemioterapia antitumorale	Anomalie endocrino-metaboliche gravi (chetoacidosi diabetica, tireotossicosi)

Abbreviazioni: ICD: Implantable cardioverter-defibrillator; BPCO: bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

del valore dei peptidi natriuretici sono trattate di seguito.^(8,9)

Insufficienza renale

Il BNP viene eliminato tramite il legame alla neprilisi-
na e tramite la filtrazione glomerulare. L'NT-proBNP,
invece, viene eliminato esclusivamente in maniera
passiva dall'apparato emuntorio renale. Ciò deter-
mina, in caso di riduzione della velocità di filtrazione
glomerulare (eGFR), un incremento dei valori di BNP
e, in misura maggiore, di NT-proBNP. Dunque, nei
pazienti affetti da insufficienza renale i peptidi na-
triuretici risultano meno attendibili come marker di
SC⁽⁶¹⁾, comportando la necessità di cut-off diagnosti-
ci appropriati, come osservato nel già citato studio
PRIDE, in cui utilizzando dei valori diagnostici più
elevati e differenziati a seconda del filtrato e dell'età
del paziente, venivano raggiunti livelli accettabili
di sensibilità e specificità valori.^(62,63) Il documento
di consenso dell'Heart Failure Association dell'ESC
suggerisce delle modifiche dei valori di riferimento
di NT-proBNP in base alla riduzione di eGFR (Tabella
4).⁽¹²⁾ Ciononostante, rimangono necessari ulteriori
studi per corroborare queste indicazioni.⁽¹²⁾

Età, sesso e indice di massa corporea

I pazienti con obesità presentano valori di BNP e
NT-proBNP tendenzialmente minori rispetto a indivi-
dual non obesi, riducendone la sensibilità diagnosti-
ca. Ciononostante, valori maggiori di BNP all'interno
di ciascuna categoria di BMI, sono associati a esiti
peggiori, mantenendo il loro valore prognostico.⁽⁶⁴⁾
Ad ogni modo, il già citato documento di consenso
dell'Heart Failure Association dell'ESC fornisce delle
indicazioni sull'interpretazione di NT-proBNP sulla
base del BMI (Tabella 4).⁽¹²⁾ Al contrario, l'età avvan-
zata si associa a valori maggiori dei peptidi natriuretici
così come il sesso femminile presenta generalmente
valori di BNP e NT-proBNP maggiori rispetto ai pa-
zienti di sesso maschile.

Effetti della terapia dello scompenso

Nella gestione del paziente con scompenso cardiaco
in trattamento con sacubitril/valsartan è bene sape-
re che i livelli plasmatici di BNP diventano meno at-
tendibili. Il sacubitril, infatti, inibendo la neprilisi-
na, l'enzima responsabile della degradazione del BNP,
ne determina l'aumento. Al contrario, l'NT-proBNP
non viene degradato dalla neprilisi-
na e ha dimostrato infatti di ridursi consensualmente all'utilizzo

dell'ARNI, in modo maggiore di BNP, in PIONEER-HF
e PARADIGM-HF. L'uso di NT-proBNP risulta quindi
attendibile e può così essere utilizzato per la valuta-
zione dell'andamento della malattia.^(65,66)

Scompenso cardiaco destro

Un aumento di BNP e NT-proBNP può essere inter-
pretato in maniera inappropriata qualora si verifichi
uno scompenso cardiaco destro secondario esclusi-
vamente a patologie polmonari (come l'embolia
polmonare o l'ipertensione arteriosa polmonare)
escludendo dallo scompenso cardiaco sinistro.

Variabilità interindividuali e di laboratorio

Come ogni qualsiasi test diagnostico, anche la mi-
surazione dei peptidi natriuretici risente della vasta
gamma di variazioni interindividuali. In una revisio-
ne sistematica che ha compreso un totale di 558
pazienti con scompenso cardiaco cronico sottopo-
sti ad un follow-up ambulatoriale è stato osservato
come tra 449 pazienti sintomatici il 24% presentava
valori di BNP < 100 pg/ml, mentre in alcuni dei 109
pazienti asintomatici è stato osservato un aumen-
to del BNP plasmatico, fino a valori pari ai 572 pg/
ml.⁽⁶⁷⁾ Sicuramente l'uso di concentrazioni seriali di
BNP e NT-proBNP fornisce una guida più affidabile
di una singola misurazione nel monitoraggio del de-
corso clinico del paziente.

Anche i diversi test utilizzati possono comportare
un errore di interpretazione del valore dei PN ed è
necessario considerare questa variabilità quando si
interpretano dei risultati seriali. Ad ogni modo, sem-
bra che la variabilità analitica per NT-proBNP sia mi-
nore rispetto a BNP.^(68,69)

Applicazioni diverse dallo scompenso cardiaco

Un valore di NT-proBNP sproporzionatamente ele-
vato rispetto al grado di scompenso cardiaco, asso-
ciato a livelli persistentemente elevati delle troponi-
ne, deve destare il sospetto di amiloidosi cardiaca
e portare all'esecuzione di ulteriori accertamenti.⁽⁸⁾

Conclusioni

I PN sono notoriamente utili per la diagnosi e la
prognosi dello SC, ma possono rivelarsi vantaggiosi
anche in ambito preventivo. Il paziente con diabe-

te mellito è per definizione a rischio di sviluppare lo SC, indipendentemente dalla funzione cardiaca e da altre comorbidità. Di conseguenza, l'ambulatorio di diabetologia è un contesto che ben si presta all'utilizzo dei PN per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Infatti, una valutazione periodica dei PN può permettere, in caso di valori elevati, di indirizzare tempestivamente il paziente ad ulteriori approfondimenti diagnostici e di ottimizzare la terapia antidiabetica, antiipertensiva e ipolipemizzante, prevenendo e rallentando la progressione dello SC.

Bibliografia

- Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *Journal of Cell Biology* 1964; 23:151–172.
- Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int J Mol Sci* 24(11):9642, 2023.
- McGrath MF, Kuroski De Bold ML, De Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 16:469–477, 2005.
- Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: Are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 40:752–760, 2002.
- Christenson RH, Azzazy HME, Duh SH. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clinica Chimica Acta* 384:176–178, 2007.
- Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG et al. Deconvolution Analysis of Cardiac Natriuretic Peptides During Acute Volume Overload. *Hypertension* 36:355–359, 2000.
- Waldo SW, Beede J, Isakson S et al. Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 51:1874–1882, 2008.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726, 2021.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145(18):e876–e894, 2022.
- Masson S, Latini R, Carbonieri E et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 12:338–347, 2010.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55:2062–2076, 2010.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 25:1891–1898, 2023.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105:595–601, 2002.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 141:367–374, 2001.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 111:274–279, 2001.
- Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49(19):1943–1950, 2007.
- Chen AA, Wood MJ, Krauser DG et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 27:839–845, 2006.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27:330–337, 2006.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients, 2004.
- O'Brien RJ, Squire IB, Demme B et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 5:499–506, 2003.
- Flint KM, Allen LA, Pham M, Heidenreich PA. B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc* 3(3):e000806, 2014.
- Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43(4):635–641, 2004.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:713–720, 2017.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107:1278–1283, 2003.
- De Groote P, Dagorn J, Soudan B et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43:1584–1589, 2004.
- Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38(7):1934–1941, 2001.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in

- patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 330(7492):625, 2005.
28. Hartmann F, Packer M, Coats AJS et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 110:1780–1786, 2004.
 29. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96:509–516, 1997.
 30. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36(5):1587–1593, 2000.
 31. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53(25):2343–2348, 2009.
 32. Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *J Card Fail* 11(5 Suppl):S3–S8, 2005.
 33. Mark DB, Cowper PA, Anstrom KJ et al. Economic and Quality-of-Life Outcomes of Natriuretic Peptide-Guided Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 72:2551–2562, 2018.
 34. Januzzi JL, Ahmad T, Mulder H et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 74:1205–1217, 2019.
 35. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355:1126–1130, 2000.
 36. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 55(7):645–653, 2010.
 37. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 49(16):1733–1739, 2007.
 38. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 55(1):53–60, 2009.
 39. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H et al. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 170:507–514, 2010.
 40. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 35:1559–1567, 2014.
 41. Rutten JHW, Mattace-Raso FUS, Steyerberg EW et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: The rotterdam study. *Hypertension* 55:785–791, 2010.
 42. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA* 310:66–74, 2013.
 43. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein, and Urinary Albumin Levels as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Older Adults. *JAMA* 293:1609–1616, 2005.
 44. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J* 28:1374–1381, 2007.
 45. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 375:2215–2222, 2010.
 46. Ciardullo S, Cannistraci R, Mazzetti S et al. Twenty-year trends in heart failure among U.S. adults, 1999–2018: The growing impact of obesity and diabetes. *Int J Cardiol* 362:104–109, 2022.
 47. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 45(7):1670–1690, 2022.
 48. Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A et al. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30:1070–1079, 2020.
 49. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 20:1–12, 2021.
 50. Nguyen K, Fan W, Bertoni A et al. N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide and High-sensitivity Cardiac Troponin as Markers for Heart Failure and Cardiovascular Disease Risks According to Glucose Status (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 125:1194–1201, 2020.
 51. Ciardullo S, Rea F, Cannistraci R et al. NT-ProBNP and mortality across the spectrum of glucose tolerance in the general US population. *Cardiovasc Diabetol* 21:1–9, 2022.
 52. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M et al. PONTIAC (NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease): A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 62:1365–1372, 2013.
 53. Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A et al. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30:1070–1079, 2020.
 54. Ciardullo S, Cannistraci R, Muraca E, Zerbini F, Perseghin G. Liver fibrosis, NT-ProBNP and mortality in patients with MASLD: A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 34(4):963–971, 2024.
 55. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev* 26(2):337–345, 2021.
 56. Ciardullo S, Cannistraci R, Perseghin G. Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia. *Il Diabete* 2020 Vol 32 N 1-03.

57. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46:S140–S157, 2023.
58. Authors/Task Force Members: McDonagh TA, Metra M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 26(1):5–17, 2024.
59. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 140(18):1463–1476, 2019.
60. Januzzi JL, Zannad F, Anker SD et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 78:1321–1332, 2021.
61. McCullough PA, Duc P, Omland T et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Journal of Kidney Diseases* 41:571–579, 2003.
62. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 47(1):91–97, 2006.
63. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 44(3):420–428, 2004.
64. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47:85–90, 2006.
65. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin–Nepri-lysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 380:539–548, 2019.
66. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131(1):54–61, 2015.
67. Tang WHW, Girod JP, Lee MJ et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 108:2964–2966, 2003.
68. Wu AHB. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 152:828–834, 2006.
69. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A et al. Clinical relevance of biological variation: The lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 44:366–378, 2006.

SIMPOSIO

Un aggiornamento sul trattamento dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete: novità dalle linee guida ESC

An update on the treatment of heart failure in people with diabetes: news from the ESC guidelines

Franco Tuccinardi¹

¹ Unità di Endocrinologia e Diabetologia “Casa del Sole”, Formia.

Corresponding author: francot@tiscali.it

Abstract

heart failure (HF) therapy has become increasingly complex in recent years and important evidence from clinical studies has extended the therapeutic options available across the entire left ventricular ejection fraction (LVEF) spectrum. The 2023 update of the 2021 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on acute and chronic HF, confirms the use of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) but establishes the role of these drugs also in therapy of HF with preserved (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), and also in acute HF. The therapeutic value of finerenone, a new non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) for reducing the risk of hospitalization for HF in patients with chronic renal failure and type 2 diabetes (DMT2), is also recognized.

KEY WORDS heart failure; SGLT2 inhibitors; finerenone; type 2 diabetes mellitus.

Riassunto

La terapia dello scompenso cardiaco (SC) sta diventando, negli ultimi anni, sempre più complessa e importanti evidenze dagli studi clinici hanno esteso le opzioni terapeutiche disponibili in tutto lo spettro della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). L'update del 2023 delle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco acuto e cronico, conferma l'utilizzo degli inibitori del cotrasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2) nello SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ma consacra il ruolo di questi farmaci anche nella terapia dello SC a frazione di eiezione preservata (HFpEF) e lievemente ridotta (HFmrEF), e anche nello SC acuto. Viene inoltre riconosciuto il valore terapeutico di finerenone, un nuovo antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) per la riduzione del rischio di ricovero per SC in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2 (DMT2).



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tuccinardi F. Un aggiornamento sul trattamento dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete: novità dalle linee guida ESC. JAM 27:68-74, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 F. Tuccinardi. 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 project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

PAROLE CHIAVE scompenso cardiaco; SGLT2 inibitori; finerenone; diabete mellito tipo 2

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta

Le linee guida sono unanimi nel raccomandare la combinazione di 4 opzioni terapeutiche standard per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), come segue: 1) inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) o inibitori del recettore dell'angiotensina-nepirilina (ARNI); 2) beta-bloccanti; 3) antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA); e 4) inibitori del cotrasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2)⁽¹⁾. L'utilizzo da subito della terapia di associazione di questi farmaci apporta maggiori benefici rispetto alla titolazione degli stessi. La sequenza iniziale della terapia va decisa in base alle caratteristiche del paziente valutando la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca, la funzione renale ed il rischio di iperkaliemia. È importante ricordare che uno dei vantaggi dell'utilizzo degli SGLT2 inibitori è che, a differenza degli altri farmaci, non hanno bisogno di essere titolati (Figura 1).

SGLT2 inibitori

L'interesse per l'utilizzo degli SGLT2i nella terapia dello SC inizia sulla base delle evidenze derivate da quattro studi di outcome cardiovascolare (CVOTs) e cioè EMPA-REG⁽²⁾, CANVAS⁽³⁾, DECLARE-TIMI 58⁽⁴⁾, VERTIS CV⁽⁵⁾ che hanno valutato i benefici cardiovascolari (CV) in pazienti con diabete tipo 2 ottenendo riduzioni del rischio relativo di ricoveri per SC del 35%, 33%, 27%, 30%, rispettivamente. I risultati di questi studi randomizzati controllati (RCT) sulla riduzione di ricovero per SC hanno innescato l'attivazione di un programma di sperimentazione per valutare il beneficio su questo outcome in pazienti con HFrEF sia diabetici che non diabetici (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced). Lo studio DAPA-HF⁽⁶⁾ con dapaglifozin versus placebo ha incluso pazienti di classe II-IV NYHA, con una LVEF $\leq 40\%$ e con un elevato valore di NT-proBNP. La terapia con dapaglifozin 10 mg una compressa al giorno (o.d.) ha ridotto del 26% rispetto al placebo il rischio dell'outcome primario che era un composito di peggioramento dello SC (ospedalizzazione o visita urgente con conseguente terapia endovenosa per lo SC) o

morte CV. Per i ricoveri per insufficienza cardiaca, la riduzione assoluta del rischio è stata di 3,8 per 100 pazienti anni di follow-up e il number need to treat (NNT) è stato di 27. Lo studio EMPEROR-Reduced⁽⁷⁾ ha valutato empaglifozin rispetto al placebo in pazienti con HFrEF con e senza diabete, con classe NYHA II-IV, e LVEF $\leq 40\%$ e un elevato valore di NT-proBNP. Empaglifozin 10 mg o.d. ha ridotto il rischio dell'esito primario, un composito di morte CV o ospedalizzazione per SC, del 25% rispetto al placebo (HR 0,75; IC 95%, 0,65-0,86). Questo effetto è stato coerente tra i pazienti con e senza diabete al basale. Una metanalisi degli studi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced ha mostrato nei pazienti trattati con SGLT2i una riduzione consistente dell'ospedalizzazione per SC o della morte CV e della mortalità per tutte le cause senza una significativa eterogeneità tra gli studi⁽⁸⁾. Nello studio SOLOIST-WHF⁽⁹⁾ il sotaglifozin, un doppio inibitore SGLT1e SGLT2, ha ridotto significativamente il RR dell'esito primario composito (morte CV, ospedalizzazione per SC o visita urgente per SC) del 33% rispetto al placebo indipendentemente dalla LVEF in pazienti con diabete tipo 2 con recente ricovero in ospedale per peggioramento dello SC. L'effetto del trattamento è stato coerente in tutto lo spettro della LVEF. Pertanto, nelle linee guida ESC 2023, sotaglifozin è raccomandato insieme a dapaglifozin ed empaglifozin nei pazienti con HFrEF e diabete per ridurre la morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per SC.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Gli ACE-I sono stati la prima classe di farmaci che ha dimostrato di ridurre la mortalità e la morbilità e di migliorare i sintomi nei pazienti con HFrEF. Non vi è alcuna differenza di efficacia nei pazienti con e senza diabete. Poiché gli inibitori di RAS aumentano il rischio di iperkaliemia e possono compromettere acutamente la funzione renale, si consiglia la sorveglianza di routine dei livelli sierici di creatinina e potassio. Un'ampia metanalisi che includeva sette trial randomizzati ha valutato l'efficacia degli ACE inibitori in pazienti con SC o disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto del miocardio e l'efficacia del trattamento attivo in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause non era differente nei pazienti con e senza DMT2⁽¹⁰⁾.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II

Il ruolo degli ARB nella gestione dell'HFrEF è cambiato negli ultimi anni e oggi sono raccomandati nei pazienti che non possono tollerare ARNI o ACE-Is a

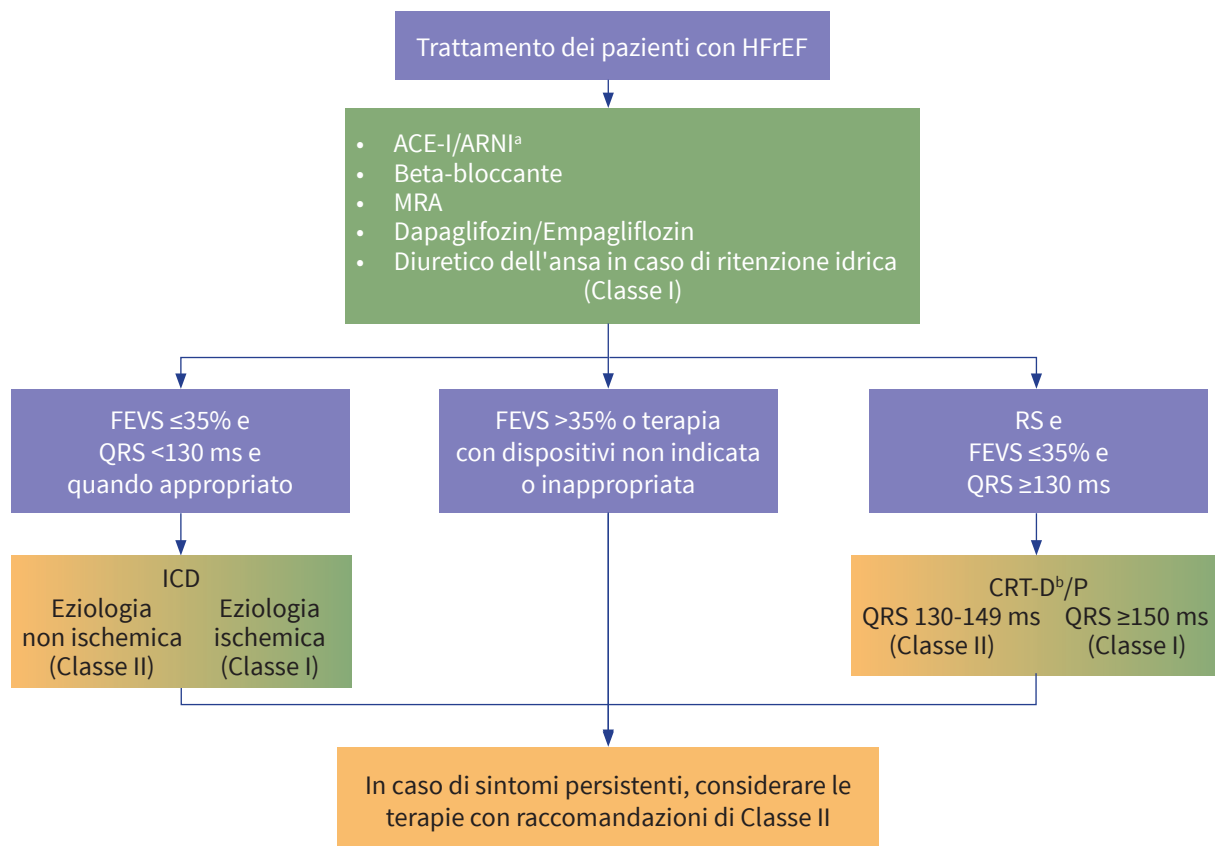


Figura 1 | Algoritmo terapeutico con indicazioni terapeutiche di Classe I per i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta. Da: ⁽¹⁾.

causa di gravi effetti collaterali. Gli ARB hanno effetti terapeutici simili nei pazienti con HFrEF con o senza diabete. Lo studio CHARM ha dimostrato l'efficacia del candesartan nel ridurre il rischio di morte CV, ospedalizzazione per SC e mortalità per tutte le cause in pazienti con SC, indipendentemente dalla presenza di DMT2⁽¹¹⁾. È opportuno ricordare che l'utilizzo sia degli ACE inibitori che dei Sartani è associato ad un aumento rischio di iperkalemia.

ARNI

L'associazione sacubitril più valsartan è stata studiata nel trial PARADIGM-HF e qui si è dimostrata essere superiore rispetto all'ACE inibitore (enalapril) nella riduzione dell'endpoint primario (morte o ospedalizzazione per SC)⁽¹²⁾. Un'analisi dei sottogruppi ha documentato che l'efficacia del sacubitril/valsartan era simile nei pazienti con e senza DMT2.

Beta-bloccanti

Una serie di trial condotti in pazienti con SC, moderato o grave, hanno mostrato che l'utilizzo dei be-

ta-bloccanti, nei pazienti con DMT2 e SC, porta ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità simile a quanto dimostrato anche nei pazienti senza diabete. Una metanalisi che ha valutato sette trial con il carvedilolo ha mostrato una simile riduzione del rischio di mortalità con il trattamento attivo sia nei pazienti con che senza DMT2⁽¹³⁾.

Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

I benefici in termini di riduzione di mortalità documentati dagli studi RALES⁽¹⁰⁾ ed EMPHASIS-HF trial ⁽¹¹⁾ che hanno valutato lo spironolattone e l'eplerenone, rispettivamente, erano presenti sia nei pazienti con che senza DMT2. Di interesse, l'eplerenone appare non aver rilevanti effetti metabolici rispetto allo spironolattone. Anche con questi farmaci è necessaria particolare cautela per il rischio di iperkalemia. Il finerenone, MRA non steroideo, non è stato studiato nei pazienti con HFrEF.

Diuretici

I diuretici sono generalmente utilizzati per trattare i sintomi e segni del sovraccarico di liquidi presenti

nei pazienti con SC. I diuretici tiazidici potrebbero portare ad un aumento della insulino-resistenza e quindi a un peggioramento del controllo glicemico.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta

Ad oggi, nessun RCT definitivo ha valutato le terapie esclusivamente nei pazienti con SC a frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF). Tuttavia, i risultati delle analisi retrospettive degli RCT in pazienti con HFpEF o HFmrEF indicano che i pazienti con una LVEF compresa tra il 40 e il 50% hanno beneficiato di terapie simili a quelle con LVEF $\leq 40\%$. Nelle linee guida ESC 2021 non c'era alcuna raccomandazione all'uso degli SGLT2 inibitori nei pazienti con HFmrEF per la mancanza di studi a supporto. Da allora, tuttavia, sono stati pubblicati due studi, l'EMPEROR-Preserved con empagliflozin e il DELIVER con dapagliflozin, che hanno utilizzato gli inibitori di SGLT2 in pazienti con SC con LVEF $>40\%$. I risultati di questi studi hanno giustificato un aggiornamento delle raccomandazioni sia per l'HFmrEF che per HFpEF per l'uso di empagliflozin o dapagliflozin per la riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC o mortalità CV.⁽¹⁴⁾

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata

A differenza dello HFpEF, nessun trattamento si era mostrato in grado di ridurre in modo convincente la morbilità e la mortalità nei pazienti con frazione d'eiezione preservata, se non i diuretici utilizzati al fine di alleviare i segni e i sintomi di congestione. Oggi abbiamo, per la prima volta, una indicazione molto forte per l'uso degli SGLT2 inibitori nelle persone con una frazione di eiezione $>40\%$. Queste indicazioni derivano dalle evidenze di RCT come lo studio EMPEROR-Preserved⁽¹⁵⁾ con empagliflozin e lo studio DELIVER⁽¹⁶⁾ con dapagliflozin. Lo studio EMPEROR - preserved ha incluso pazienti con NYHA di classe II-IV, un LVEF $>40\%$ e un elevato NT-proBNP (>300 pg/mL nel ritmo sinusale; >900 pg/mL nella fibrillazione atriale (FA)). Rispetto al placebo, empagliflozin ha ridotto del 21% il rischio di esito primario, un composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, che era principalmente correlato a un rischio inferiore del 29% di ospedalizzazione per

scompenso cardiaco. Lo studio DELIVER ha incluso 6263 pazienti con classe NYHA II-IV, un LVEF $>40\%$, un elevato NT-proBNP (>300 pg/mL nel ritmo sinusale; >600 pg/mL nella FA) e un eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m². Rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto del 18% l'esito primario, un composito di peggioramento della morte per SC o mortalità cardiovascolare, principalmente a causa di una riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Questo effetto era indipendente dallo stato del diabete. Sia nello studio DELIVER che nello studio EMPEROR Preserved non si raggiunge una significativa riduzione della mortalità CV ma va anche osservato che questa popolazione ha un event rate in termini di mortalità CV relativamente più bassa della popolazione con HFpEF e quindi sarebbero stati necessari trial molto più lunghi per poter dimostrare anche la riduzione della mortalità CV. Tuttavia un'analisi aggregata degli studi DAPA-HF e DELIVER ha evidenziato una riduzione significativa della mortalità CV (HR=0,86; P=0,01) E ancora in una metanalisi di 5 studi RCT con SGLT2 inibitori (DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF) che ha arruolato più di 20.000 partecipanti, viene raggiunta una significativa riduzione della mortalità CV del 13%⁽¹⁷⁾.

Trattamento dello scompenso cardiaco acuto

L'aggiornamento delle linee guida ESC 2021 ha aggiunto al trattamento standard dello SC acuto anche gli SGLT2 inibitori in base ai dati derivati, principalmente, dello studio EMPULSE. In questo studio l'inizio precoce di empagliflozin, entro le prime 72 ore successive al ricovero e una volta raggiunta la stabilità emodinamica, era sicuro e ha mostrato efficacia migliorando un outcome composito gerarchico (metodo *win-ratio*) comprendente mortalità, nuovi ricoveri per scompenso cardiaco e qualità della vita a 90 giorni. L'efficacia era indipendente dalla LVEF e dallo stato di diabete⁽¹⁸⁾.

Nuove raccomandazioni per la prevenzione dello SC nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e diabete mellito tipo 2

Sempre nell'Update delle linee guida ESC 2021, per lo SC, vengono inserite nuove raccomandazioni per

la prevenzione dello scompenso in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2, che, come noto, sono popolazioni con un rischio particolarmente elevato di sviluppare SC. Queste raccomandazioni sono frutto di nuove evidenze derivate da studi clinici effettuati con SGLT2 inibitori e con il finerenone, MRA non steroideo, in questa tipologia di pazienti.

SGLT2 inibitori

L'indicazione all'uso degli SGLT2i nei pazienti con CKD e DMT2 per la prevenzione dello SC è derivata dalle evidenze di due studi pubblicati di recente. Il primo studio è il DAPA-CKD, che ha incluso pazienti diabetici e non diabetici con un rapporto albumina urinaria/creatinina ≥ 200 mg/g e un eGFR di 25-75 ml/min/1,73 m², assegnati in modo casuale 1:1 a dapagliflozin 10 mg una volta al giorno o a placebo⁽¹⁹⁾. Durante un follow-up mediano di 2,4 anni, la riduzione dell'outcome primario, un composito di declino sostenuto dell'eGFR $\geq 50\%$, insufficienza renale allo stadio terminale o morte renale o CV, è stata del 39% nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo e inoltre, l'outcome secondario di ospedalizzazione per HF o morte CV, è stato ridotto del 29% da dapagliflozin rispetto al placebo. Il secondo studio è l'EMPA-KIDNEY che ha arruolato pazienti con CKD con eGFR 20-45 ml/min/1,73 m², anche in assenza di albuminuria, o con un eGFR di 45-90 ml/min/1,73 m² e un rapporto albumina urinaria/creatinina ≥ 200 mg/g. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a empagliflozin 10 mg una volta al giorno o a placebo⁽²⁰⁾. Durante un follow-up mediano di 2,0 anni, è stata osservata una riduzione dell'endpoint primario rappresentato da un composito di progressione della malattia renale o di morte per cause CV. Il rischio di ospedalizzazione per HF o di morte per cause CV non è stato ridotto in modo significativo (HR 0,84, IC al 95%: 0,67-1,07; P=0,15).

Finerenone

L'utilizzo del finerenone, MRA non steroideo, per la prevenzione dell'ospedalizzazione da SC nei pazienti con CKD e DMT2 è frutto delle evidenze di due studi clinici: FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. Lo studio FIDELIO-DKD ha arruolato 5734 pazienti con un rapporto albumina urinaria/creatinina di 30-300 mg/g, un eGFR di 25-60 ml/min/1,73 m² e retinopatia diabetica, oppure un rapporto albumina urinaria/creatinina di 300-5000 mg/g e un eGFR

di 25-75 ml/min/1,73m². L'outcome primario dello studio che era un composito di insufficienza renale, una diminuzione sostenuta di $\geq 40\%$ dell'eGFR rispetto al basale in un periodo di ≥ 4 settimane, o morte per cause renali è stato ridotto dal finerenone rispetto al placebo del 18% durante un follow-up mediano di 2,6 anni. L'outcome secondario, che era un composito di mortalità CV, infarto non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per SC, è stato ridotto del 14% rispetto al placebo⁽²¹⁾. Nello studio FIGARO-DKD, l'outcome primario, era un composito di morte per CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per SC⁽²²⁾. Lo studio ha arruolato pazienti adulti con DMT2 e CKD trattati con un inibitore del sistema renina-angiotensina alla dose massima tollerata. A un follow-up mediano di 3,4 anni l'outcome primario è risultato inferiore nel braccio finerenone rispetto al placebo del 23%. Il beneficio è stato determinato da una riduzione dell'incidenza di ricoveri per HF con il finerenone rispetto al placebo del 29%⁽²³⁾. Una *pool analysis* pre-specificata degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD ha mostrato una riduzione dell'outcome CV composito, comprendente morte CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e ricoveri per SC del 14% e una riduzione dei soli ricoveri per SC del 22% con il finerenone rispetto al placebo⁽²⁴⁾. Quindi, come per gli SGLT2 inibitori, il finerenone viene raccomandato nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica per la prevenzione dei ricoveri per SC.

Quali farmaci anti-iperlipidici vanno utilizzati nel paziente con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco?

Nelle linee guida AMD-SID 2022 si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete tipo 2 con scompenso cardiaco. Gli analoghi recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre gli DPP-4i, acarbiosio ed insulina come farmaci di terza scelta. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del diabete tipo 2 associato a SC.⁽²⁵⁾ Nella tabella 1 vengono riportate le raccomandazioni ESC sui farmaci antidiabetici da utilizzare per ridurre l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2 con o senza insufficienza cardiaca.

Tabella 1 | Raccomandazioni ESC 2023.

Raccomandazioni per l'uso di farmaci ipoglicemizzanti per ridurre l'ospedalizzazione per SC in pazienti con diabete tipo 2 con o senza SC preesistente
Gli inibitori SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati in pazienti con DT2 con multipli fattori di rischio ASCVD o ASCVD stabilizzato per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC.
Gli inibitori SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozina) sono raccomandati in pazienti con DT2 e HFREF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e morte CV.
Empagliflozin o dapagliflozin sono raccomandati in pazienti con DT2 e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF) per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC o morte CV.
Raccomandazioni per utilizzo di ulteriori agenti ipoglicemizzanti con sicurezza dimostrata per l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2 se è necessario un ulteriore controllo glicemico
GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ER, dulaglutide, efpeglenatide) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
Gli inibitori DPP-4 (sitagliptin e linagliptin) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
Le insuline basali (glargine e degludec) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
La metformina dovrebbe essere considerata per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DT2 e SC.
Raccomandazioni per farmaci ipoglicemizzanti con un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2
Il pioglitazone è associato ad un aumento del rischio di SC incidente in pazienti con diabete e non è raccomandato per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti a rischio di SC (o con SC precedente).
L'inibitore DPP-4 saxagliptin è associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC in pazienti con diabete e non è raccomandato per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti a rischio di SC (o con SC precedente).
Raccomandazioni per considerazioni speciali
Si raccomanda di passare da trattamenti ipoglicemizzanti senza beneficio CV provato o sicurezza provata ad agenti con beneficio CV provato.

Modificata da⁽²⁶⁾.

Conclusioni

L'aggiornamento del novembre 2023 delle linee guida ESC 2021 è principalmente giustificato dalle evidenze di beneficio degli SGLT2 inibitori, dimostrato in studi recenti, nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF), e nello scompenso cardiaco acuto. Nelle linee guida rimangono confermate le raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta basate su quattro pilastri fondamentali con una raccomandazione di Classe I: ACE inibitori, ARB o ARNI; beta-bloccanti; antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA); e due inibitori di SGLT2 (dapagliflozin ed empagliflozin). Vengono inoltre inserite raccomandazioni sull'uso del finerenone, un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi non steroideo, per ridurre il rischio di ospedalizzazione da scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2.

Bibliografia

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. Oct Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368, 2021.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720, 2015.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925, 2017.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389, 2019.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967, 2020.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303, 2019.

7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190, 2020.
8. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9, 2020.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183, 2021.
10. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41(9):1529-1538. doi:10.1016/s0735-1097(03)00262-6, 2003.
11. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 20(8):1230-1239. doi:10.1002/ejhf.1149, 2018.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077, 2014.
13. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 22(2):287-296. doi:10.1185/030079906X80459, 2006.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53]. *Eur Heart J* 44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195, 2023.
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038, 2021.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286, 2022.
17. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):104]. *Lancet* 400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5, 2022.
18. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1, 2022.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816, 2020.
20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233, 2023.
21. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845, 2020.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001, 1999.
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956, 2021.
24. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43(6):474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777, 2022.
25. E. Mannucci, R. Candido, L. delle Monache, M. Gallo, A. Giaccari, M.L. Masini, A. Mazzone, G. Medea, B. Pintaudi, G. Targher, M. Trento, G. Turchetti, V. Lorenzoni, M. Monami (2021). Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *JAMD* 24(3):232-240. doi:10.36171/jamd21.24.3.6, 2021.
26. Marx N, Federici M, Schütt K, et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 44(39):4043-4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>, 2023.

PUNTO DI VISTA

Presupposti bioetici di mancata aderenza Bioethical assumptions of non-adherence

Paolo Amodio¹, Stefano De Riu²

¹ Dipartimento di Studi Umanistici, Università Federico II, Napoli. ² Servizio Diabetologia, ASL Napoli1.

Corresponding author: essederiu@libero.it

La non aderenza del paziente affetto da patologia cronica, in particolare da diabete mellito, alle raccomandazioni terapeutiche, costituisce un'importante causa di mancato raggiungimento dei target. Su questo tema l'OMS ha lanciato un allarme a tutti gli operatori sanitari invitandoli a considerare la non aderenza come la principale causa del fallito raggiungimento dell'obiettivo di cura⁽¹⁾. Numerose sono le cause di mancata aderenza e tra le principali riconosciamo gli errori della comunicazione, la non accettazione della malattia, la mancanza di fiducia verso il curante.

Riteniamo tuttavia importante analizzare un altro fattore causale: quello legato al principio della beneficenza/benevolenza⁽²⁾. Congiunto al dovere di non arrecare danno o ingiustizia al malato (*primum non nocere*), questo monito ha guidato la prassi della medicina sin dalla sua nascita, costituendo l'obbligazione primaria dell'assistenza sanitaria. Quando si afferma che il medico nell'esercizio della sua professione agisce per il bene del paziente bisogna precisare cosa si intenda con il termine bene. Il medico, infatti, non è più chiamato ad agire esclusivamente sulla base della propria interpretazione del concetto di bene, ma si esige che egli prenda in considerazione e rispetti le volontà del malato e i valori che ne permeano la sua esistenza, dando così avvio a interazioni cliniche bidirezionali. È la crisi del modello paternalistico, forse utile nel contesto di malattie acute, ma non più adeguato nei nuovi scenari clinici, come quello della gestione del paziente cronico. Il principio di beneficenza/benevolenza del medico va applicato dunque esclusivamente a quelle condizioni in cui il paziente si trovi in una impossibilità decisionale? Ogni individuo vive con idee chiare circa il proprio obiettivo di bene che non necessariamente coincide con quello di altre persone, foss'anche il suo medico curante. Compito del diabetologo è quello di rispettare l'autonomia del paziente, i suoi obiettivi di cura, cercando di mediarli quanto più possibile con ciò che la sua scienza e sapienza gli suggerisce "per il bene del paziente"⁽³⁾.

I presupposti etici e i rischi operativi

Quali allora i sentieri etici, e quale la frontiera? Come disporre e poi articolare il binomio Bioetica/Cura?



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Amodio P, De Riu S. Presupposti bioetici di mancata aderenza. JAMD 27:75-77, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.10

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2024

Accepted February, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 S. De Riu. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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.

Ora, la crisi del modello paternalistico non è solo il frutto di una rinnovata sensibilità del medico, ma si iscrive, *de facto*, nella radicale metamorfosi che ha subito la medicina nell'età della tecnologia, che è sì biotecnologia ma anche, contemporaneamente, informazione potenzialmente condivisibile a diversi livelli; non già solo sapienza tecnica dell'operatore sanitario, ma semplificazione e adozione di opportuni linguaggi e pratiche anche da parte del paziente.

Il "modello paziente" si è andato evolvendo nel tempo e, oggi, è più competente ed esigente.

Ogni alleanza terapeutica non può che costruirsi su questo riconoscimento reciproco, fatto sì di scienza e competenza ma di disponibile comunicabilità di un sapere non più esoterico.

Tuttavia, se vogliamo che la locuzione "alleanza terapeutica" assuma una pregnanza di senso, è necessario spostarsi da un livello pratico-operativo a un livello più squisitamente teoretico che il binomio Bioetica/Cura (quando si palesi sul piano dell'"alleanza terapeutica") impone.

Si tratta, cioè, di elaborare preliminarmente un accordo condiviso tra medico e paziente sulla nozione di "salute", non intesa come mero stato o fatto, bensì come "valore". Definire cosa sia in generale un *valore* in realtà è impossibile (già gli Stoici sostenevano, consapevoli del truismo, che «un *valore* è ciò che *vale*»); e tuttavia nella contrazione specifica che il gioco valore/salute presenta è possibile prospettare una definizione possibile: la "salute" andrebbe a configurarsi come la capacità e la possibilità di perseguire scopi vitali, e cioè l'attuazione e la realizzazione delle individuali predisposizioni fisiche e psichiche. In altre parole, non si tratta di fissare l'asticella della salute a una certa altezza e provvedere attraverso la cura a riportarla sempre allo stesso livello funzionale, quanto piuttosto di presupporre una libertà di scelta circa determinate prerogative di sviluppo vitale. Da un lato, dunque, resta ferma la "libera" condizione di salute del paziente (prima individuo e pur sempre individuo quando malato), dall'altro l'*expertise* sanitaria del medico curante (e di una équipe di accompagnamento psicologico, morale ed etico-sociale della malattia come "storia multi-culturale" del corpo e non come lacuna, anomalia o irregolarità). Il tutto, nella consapevolezza di un rischio sempre in agguato: che la "consulenza" medica, socio-sanitaria ed etica in genere, si

configuri quasi automaticamente come presunzione di "valore". Non si tratta solo – come spesso in ambito bioetico si è creduto, provocando l'impasse bioetica religiosa/bioetica laica – di contrapporre "sacralità" a "qualità" della vita né tanto meno di proporre un criterio di "inviolabilità" della vita o di "utilità" (individuale e sociale): in questo senso a una "metafisica della sacralità della vita come dono divino" si contrapporrebbe una "metafisica dell'utile" praticamente speculare per premessa ed effetti: in ogni caso si tratterebbe di un "monismo" etico. Ciò che sembra non reggere è proprio l'assunto stesso, dal momento che il monismo etico (qualunque esso sia) non corrisponde alla realtà attuale, ma anzi la distorce. La società italiana è sempre più secolarizzata e caratterizzata da un pluralismo etico: non è più abitata da "concittadini morali" che parlano un identico dialetto morale intendendosi all'istante, ma da "stranieri morali" che parlano lingue morali diverse.

Il diabetologo, dunque

Trasformare problemi reali e quotidiani in astrazioni e statuti morali, per quanto legittimi, risulta pur sempre poco funzionale ai tempi delle malattie e degli interventi sanitari: certo, la persona malata, e questo vale tanto per il "cronico" quanto per l'"occasionale", non si rivolge al medico e alle strutture che lo accompagnano per iniziare un dibattito scolastico sulle ricadute etiche della condizione umana, sana o malata. Ora, però, nel caso della patologia diabetica, che è strettamente connessa all'incidenza degli stili di vita, in particolare nutrizionali, emerge con forza l'idea di un'etica della salute, almeno nella misura in cui l'errata alimentazione non si riferisce alla libera scelta di una dieta o a una trasgressione, ma alla non conoscenza e alla non valutazione dei modi di essere del corpo e dei suoi scopi vitali. È in fondo il senso della prevenzione, che è eticamente fondata quando avverte non solo dei rischi possibili ma prelude a un progetto di vita. Qui la "salute" non è il paradiso perduto da riconquistare o il danno da riscattare, è piuttosto il dialogo di un lo con il suo corpo e la sua psiche. In questo senso, il diabetologo può intervenire da buon alleato, con scienza, sapienza e attenzione, affinché il rischio del monismo

etico sia soppiantato dalla vocazione alla vita e dalla ricerca di salute nelle diverse sfumature che il paziente – per cultura e natura – è disposto a riconoscere.

Si può a questo punto parlare di una vera e propria sfida per la medicina: essa è chiamata contemporaneamente a mantenere il suo statuto ontologico e a modificarsi sulla base di esigenze provenienti da sé stessa o dal contesto storico-sociale in cui opera, evitando però una completa sostituzione dei fini con i suoi scopi.

Bibliografia

1. Sabaté E (Ed). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2003.
2. Bellino F, Tom L. Beauchamp – James F. Childress: I Principi Della Bioetica E L'Utilitarismo, *Revue d'études benthamiennes* [En ligne], 18 | 2020. <https://doi.org/10.4000/etudes-benthamiennes.7898>.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics, OUP 1979. Trad. it. I principi di etica biomedica, p. 259, *Le Lettere-Università* 11, 1999 (ristampa 2009).

Norme per gli autori

Il **JAMD (The Journal of AMD)** è la rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), protetta da *copyright* AMD. Il *JAMD* è una rivista *open access* a tutti gli effetti, i cui contenuti scientifici (articoli, review, studi, ecc.), salvo diversa indicazione, sono disponibili sotto licenza del [Creative Commons license – NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Attribution \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#) per la quale si rimanda qui:



GUIDA ALLA PREPARAZIONE DEL TESTO

Il **JAMD pubblica articoli originali inediti e di diverse tipologie**, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo. 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 adeguarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors del International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org). Gli articoli non conformi agli standard internazionali saranno ritenuti inidonei alla pubblicazione.

Copyright: gli autori sono gli unici detentori dei diritti intellettuali del loro lavoro. Il **JAMD – The Journal of AMD** è la rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e applica ai contributi pubblicati la licenza *Creative Commons*. In base ad essa, chiunque può accedere a tali contenuti, copiarli, distribuirli o riutilizzarli a condizione che l'autore/gli autori e la fonte originale siano correttamente citati.

TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

Indicazioni generali

- 1) Gli articoli possono essere proposti in lingua italiana o in lingua inglese.
- 2) Gli articoli in lingua italiana (ad eccezione degli Editoriali, delle Lettere, dei Punti di vista e dei Commenti) devono essere proposti anche con titolo, abstract, parole e messaggi chiave in lingua inglese.
- 3) Gli articoli in lingua inglese (ad eccezione degli Editoriali, delle Lettere, dei Punti di vista e dei Commenti) devono essere proposti anche con titolo, abstract, parole e messaggi chiave in lingua italiana.

Editoriali. Sono richiesti dal Direttore e/o dal Comitato Editoriale (Editors) della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle e figure (max 4 complessive) e bibliografia. L'articolo va strutturato nelle seguenti parti:

- Titolo
- Autori (con completa affiliazione di ognuno di essi)
- Autore corrispondente / Corresponding author (con indirizzo e-mail)
- Abstract, strutturato nelle sezioni dell'articolo (max 250 parole)
- Parole chiave (max 5)
- Introduzione / Scopo dello studio
- Disegno dello studio / Materiali e metodi

- Risultati
- Discussione / Conclusioni
- Bibliografia (fino a un max di 40 voci)
- Conflitto di interessi
- Fonti di finanziamento
- Eventuali ringraziamenti
- Messaggi chiave
- Per la versione online è possibile preparare il file "Materiali supplementari" contenente altre tabelle, figure, referenze bibliografiche, ecc.

Rassegne. Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle e figure (max 7 complessive) e bibliografia. La rassegna va strutturata nelle seguenti parti:

- Titolo
- Autori (con completa affiliazione di ognuno di essi)
- Autore corrispondente / Corresponding author (con indirizzo e-mail)
- Abstract, strutturato nelle sezioni dell'articolo (max 250 parole)
- Parole chiave (max 5)
- Introduzione
- Titolo per ciascuna sezione
- Conclusioni
- Bibliografia (fino a un max di 70 voci)
- Conflitto di interessi
- Fonti di finanziamento
- Eventuali ringraziamenti
- Messaggi chiave
- Per la sola versione online è possibile preparare il file "Materiali supplementari" contenente altre tabelle, figure, ulteriori referenze bibliografiche, ecc.

Casi clinici. Non devono superare le 12.000 battute escluse tabelle e figure (max 2 complessive) e bibliografia. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti:

- Titolo
- Autori (con completa affiliazione di ognuno di essi)
- Autore corrispondente / Corresponding author (con indirizzo e-mail)
- Sommario (max 150 parole)
- Parole chiave (max 5)
- Storia clinica
- Esame obiettivo
- Esami di laboratorio e strumentali
- Diagnosi e diagnosi differenziale
- Discussione e trattamento
- Bibliografia (fino a un max di 10 voci)
- Flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva (qualora possibile).

Linee-guida, Position statement, Documenti di consenso, Atti congressuali, Lettere, Punti di vista, Commenti, Simposi, Documenti tecnico-scientifici. Struttura e formato per tali tipologie di contributi vanno concordate direttamente con il Direttore e/o con gli Editor della rivista.

Survey. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle e figure (max 7 complessive) ed eventuale bibliografia. Devono essere presentate suddivise nelle seguenti parti:

- Titolo
- Autori (con completa affiliazione di ognuno di essi)
- Autore corrispondente / Corresponding author (con indirizzo e-mail)
- Sommario (max 150 parole)
- Parole chiave (max 5)
- Introduzione
- Titolo per ciascuna sezione
- Conclusioni
- Bibliografia (fino a un max di 15 voci)
- Conflitto di interessi
- Fonti di finanziamento
- Eventuali ringraziamenti
- Messaggi chiave
- Per la sola versione online è possibile preparare il file "Materiali supplementari" contenente altre tabelle, figure, ulteriori referenze bibliografiche, ecc.

News. Sono curate direttamente dai rispettivi

responsabili (gruppi, ecc.). Rappresentano aggiornamenti delle attività di gruppi di lavoro AMD, del CDN, 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.

INDICAZIONI SPECIFICHE

1) Il **titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile, composto da non più di 150 caratteri.

2) L'**abstract strutturato** (max 250 parole) si articolerà in quattro sezioni:

- Scopo dello studio
- Disegno e metodi
- Risultati
- Conclusioni

3) Le **tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia (con legenda delle abbreviazioni utilizzate) e citate progressivamente con numerazione araba nel testo dell'articolo.

4) Le **figure** (in formato .tiff o .jpg) devono essere corredate da didascalia (con legenda delle abbreviazioni utilizzate) e citate progressivamente con numerazione araba nel testo dell'articolo; immagini a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione. Nel caso di tabelle o figure già pubblicate è obbligatorio indicare il riferimento bibliografico dell'originale.

5) Le **voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo dell'articolo 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., secondo il modello AMA - <https://guides.himmelfarb.gwu.edu/AMA/home>.

Esempi di corretta citazione bibliografica sono consultabili sul sito della rivista alla pagina <https://jamd.it/norme-per-gli-autori/>.

PRESENTAZIONE E ACCETTAZIONE DEI LAVORI, COSTI

Presentazione

Gli autori sono invitati a inviare versioni definitive dei lavori in versione elettronica (astenersi dall'utilizzo di programmi di videoimpaginazione), per email, all'indirizzo: journal@jamd.it.

Accettazione

Gli articoli, purché redatti in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, saranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori (*peer-review*) e la loro accettazione sarà subordinata al parere conclusivo del Comitato editoriale e all'esecuzione di eventuali modifiche richieste.

Costi

I lavori presentati per la pubblicazione non hanno alcun costo né di *processing charges* né di *submission charges* né di realizzazione editoriale, grafica, informatica.

Contatti

Scambi di materiali e corrispondenza si effettueranno esclusivamente fra il Coordinamento editoriale e l'autore corrispondente.

BOZZE

La correzione delle bozze da parte degli autori sarà limitata al semplice controllo dei refusi, limitando allo stretto necessario eventuali ripensamenti. Il Coordinamento editoriale si riserva il diritto di apportare modifiche all'articolo per uniformarne stile e apparati a quelli della rivista. L'autore corrispondente dovrà restituire entro 4 giorni le bozze inviate, recanti le opportune correzioni. In mancanza di tale riscontro le bozze si intenderanno approvate per la stampa.

COPIE AUTORI

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf da questo sito (www.jamd.it).



Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

1ª Pagina

	Sì	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"/>

2ª Pagina

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Testo del lavoro

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria 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"/>

Bibliografia

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



AIUTA LA RICERCA SUL **DIABETE**

Non ti costa nulla
e puoi aiutare tanto

Destina il tuo 5 PER MILLE
alla FONDAZIONE AMD ONLUS



Indicando questo codice fiscale
nella tua dichiarazione
dei redditi:

FONDAZIONE AMD ONLUS
08387721007

Oppure effettua la tua donazione
in favore della ricerca a:

Fondazione AMD ONLUS -
BANCA INTESA SAN PAOLO -
IT 04 C 03069 09606 100000133012

Seguici anche sui nostri siti dedicati al diabete e alla prevenzione:
www.diabetenograzie.it e www.diabete.it