



JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 27 | NUMERO 2 | 2024

THE JOURNAL OF AMD

JAMD

VOLUME 27

N°2

2024

POSTE ITALIANE - SPEDIZIONE IN A.P. - ART. 2 COMMA 20/C, LEGGE 662/96 - DIREZIONE COMMERCIALE - NAPOLI | ISSN 2036-363X



THE JOURNAL OF AMD

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

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

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

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 settembre 2024**

Indice

- 84** **EDITORIALE**
Chi ha paura degli UPF? - Who's afraid of UPFs?
L. Monge
- 86** **ARTICOLI ORIGINALI**
Management of insulin-dependent diabetes in low-resource countries: results from the chronic non-communicable disease project in Iringa rural district of Tanzania – Gestione del diabete insulino-dipendente nei paesi a risorse limitate: risultati del progetto sulle malattie croniche non trasmissibili nel distretto rurale di Iringa in Tanzania
M. Maestri, N. Bazzanini, R. Itambu, E. Ndile, A. Mligo, F. Cera, S. Brancati, M. Saugo, M.A. Miselli, F.R. Ponziani, V. Miselli
- 96** **Incretine: ruolo nella popolazione sana e con diabete mellito tipo 2 - Incretins in healthy and type 2 diabetic people**
U. Goglia, R. Fornengo, L. Gianotti
- 104** **Rischio di ulcerazione al piede in una popolazione di pazienti affetti da diabete - Foot ulcerative risk in a population of diabetic patients**
F. Romeo, M. Doglio, G. Micali, A. Bursuc, E. Nada, R. Itri, C. Trovato, F. Labranca, E. Tosco
- 110** **Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per lo screening della retinopatia diabetica nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest - Integrated Clinical Pathway of diabetic retinopathy Screening in the North West Tuscany Local Health Authority**
F. Pancani, G. Dario, M. De Luca, V. Giudice, G. Di Cianni
- 119** **Medicina narrativa e teatrale. Storia di un paziente difficile - Narrative and theatrical medicine. Story of a difficult patient.**
R. Giordano
- 125** **REVIEW**
Consumo di cibi ultra-processati e malattie non trasmissibili - Consumption of ultra-processed foods and non-communicable diseases
E. Bonilauri, R. Fornengo, M. Comoglio

- 136** **PUNTO DI VISTA**
La titolazione dell'insulina basale nel diabete gestazionale: quale algoritmo? - Basal insulin titration in gestational diabetes: which algorithm?
A. Del Prete

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

Chi ha paura degli UPF?

Who's afraid of UPF?

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

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

Chiarito con un po' di *suspense* che per UPF si intendono i cosiddetti cibi ultra-processati, a questa domanda risponderai a pelle, dicendo: «lo, io ho paura degli UPF!». Ma la risposta sarebbe banale e superficiale se prima non si andasse a leggere la revisione della letteratura, ricca di informazioni e spunti di riflessione, a primo nome Elisa Bonilauri per il Gruppo “Cibo e salute”, guidato da Marco Comoglio. Dall'articolo si evince che un'ampia fetta di prodotti industriali, che progressivamente hanno conquistato le nostre tavole, sono correlati in modo più o meno forte a patologie croniche come le malattie CV e l'obesità (con outcome maggiori come la mortalità) e in dati recenti anche alla patologia diabetica (tipo 2, ovviamente, e, si noti, non in conseguenza all'obesità che è stata trattata come fattore confondente). Ma davvero tutti i cibi ultraprocessati sono dannosi? Penso proprio di no ed è fuorviante identificarli semplicisticamente con il *junk food*; la definizione NOVA, utilizzata dalla maggior parte degli studi epidemiologici, infatti non riesce a tener conto delle materie prime utilizzate per produrli, della densità energetica (anche se spesso alta), di tutti i tipi di lavorazione, alcuni sicuramente innocui, e anche delle differenti tipologie di additivi, di cui comunque faremmo chiaramente a meno; pertanto, i criteri da valutare sono tanti e troppo eterogenei... questo mi pare sia il limite principale degli studi che abbiamo a disposizione, limite che nondimeno esige un minimo di prudenza nel giudizio, evitando un approccio massimalista.

In ogni caso continuo a rispondere che ho paura degli UPF perché ritengo che il loro impatto culturale sulla nostra alimentazione sia profondo e vada a insidiare alcuni pilastri di una sana alimentazione. Un cibo pronto (benché gustoso e gradevole) con “quattro salti in padella” o con una scaldata al microonde sarà certamente rapido da preparare, comodo e perciò allettante, ma ci allontana sempre più dal piacere di andare a fare la spesa al mercato, di raccogliere gli zucchini nell'orto dell'amico, di cucinare in casa cibo fresco, di stagione, non troppo manipolato, cotto a temperature “normali” e di condirlo con un olio evo: tutte condizioni queste che peraltro favoriscono un consumo in contesti conviviali. Questo tipo di alimentazione, “mediterranea” o semplicemente “sana” che sia, ha ricevuto ripetute conferme da ampi studi epidemiologici che ci dimostrano che fa bene alla salute nostra e – ne sono certo – anche a quella del pianeta! Senza dimenticare l'infinita varietà dei piatti delle cucine regionali, anzi direi familiari, che sono una



Citation Monge L. Chi ha paura degli UPF? JAMD 27:84–85, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.2.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published September, 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.

nostra specificità e che generano una “biodiversità culinaria” che ci può difendere dal fatto che gli UPF ci possano condurre inconsapevolmente ad una omologazione del gusto.

A questo numero non mancano i contributi originali, in primo luogo quello a primo nome Marta Maestri che ci propone uno spaccato diabetologico per noi insolito che è quello della gestione del diabete insulino-dipendente nel distretto rurale di Iringa in Tanzania. Si tratta di uno studio osservazionale in parte retrospettivo e in parte prospettico che adottando un’insulina premiscelata regolare/intermedia 30/70 descrive oltre che il miglioramento dei parametri glicemici, la riduzione degli episodi ipoglicemici, ma soprattutto la riduzione del numero di ricoveri e un miglioramento delle performance, in particolare lavorative, delle persone curate. Colpisce il fatto che l’insulina premiscelata, per noi obsoleta (... ci stiamo preoccupando dell’insulina a somministrazione settimanale), sia in quel contesto una scelta prioritaria per costi e maneggevolezza, rimarcando le evidenti disuguaglianze nell’accesso alle cure dei paesi a risorse limitate rispetto alla nostra realtà.

A proposito di insulina, riceviamo da Angela Del Prete un gradito “Punto di vista” sulla titolazione dell’insulina basale nel GDM. Un’utile riflessione sulle modalità per favorire l’autotitolazione e sugli algoritmi per attuarla.

Un articolo a primo nome Umberto Goglia si propone come *sequel* di un precedente articolo di taglio storico sul “concetto incretinico” pubblicato su JAMD lo scorso anno. In questo articolo viene affrontato con grande competenza il ruolo degli ormoni incretinici (GIP e GLP-1) nella sempre più complessa fisiopatologia del diabete mellito.

Un articolo a primo nome Francesco Romeo descrive un’esperienza diabetologica nella realtà quotidiana di un’ASL del Piemonte presentandoci i risultati dell’attuazione di un ambulatorio finalizzato allo

screening del piede diabetico su 1300 pazienti in un periodo di poco più di un anno. Quello che mi colpisce è come gli Autori descrivano la consapevolezza di essersi presi carico di un problema, quello del piede diabetico, che in passato veniva delegato, anche nei suoi livelli più semplici, ad altre strutture, immagino anche non diabetologiche. Penso che proprio questa sia la strada che molte diabetologie dovrebbero intraprendere, ricordandosi che il piede diabetico è un problema di cui devono prendersi cura i diabetologi!

L’articolo a primo nome Francesca Pancani affronta il tema dello screening della retinopatia diabetica proponendoci il PDTA dell’Azienda USL Toscana Nord Ovest. Come il precedente, anche in questo caso la valenza dell’articolo va oltre i contenuti di indubbia qualità, poiché la prevenzione della retinopatia diabetica dovrebbe essere organizzata in tal modo in tutte le Aziende sanitarie italiane e questo documento può offrire spunti rilevanti a chi volesse realizzare un analogo intervento nel proprio territorio.

Il numero si chiude con un contributo di medicina narrativa e teatrale sul tema della relazione medico-paziente dal titolo provocatorio: “Storia di un paziente difficile”. Ma chi sono i pazienti difficili? quelli che con il loro comportamento compromettono la relazione medico-paziente? Non è che ci saranno anche medici difficili? Bisognerà forse parlare di relazione Medico/Paziente difficile? Non sono certo che troverete risposte a tutte queste domande in questa *piece*, ma sono certo che vi divertirete riflettendo. Vorrei chiudere con un pensiero tratto dal testo di Renato Giordano «[...] non va dimenticato che il paziente cronico esige molto tempo, molte risorse ed attenzioni e che [...] oltre che di risposte competenti, necessita di particolare aiuto, comprensione ed empatia».

Buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

Management of insulin-dependent diabetes in low-resource countries: results from the chronic non-communicable disease project in Iringa rural district of Tanzania

Gestione del diabete insulino-dipendente nei paesi a risorse limitate: risultati del progetto sulle malattie croniche non trasmissibili nel distretto rurale di Iringa in Tanzania

Marta Maestri^{1,2,3}, Noemi Bazzanini^{2,3}, Rehema Itambu^{3,4}, Emmanuel Ndile^{3,4}, Anitha Mligo^{3,4}, Francesca Cera^{2,3}, Santo Brancati^{2,3}, Mauro Saugo², Maria Agata Miselli², Francesca Romana Ponziani^{1,5}, Valerio Miselli²

¹ Internal Medicine and Gastroenterology-Hepatology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy; ² Doctors with Africa CUAMM Padua, Italy. ³ Department of Medicine, Tosamaganga District, Designated Hospital, Tosamaganga, Iringa, Tanzania. ⁴ Doctors with Africa CUAMM, Tosamaganga, Iringa, Tanzania. ⁵ Department of Translational Medicine and Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Maestri M, Bazzanini N, Itambu R, Ndile E, Mligo A, Cera F, Brancati S, Saugo M, Miselli MA, Ponziani FR, Miselli V. Management of insulin-dependent diabetes in low-resource countries: results from the chronic non-communicable disease project in Iringa rural district of Tanzania. *JAM* 27:86–95, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted May, 2024

Published June, 2024

Copyright © 2024 M Maestri. 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.

Corresponding author: martamaestri4@gmail.com

Abstract

PURPOSE OF THE STUDY Chronic non-communicable diseases are experiencing a major growth in disease burden, especially in low-resource countries. Among them, diabetes represents a major challenge: its prevalence is growing exponentially in Africa, where scarcity of accessibility to care and resources make the issue even more burdensome. Insulin therapy in particular is very expensive and unwieldy. The aim of the study is to find answers to the emerging needs of people with diabetes in these settings

DESIGN AND METHODS A retrospective, prospective observational study of the diabetic population undergoing Premixed regular insulin/NPH 30/70 insulin treatment was carried out as part of CUAMM's chronic non-communicable diseases project in Tosamaganga Hospital in a rural area of Tanzania, a low- to middle-income country in sub-Saharan Africa. Data were extrapolated from the project database and from interviews with patients on active insulin treatment from March to August 2023.

RESULTS Improvement in blood glucose, glycated haemoglobin, and weight values over time; a reduction in the number of hospitalizations; a marked improvement in performance status; and a low rate of major hypoglycaemias were found. 83.1% of patients do not have health insurance, most have financial difficulties to support the cost of transportation to visit; counselling received on therapy and lifestyle is found to be very helpful and effective.

CONCLUSION Premixed regular insulin/NPH 30/70 insulin is effective and safe. Its low cost and increased manageability make its use desirable in low-resource countries due to issues of compliance and affordability. Increasing access to care and fostering qualified personnel is important to improve diabetes care in low-resource countries.

KEYWORDS low-resource countries; non-communicable disease; diabetes mellitus; insulin Premixed regular insulin/NPH 30/70.

Riassunto

INTRODUZIONE Le malattie croniche non trasmissibili stanno vivendo una importante crescita del carico di malattia, soprattutto nei paesi a basso e medio-basso reddito. Tra di esse il diabete rappresenta un'importante sfida: la prevalenza è in crescita esponenziale in Africa, dove scarsità di accessibilità alle cure e di risorse rendono la problematica ancor più gravosa. La terapia insulinica in particolare è molto costosa e poco maneggevole. L'obiettivo dello studio è quello di trovare risposte ai bisogni emergenti della popolazione diabetica in questi contesti.

MATERIALI E METODI È stato effettuato uno studio osservazionale retrospettivo e prospettico della popolazione diabetica in trattamento con insulina umana mista regolare/intermedia 30/70, nell'ambito del progetto *chronic non-communicable diseases* del CUAMM nell'ospedale di Tosamaganga in un'area rurale della Tanzania, paese a medio-basso reddito dell'Africa subsahariana. I dati sono stati estrapolati dal database del progetto e da interviste ai pazienti in trattamento insulinico attivo da marzo a agosto 2023.

RISULTATI Sono stati riscontrati un miglioramento dei valori di glicemia, emoglobina glicata e peso nel tempo; una riduzione del numero di ricoveri, un netto miglioramento del performance status e un basso tasso di ipoglicemie maggiori. L'83.1% dei pazienti non possiede una assicurazione sanitaria, la maggior parte ha difficoltà economiche a supportare i costi del trasporto per recarsi a visita; il counseling ricevuto su terapia e stile di vita è ritenuto molto utile ed efficace.

CONCLUSIONE L'insulina umana mista regolare/intermedia 30/70 è efficace e sicura. Il basso costo e la maggiore maneggevolezza ne rende auspicabile l'utilizzo nei paesi a basse risorse per questioni di

compliance e disponibilità economiche. Incrementare l'accesso alle cure e favorire personale qualificato è importante per migliorare la cura del diabete in paesi a basse risorse.

PAROLE CHIAVE paesi a risorse limitate; malattie croniche non trasmissibili; diabete mellito; insulina umana mista regolare/intermedia 30/70.

Introduction and purpose of the study

Chronic non-communicable diseases (NCDs) are a serious public health issue worldwide: each year about 41 million deaths worldwide, accounting for 74% of global deaths, are caused by NCDs⁽¹⁾. The number of deaths and the overall disease burden from these diseases has been steadily increasing since 1990⁽²⁻⁴⁾. Low-resource countries (low-and low-middle-income countries) have experienced a reduction in deaths from infectious and maternal-infant causes in recent decades, while experiencing a consistent growth in the burden of disease and deaths resulting from NCDs, thus representing a particular public health concern^(3,5). Among the NCDs, diabetes is the disease with the largest growth in disease burden, exceeding 80%^(3,4,6). It is widely prevalent in the global population with a prevalence of 10.5% among adults and about 1.2 million young people up to 19 years of age affected⁽⁷⁾. Prevalence is estimated to continue to rise globally, with the African continent experiencing the greatest increase. Africa also has the largest proportion of unaware, undiagnosed diabetics, and the issue of data collection and retrieval, especially regarding type 1 diabetes, is a huge problem⁽⁸⁾. In sub-Saharan Africa, as in all low-resource countries, poor health care infrastructure and accessibility to it, poor availability of means for diabetes diagnosis and monitoring, difficult availability of medications, shortage of trained health care workers, and poor education and disease awareness, all make diabetes management and treatment a major challenge in these countries; the challenge is even greater in rural areas where the poorest people live. Overall, barely 11% of diabetic patients in sub-Saharan Africa, receive the medicines they need for treatment⁽⁹⁾. In this landscape, insulin therapy deserves special mention, as the costs of the drug are very high and difficult to abate, due to the worldwide monopoly by three pharmaceutical companies⁽¹⁰⁾; the price of insulin analogues is significantly higher than human insulin in all sec-

tors both public and private⁽¹¹⁾; sticks, lancets, and glucometers are needed for frequent blood glucose monitoring in addition to needles and syringes for drug injection; resources are needed to cope with complications and therapy of type 1 diabetes (hypoglycemia, diabetic ketoacidosis), so costs multiply. Finally, it turns out that self-administration of insulin is not easy, especially for uneducated people⁽⁹⁾.

In Tosamaganga Hospital, in the rural area of Iringa district in Tanzania, the Non-Governmental-Organization Doctors with Africa CUAMM, has launched a project dedicated to NCDs, in collaboration with local authorities. Tanzania is a low-middle-income sub-Saharan African country with a pyramidal and predominantly private health care system and very few health care providers^(12,13). It represents the first African country by prevalence of diabetes in adults⁽⁷⁾. Overall, it is estimated that just 6% of Tanzanians diagnosed with diabetes are properly treated and have controlled blood glucose values; moreover, accessibility to care is lower in rural areas than in urban areas, which represent a minority in Tanzania⁽¹⁴⁾. The CUAMM NCDs clinic is the only clinic located in a rural area throughout Tanzania, seeking to address this health issue where care is most lacking. Special attention is given to diabetic patients on insulin therapy, to whom a special day called “Insulin Day” is dedicated. It is held every 50 days: patients are educated about diabetes, insulin management, and receive the necessary therapy and tools for glycemic monitoring free of charge. The insulin administered is Premixed regular insulin/NPH 30/70 insulin, consisting entirely of human insulin in a ratio of 30/70 regular insulin/insulin intermediate neutral protamine hagedorn (NPH)⁽¹⁵⁾.

Our study stems from the need to overcome critical issues related to the care of diabetic patients who need insulin in a rural setting of low- and low-middle-income countries. The endpoints are to describe the diabetic population in the rural district of Iringa in Tanzania and to evaluate the impact of the proposed management model on the health of patients undergoing treatment.

Materials and methods

An observational study was carried out. Two groups of patients were identified: group 1 consisting of patients who had taken insulin at least once and systematically entered into the management database of the CUAMM NCDs project from February

2019 to August 2023; group 2 consisting of patients on active follow-up and in insulin therapy during the period from March to August 2023. For the first group, data were retrospectively extrapolated from the database, obtaining information on anagraphic data, type of diabetes, nutritional status (expressed by body mass index - BMI), socioeconomic status and accessibility to the care (identified through possession of health insurance and type of work and peripheral health centre of origin), and glycemic control (through fasting blood glucose, glycated haemoglobin - HbA1c - values). Patients in Group 2 were interviewed on targeted topics, through which data were obtained on: anagraphic data, diabetes and related social issues, socioeconomic status and education, accessibility to care, ability to manage insulin therapy, adherence to treatment, relevance of NCDs clinic, number of hospitalizations for any cause (except childbirth and trauma), episodes of major and minor hypoglycemia and reported ability to work. Statistical analysis was performed using Epiinfo 7 and Excel 2007 programs.

Results

General features of the study population

Group 1

Since the project began, out of a total of 2020 patients attending the outpatient clinic, 59 patients have been recorded to have taken insulin at least once (2.9%). Of these, 50.9% were females and 49.1% were males (**Table 1**). Considering only the diabetic population (521 patients), the number of patients on insulin therapy represents a minority (11.3%) and they are predominantly young: all but 22 are younger than 40 years old; among them, 17 are under 25 years of age. The proportion of patients with type 1 and type 2 diabetes is similar (47.5% and 45.8%, respectively), of the 6.7% no classification was made. Predominantly patients are normal weight (49.1%), however a large proportion are underweight (20.3%) and as many patients are overweight or obese (10.2% respectively) (**Table 1**).

Considering the type of diabetes stratified by age and BMI, no patients younger than 25 years of age were classified as having type 2 diabetes, while patients over 40 years old were mainly classified as type 2 diabetes except one patient, considered type 1, and three patients unassigned. Two patients who were underweight at the first visit were

classified as having type 2 diabetes, and virtually all overweight or obese patients were classified as type 2 (Table 1). Among patients aged 25-40 years, 45% (9 of 20) were classified as having type 2 diabetes; only two were obese at the first visit and one underweight, the others were normal weight. Of these, 66.7% had a BMI at the lower limits of normal weight (BMI<21).

Regarding socio-health indexes and accessibility of care 45.8% of patients are farmers, 8 patients (13.6%) are students; 83.1% of patients do not have health insurance. Moreover, 64.4% of patients are from the Tosamaganga area, which is the area strictly surrounding the hospital (Table 1). On average, the distance travelled by patients to reach Tosamaganga is 42.9 km and the most frequently travelled distance is 27 km (median).

At the first visit, fasting blood glucose values averaged 15.7 mmol/L (282.6 mg/dL) and glycated haemoglobin values averaged 11.9%. Blood pressure values are within normal range. The main chronic complication of diabetes objectifiable at the time of the first visit is chronic renal failure. Very common is the issue of decreased visual acuity, reported by 27 patients (45.9% of the tested population) (Table 1). However, the nature and extent of this disorder could not be determined due to lack of diagnostic means and specialised personnel.

Group 2

The second group consists of 33 patients in active follow-up from March to August 2023, interviewed during insulin days. The patients are 54.5% male and the majority are between the ages of 15 and 40 years. 39.4% of patients report disease onset at less than 25 years of age and only 24.2% above 40 years of age. Mainly patients are normal weight (54.4%), a high percentage are underweight (21.2%) the rest are overweight (12.1%) and to a lesser extent obese (9.1%). Patients were mostly classified as type 2 diabetes (48%) and to a lesser extent as type 1 (45%) however 6% were not assigned. All patients with age at diagnosis less than 25 years were classified as having type 1 diabetes, all patients with age at diagnosis greater than 40 years were framed as having type 2 diabetes (Table 2). Among patients aged 25-40 years, 66.7% (n=8) were classified as having type 2; only one had an obese condition at the time of the first visit, one was underweighted and the others were normal weight; however, among normal weight, half had a BMI at the lower limits (BMI 19-20).

Almost all patients had at least one hospitalization due to diabetes (87.9%). Although 90.9% of patients are able to read, most attended only first-grade schools, defined as “Standard 1-7” (51.5%); only two people attended college or university. Most patients work as farmers (54.5%) while 15.2% have no occupation at all;

Table 1 | General features of Group 1 patients.

GROUP 1	Total patients (n=59)	Diabetes type 1 (n=28)	Diabetes type 2 (n=27)
Age			
- <15	- 3 (5.1%)	- 3 (10.7%)	- 0 (0)
- 15-24	- 14 (23.7%)	- 14 (50%)	- 0 (0)
- 25-40	- 20 (33.9%)	- 10 (35.7%)	- 9 (33.3%)
- >40	- 22 (37.3%)	- 1 (3.6%)	- 18 (66.7%)
Sex			
- Female	- 30 (50.9%)	-	-
- Male	- 29 (49.1%)	-	-
BMI			
- <18	- 12 (20.3%)	- 9 (32.1%)	- 2 (7.4%)
- 18-24	- 29 (49.1%)	- 14 (50%)	- 14 (51.8%)
- 25-29	- 6 (10.2%)	- 1 (3.6%)	- 4 (14.8%)
- ≥30	- 6 (10.2%)	- 0 (0%)	- 5 (18.5%)
- Not known	- 6 (10.2%)	- 4 (14.3%)	- 2 (7.4%)
Diabetes			
- Type1	- 28 (47.5%)	-	-
- Type2	- 27 (45.8%)	-	-
- Unspecified	- 4 (6.7%)	-	-
Farmer			
- Yes	- 27 (45.8%)	-	-
- No	- 30 (50.8%)	-	-
- Unspecified	- 2 (3.4%)	-	-
Health insurance			
- Yes	- 10 (16.9%)	- 3 (10.7%)	- 6 (22.2%)
- No	- 49 (83.1%)	- 25 (89.3%)	- 21 (77.8%)
Health center of origin			
- Idodi	- 1 (1.7%)	-	-
- Ifunda	- 3 (5.1%)	-	-
- Isimani	- 2 (3.4%)	-	-
- Kimande	- 1 (1.7%)	-	-
- Kiponzelo	- 3 (5.1%)	-	-
- Mgama	- 3 (5.1%)	-	-
- Mlowa	- 2 (3.4%)	-	-
- Nzihi	- 4 (6.8%)	-	-
- Tosamaganga	- 38 (64.4%)	-	-
- Wenda	- 2 (3.4%)	-	-
Complications			
- Previous stroke	- 1 (1.7%)	-	-
- Previous AMI	- 0 (0%)	-	-
- Chronic heart failure	- 2 (3.4%)	-	-
- Diabetic foot	- 2 (3.4%)	-	-
- Lower limb amputation	- 1 (1.7%)	-	-
- CKD stage > IIIa	- 7 (11.9%)	-	-
- Visual impairment	- 27 (45.9%)	-	-

BMI = Body Mass Index; AMI = Acute Myocardial Infarction; CKD = Chronic Kidney Disease.

Table 2 | General features of Group 2 patients.

Group 2			
Total patients (n=33)		Total patients (n=33)	
Age		Socio-economic conditions	
- <15	- 1 (3%)	- Farmer	- 18 (54.5%)
- 15-24	- 12 (36.4%)	- No occupation	- 5 (15.2%)
- 25-40	- 12 (36.4%)	- No source of income in the household	- 3 (9.1%)
- >40	- 8 (24.2%)	- 1 source of income in the household	- 17 (51.5%)
Sex		- > 1 source of income in the household	- 13 (39.4%)
- Female	- 15 (45.5%)	- Health insurance	- 5 (15.2%)
- Male	- 18 (54.5%)	- Difficulty in supporting transportation costs to travel to checkup	- 22 (66.7%)
BMI		Accessibility to care	
- <18	- 7 (21.1%)	- Time to visit < 1 hour	- 3 (9.1%)
- 18-24	- 18 (54.5%)	- Reaching the outpatient clinic on foot	- 1 (3%)
- 25-29	- 4 (12.1%)	- Reaching the outpatient clinic by public transportation	- 26 (78.8%)
- ≥30	- 3 (9.1%)	- No logistical difficulties in transportation	- 4 (12.1%)
- Not known	- 1 (3%)	- Presence of other points of care near one's home	- 13 (39.4%)
Diabetes		Therapy issues	
- Type1	- 15 (45%)	- Consultation of a traditional healer	- 9 (27.3%)
- Type2	- 16 (48%)	- No help with therapy	- 16 (48.5%)
- Unspecified type	- 2 (6%)	- Help in handling insulin and/or managing nutrition	- 17 (51.5%)
- Mean age at diagnosis	- 32	- Perception of stress or fear in injecting insulin	- 2 (6.1%)
- Perception of good health at diagnosis	- 1 (3%)	- Sense of shame in injecting insulin in front of other people	- 4 (12.1%)
- Familiarity for diabetes	- 11 (33.3%)	- Storage of insulin in the refrigerator	- 9 (27.3%)
- ≥ 1 hospitalization for diabetes	- 29 (87.9%)	- Injecting insulin changes lifestyle habits	- 13 (39.4%)
- ≥ 1 hospitalization for diabetes after diagnosis	- 26 (72.7%)	Treatment adherence	
- No oral hypoglycemic drugs before starting insulin	- 11 (33.3%)	- Failure to inject insulin >5 times in the past month	- 13 (39.4%)
- Perception of stigma because of diabetes	- 12 (36.4%)	- Failure to inject insulin due to hypoglycemia	- 19 (57.6%)
Awareness of illness		- Consumption of rice ≥ 2 times per week	- 1 (3%)
- Knowledge of diabetes before diagnosis	- 10 (30.3%)	- Consumption of whole-grain ugali	- 29 (87.9%)
- Full knowledge of the need for treatment and complications	- 11 (33.3%)	- Quantity of vegetables eaten per meal greater than the amount of ugali	- 22 (66.7%)
Comorbidities		- Consumption of whole grain bread or oatmeal for breakfast	- 27 (81.8%)
- No	- 22 (66.7%)	- Consumption of corn > 1 time per week	- 3 (9.1%)
- Hypertension	- 3 (9.1%)	- No alcohol consumption	- 29 (87.9%)
- HIV	- 2 (6.1%)	- No consumption of soda	- 30 (90.1%)
- Other	- 5 (15.2%)	- No physical activity	- 0 (0%)
- Hepatic steatosis	- 6 (18.2%)	- Physical activity 1-2 times per week	- 9 (27.3%)
- Vaccinated for HBV	- 1 (3%)	- Physical activity ≥ 3 times per week	- 23 (69.7%)
Education		- Time devoted to physical activity each session ≥ 1 hour	- 14 (42.4%)
- Ability to read	- 30 (90.9%)	- Time devoted to physical activity each session 30 minutes	- 18 (54.5%)
- Did not go to school	- 1 (3%)	Relevance of the NCDs outpatient clinic	
- Standard 1-7	- 17 (51.6%)	- No possibility of treatment in the absence of the NCDs clinic.	- 27 (81.8%)
- Basic vocational	- 1 (3%)	- People previously in care elsewhere	- 12 (36.4%)
- Forms 1-4	- 12 (36.4%)	- Counselling about diet carried out in the NCDs clinic is very helpful	- 33 (100%)
- College/University	- 2 (6.1%)		
Living conditions			
- Inhabitants with > 5 people	- 10 (30.3%)		
- Inhabitants with 2-5 people	- 22 (66.7%)		
- Electrical connection	- 16 (48.5%)		
- Mud and/or sheet metal houses	- 12 (36.4%)		

BMI = Body Mass Index; HIV = Human immunodeficiency virus; HBV = Hepatitis B virus; NCDs = chronic non-communicable diseases.

most families have only one source of income (51.5%) and 3 patients live in families with no income. Only 5 people (15.2%) possess health insurance (Table 2).

Fewer than half of the patients (39.4%) have an alternative facility available to the NCDs at Tosamaganga Hospital that is capable of delivering

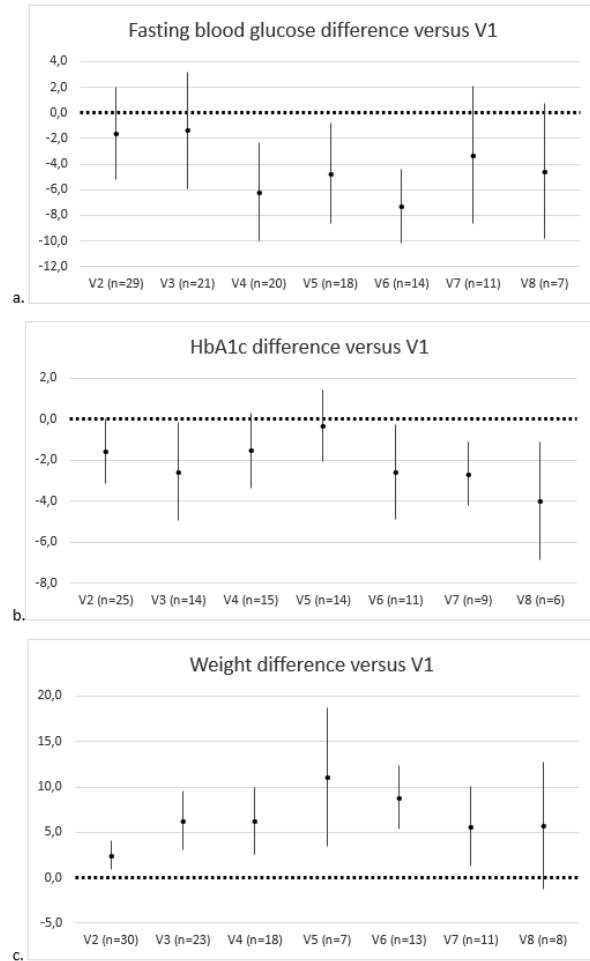
care and is in close proximity to their homes. Only 9.1% of patients take less than an hour to reach the NCDs clinic, most (60.6%) take between one and two hours. Moreover, 78.8% reach the hospital by using public transportation, and 66.7% find it difficult to support the cost of transportation to go for follow-up visits. Only 4 people (12.1%) reported no logistical difficulties in transportation (Table 2), where the main problems are instead, in order of frequency, poor roads, rain, and low availability of public transportation.

For 39.4% of patients, the beginning of insulin therapy resulted in a change in lifestyle habits: 12.1% experience shame in injecting insulin in front of other people; 51.5% are helped in the management of therapy; the support basically consists of handling insulin and/or following a proper diet. Among patients who receive support, 29.4% receive it relative to insulin, 29.4% receive it with feeding, and 41.2% receive it with both. Only a minority of patients, 27.3%, have the ability to properly store insulin in the refrigerator (Table 2).

In addition, 39.4% of patients in the month prior to the interview skipped insulin injection more than 5 times, 46.4% skipped it a maximum of 5 times; 24.2% always administered insulin; 76% of those who did not administer insulin report glycemic values below 5 mmol/L or presence of symptoms of hypoglycaemia as reasons (Table 2). It was observed that 69.2% (9/13) of those who missed injection more than 5 times in the month had a maximum education level up to “Standard 1-7” grades, namely a low level of schooling.

Nearly all patients (89.7%) consume whole-wheat ugali (local flour polenta) almost every day, preferring this lower glycemic index carbohydrate to non-whole-wheat ugali; for 66.7% of patients, the amount of vegetables consumed each day is greater than that of ugali. Furthermore, 87.9% of patients deny consuming alcohol and 90.1% deny consuming sodas. All patients engage in regular physical activity at least once a week for at least 30 minutes a day, while 69.7% practice it at least three times a week and 42.4% at least one hour per session (Table 2).

Nearly all patients (81.8%) stated that they would have no way of treatment at the present time in the absence of the NCDs clinic. The counselling carried out by the experienced nursing and nutritionist staff of the outpatient clinic regarding nutrition and diet to be followed is considered very helpful by all patients.



V = visit; HbA1c = glycated haemoglobin.

Figure 1 | Trends of fasting blood glucose (a), glycated haemoglobin (b) and weight over time (c).

Clinical outcomes

Group 1

Looking at the trend in fasting blood glucose and HbA1c over time (Figure 1a and 1b), there is an improving trend between the first visit (V1) and the subsequent six-monthly checkups. There is a significant average decrease of up to 7.3 mmol/L (131.5 mg/dL) in blood glucose and up to 2.6 percentage points in HbA1c after two and a half years (V6) of treatment in the NCDs clinic. Significant weight gain is observed for all patients as early as the six-month follow-up, which is maintained at subsequent visits with significant average weight gain up to 8.8 kg after two and a half years (V6) from the first visit (Figure 1c).

Group 2

Hospitalizations: following enrolment in the project, the number of hospitalizations per patient for any cause dropped dramatically. Out of 33 people surveyed, 28 reported that they had gone through at least one hospitalization before starting treatment in Tosamaganga; of these, 82.1% did not undergo further hospitalizations thereafter (Figure 2).

Major hypoglycemia: 78.8% of patients presented no episodes in the month prior to the interview, 15.2% experienced one or two episodes (Figure 2).

Minor hypoglycemia: 72.2% of patients experienced at least one minor hypoglycemia in the month prior to the interview. Most frequently, there were three hypoglycemic episodes per patient. Mainly hypoglycemia occurred in the morning (58.3%) and only 12.5% occurred in the evening (Figure 2). Among those with a lower level of education (not going to school, “standard 1-7” schools or “basic vocational” schools), the number of observed hypoglycemic episodes tended to be 3 times higher than among those with a higher level of education (from “forms 1-4” schools to college).

Working capacity: out of 33 patients surveyed, 32 are working or studying; among the latter, 87.5% reported difficulty in performing their daily work or study activities before the start of insulin therapy. Specifically, 34.4% continued to work with reduced

performance, while 53.1% had to stop their activities completely due to the disease. All but one of the patients resumed or perform better in their activities subsequent to taking assignment from the NCDs clinic (Figure 2).

Discussion

In low-resource countries with low or low-middle income, diabetes management presents a daunting challenge. A large proportion of the population is poor and lives in rural areas far from health facilities, which are poorly represented on the ground and often lack the tools and drugs needed to manage the disease; they also lack health personnel with adequate diabetes training. The difficulties are even greater for the management of insulin therapy, which is considerably expensive, unavailable and difficult to handle, especially for people who are poorly educated, have difficulty reading and have an irregular diet. This study represents a picture of the critical issues encountered in the management of diabetic patients on insulin therapy, in a rural area of a low-middle-income country such as Tanzania. Insulin therapy is mainly needed by patients with type 1 diabetes, largely young due to onset in childhood/youth, and used by patients with type 2 diabetes who no longer respond to oral therapy at a more advan-

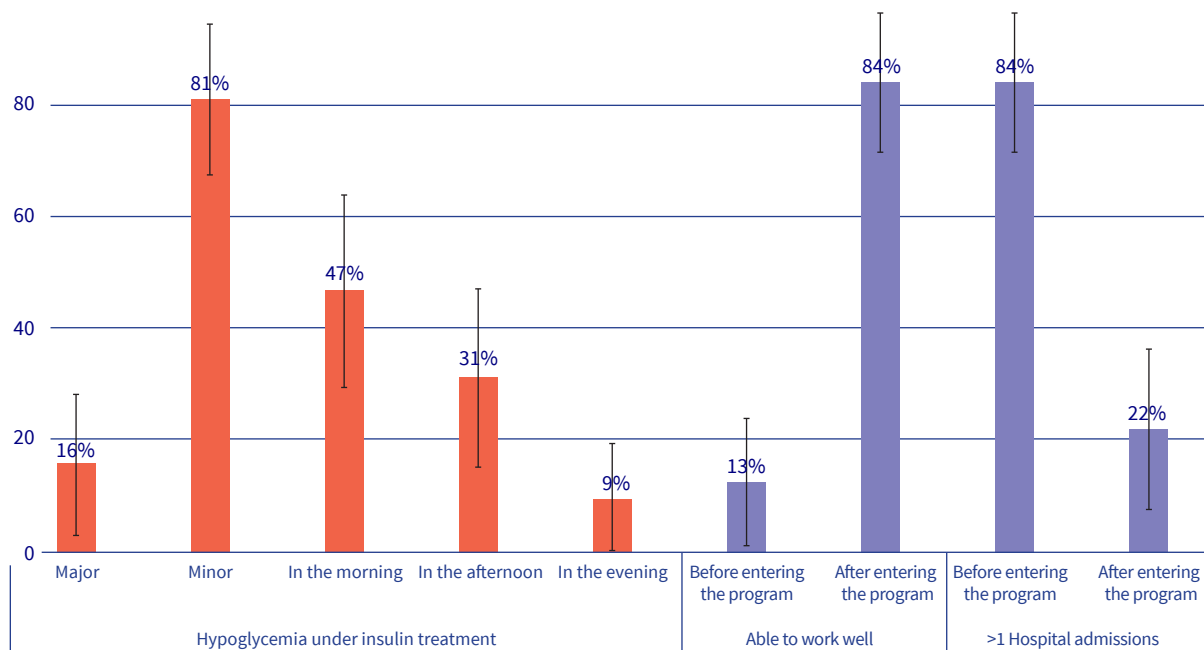


Figure 2. Description of events index of clinical outcomes: hospitalization, hypoglycemia and performance status.

ced stage of disease^(16,17). In agreement with what has been reported, the patients examined in our study are predominantly young people, 62.7% being under 40 years of age. However, against expectations, 45.8% of patients are classified in the dataset as type 2. This could be due to the diagnostic difficulties found in low-resource countries, especially in rural areas, where diagnosis is based solely on clinical history, age of disease onset and BMI at onset. Especially in the age range of 25 to 40 years, straddling adulthood and youth, these patterns can generate misclassifications. In group 1 in this age group, 45% of the patients are labelled as type 2 diabetes, however, only 2 are obese and frankly belong to this category; the others were normal weight and among these, most had a BMI at the lower limits of normal weight. Similarly in group 2, more than half are classified as type 2 but only one is obese, and among the normal-weight half have a BMI at the lower limits of normal. The proportion of patients whose type of diabetes is not specified at the first visit is a further indication of the diagnostic difficulty encountered. It would be interesting to be able to investigate this question further to see whether, in these doubtful cases, we are actually dealing with type 1 diabetes, particular forms of diabetes prevalent in Africa such as that related to malnutrition, or even whether the low weight is due to glycemic decompensation in type 2 as well.

In our cohort, patients on insulin therapy are 49.1% male and among patients in active follow-up males are 54.5%. This male sex proportion is unusual: NCDs clinics in Tanzania are mainly attended by women, with a small number of men on treatment, due to a social and cultural factor^(18–20). Probably the extent of symptomatology due to diabetes also prompts men to seek health care help to deal with the problem. In fact, almost all the patients interviewed, prior to starting treatment, had either gone through hospitalisation or perceived a state of poor health with marked weakness and asthenia, so much so that they were unable to work in a performant manner or dropped out of work or study completely. In addition, most patients do not have a family history of diabetes or particular comorbidities, so there are few opportunities for contact with health care facilities, except for women who, in the maternal and child health setting, are more accustomed to frequenting health care environments; therefore, it is not surprising that for many patients the diagnosis is generally made in conjunction with an episode of diabetic ketoacidosis⁽²¹⁾.

From the socio-economic status indices, it appears that patients predominantly present a poor substratum. This can be deduced from the significant number of mud or sheet metal dwellings, poor availability of electric light (present in less than half of the houses), living in large families (often at least 5 people), and low economic income per family, amounting to only one source of income in 51.5% of cases. In addition, the main occupation is farming, and 15.2% of the patients surveyed have no occupation; more than 80% of patients have not passed the elementary school level (“Standard 1-7”), and do not have health insurance; nearly 70% face economic difficulties in supporting transportation costs to travel to check-up in Tosamaganga. The economic component is undoubtedly a major factor in influencing the origin of patients from different peripheral health centres, so much so that the Tosamaganga area is the most represented (64.4%). However, the economic-geographical factor is not the only one influencing accessibility to care: poorly travelled roads, long distances, rainfall, and scarcity of public transportation are major obstacles to continuity of care. Therefore, it is highlighted that decentralisation of care and accessibility to diabetes services at the grassroots level is vital. Lack of services on the ground generates health inequity, making continuum of care accessible only to the wealthier population.

Insulin therapy is certainly the most expensive of all diabetes therapies, both because of the cost of insulin itself, but also because of the need for close monitoring several times a day of blood glucose values through test strips and glucometer. Together with needles and the syringes required to inject the drug, they represent an added cost to the overall budget per person. To limit health inequities as much as possible, Doctors with Africa CUAMM’s NCDs project offers free treatment to patients on insulin. Considering that the cost of the cheapest insulin regimen is equal to about four salaries of an early-career nurse, in the absence of health insurance, it becomes extremely difficult to meet this expense. Hence, predictably, 81.8% of the patients surveyed said they would have no way to treat themselves in the absence of the Tosamaganga insulin clinic.

All guidelines, from high-income countries as well as lower-income countries, indicate diet and physical activity as an integral part of care. For this reason, the NCDs clinic has a nutritionist who conducts counselling. Such counselling was found to be very

helpful by all patients interviewed. High dietary adherence is found: consumption of carbohydrates is low and whole-grain carbohydrates are preferred; consumption of alcoholic and sugary beverages such as sodas is exceptional, in contrast to what is usually seen in the general population. In addition, most patients reported that they engage in regular physical activity. Our study demonstrates how qualified health personnel can make a difference and how it is critically important that all services enjoy the presence of these specialised figures.

About half of the patients surveyed (51.5%) said they need help handling insulin and/or following proper nutrition. Overall, 70.6% of them need support in handling insulin; for example, many patients have visual impairment and cannot read the small numbers written on the syringe by themselves so that they can independently inject themselves with the correct number of insulin units. Some perceive shame in injecting themselves with insulin in front of other people or experience stress and fear about injecting and more than 1 in 3 people perceive social stigma due to their disease. The insulin regimen used is the Premixed regular insulin/NPH 30/70 30/70 insulin regimen with two daily administrations (breakfast and dinner). Existing literature data report a higher rate of hypoglycemias with the premixed regimen and human insulin, compared with the basal bolus regimen with insulin analogs⁽²²⁾. In the study population, reported hypoglycemias are numerous; however, major hypoglycemias, which are more dangerous, occurred in a minority of patients (15.2%), in no more than two per patient in a month. In contrast, symptomatic minor hypoglycemias are very prevalent in almost 8 in 10 people, frequently occurring in numbers of at least three per month. They occur mainly in the morning, after prolonged fasting at night. A survey regarding the regularity of diet and the amount of food taken at each meal could help to understand whether there is any margin to reduce these hypoglycemias through modification of eating habits. In addition, the number of hypoglycemic episodes observed tended to be higher in those with a lower level of education, which also accounts for the majority share of the study population. A higher degree of education would probably allow for more careful handling of insulin, without confusion in counting the units to be injected, and is associated with higher economic status, which allows for a more regular diet without skipping meals or reducing quantities. In this con-

text, counselling by health care professionals to recognize symptoms of hypoglycemia early and resolve them without complications is crucial.

It is indicative of the effectiveness of the medical intervention that patients followed by the NCDs clinic reported a significant benefit on the other clinical outcomes considered. In fact, an improvement in blood glucose, glycated haemoglobin, and weight values over time was observed, although without reaching the target. The number of hospitalizations for any cause excluding childbirth and trauma decreased dramatically after patients were enrolled in the NCDs clinic: more than 80% no more experienced hospitalization. Performance status improved dramatically: almost all patients resumed and improved their work ability following the initiation of insulin therapy.

Limitations of the study include: the limited sample size, which is largely related to the very epidemiology of type 1 diabetes and the tendency to procrastinate, as much as possible, the initiation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. The difficult data collection in the described setting for several reasons: it is not easy to obtain clear information about the medical history and medications taken, sometimes even the age of the patients themselves is difficult to define; in addition, sometimes the reagents made available for haematochemical tests become out of stock and the results are not always reliable; patients often get lost at follow-up or miss scheduled checkups.

In conclusion, there are many challenges to be faced in a low-middle-income country like Tanzania, especially in a rural setting. Increased access to treatment at the grassroots level and training of qualified personnel would be appropriate to improve disease control and reduce the dangerous adverse effects represented by hypoglycemia. Spreading awareness of the problem, currently rather small, so that interest in it develops at the community level is a winning strategy to spark new initiatives and achieve tangible and lasting goals over time. All outcomes considered improve with the proposed management model, the medical intervention described, and the counseling performed. Based on the results obtained from this study, Doctors with Africa CUAMM promotes the use of the insulin regimen with pre-mixed 30/70 insulin. Compared with basal-bolus, because of only two daily administrations, it is less expensive and more manageable for patients. In this way adherence to treatment as well as cost sustainability to support as many patients as possible

are promoted. It results in important clinical improvements related to performance status and reduced hospitalizations, in the presence of an otherwise limited number of major hypoglycemia and improved glyce-mic control over time. In a setting such as the one de-scribed, the use of Premixed regular insulin/NPH 30/70 insulin is therefore desirable.

The research is partially financed within the Project AMD-CUAMM for Africa: a partial financial help came from FAND Pediatric Dept. Reggio Emilia.

Bibliografia

1. Non communicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>, 2023.
2. Indicator Metadata Registry Details. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>, 2023.
3. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. Accessed October 4, 2023. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
4. Global health estimates: Leading causes of DALYs. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>, 2023.
5. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, 2023.
6. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390(10100):1260-1344. doi:10.1016/S0140-6736(17)32130-X, 2017.
7. Home, Resources, diabetes L with, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>, 2023.
8. Home, Resources, diabetes L with, et al. Factsheets | IDF Diabetes Atlas. Accessed October 13. <https://diabetesatlas.org/regional-factsheets/>, 2023.
9. Atun R, Davies JI, Gale EAM, et al. Diabetes in sub-Saharan Africa: from clinical care to health policy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(8):622-667. doi:10.1016/S2213-8587(17)30181-X, 2017.
10. What are pharma companies doing to expand access to insulin – and how can efforts be scaled up? | Access to Medicine Foundation. <https://accesstomedicinefoundation.org/resource/what-are-pharma-companies-doing-to-expand-access-to-insulin-and-how-can-efforts-be-scaled-up>, 2023.
11. Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240039100>, 2023.
12. Belardi P, Corazza I, Bonciani M, Manenti F, Vainieri M. Evaluating Healthcare Performance in Low- and Middle-Income Countries: A Pilot Study on Selected Settings in Ethiopia, Tanzania, and Uganda. *Int J Environ Res Public Health* 20(1):41. doi:10.3390/ijerph20010041, 2022.
13. Global Health Workforce statistics database. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/health-workforce>, 2023.
14. National Commission Reports. The NCDI Poverty Network. <https://www.ncdipoverty.org/national-commission-reports>, 2023.
15. Kalra S, Czupryniak L, Kilov G, et al. Expert Opinion: Patient Selection for Premixed Insulin Formulations in Diabetes Care. *Diabetes Ther* 9(6):2185-2199. doi:10.1007/s13300-018-0521-2, 2018.
16. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 391(10138):2449-2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5, 2018.
17. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 44(11):2589-2625. doi:10.2337/dci21-0043, 2021.
18. Miselli MA, Cavallin F, Marwa S, et al. An Integrated Management System for Noncommunicable Diseases Program Implementation in a Sub-Saharan Setting. *Int J Environ Res Public Health* 18(21):11619. doi:10.3390/ijerph182111619, 2021.
19. Jorgensen JMA, Hedt KH, Omar OM, Davies JI. Hypertension and diabetes in Zanzibar - prevalence and access to care. *BMC Public Health* 20(1):1352. doi:10.1186/s12889-020-09432-8, 2020.
20. Ploth DW, Mbwambo JK, Fonner VA, et al. Prevalence of CKD, Diabetes, and Hypertension in Rural Tanzania. *Kidney Int Rep* 3(4):905-915. doi:10.1016/j.ekir.2018.04.006, 2018.
21. Majaliwa ES, Elusiyani BEJ, Adesiyun OO, et al. Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. *Acta Biomed* 79(3):255-259, 2008.
22. Amod aslam, Dave J, mohammed nazeer, Coetzee A. SEMDSA 2017 Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus SEMDSA Type 2 Diabetes Guidelines Expert Committee. *JEMDSA* 22(1)(Supplement 1): S1-S196.; 2019. doi:10.13140/RG.2.2.29645.90083, 2017.

ARTICOLO ORIGINALE

Incretine: ruolo nella popolazione sana e con diabete mellito tipo 2

Incretins in healthy and diabetic people

Umberto Goglia¹, Riccardo Fornengo², Laura Gianotti¹

¹ SC Diabetologia Territoriale, ASL CUNEO 1. ² SSD Diabetologia, ASL TORINO 4.

Corresponding author: umberto.goglia@gmail.com

Abstract

In the last decade analog drugs of incretin hormones receptors are increasingly used in the clinical management of individuals affected by metabolic disorders, as diabetes mellitus and obesity. In fact since the Leader study (the first randomized clinical trial demonstrating the cardiovascular effects of liraglutide) was published in New England Journal of Medicine in 2016, several data are nowadays available on benefits of single or double incretin analogs. However what is the specific role of the main incretins (glucagon-like peptide 1 [GLP-1] and glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]) in humans? After disclosing a brief tale of the of incretins in a previous paper, in this paper we showed the primary contribution of incretins in healthy subjects and in diabetic people, reporting the main evidences about the physiologic and patho-physiologic role of GIP and GLP-1, with a sperimental approach, rapresenting the basis for the subsequent development of drugs based on specific single and double analogs of incretin hormones.

KEY WORDS incretins; glucagon-like peptide 1 [GLP-1]; glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]; physiological role; glucose homeostasis.

Riassunto

Nell'ultima decade abbiamo osservato sempre maggiormente la diffusione e l'utilizzo di farmaci analoghi recettoriali degli ormoni incretinici nella gestione e nel trattamento di soggetti con diabete mellito tipo 2 ed affetti da obesità. Infatti dalla pubblicazione sul New England Journal of Medicine dello studio Leader nel 2016, che valutava gli effetti cardiovascolari della liraglutide, numerose ulteriori evidenze hanno confermato i benefici clinici degli analoghi recettoriali singoli e doppi di tali ormoni. Ma quale è il ruolo specifico di tali molecole (Glucagon-like Peptide-1 [GLP-1] e Glucose-dependent insulinotropic peptide [GIP]) nell'uomo? Dopo aver affrontato in un precedente numero di JAMD la storia della scoperta delle incretine, in questa rassegna descriviamo quale sia il principale contributo di tali molecole nei soggetti sani ed il ruolo fisiopatologico nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, ri-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Goglia U, Fornengo R, Gianotti L. Incretine: ruolo nella popolazione sana e con diabete mellito tipo 2. JAMD 27:96-103, 2024. DOI 10.36171/jamd 24.27.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2024

Accepted July, 2024

Published August, 2024

Copyright © 2024 U. Goglia. 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.

portando gli esiti delle ricerche che hanno posto le basi per il successivo sviluppo degli analoghi singoli e doppi degli ormoni del sistema incretinico.

PAROLE CHIAVE incretine; glucagon-like peptide 1 [GLP-1]; glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]; ruolo fisiologico; omeostasi del glucosio.

Introduzione

L'interesse per lo studio e l'approfondimento della fisiologia e fisiopatologia degli ormoni appartenenti al sistema incretinico si è sviluppato in seguito alla diffusione degli analoghi recettoriali di tali ormoni enterici, che già dai primi tempi della exenatide e quindi degli altri analoghi, avevano mostrato eccezionali capacità di riequilibrio del compenso glicometabolico⁽¹⁾.

Gli ormoni incretinici Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) e Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), entrambi prodotti da cellule intestinali, presentano caratteristiche condivise ma anche specifiche differenze, come riassunto nella Tabella 1.

La caratteristica principale che emerge nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, è che questi presentano un ridotto "effetto incretinico" rispetto ai soggetti normali. Per "effetto incretinico" si intende la stimolazione insulinica in seguito alla ingestione orale di glucosio piuttosto che alla somministrazione parenterale (mediante infusione e.v. "isoglicemica", cioè a parità di livelli ematici raggiunti) di glucosio stesso (Figura 1). I primi studi che hanno mostrato queste differenze sono stati condotti da Nauck e colleghi e pubblicati nell'ormai lontano 1986 in un celebre lavoro sperimentale⁽²⁻⁵⁾.

Ma quale è il ruolo specifico delle principali molecole incretiniche? In questa revisione abbiamo voluto riassumere e focalizzare gli studi circa la secrezione e l'azione insulinotropica di GIP e di GLP1, individuando il loro contributo specifico all'effetto incretinico, alla secrezione del glucagone, allo svuotamento gastrico, all'impatto sul profilo lipidico e quindi all'equilibrio energetico nella popolazione sana e affetta da diabete mellito tipo 2.

Secrezione degli ormoni incretinici in soggetti con diabete mellito di tipo 2

Una delle cause riconosciute nell'alterazione dell'omeostasi glucidica potrebbe essere il deficit o la carenza di ormoni incretinici presenti nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 rispetto alla popolazione

sana. Gli studi che hanno valutato la secrezione di GIP_{totale} (GIP *intatto* [1-42] e metaboliti della degradazione ottenuta mediante azione della DPP-4 [3-42]) e di GLP_{totale} (somma di GLP-1 [7-36: forma *amidata*] e [7-37: forma *glycine-extended*]) non hanno mostrato particolari differenze tra soggetti metabolicamente sani e affetti da diabete⁽⁶⁻⁸⁾, e non sono stati riscontrate variazioni evidenti nei vari sottogruppi analizzati (grado di alterazione metabolica, BMI, HbA1c).

Altre precedenti evidenze avevano dimostrato la presenza di ipersecrezione del GIP⁽⁹⁾ ed iposecrezione del GLP-1^(10,11), ma questi dati non sono stati confermato dalle successive valutazioni in metanalisi. Questa diffusa eterogeneità dei risultati può essere spiegata da una notevole variabilità inter-individua-

Tabella 1 | Caratteristiche, analogie e differenze di GIP e GLP-1: origine, nutrienti secretagoghi e meccanismo d'azione.

	GIP	GLP-1
Organo	Duodeno Digiuno prossimale	Piccolo intestino distale Colon, Retto
Cellula di origine	Cellule K	Cellule L
Pro-ormone	Pro-GIP	Pro-glucagone
Nutrienti secretagoghi		
<i>Carboidrati</i>	++	++
<i>Glucosio</i>	++	++
<i>Fruttosio</i>	+	+
<i>Proteine/Aminoacidi</i>	+	+
<i>Glutamina</i>	n.r.	++
<i>Trigliceridi</i>	+++	+++
<i>Acidi Grassi (FFA)</i>	++ (Saturi)	+ (short-chain)
Meccanismo di secrezione		
<i>K ATP Channels</i>	+	+
<i>Calcium-sensing receptor</i>	+	+
<i>Sweet-taste receptor</i>	n.r.	+
<i>7 TM GPC-R</i>	+	+
<i>Recettori acidi biliari</i>	n.r.	+
Neurotrasmettitori		
<i>Galanina</i>	-	-
<i>Endocannabinoidi</i>	n.r.	-
<i>Somatostatina</i>	n.r.	-
Ormoni intestinali	n.r.	GIP
Stimoli infiammatori	LPS, IL1	LPS, IL6

7 TM GPC-R: 7 Trans-membrane G-protein-coupled receptor. (Modificata e semplificata da: ⁴³).

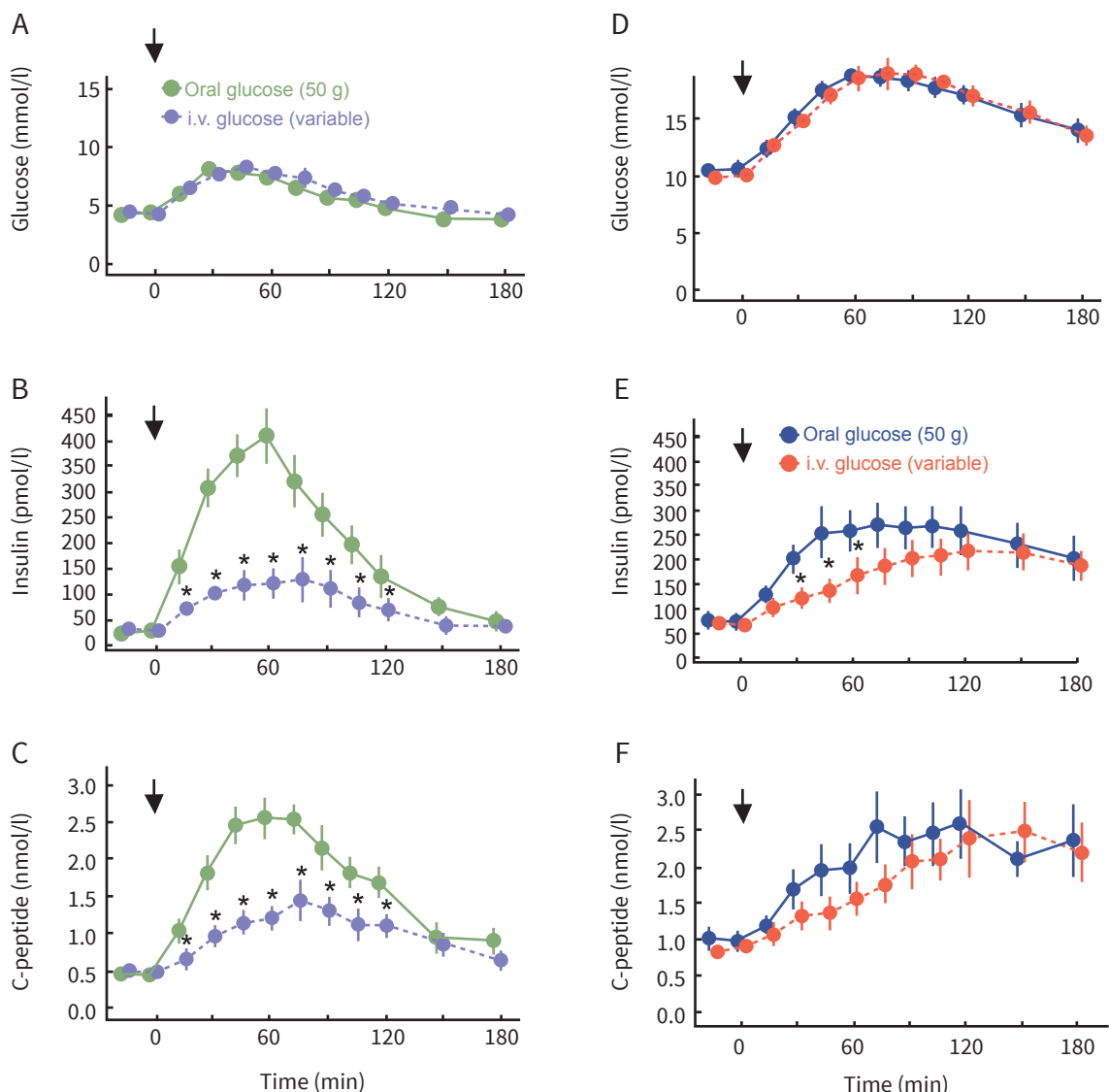


Figura 1 | Effetto incretinico in soggetti metabolicamente sani (colonna a sinistra) ed in soggetti con diabete mellito tipo 2 (colonna a destra). In seguito ad assunzione di glucosio per via orale (VERDE/BLU) o per via infusione i.v. (GRIGIO/NERO) si osserva il medesimo incremento glicemico nei soggetti sani (A) e nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (D), mentre i livelli di insulina e di C-peptide variano notevolmente in funzione della via di somministrazione, assumendo comportamenti differenti nei soggetti sani (B-C) e nei soggetti con diabete mellito tipo 2 (E-F). (Modificata e semplificata da: ⁵).

le nella capacità secretoria degli ormoni incretinici, tanto che soggetti con bassi livelli di GIP possono mostrare anche ridotti livelli di GLP-1 e viceversa⁽¹²⁾. In realtà i primi studi condotti da Toft-Nielsen e coll., che avevano riportato una riduzione progressiva dei livelli di GLP-1 in seguito a stimolazione con pasto misto in soggetti con prediabete (IGT) e ancor maggiormente in soggetti affetti da diabete mellito, avevano suggerito che la terapia con GLP-1 agonisti recettoriali potesse essere vista come una sorta di “trattamento sostitutivo”⁽¹¹⁾. In seguito, uno studi

di coorte su 1082 soggetti (The ADDITION PRO Study), in cui erano rappresentati i differenti gradi di alterazione metabolica, ha documentato che la risposta del GLP-1 fosse simile in tutte le categorie di prediabete (IFG, IGT, IFG+IGT) e diabete e che fosse influenzata dal sesso (le femmine mostravano una aumentata risposta, prese nell’insieme, considerando tutte le categorie di alterazione metabolica)⁽¹³⁾. Per quanto invece riguarda il GIP non è stata riscontrata nessuna differenza di risposta tra soggetti sani e affetti da diabete mellito, con valori aumentati in

soggetti con aumentato BMI (≥30 kg/mq), ridotta età (≤60aa), e con compenso glicometabolico più scadente (HbA1c > 53 mmol/mol).

Azione insulinotropica degli ormoni incretinici

La presenza e la distribuzione tissutale e cellulare dei recettori del GLP-1 e del GIP è alla base del meccanismo d'azione di tali ormoni^(14,15). È evidente che la distribuzione è pressoché ubiquitaria, con particolare concentrazione a carico del pancreas endocrino, del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, del sistema nervoso centrale. A tale livello il recettore del GLP-1

è principalmente espresso nel *nucleus accumbens*, nell'amigdala, nella *substantia nigra* e nell'ippocampo (Tabella 2). Dopo la scoperta del GIP nei primi anni Settanta, la sua azione insulinotropica era stata studiata su roditori sani e uomo sano⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e la fonte di GIP era la mucosa intestinale porcina, pertanto non ampiamente disponibile. Il primo studio sulla somministrazione e.v. di GIP porcino nell'uomo è del 1985 e documentava il comportamento di Insulina, C-Peptide e poliptide pancreatico (PP) in 8 soggetti affetti da diabete mellito non insulino-dipendente e 6 controlli sani. Durante l'infusione di GIP si osservava un

Tabella 2 | Presenza e distribuzione dei recettori per GIP e GLP-1.

Tessuto / Organo	Recettore GIP		Recettore GLP-1	
	Presenza	Metodo	Presenza	Metodo
PANCREAS ENDOCRINO				
β cellule	+++	IHC (uomo)	+++	IHC (uomo)
α cellule	++	IHC (uomo)	-/+	IHC (uomo)
δ cellule	+	scRNA-seq	-/+	IHC (uomo)
PP cellule (γ)	+	IHC (uomo)	-	IHC (uomo)
PANCREAS ESOCRINO				
Cellule acinari	n.r.		(+)	IHC (uomo)
Cellule duttali	n.r.		-	IHC (uomo)
FEGATO	--	RT-PCR (ratto)	-	RNA-seq
MUSCOLO SCHELETRICO	-	q-PCR (uomo)	-	RP (topo)
CUORE	+	q-PCR (uomo)	+	q-PCR / IHC (uomo)
TESSUTO ADIPOSO				
Sottocutaneo e viscerale	++	q-PCR/WB	+	q-PCR / IHC (uomo)
Tessuto adiposo Bruno	+	RP (uomo)	+	RP
CERVELLO				
Nucleus accumbens	~		++	ISLB
Ippocampo	+	RT-PCR (ratto)	+	Ibridizzazione in situ
Amigdala		RT-PCR (ratto)	++	ISLB
Substantia Nigra	+	RT-PCR (ratto)	++	ISLB
Cervelletto	+	RT-PCR (ratto)	+	ISLB
Neocortex		RT-PCR (ratto)	-	ISLB
POLMONE	+	q-PCR (uomo)	+	IHC
RENE	-	RT-PCR (ratto)	+	IHC
VASI SANGUIGNI	+	WB	+	RP
OSSO	++	IHC (uomo)	-/+	IHC
TRATTO GASTROENTERICO	+	q-PCR (uomo)	+	IHC
GHIANDOLA SURRENALICA	+	RT-PCR (ratto)	+	RP
MILZA	-	RT-PCR (ratto)	+	RP
RETINA	+	RT-PCR (ratto)	+	IHC

+, ++, +++ presente (segnale debole, intermedio, forte); - non presente; ~ non riportato; IHC = immunostochimica; scRNA-seq = single-cell RNA sequencing; WB = Western Blot (da estratti proteici); ISLB = in situ ligand binding; RP = reporter protein (Modificata e semplificata da: ⁴³).

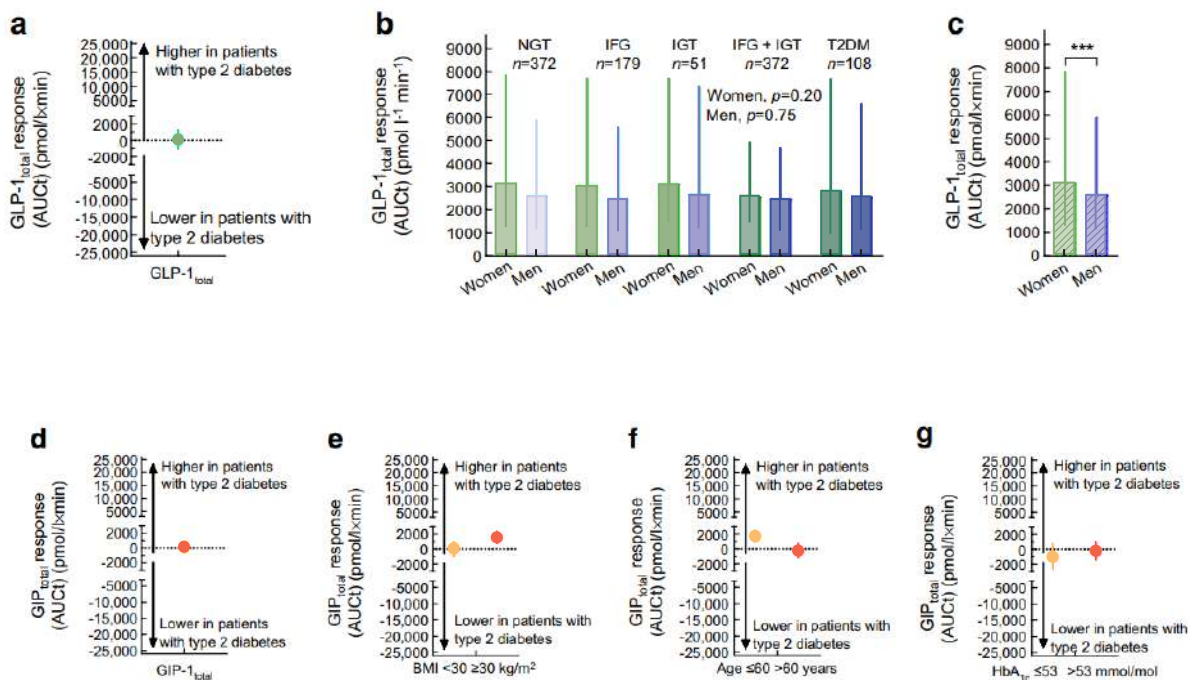


Figura 2 | Secrezione di GLP-1 e di GIP in soggetti sani e con diabete mellito tipo 2. Non si osservano differenze di secrezione di GLP-1 totale in seguito ad assunzione di nutrienti (glucosio orale, pasti solidi o liquidi) tra soggetti metabolicamente sani ed affetti da diabete mellito di tipo 2 (a), né differenze significative in gruppi di soggetti con NGT (normal Glucose Tolerance), pre-diabete (IFG, IGT, IFG + IGT), e diabete mellito (T2DM), mentre si osserva una aumentata risposta in tutte le categorie nei soggetti di sesso femminile (b-c). Assenza di differenze significative di secrezione di GIP totale in seguito ad assunzione di nutrienti (glucosio orale, pasti solidi o liquidi) tra soggetti metabolicamente sani ed affetti da diabete mellito di tipo 2 (d). L’analisi dei sottogruppi ha mostrato un’aumentata risposta di GIP non statisticamente significativa in soggetti con BMI ≥ 30 kg/mq, di età ≤60 e con glicata > 53 mmol/mol. *** p<0.001 (Modificata e semplificata da: 5).

aumento del PP in entrambi i gruppi, mentre i livelli di insulina aumentavano solo nel gruppo di soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (senza tuttavia modifiche significative dei livelli glicemici), suggerendo un ruolo preminente di GIP nei soggetti malati rispetto ai soggetti sani^(19,20).

Due anni più tardi, Krarup e coll. riportarono il confronto degli effetti del GIP in soggetti sani e con diabete mellito tipo 2, valutati mediante “clamp euglicemico iperinsulinemico” ad un livello di glicemia pari a 8 mmol/L (144 mg/dL). Mentre si osservava un certo effetto insulinotropico nei soggetti sani (con aumento del tasso di infusione del glucosio per il mantenimento del livello target di glucosio), una risposta ridotta era osservata nei soggetti con diabete mellito tipo 2. In seguito è stato anche dimostrato che nel diabete mellito di tipo 2 è particolarmente alterata la fase tardiva della risposta insulinotropica del GIP⁽²¹⁾.

Uno degli studi più significativi a riguardo, è quello riportato da Nauck e coll., pubblicato nel 1993 sul Journal of Clinical Investigation. Gli autori hanno documentato, per la prima volta, la risposta di insu-

lina, C-peptide, Glucagone, GIP e GLP-1 ad un carico orale di glucosio, mostrando significative differenze tra individui sani e diabetici⁽²²⁾. Altri studi hanno dimostrato che le risposte secretorie insuliniche durante la somministrazione di GIP sintetico esogeno erano, nel loro insieme, inferiori nei soggetti con diabete mellito rispetto ai soggetti non diabetici. I primi studi sugli effetti insulinotropi del GLP-1 prodotto nelle cellule L intestinali su pancreas di roditori furono pubblicati nel 1987⁽²³⁾. Gli effetti del GLP-1 (7-36) esogeno sui soggetti con diabete furono documentati per la prima volta nel 1993: contrariamente ai dati provenienti da modelli animali gli effetti del GIP e GLP-1 esogeni, sia a dosi fisiologiche che farmacologiche, aumentarono la risposta secretoria insulinica in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2^(24,25).

Effetti di GIP e GLP-1 sulla secrezione di glucagone in soggetti diabetici

Il GIP stimola la secrezione di glucagone sia in soggetti sani che in soggetti con diabete mellito tipo 2, in particolare con valori ridotti di glicemia, men-

tre l'azione insulinotropica è più marcata in corso di iperglicemia^(26,27). Chia e coll hanno documentato che l'infusione di GIP esogeno incrementa la risposta glucagonemica in seguito ad un pasto misto in soggetti con diabete, portando ad un transitorio peggioramento del compenso glicemico, nonostante vi siano dati di una certa attività insulinotropica durante la fase precoce dopo assunzione di un pasto⁽²⁸⁾. Il GLP-1, al contrario, opera una soppressione della secrezione del glucagone, sia in soggetti sani che diabetici, soprattutto in presenza di iperglicemia^(29,30). Tale soppressione contribuisce agli effetti anti-iperglicemici. È inoltre interessante osservare che gli effetti glucagonostatici del GLP-1 vengono bilanciati dalla concomitante azione del GIP⁽³¹⁾.

Presi nel loro insieme, gli studi dimostrano che le modifiche dei livelli di glucagone dipendono soprattutto dai livelli di glicemia ed insulinemia. Insomma, gli effetti gluconostatici del GLP-1 sono pienamente preservati anche nei soggetti diabetici, ed anche il GIP gioca un suo specifico ruolo aumentandone i livelli di glucagone.

Ruolo di GIP e GLP-1 nello svuotamento gastrico

GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico sia in soggetti sani che in soggetti con diabete mellito di tipo 2⁽³²⁾ e questo effetto contribuisce a ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali. Contrariamente al GLP-1, il GIP non modifica lo svuotamento gastrico in soggetti sani o diabetici⁽³³⁾, pertanto tale effetto è GLP-1 specifico, e risulta anche essere l'effetto che maggiormente può andare incontro al fenomeno della "tachifilassi", come documentato da esperimenti su short- e long-acting GLP-1 agonisti⁽³⁴⁾, fenomeno invece non presente per quanto riguarda l'azione glicemica e sul controllo del peso corporeo.

Ruolo di GIP e GLP-1 nel metabolismo lipidico in soggetti diabetici

Non esistono dati esplicitamente esaustivi sul ruolo di GIP nel metabolismo lipidico, eccetto che indicazioni indirette, come riportato da un lavoro di Stensen e coll, che non osservava modifiche significative di NEFA (Non-esterificati Fatty Acids), glicerolo, trigliceridi, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, VLDL in seguito a somministrazione di un GIP-receptor antagonist, escludendo pertanto un effetto acuto del GIP sul profilo lipidico⁽³⁵⁾.

Per quanto concerne invece il ruolo del GLP-1, dati sull'azione del GLP-1 Receptor Agonist mostrano una riduzione dei valori di trigliceridi, colesterolo

totale e colesterolo LDL, mentre non viene riportata nessuna variazione significativa per il colesterolo HDL⁽³⁶⁾. Tali effetti sono parzialmente dovuti alla riduzione di peso indotta dal farmaco, in parte dati dall'aumento dell'insulina indotta dall'azione insulinotropica del GLP-1 in condizioni di iperglicemia, mediante l'inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo. GLP-1 è altresì coinvolto fisiologicamente nella formazione e secrezione dei chilomicroni durante il processo di assorbimento dei trigliceridi nel tratto intestinale, come dimostrato dall'azione della exendina (9-39), antagonista recettoriale, attraverso l'aumento della apolipoproteina B48 (apoB48), e della exendina-4, agonista, mediante riduzione dei livelli di apoB48; questo processo determina una sorta di fisiologico "tono inibitorio" della formazione dei chilomicroni da parte di GLP-1⁽³⁷⁾.

GIP e GLP-1: effetti differenti sulla concentrazione del glucosio plasmatico e possibili interpretazioni

Uno degli aspetti nevralgici è capire se l'azione insulinotropica di GIP e GLP-1 si traduce in un effetto significativo sulla variazione di glicemia plasmatica nei soggetti diabetici. Il GIP presenta una limitata capacità di stimolazione insulinica durante l'iperglicemia, e quindi di riduzione dei valori glicemici. Il GLP-1 invece possiede una evidente capacità sia di stimolazione insulinica che di riduzione dei livelli glicemici, anche in soggetti con storia di diabete in fallimento secondario da sulfanilurea. Anche dosi elevate di GIP non sono in grado di ridurre i valori glicemici. Solo il GLP-1, da solo o in combinazione con GIP stimola la secrezione di insulina e riduce efficacemente l'iperglicemia in soggetti diabetici, mentre il GIP non possiede questa stessa capacità.

I meccanismi dell'azione insulinotropica di GIP e GLP-1 sono molto simili, coinvolgendo la produzione di cAMP attraverso l'attivazione delle G-protein accoppiate ai recettori di questi ormoni, pertanto non è semplice da spiegare questa differenza nella produzione insulinica beta-pancreatica. Alcuni studi su modelli animali dimostrano che l'espressione del recettore del GIP nelle cellule pancreatiche è reversibilmente ridotto in condizione di iperglicemia, e che un pre-trattamento intensivo con insulina porti ad un netto miglioramento dell'attività insulinotropica del GIP stesso^(38,39).

Un'altra possibile spiegazione sulla differente capacità insulinotropica di GIP (più sfumata) e di GLP-1 è sulla attivazione di differenti G protein, Gq e Gs da

parte del GLP-1, mentre esclusivamente di Gs da parte di GIP. Oduari e coll. hanno infatti documentato che la persistente depolarizzazione delle β -cellule, causando lo switch Gs/Gq della trasduzione del segnale cellulare possa definire la differente efficacia degli ormoni incretinici nell'azione insulinotropica nei soggetti diabetici⁽⁴⁰⁾.

Infine, è possibile affermare che l'effetto incretinico nei soggetti diabetici sia ridotto per l'azione insulinotropica bassa o quasi assente del GIP (sia endogeno che esogeno) e ridotta del GLP-1.

Persino in soggetti metabolicamente sani, il GLP-1 contribuisce in minima proporzione all'effetto incretinico, come documentato dai lavori di Gasbier e coll.^(41,42).

Conclusioni

Gli ormoni incretinici (GIP e GLP-1) giocano un ruolo importante nella fisiopatologia del diabete mellito, attraverso il ridotto effetto incretinico, e sulla progressione della malattia, dato dal deterioramento del controllo glicemico post-prandiale: mentre il GLP-1 ha mostrato una potenziale azione terapeutica, non è stato documentato per il GIP un'analoga capacità⁽⁴³⁾. Tuttavia lo studio e l'azione di nuove molecole, come la tirzepatide, che stimolano anche il recettore per il GIP, mostrando una efficacia d'azione potenziata nel miglioramento del compenso glicometabolico e nella capacità di riduzione ponderale, ha rinnovato l'interesse e lo studio del GIP stesso sia nel prevenire la deposizione di tessuto adiposo ectopico, sia nel miglioramento della sensibilità insulinica, sia nella riduzione dell'appetito e dell'intake calorico. In aggiunta, il doppio e triplo agonismo dei recettori di GLP-1 e di altri ormoni gastro-entero-pancreatici presenta potenziali effetti sinergici ed efficacia ancora superiore, offrendo nuovi orizzonti di ricerca e quindi di trattamento sul diabete, l'obesità e le condizioni associate ai disequilibri metabolici.

Bibliografia

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 46: 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>, 2021.
2. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46–52. <https://doi.org/10.1007/BF02427280>, 1986.

3. Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:737–745. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2435>, 2011.
4. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:525–536. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9), 2016.
5. Nauck MA, Müller Timo D. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia* 66: 1780-1795 <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x>, 2023.
6. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 56:965–972. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2841-0>, 2013.
7. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 36:3346–3352. <https://doi.org/10.2337/dc13-0465>, 2013.
8. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D et al GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITIONPRO Study. *Diabetes* 64:2513–2525. <https://doi.org/10.2337/db14-1751> 14, 2015.
9. Jones IR, Owens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32:668–677 <https://doi.org/10.1007/BF00274255>, 1989.
10. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 50:609–613. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.3.609>, 2001.
11. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3717–3723. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7750>, 2001.
12. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept* 122:209–217. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.06.020>, 2004.
13. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D et al GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITIONPRO Study. *Diabetes* 64:2513–2525. <https://doi.org/10.2337/db14-1751>, 2015.
14. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeifer AFH The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 23(Suppl. 3):5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>2021, 2021.
15. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ Revisiting the complexity of GLP-1 action from sites of synthesis to receptor activation. *Endocr Rev* 42:101–132. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa03>, 2021.
16. Pederson RA, Brown JC The insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide in the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 99:780–785. <https://doi.org/10.1210/endo-99-3-780>, 1976.

17. Pederson RA, Brown JC Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 103:610–615. <https://doi.org/10.1210/endo-103-2-610>, 1978.
18. Dupré J, Ross SA, Watson D, Brown JC Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 37:826–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-37-5-826>, 1973.
19. Amland PF, Jorde R, Aanderud S, Burhol PG, Giercksky KE Effects of intravenously infused porcine GIP on serum insulin, plasma C-peptide, and pancreatic polypeptide in noninsulin-dependent diabetes in the fasting state. *Scand J Gastroenterol* 20:315–320. <https://doi.org/10.3109/00365528509091657>, 1985.
20. Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ, Kuhl C, Madsbad S Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 36:677–682. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90153-3), 1987.
21. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:1111–1119. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0878-6>, 2002.
22. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W Preserved incretin activity of glucagonlike peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91(1):301–307. <https://doi.org/10.1172/JCI1161861>, 1993.
23. Holst JJ, Ørskov C, Nielsen OV, Schwartz TW Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 211:169–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81430-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81430-8), 1987.
24. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741–744. <https://doi.org/10.1007/BF00401145>, 1993.
25. Nauck MA, Weber I, Bach I et al () Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 amide] or [7-37]) in Type 2-diabetic patients. *Diabet Med* 15:937–945. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199811\)15:11%3c937,1999](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199811)15:11%3c937,1999).
26. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N et al Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 46:798–801. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1103-y>, 2003.
27. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E 418–426. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3644>, 2014.
28. Chia CW, Carlson OD, Kim W et al Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 58:1342–1349. <https://doi.org/10.2337/db08-0958>, 2009.
29. Chia CW, Carlson OD, Kim W et al Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 58:1342–1349. <https://doi.org/10.2337/db08-0958>, 2009.
30. Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes* 59:1765–1770. <https://doi.org/10.2337/db09-1414>, 2010.
31. Mentis N, Vardarli I, Köthe LD et al GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 60:1270–1276. <https://doi.org/10.2337/db10-13322011>.
32. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S et al Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2719–2725. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030049>, 2003.
33. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J et al Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 286:E 621–625. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00499.2003>, 2004.
34. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38:1263–1273. <https://doi.org/10.2337/dc14-1984>, 2015.
35. Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL et al Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 185:33–45. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0135>, 2021.
36. Song X, Jia H, Jiang Y et al Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep* 5:10202. <https://doi.org/10.1038/srep10202>, 2015.
37. Nahmias A, Stahel P, Tian X, Xiao C, Lewis GF GLP-1 (glucagon-like peptide-1) is physiologically relevant for chylomicron-secretion beyond its known pharmacological role. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41:1893–1900. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316311>, 2021.
38. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR et al Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 56:1551–1558. <https://doi.org/10.2337/db06-1033>, 2007.
39. Højberg PV, Zander M, Vilsbøll T et al Near normalisation of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:632–640. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0943-x>, 2008.
40. Oduori OS, Murao N, Shimomura K et al Gs/Gq signaling switch in beta cells defines incretin effectiveness in diabetes. *J Clin Invest* 130:6639–6655. <https://doi.org/10.1172/JCI140046>, 2020.
41. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S et al Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides* 125:170183. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170183>, 2020.
42. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B et al GIP and GLP-1 receptor antagonism during a meal in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 105:dgz175. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz175>, 2020.
43. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 23(Suppl. 3):5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>, 2021.

ARTICOLO ORIGINALE

Rischio di ulcerazione al piede in una popolazione di pazienti afferenti a una struttura di diabetologia territoriale

Risk of foot ulceration in a population of patients attending a local diabetes care service

Francesco Romeo¹, Marella Doglio¹, Giuliana Micali¹, Antonela Bursuc¹, Elisa Nada¹, Rosella Itri², Caterina Trovato², Federica Labranca², Elena Tosco³

¹SC Diabetologia Territoriale, ASL TO5. ²IFOC ASL, TO5. ³DIPSA, ASL TO5.

Corresponding author: romeo.francesco@aslto5.piemonte.it

Abstract

Diabetic foot syndrome is one of the most fearful complications of diabetic disease with a high rate of ulceration and amputation. Prevention, through screening and therapeutic patient education, is essential to reduce the risk of morbidity and mortality as well as financial burdens. Unfortunately, to date, data relating to screening are highly insufficient. This paper presents data relating to the screening of over 1000 patients performed in ASL TO5 as part of the Integrated Diabetic Foot Care Pathway. The screening was carried out by the diabetology nurses and in the districts by adequately trained local nurses and data were reported on the digital diabetology record (Metaclinic Meteda). The medium, high and very high ulcer risk was found in 17% of screened patients and is to be considered in line with international data (from 15 to 25%). The patients at risk were mainly men, over sixty-five, with a low level of education and often already had other disease complications. This work confirms the importance of screening as a fundamental test for the treatment and prevention of diabetic foot because, as widely documented, once the ulcer has been established, a vicious circle is entered which inevitably leads to unfavorable outcomes for the patient and healthcare costs high for society.

KEY WORDS: diabetic-related foot disease; type 2 diabetes; ulcerative risk; screening.

Riassunto

La sindrome del piede diabetico è una delle complicanze più temibili della malattia diabetica con un elevato tasso di ulcerazione e amputazione. La prevenzione, attraverso lo screening e l'educazione terapeutica del paziente, è fondamentale per ridurre i rischi di morbilità e mortalità oltre gli oneri finanziari.

Purtroppo, a tutt'oggi i dati relativi allo screening sono fortemente insufficienti. In questo lavoro vengono presentati i dati relativi allo scre-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Romeo F, Doglio M, Micali G, Bursuc A, Nada E, Itri R, Trovato C, Labranca F, Tosco E. Rischio di ulcerazione al piede in una popolazione di pazienti afferenti a una struttura di diabetologia territoriale. *JAMD* 27:104-109, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2024

Accepted July, 2024

Published August, 2024

Copyright © 2024 F. Romeo. 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.

ening di oltre 1000 pazienti eseguiti nell'ASL TO5 nell'ambito del Percorso Integrato di Cura del Piede Diabetico. Lo screening è stato eseguito dalle infermiere della diabetologia e anche nei distretti da infermiere territoriali adeguatamente formate e i dati sono stati riportati sulla cartella digitale della diabetologia (Metaclinic Meteda). Il rischio ulcerativo medio, elevato ed elevatissimo è stato riscontrato nel 17% dei pazienti screenati ed è da considerarsi in linea con i dati internazionali (dal 15 al 25%).

I pazienti a rischio erano soprattutto uomini, ultrasessantacinquenni, con un grado di scolarità basso ed avevano spesso già altre complicanze di malattia.

Questo lavoro conferma l'importanza dello screening come esame fondamentale per la cura e la prevenzione del piede diabetico in quanto, come ampiamente documentato, una volta instauratosi l'ulcera, si entra in un circolo vizioso che porta inevitabilmente ad outcome sfavorevoli per il paziente e a costi sanitari elevati per la società.

PAROLE CHIAVE: piede diabetico; diabete tipo 2; rischio ulcerativo; screening.

Introduzione

L'ulcerazione del piede è una delle più temibili complicanze del diabete mellito ⁽¹⁾.

Il tasso di incidenza di ulcera nel corso della vita di una persona diabetica varia da regione a regione e va dal 19% al 34%, con un tasso di incidenza annuale del 2% ⁽²⁾. Dopo la guarigione, i tassi di recidiva delle ulcere del piede diabetico (DFU, Diabetic Foot Ulcer) sono il 40% entro un anno e il 65% entro 3 anni ⁽²⁾.

L'ulcerazione del piede, inoltre, si associa ad elevati livelli di morbilità e mortalità, oltre che significativi costi finanziari ⁽³⁻⁵⁾. Pertanto, la prevenzione di DFU è fondamentale per ridurre i rischi per il paziente ed il conseguente onere economico per la società.

Secondo le linee guida internazionali IWGDF è necessario stratificare i pazienti secondo il rischio di ulcerazione e sottoporli periodicamente a screening considerando i fattori di rischio chiave:

perdita della sensibilità protettiva, arteriopatia periferica e deformità del piede. Inoltre, una storia di pregressa ulcera o pregressa amputazione a qualsiasi livello degli arti inferiori aumenta ulteriormente il rischio di ulcera ⁽⁶⁾.

Nella pratica clinica queste indicazioni sono poco seguite, come dimostrano anche i dati italiani degli

annali AMD relativi al 2019 in cui risulta che solo il 21% dei pazienti seguiti dai servizi di diabetologia italiani ha una scheda piede compilata ⁽⁷⁾.

Proprio per far fronte a questa criticità, nel contesto del percorso integrato di cura del Piede diabetico della ASL TO5, è stato previsto uno screening territoriale (infermiere diabetologia e infermiere del territorio) sulla popolazione diabetica afferente ai servizi di diabetologia e in questo lavoro trasversale vengono riportati i dati osservati in termini di rischio di sviluppare un'ulcera in piede diabetico

Materiali e metodi

La ASL TO5 consta di 310.000 abitanti distribuiti in 4 distretti. I pazienti affetti da diabete sono circa 12.500. Lo screening è stato eseguito presso i servizi di diabetologia di Chieri e Carmagnola dalle infermiere della diabetologia e presso i distretti di Moncalieri e Nichelino dalle infermiere territoriali IFOC (Infermiere di Famiglia O Comunità) precedentemente formate attraverso corsi di formazione specifici. È stata data priorità ai pazienti che accedevano per la prima volta al servizio, a quelli che in anamnesi presentavano lesioni pregresse, agli ipovedenti, disagiati, e con una storia di malattia diabetica superiore ai 10 anni.

L'obiettivo principale dell'indagine era definire nella popolazione in oggetto il rischio di sviluppare un'ulcerazione al piede.

L'esecuzione dello screening prevede:

- raccolta del consenso informato;
- somministrazione da parte del personale infermieristico del questionario Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI);
- ispezione da parte del personale infermieristico con descrizione e registrazione di eventuali deformità;
- valutazione neuropatia - monofilamento 10g, riflessi achillei e rotulei con martelletto, sensibilità tattile con pennellino o garza sterile, sensibilità dolorifica con punteruolo estratto dalla testa del martelletto, forza muscolare, sensibilità vibratoria attraverso diapason 128Hz, discriminazione termica con Termopheel (strumento di forma cilindrica le cui estremità sono realizzate una in acciaio e l'altra in plastica e che serve a percepire la variazione di temperatura);
- valutazione vascolare (rilevazione della presenza di claudicatio, della presenza di polso pedidio e

tibiale posteriore sia alla palpazione sia col mini-doppler, rilievo di pressione arteriosa all'omero e alla caviglia con calcolo dell'Indice di Winsor).

I risultati venivano inseriti sulla cartella informatizzata della diabetologia (Metaclinic Meteda) nella sezione rischio piede.

Il calcolo del rischio avveniva in automatico sulla cartella che integra la classificazione del rischio secondo l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) con il questionario MNSI (Figura 1) in base al quale:

- è sufficiente avere tre risposte positive al questionario MNSI per ritenerlo patologico;
- alla voce neuropatia è sufficiente avere un pacchetto con risposte alterate fra prove di sensibilità, discriminazione termica e pallestesica per considerarlo patologico;
- alla voce arteriopatia è sufficiente rilevare la presenza di claudicatio/assenza di polsi o un ABi alterato per considerarlo patologico.

Alla fine veniva rilevato in maniera automatica dal sistema un'indicazione su orientamento diagnosti-

co e approfondimenti consigliati (anche suggerimenti terapeutici che però venivano volontariamente omessi perché di pertinenza medica).

Le infermiere erano in grado, se necessario, di eseguire anche fotografie dei piedi, utilizzando tablet aziendali, e di inserirle come allegati nelle schede della cartella clinica digitale.

Le schede venivano successivamente valutate e validate da remoto dal medico diabetologo che dava indicazione su periodicità di nuovo screening o su presa in carico presso ambulatorio di secondo livello locale in ASL od eventuale terzo livello in centro HUB (Molinette o Mauriziano di Torino).

Risultati

Nel periodo che va dal 1° aprile 2022 al 31 agosto 2023 sono stati screenati 1301 pazienti: 772 erano maschi (59%) e 529 femmine (41%). Avevano un'età media di 69,67±11,15 anni, una durata media di malattia di 11,73±10,06 anni e Hba1c media di 6,99±1,13%. La distribuzione più alta è stata riscontrata nella fascia di età 61-79 anni con il 62% di frequenza (811 pazienti) e

14/11/2023
🗑️

QUESTIONARIO MNSI		NEUROPATIA	DESTRA	SINISTRA
Hai formicolii ai piedi e/o alle gambe?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Monofilamento	Normale	Normale
Hai bruciori alle gambe o ai piedi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	4 Riflessi achillei	▼	▼
I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Riflessi rotulei	Inevocabile	Inevocabile
Ha mai crampi muscolari alle gambe e/o piedi?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Sensibilità dolorifica	Normale	Normale
Avverte mai punture di spillo alle gambe e/o piedi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	3 Sensibilità tattile	Normale	Normale
Le da fastidio il contatto delle lenzuola sulla pelle?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	Forza muscolare	Normale	Normale
Ha difficoltà a distinguere fra acqua calda e acqua fredda?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	1 Biotesiometria alluce volt		
Ha mai avuto ulcere al piede?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	2 Biotesiometria malleolo volt		
Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia diabetica?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	2 Discriminazione termica		
Si sente stanco per la maggior parte del tempo?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	ARTERIOPATIA	DESTRA	SINISTRA
I suoi sintomi peggiorano durante la notte?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Claudicatio	Assente	Assente
Le fanno male le gambe quando cammina?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	3 Polso pedidio	Percepibile	Percepibile
Non si accorge dei suoi piedi quando cammina?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	Polso tibiale posteriore	Percepibile	Percepibile
La pelle dei suoi piedi è tanto secca da rompersi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	P.A.S. caviglia (mmHg)	150	110
Ha mai avuto amputazioni?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	1 P.A.S. omero (mmHg)	120	130
		Indice di Winsor (ABPI)	1,25	0,85
		2 TcPO2 dorso piede (mmHg)		

Piedi

Destro Piede secco, distrofie, callosità ▼ Sinistro Piede secco, distrofie, callosità ▼

Classificazione del rischio Medio

Orientamento diagnostico Probabile arteriopatia periferica, neuropatia periferica sintomatica

Approfondimenti consigliati Controllare I.W. o TcPO2, oppure fare ecocolor Doppler arterioso agli arti inferiori, velocità di conduzione agli arti inferiori

Suggerimento terapeutico Astensione dal fumo, terapia antiaggregante, incrementare attività fisica, controllo fattori di rischio cardiovascolare, ottimizzazione controllo glicometabolico e terapia sintomatica

Annulla
Stampa
Salva

Figura 1 | Esempio di schermata della pagina relativa allo screening del Piede diabetico nella cartella clinica digitale Metaclinic Meteda.

il 51% aveva meno di 10 anni di malattia. Dei 973 pazienti cui è stato possibile rilevare il dato relativo alla scolarità 690(54%) avevano una scolarità inferiore. I pazienti erano affetti in prevalenza da diabete tipo 2 o secondario (n. 1240, 96%) mentre n. 50 (4%) erano affetti da diabete tipo 1.

In relazione all'obiettivo principale dello studio, che è la valutazione del rischio ulcerativo, abbiamo osservato che i pazienti con rischio assente erano 1082 (83%); i pazienti con rischio medio 175 (13%); i pazienti con rischio elevato 7 (1%) e i pazienti con rischio elevatissimo 37 (3%). Il totale dei pazienti con ulcere attive rilevate durante lo screening e direttamente segnalati al medico vulnologo sono stati 37 (3% intera popolazione esaminata).

I pazienti con rischio medio, elevato ed elevatissimo sono stati segnalati ai medici diabetologi che hanno eseguito una ulteriore visita in presenza prima di indirizzare eventualmente all'ambulatorio del piede diabetico di secondo livello (diabetologo, chirurgo, ortopedico e fisiatra). Le caratteristiche cliniche sono descritte nelle tabelle 1, 2 e 3.

Il campione esaminato ha un'età media 69,67±11,15 aa (22-95) una durata di malattia 11,73±

10,06 aa (0-53) e un'HbA1c 6,99±1,13% (3-15,2). Nella tabella 2 l'analisi descrittiva dei pazienti con rischio assente e nella tabella 3 l'analisi descrittiva dei pazienti con piede patologico (rischio medio, elevato ed elevatissimo). I pazienti con piede patologico erano soprattutto maschi e rispetto ai pazienti con rischio assente erano più anziani con una più lunga durata di malattia e una scolarità inferiore.

Dai dati della cartella clinica digitale si è inoltre potuto risalire alla presenza di complicanze correlabili al diabete tra questi soggetti: i pazienti con rischio basso avevano nel 12% dei casi retinopatia diabetica, nel 29% nefropatia diabetica e nel 20% dei casi patologie cardiache (cardiopia ipertensiva, ischemica, valvolare, altre cardiopatie, insufficienza cardiaca, aritmie). I pazienti con rischio medio avevano nel 20% dei casi retinopatia diabetica, nel 37% dei casi nefropatia diabetica e nel 33% dei casi cardiopatia. Sono stati accorpati i pazienti con rischio elevato (n.7) ed elevatissimo (n.37) rilevando nel 35% dei casi retinopatia, nel 62% nefropatia e nel 43% patologie cardiache (Tabella 4).

Tabella 1 | Caratteristiche del totale dei pazienti sottoposti a screening.

totale pazienti screenati n. 1301		
sesso	maschi	772(59%)
	femmine	529 (41%)
età	≤ 60	257 (20%)
	61-79	811(62%)
	80-89	214 (16%)
	>90	19 (2%)
scolarità	analfabeta	9 (0,7%)
	inferiore	690 (53,0%)
	superiore	237 (18,2%)
	università	37 (2,8%)
	mediazione culturale	2 (0,2%)
	dato non rilevato	326 (25,1%)
durata malattia	meno 10 anni	668 (51%)
	piu' di 11 ani	633 (49%)
tipo di diabete	tipo 1	50 (4%)
	tipo 2+ secondario	1244 (95%)
	altre forme	7 (1%)
HbA1c media		6,99%

Tabella 2 | Caratteristiche del sottogruppo pazienti con "rischio assente".

totale pazienti rischio assente n. 1082		
sesso	maschi	642 (59%)
	femmine	440 (41%)
età	≤ 65	377 (35%)
	>66	705 (65%)
scolarità	analfabeta	0,7 (2%)
	inferiore	575 (53,0%)
	superiore	211 (19,5%)
	università	32 (3,0%)
	mediazione culturale	1 (0,1%)
	dato non rilevato	256 (23,7%)
durata malattia	meno 10 anni	377 (35%)
	piu' di 11 ani	705 (65%)
tipo di diabete	tipo 1	45 (4%)
	tipo 2+ secondario	1031 (95%)
	altre forme	6 (1%)
HbA1c media		6,90%

Tabella 3 | Caratteristiche dei pazienti con piede patologico.

totale pazienti patologici n. 219		
sezzo	maschi	130 (59%)
	femmine	89 (41%)
età	≤ 65	46 (21%)
	>66	173 (79%)
scolarità	analfabeta	2 (0,9%)
	inferiore	115 (52,5%)
	superiore	26 (11,9%)
	università	5 (2,3%)
	mediazione culturale	1(0,5%)
	dato non rilevato	70 (31,9%)
durata malattia	meno 10 anni	87 (40%)
	piu' di 11 ani	132 (60%)
tipo di diabete	tipo 1	5 (2%)
	tipo 2+ secondario	213 (97%)
	altre forme	1 (1%)
HbA1c media		7,13%

Conclusioni

Il PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) è il programma con cui il Governo ha inteso gestire i fondi nel next generation EU, cioè lo strumento di ripresa e rilancio economico dell'Unione Europea post-pandemia. La Mission 6 del PNRR è dedicata alla Salute ed è suddivisa in due componenti: una dedicata al potenziamento dell'assistenza territoriale, alla prevenzione e alla telemedicina e l'altra all'innovazione e alla digitalizzazione del SSN. Questo progetto sullo screening del piede diabetico si inserisce proprio in questo contesto in quanto comprende una parte educativa sulla prevenzione delle ulcere ai piedi e una più operativa/assistenziale legata allo screening vero e proprio. Coinvolgendo sia il Territorio attraverso le IFOC (Infermiere di fa-

miglia o comunità), il medico di medicina generale e i distretti sia l'ospedale col coinvolgimento degli specialisti ospedalieri per il secondo e anche l'eventuale terzo livello in centri di riferimento Hub nella città di Torino.

Prevede tra l'altro anche l'assistenza a distanza attraverso l'utilizzo di tablet con i quali gli operatori possono eseguire fotografie dei piedi e inviarle ai medici via mail aziendale.

Secondo le linee guida dell'IWGDF 2019 sulla Prevenzione e Gestione del Piede Diabetico ci sono cinque elementi chiave che stanno alla base degli sforzi per prevenire le ulcere del piede:

- identificazione del piede a rischio;
- ispezione ed esame regolare del piede a rischio;
- educazione del paziente, della famiglia e degli operatori sanitari;
- uso routinario di calzature adeguate;
- trattamento dei fattori di rischio per l'ulcerazione.

Nel capitolo sull'Identificazione del piede a rischio si precisa che l'assenza di sintomi in una persona con diabete non esclude la malattia del piede; può essere presente neuropatia asintomatica, arteriopatia periferica (PAD), segni pre-ulcerativi o persino un'ulcera. È necessario esaminare annualmente i piedi di una persona con diabete a rischio molto basso di ulcera del piede e più frequentemente nella popolazione a rischio.

Purtroppo, nelle nostre realtà risulta molto complicato eseguire lo screening sui pazienti diabetici con questa frequenza sia per l'elevato numero di pazienti, sia per la mancanza di risorse umane e logistiche, ma anche per una ridotta sensibilità da parte degli operatori sanitari stessi nei confronti del tema.

In questo lavoro sono presentati i risultati dello screening del piede eseguito presso l'AST Torino 5 dove dal luglio 2022 è operativo il Percorso Integrato di Cura del Piede Diabetico. La percentuale di pazienti

Tabella 4 | Distribuzione delle complicanze correlate al diabete in relazione al rischio di sviluppare un'ulcerazione al piede nella popolazione screenata.

RISCHIO ULCERAZIONE PIEDE	NR PAZIENTI	RETINOPATIA	NEFROPATIA	CARDIOPATIA *
Assente	1082 (83%)	131 (12%)	316 (29%)	214 (20%)
Medio	175 (14%)	35 (20%)	65 (37%)	58 (33%)
Elevato/Elevatissimo	44 (3%)	15 (34%)	25 (57%)	20 (45%)

* CARDIOPATIA (ipertensiva, ischemica, valvolare, altre cardiopatie, insufficienza cardiaca, aritmie).

con rischio assente è stata del 83% che può sembrare elevata, ma c'è da considerare che i pazienti si sottoponevano all'esame in modalità ordinaria ed erano asintomatici. I dati sono comunque in linea con gli studi internazionali che prevedono per un paziente diabetico un rischio cumulativo tra il 15 e il 25 % di sviluppare un'ulcera nel corso della vita⁽⁸⁻¹⁰⁾. I pazienti con rischio medio ed elevato/elevatissimo erano soprattutto maschi, con durata di malattia superiore ai 10 anni e registravano una percentuale maggiore di casi associati a complicanze (retinopatia/nefropatia/cardiopatia). Questo conferma precedenti evidenze secondo le quali la presenza di una complicanza rappresenta un campanello di allarme per la possibilità di svilupparne altre o che altre siano contemporaneamente già presenti anche se misconosciute^(11,12).

L'istituzione di un ambulatorio di secondo livello per il piede diabetico in ASL TO5 è stata una necessità in considerazione dell'elevato tasso di drop out di pazienti residenti in ASL TO5 e dell'elevata percentuale di pazienti ricoverati in altre ASL per problematiche relative al piede diabetico (nel 2019 dei 152 pazienti ricoverati per ulcere 113 venivano ricoverati fuori ASL (75%) e delle 31 amputazioni maggiori 28 venivano eseguite fuori ASL e solo 3 presso l'ospedale di residenza.). Questa scelta ha comportato un potenziamento dello screening territoriale includendo nel progetto il comparto (DIPSA Direzione Professioni Sanitarie) con le infermiere di famiglia o comunità (IFOC) e i distretti, diventando un vero esempio emblematico di integrazione territorio-ospedale-territorio. Lo screening rimane tuttora il cardine per la cura e la prevenzione del piede diabetico e va comunque potenziato e valorizzato in quanto è in grado di individuare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare un'ulcera evitando di entrare in un circolo vizioso (recidive e/o amputazioni) che porta inevitabilmente a scadimento della qualità della vita dei pazienti e a elevati costi sanitari per tutta la comunità.

Bibliografia

1. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care* 43(5):964-974. doi: 10.2337/dc19-1614, 2020.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439, 2017.
3. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med* doi: 10.1111/dme.13680, 2018.
4. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J* 13(5):892-903. doi: 10.1111/iwj.12404, 2016.
5. Kerr M, Barron E, Chadwick P, Evans T, Kong WM, Rayman G, Sutton-Smith M, Todd G, Young B, Jeffcoate WJ. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med* 36(8):995-1002. doi: 10.1111/dme.13973, 2019.
6. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease, <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2023/07/IWGDF-2023-02-Prevention-Guideline.pdf>, 2023.
7. Annali AMD 2021: diabete di tipo 2. Edizioni Idelson-Gnocchi 1908 srl, <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-diabete-tipo-2-2022-prot.pdf>, 2022.
8. van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Sacco ICN, Bus SA. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1:e3270. doi: 10.1002/dmrr.3270, 2020.
9. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 293(2):217-28. doi: 10.1001/jama.293.2.217, 2005.
10. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366(9498):1719-24. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2, 2005.
11. Owusu J, Barrett E. Early Microvascular Dysfunction: Is the Vasa Vasorum a "Missing Link" in Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 22(14):7574. doi: 10.3390/ijms22147574, 2021.
12. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 20(4):546-51. doi: 10.4103/2230-8210.183480, 2016.

ARTICOLO ORIGINALE

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per lo screening della retinopatia diabetica nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest

Integrated Clinical Pathway of diabetic retinopathy screening in the North West Tuscany Local Health Authority

Francesca Pancani¹, Giorgio Dario², Marino De Luca², Vito Giudice², Graziano Di Cianni¹

¹ Diabetologia Aziendale ATNO. ² UO Oculistica, Livorno.

Corresponding author: francesca.pancani@uslnordovest.toscana.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pancani F, Dario G, De Luca M, Giudice V, Di Cianni G. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per lo screening della retinopatia diabetica nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest. *JAMD* 27:110-118, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2024

Accepted August, 2024

Published September, 2024

Copyright © 2024 F. Pancani. 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

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness among working-age population in industrialized countries, including the Tuscany region, with very high social and health costs. DR screening is rapid, well tolerated by patients, and is considered one of the most cost-effective procedures known in medicine. Current scientific evidence has demonstrated that through screening and treatment programs for diabetic retinopathy, it is possible to drastically reduce blindness due to diabetes.

In Italy, where such programs are only rarely applied across the territory, there are still many diabetic patients experiencing the most serious complications of retinopathy. Data from ARS Toscana relating to 2021 showed that in the North-West ASL only 11.15 % of patients with diabetes had their eyes checked at least once a year.

In order to define a shared protocol for the screening of diabetic retinopathy within our territory, i.e. that of the USL Toscana Nord Ovest (ATNO), we have established an integrated care pathway, which also has the aim to provide information about the indications, the method of execution, and the correct interpretation of the results from the evaluation of the ocular fundus using a non-mydratic retinograph for the assessment and staging of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus.

KEY WORDS: diabetes; screening; retinography; retinopathy; macular edema.

Riassunto

La retinopatia diabetica (RD) è la prima causa di cecità in età lavorativa nella popolazione generale dei paesi industrializzati, compresa la Regione Toscana, con altissimi costi sociali e di salute. Lo screening della

RD è rapido, ben tollerato dai pazienti ed è considerato una delle procedure più costo-efficacia conosciute in medicina. Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della RD è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete.

In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della RD. Dati dell'ARS Toscana relativi al 2021 mostravano che nell'Asl Nord-Ovest solo il 11,15% dei pazienti con diabete effettuava un controllo dell'occhio almeno una volta nell'anno.

Allo scopo di definire un protocollo condiviso per lo screening della retinopatia diabetica nell'ambito del nostro territorio ossia quello dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest (ATNO) abbiamo definito un Piano Diagnostico Terapeutico Aziendale (PDTA), che ha inoltre lo scopo di fornire informazioni circa le indicazioni, la modalità di esecuzione e la corretta interpretazione dei risultati derivanti dalla valutazione del fundus oculare mediante retinografo non midriatico per la valutazione e stadiazione della RD nel paziente affetto da diabete mellito.

PAROLE CHIAVE: diabete; screening; retinografo; retinopatia; edema maculare.

Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) è la prima causa di cecità in età lavorativa nella popolazione generale dei paesi industrializzati, con altissimi costi sociali e di salute^(1,2). Nel 2020 1.07 milioni di persone risultavano affette da cecità e 3.28 milioni da deficit visivo moderato causati da RD⁽³⁾. Secondo l'International Diabetes Federation (IDF) la popolazione con diabete a livello mondiale era stimata nel 2019 463 milioni di individui, prevedendo di arrivare a 700 milioni nel 2045⁽⁴⁾. I fattori che concorrono a questo incremento sono la maggior longevità e un rapido aumento di prevalenza dell'obesità, che rendono il diabete un problema rilevante di sanità pubblica perché l'ampliamento della sua prevalenza porterà verosimilmente a un aumento delle complicanze a esso associate. Fra queste, la RD è la più comune complicanza microvascolare e tuttora rappresenta un'importante causa di deficit visivo, anche perché può raggiungere gli stadi più avanzati in assenza quasi totale di sintomatologia. La prevalenza di RD, in accordo con i dati ricavati da una metanalisi con-

dotta su studi internazionali di prevalenza, si attesta al 34.6% dei pazienti diabetici, la forma proliferante è presente nel 6.96% dei pazienti, l'edema maculare diabetico nel 6.81% ed il deficit visivo nel 10.2% dei casi⁽⁵⁾. Se nel 2020 i pazienti affetti da RD, problemi visivi da RD ed edema maculare clinicamente significativo erano stimati rispettivamente in 103.12, 28.54 e 18.83 milioni, è previsto che nel 2045 queste patologie oculari si attesteranno colpiranno sempre rispettivamente 160.50, 44.82 e 28.61 milioni di individui⁽⁶⁾. I principali fattori di rischio associati sono la durata del diabete, i livelli di emoglobina glicata, la pressione arteriosa ed essere affetti da diabete tipo 1 rispetto al tipo 2. Infatti, la quasi totalità dei pazienti con diabete di tipo 1 sviluppa la retinopatia a 20 anni dalla diagnosi⁽⁷⁾, nella metà dei casi in forma proliferante. La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni^(8,9). Peraltro, i progressi degli ultimi 30 anni nella gestione del diabete si sono associati ad una solo parziale diminuzione dell'incidenza e della prevalenza di RD e deficit visivo⁽¹⁰⁾.

La dimensione italiana della RD è descritta ampiamente dai dati degli ultimi Annali AMD⁽¹¹⁾ che hanno coinvolto oltre 600.000 pazienti seguiti da 296 centri diabetologici. Dai dati degli ultimi Annali AMD sappiamo che il 29.5% dei pazienti con diabete tipo 2 (573.164 pazienti) ed il 37.9% dei pazienti con diabete tipo 1 (42.611 pazienti) sono stati sottoposti nel 2023 a screening per retinopatia (valori ancora inferiori di diversi punti rispetto al "gold standard" per questi indicatori di processo che risultano essere rispettivamente 36.3% e 47.1%). Su questa popolazione sottoposta a screening sempre gli Annali ci dicono che il 12.9% dei pazienti con diabete tipo 2 e il 22.8% dei pazienti con diabete tipo 1 risulta affetto da questa complicanza (con percentuali di compromissione maculare e cecità rispettivamente del 1.5% e 0.2% nel tipo 2 e 3.2% e 0.1% nel tipo 1). Tali dati mostrano sicuramente dei margini di miglioramento dello screening della complicanza oculare sul territorio del nostro Paese.

Dati dell'Agenzia Regionale Sanità (ARS) Toscana relativi al 2021 mostravano che in Toscana solo 10,83% dei pazienti con diabete effettuava un controllo dell'occhio almeno una volta nell'anno, e nel nostro territorio Asl Nord-Ovest solo il 11,15%⁽¹²⁾.

Dato che la RD può progredire verso le forme più gravi senza dare disturbi visivi, identificarne le lesioni precoci, ancora suscettibili di trattamento risolutivo, assume enorme rilevanza nella prevenzione della cecità dovuta al diabete. Infatti, se eseguita prima della comparsa di sintomi visivi, la fotocoagulazione laser previene la perdita della vista in oltre il 95% dei casi di RD proliferante⁽¹³⁾. Nelle forme di edema maculare diabetico (DME), oggi causa principale di danno visivo nel diabete, è efficace l'intervento mediante iniezione intravitreale di farmaci biologici (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) e/o steroidi⁽¹⁴⁻²⁰⁾. La prevenzione della cecità secondaria al diabete è possibile mediante programmi di screening cui sottoporre periodicamente tutti i pazienti diabetici, al fine di identificare la retinopatia nei primi stadi, seguirla nel tempo e, ove necessario, intervenire tempestivamente⁽²¹⁾.

Lo screening della RD è rapido, ben tollerato dai pazienti ed è considerato una delle procedure più costo-efficacia conosciute in medicina. Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della RD è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete. Infatti, nei paesi dove lo screening è ormai consolidato, come la Gran Bretagna o nei paesi Scandinavi è stato possibile ottenere una sostanziale riduzione della cecità da diabete, accompagnata da un importante risparmio in termini di economia socio-sanitaria⁽²²⁻²⁴⁾.

La RD rappresenta infatti una patologia la cui prevenzione comporta un ottimo rapporto costo-beneficio: cioè a fronte di un costo ridotto dell'intervento medico vi è un ottimo risultato per quanto attiene alla qualità di vita del paziente. In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della RD.

Nonostante dati indicativi di progressivo miglioramento, essendo ancora lontani dal raggiungimento degli screening raccomandati, appare indispensabile da un lato realizzare programmi di informazione rivolti sia ai pazienti che alle varie figure professionali coinvolte nella cura del paziente diabetico e dall'altro istituire programmi di screening adatti per prevenire le complicanze visive legate al diabete mellito.

Allo scopo di definire un protocollo condiviso per lo screening della retinopatia diabetica nell'ambito del nostro territorio ossia quello dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest (ATNO) abbiamo definito un

Piano Diagnostico Terapeutico Aziendale (PDTA), che ha inoltre lo scopo di fornire informazioni circa le indicazioni, la modalità di esecuzione e la corretta interpretazione dei risultati derivanti dalla valutazione del fundus oculare mediante retinografo non miidriatico per la valutazione e stadiazione della RD nel paziente affetto da diabete mellito.

Il presente documento si è inoltre posto i seguenti obiettivi specifici:

- migliorare l'accuratezza diagnostico-terapeutica ad ogni livello di cura;
- migliorare la qualità e l'appropriatezza delle cure garantendo ai pazienti affetti da RD un percorso diagnostico-terapeutico uniforme ed improntato alle raccomandazioni delle più recenti linee guida di settore;
- garantire a tutti i pazienti affetti da RD una rapida accessibilità ai servizi e un elevato standard di cure in ogni fase della malattia;
- diminuire le ospedalizzazioni e le visite oculistiche nei pazienti diabetici affetti da RD e la cecità dovuta alla RD proliferante e/o al DME.

Modalità operative del PDTA

L'adozione delle misure descritte nel presente documento deve avvenire in modo sistematico da parte di tutto il personale sanitario coinvolto nel percorso diagnostico assistenziale e terapeutico del paziente affetto da diabete mellito. Il percorso sviluppato nel presente documento è organizzato secondo il grado di urgenza clinica, di complessità della gestione della malattia e delle sue complicanze (RD proliferante, emovitreo, distacco di retina trazionale, glaucoma neovascolare) con possibilità di accesso a livelli superiori di assistenza (ambulatori specifici per la RD, laser terapia, terapia iniettiva intravitreale). Il PDTA della RD dell'ATNO si sviluppa a favore dei pazienti affetti da diabete residenti e seguiti dalle Diabetologie e dalla Medicina Generale. Il percorso è articolato in due livelli assistenziali (due fasi): prima e seconda fase.

I criteri di inclusione ed esclusione

Questo PDTA si applica a tutti i pazienti affetti da diabete con e senza RD, mentre sono esclusi i soggetti con opacità dei mezzi diottrici (cataratta avanzata, opacità corneali, emovitreo o altro) che non rende

possibile l'esecuzione dello screening mediante retinografo non midriatico. I pazienti in cui non è possibile effettuare lo screening mediante retinografo non midriatico saranno inviati a visita oculistica.

Descrizione PDTA per fasi

Il percorso è articolato in due livelli di assistenza (Tabella 1, Figura 1): un I livello di assistenza dedicato allo screening della RD in tutti i pazienti diabetici. Tale screening è gestito dalla Diabetologia e viene realizzato mediante esame con retinografo non midriatico. Il II livello di assistenza è realizzato dagli

specialisti oculisti, i quali programmano e gestiscono la parte diagnostico terapeutica di secondo livello (Tabella 2).

Fase 1 o Primo livello

Tale screening ha l'obiettivo di riconoscere le lesioni che indicano presenza di RD, effettuarne la stadiazione e identificare di conseguenza i pazienti che richiedono in tempi brevi presa in carico specialistica da parte dell'oculista. Previa appuntamento su agenda pubblica (alla quale possono accedere anche pazienti con prescrizione da parte dei medici di medicina generale) il paziente si sottopone a esame del fundus oculare con retinografia digitale (retinografo non midriatico).

Lo screening viene eseguito da personale infermieristico e refertato dal medico specialista in diabetologia. (Tabella 3)

In particolare, presso le Diabetologie dell'ATNO sono presenti fundus camera di ultima generazione che permettono di acquisire in pochissimo tempo foto del fondo ad alta definizione anche in condizioni non midriatiche (senza dilatare la pupilla del paziente).

In presenza di RD non proliferante moderata, severa o RD proliferante (RDP) il paziente sarà indirizzato presso ambulatori dedicati dell'Oculistica per approfondimento diagnostico.

Le lesioni da ricercare in corso di screening sono elencate nella tabella 4. Tali lesioni sono indicate

Tabella 1 | Le 2 fasi dello screening della Retinopatia Diabetica.

N.	Descrizione
Fase 1	La fase I (Primo livello di assistenza) è dedicato allo screening della retinopatia per tutti i pazienti diabetici. Lo screening viene gestito dalla diabetologia. Lo screening della RD viene effettuato con l'esame del fundus ottenuto mediante retinografo non midriatico.
Fase 2	La fase II (Secondo livello di assistenza) è quella ove si concentrano la diagnostica di secondo livello e/o pre-operatoria (angio-OCT o angiografie high tech) e le prestazioni chirurgiche e para-chirurgiche per il trattamento delle sequelle della retinopatia diabetica (trattamento laser, iniezione intravitreali, vitrectomia). È realizzato dagli oculisti.

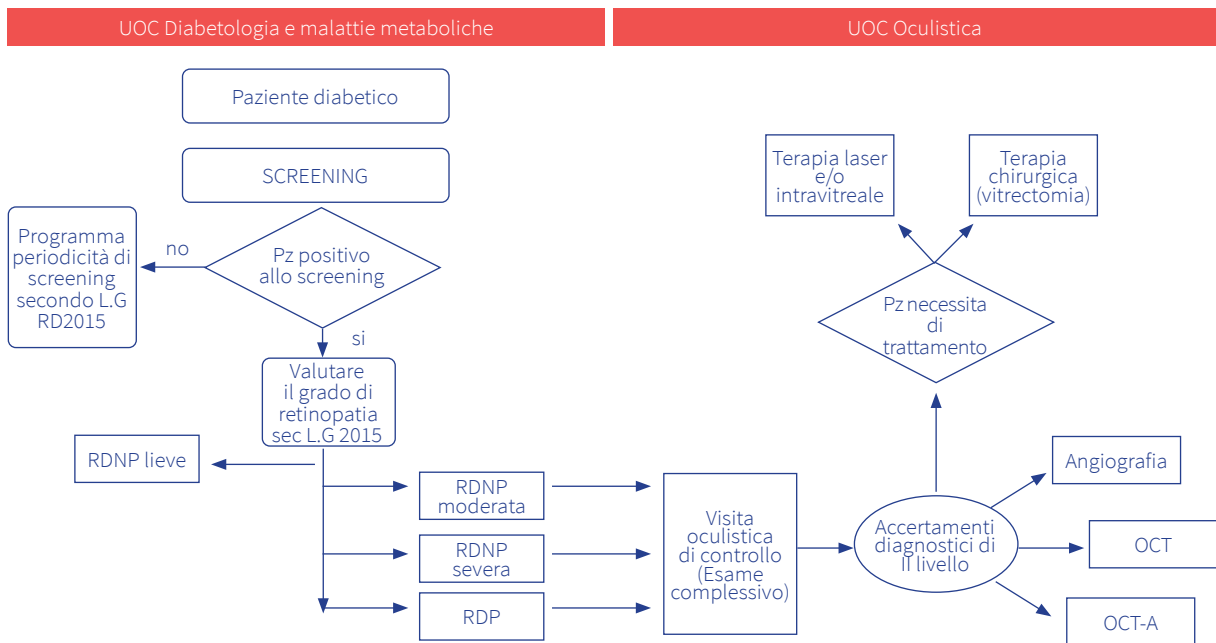


Figura 1 | Flow chart del percorso di screening della Retinopatia Diabetica.

Tabella 2 | Matrice delle Responsabilità delle Attività nello Screening della Retinopatia Diabetica.

Attività	Diabetologo	Oculista	Infermiere Diabetologia	Infermiere Oculistica
Esecuzione retinografia non midriatica	C	I	R	I
Refertazione e staging RD	R	C	I	I
Visita oculistica completa e trattamento parachirurgico/ chirurgico	I	R	I	C
Assistenza svolgimento visita oculistica	I	C	I	R

R: Responsabile; C: Collabora; I: Informato.

nelle linee guida della RD redatte da gruppo di studio sulle complicanze oculari del diabete della Società Italiana di Diabetologia nel 2015.

Fase 2 o Secondo livello

In caso di positività dello screening effettuato il paziente viene indirizzato tramite agende dedicate alla visita oculistica. In tale ambito lo specialista programma gli accertamenti indicati e predispone per le eventuali terapie necessarie. (Tabella 5).

Periodicità dello Screening della Retinopatia Diabetica

La periodicità con cui deve essere eseguito lo screening della retinopatia diabetica è la seguente:

- **Pazienti con diabete tipo 1**
 1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi
 2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni

Tabella 3 | Fase 1.

Fase 1. Triage e screening dei pazienti diabetici	Funzione Responsabile Diabetologia (ospedale)	Modalità di accesso Centro Unico Prenotazione metropolitano
		Tempi di realizzazione Esecuzione della foto del fondo oculare mediante retinografo non midriatico (10 minuti circa)
Figure professionali: medici specialisti in diabetologia, infermiere della diabetologia		
Strumenti: Retinografo non midriatico		
Obiettivo: <ul style="list-style-type: none"> - Riconoscere le lesioni che indicano la presenza di retinopatia diabetica ad alto rischio di perdita della vista (retinopatia diabetica proliferante, segni e sintomi suggestivi per la presenza di edema maculare) - Riconoscere le lesioni caratteristiche della retinopatia diabetica non proliferante grave. - Identificare i pazienti nei quali è indicato in tempi brevi un trattamento atto a prevenire la cecità - Stadiare la retinopatia diabetica 		
Attività 1. Descrizione Lo screening della retinopatia diabetica (fase I) è gestito dalla Diabetologia ed eseguito mediante l' esame del fundus oculare con Retinografia digitale. Lo screening viene eseguito da personale infermieristico e refertato da un medico specialista in diabetologia. In particolare, presso le diabetologie dell'ATNO sono presenti fundus camera di ultima generazione che permette di acquisire in pochissimo tempo foto del fondo ad alta definizione anche in condizioni non midriatiche (senza dilatare la pupilla del paziente). Il personale della Diabetologia accoglie l'utente che viene messo a proprio agio cercando di assicurargli il confort necessario per sottoporsi all'esame. La durata e la modalità di esecuzione dell'esame verranno adeguatamente comunicate all'utente direttamente dal personale sanitario coinvolto nello screening (infermieri e medici della diabetologia). In particolare, lo screening prevede l'esecuzione di una foto del fondo oculare senza instillazione di collirio midriatico (fotografia del polo posteriore centrata sulla macula- 55° centrali). Il paziente si accomoda su una sedia di fronte ad un macchinario e guardare la mira luminosa posta al suo interno per alcuni secondi. Una volta terminato l'esame le immagini vengono refertate dal medico diabetologo. I medici del servizio di diabetologia possono prenotare, su un'agenda dedicata, una visita oculistica completa qualora vi siano delle difficoltà circa l'esecuzione dello screening (opacità dei mezzi diottrici che rendono difficile l'esecuzione di foto del fondo oculare, e/o difficoltà nell'interpretazione dell'esame). In presenza di RDNP moderata, severa o RD proliferante (RDP) il paziente viene indirizzato presso ambulatori dedicati dell'UOC Oculistica per approfondimento diagnostico.		
Risultato atteso: <ul style="list-style-type: none"> - Riconoscere e stadiare la retinopatia diabetica - Indirizzare le forme più severe di retinopatia diabetica a visita oculistica per approfondimento diagnostico presso ambulatorio di II livello (fase 2) 		

Tabella 4 | Quadri clinici della Retinopatia diabetica.

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva
assenza di disturbi visivi nessuna lesione	Assenza di RD
assenza di disturbi visivi microaneurismi isolati	RD non proliferante lieve
assenza di disturbi visivi emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati ed a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave	RD non proliferante moderata
assenza o presenza di disturbi visivi essudati duri a circinnata o a placca all'interno delle arcate vascolari temporali qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza, segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	RD non proliferante moderata con possibile DME
assenza o presenza di disturbi visivi, irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o emorragie multiple e/o noduli cotonosi multipli e/o anomalie microvascolari intra-retiniche (IRMA)	RD non proliferante grave (pre-proliferante)
riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica
neovasi della papilla ottica e/o della retina emorragie preretiniche	RD proliferante
neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati ad emorragie preretiniche	RD proliferante ad alto rischio
tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale distacco di retina rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata

Tabella 5 | Fase 2.

Fase 2. – Visita oculistica: terapia del DME, RDNP moderata e severa, RD proliferante ed emovitreo, trattamento con farmaci intravitreali e vitrectomia	Funzione Responsabile Oculistica	Modalità di accesso Agenda dedicata prenotabile da personale della Diabetologia
	Funzione coinvolta	Tempo di realizzazione Tempo necessario per eseguire un esame complessivo oculare e per programmazione di eventuale percorso terapeutico parachirurgico e/o chirurgico
Figure professionali medici specialisti in oftalmologia, infermiere oculistica		
Strumenti Biomicroscopia, OCT strutturale, OCT-Angio, angiografia con fluoresceina, laser argon, vitrectomo		
Obiettivo Trattare le sequele correlate all'evoluzione della retinopatia diabetica (ischemia retinica, edema maculare, emovitreo, glaucoma neovascolare)		
Attività 2. Descrizione In presenza di RDNP moderata, severa o RDP il paziente diabetico accede presso ambulatori dedicati dell'UOC Oculistica per approfondimento diagnostico. Il paziente viene sottoposto ad esame oftalmologico completo che comprende: misurazione dell'acuità visiva, biomicroscopia del segmento anteriore, tonometria, valutazione del fundus in midriasi ed esecuzione di eventuali esami complementari quali OCT della regione maculare, esame OCT-Angiografia (OCTA) per lo studio della vascolarizzazione dei plessi retinici e coroidali e/o esame angiografico tradizionale. Infine, tutti i pazienti che necessitano di trattamento della retinopatia diabetica (trattamento Argon laser retina, trattamento con farmaci anti-vitreali e/o chirurgico) vengono indirizzati verso il percorso terapeutico più appropriato.		
Risultato atteso: <ul style="list-style-type: none"> - Ridurre l'incidenza di cecità e calo della vista correlata alla retinopatia diabetica - Ridurre il numero di accessi ospedalieri e visite oculistiche per eseguire esami di approfondimento diagnostico e/o procedure chirurgiche e parachirurgiche (laser, IVT) - Migliorare la "presa in carico" del paziente diabetico affetto da retinopatia diabetica 		

- b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista
- **Pazienti con diabete tipo 2**
1. alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

Un'attenzione particolare andrebbe riservata ai pazienti con particolari condizioni patologiche e/o comorbidità e nello specifico:

- Nelle donne diabetiche la gravidanza può accelerare il decorso della RD soprattutto se, prima del concepimento, la retinopatia era nello stadio non proliferante moderato o grave o proliferante. Si consigliano pertanto controlli oculistici alla programmazione (quando possibile) del concepimento, alla conferma dello stesso e almeno trimestralmente durante il periodo gestazionale.
- Per la realizzazione di un efficace programma di screening è altresì consigliabile l'esame del fondo oculare in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati per cause diverse dal diabete, in caso di insufficienza renale e in caso di malattie intercorrenti di una certa gravità.
- Dato che l'intervento di cataratta può determinare un'accelerazione nella progressione della retinopatia diabetica, è importante che il fondo oculare del paziente diabetico venga valutato sia prima dell'intervento che appena possibile dopo lo stesso.
- Nei pazienti diabetici di tipo 1 che siano avviati ad un programma di trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas occorre una rivalutazione oculistica dello stato della RD ed una stabilizzazione delle lesioni attive prima dell'ingresso in lista attiva. La RD può peggiorare nel 10-35% dei pazienti con lesioni instabili immediatamente nel periodo successivo al trapianto di pancreas. Il trapianto porta comunque negli

altri casi benefici che diventano evidenti dopo circa 3 anni dalla normalizzazione e dalla stabilizzazione della glicemia dopo il trapianto, con almeno la non progressione della retinopatia (circa il 50% dei trapiantati).

In queste particolari condizioni cliniche lo screening non avviene nelle modalità espresse dal PDTA, bensì segue altri specifici percorsi.

Monitoraggio del PDTA

Il percorso viene monitorato attraverso degli indicatori (Tabella 6A, Tabella 6B): l'indicatore 1 è rappresentato dalla percentuale di incremento degli esami di screening della retinopatia diabetica. L'obiettivo è un aumento del 5% annuo.

L'indicatore 2 è rappresentato dal numero di pazienti inviati al secondo livello. L'obiettivo è un numero di pazienti inferiore al 5% degli esami di screening effettuati annualmente. Il raggiungimento di tale risultato indicherebbe direttamente la riduzione dei casi di retinopatia diabetica nella popolazione esaminata necessitante presa in carico da parte del II livello e, indirettamente, anche un crescente numero di esami di screening effettuati in retinografia dal I livello.

Tabella 6A | Indicatori.

Indicatore 1	Percentuale aumento di screening eseguiti
Indicatore	% aumento di screening eseguiti
Numeratore	Numero screening eseguiti nell'anno corrente
Denominatore	Numero screening eseguiti nell'anno precedente x 100
Fonte dati	Flussi cup
Target	Aumento del 5%
Tempo di riferimento	Anno solare
Frequenza rilevazione	Annuale
Indicatore 2	Percentuale di pazienti inviati al II livello
Indicatore	% riduzione pazienti al II livello
Numeratore	Numero di pazienti inviati a valutazione oculistica (II livello)
Denominatore	Numero screening eseguiti x 100
Fonte dati	Flussi cup
Target	Inferiore al 5%
Tempo di riferimento	Anno solare
Frequenza rilevazione	Annuale

Tabella 6B | Indicatori.

Indicatore n. 1	Descrizione: Percentuale aumento di screening eseguiti		
	Numeratore Numero screening eseguiti nell'anno corrente	Denominatore Numero screening eseguiti nell'anno precedente x100	
Standard	Frequenza rilevazione Annuale	Fonti informative Flussi cup	Responsabile Diabetologia
Indicatore n. 2	Descrizione: Percentuale di pazienti inviati al II livello		
	Numeratore Numero di pazienti inviati a valutazione oculistica (II livello)	Denominatore Numero screening eseguiti x 100	
Standard	Frequenza rilevazione Annuale	Fonti informative Flussi cup	Responsabile Diabetologia

Ruolo delle associazioni

Le associazioni dei pazienti con Diabete presenti sul territorio collaboreranno nel diffondere tra i pazienti l'informazione del percorso strutturato di screening della retinopatia diabetica.

Conclusioni

Il presente piano diagnostico terapeutico rappresenta un esempio di applicazione capillare su un vasto territorio dello screening della retinopatia diabetica in Italia.

Si basa sulla distinzione di due livelli, il primo in carico alla Diabetologia e il secondo in carico all'Oculistica. L'esame con retinografo non miadiatico permette di effettuare rapidamente un grande numero di esami da parte di personale infermieristico (primo responsabile ed attore di questa fase del processo), esami che successivamente vengono refertati dal medico diabetologo, il quale individua i casi da inviare al II livello.

I punti di forza di questo processo sono, oltre al coinvolgimento della figura infermieristica, quelle della dislocazione della fase I presso la sede dell'ambulatorio diabetologico (nel caso specifico del nostro territorio a Livorno con due sedi di screening di cui una intra-ospedaliera presso gli ambulatori della Diabetologia e l'altra su un distretto sanitario in prossimità degli ambulatori della Medicina Generale), della possibilità di accedere allo screening direttamente dietro prescrizione del medico di medicina generale e non solo dello specialista diabetologo, e del collegamento interdisciplinare tra Diabetologia e Oculistica che permette dopo lo screening la tempestiva presa in carico dei pazienti affetti dalla complicità.

Questa procedura per lo screening della retinopatia potrà ulteriormente essere implementata, auspicabilmente in un prossimo futuro, attraverso l'introduzione di sistemi di intelligenza artificiale in ambito clinico, supportati dalla disponibilità ormai ultradecennale di una cartella clinica informatizzata nella nostra specialistica (MetaClinic).

Recentemente proprio l'Italia ha generato un'interessante esperienza di screening della retinopatia diabetica mediante l'utilizzo di un algoritmo di intelligenza artificiale (DAIRET - Diabetes Artificial Intelligence for RETinopathy), che ha dimostrato una sensibilità del 100 per cento nell'individuazione dei casi di retinopatia di grado moderato o severo, ossia di quelle forme della malattia che possono mettere a rischio la vista e che richiedono quindi l'intervento dell'oculista⁽²⁵⁾.

Questo risultato del primo studio condotto interamente in Italia sull'uso dell'intelligenza artificiale nel riconoscimento dei casi di retinopatia diabetica rinforza il concetto dell'utilità di implementare queste procedure anche attraverso sistemi di tecnologia che da un lato permetteranno di allargare la popolazione sottoposta a screening e dall'altro favoriranno educazione e crescita culturale degli operatori coinvolti.

Bibliografia

1. Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia, 2015 <https://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/80-linee-guida-documenti-societari/1393-linee-guida-per-lo-screening-e-diagnostica-e-trattamento-della-retinopatia-in-italia-2013>.
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf.
3. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study; GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global

- estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03101-5>.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* (2019).
 5. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556-64, 2012. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub PMID: 22301125; PMCID: PMC3322721, 2012.
 6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 128(11):1580-1591, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027. Epub May 1. PMID: 33940045, 2021.
 7. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern day clinical course of type 1. Diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 169, 1307-1316, 2009.
 8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102, 520-526, 1984.
 9. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 116, 1937-42, 2009.
 10. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32, 2307-13, 2009.
 11. Annali AMD 2023. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali_2023-protetto.pdf.
 12. https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dettaglio_indicatore-1720-pdta05-diabete-aderenza-alla-raccomandazione-controllo-dell-occhio-almeno-volta-l-anno?par_top_geografia=202&dettaglio=ric_anno_geo_zone_prolea&provenienza=prolea_capitoli.
 13. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 20, 511-9, 2009.
 14. Turralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retina vein occlusion: a short-term study. *Retina* 26, 279-84, 2006.
 15. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 26, 275-8, 2006.
 16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118, 615-662, 2011.
 17. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M et al. RESTORE Study Group. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 131 (10):1339-47, 2013.
 18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117,1064-1077, 2010.
 19. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C et al. RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 120(10):2004-12, 2013.
 20. DA VINCI Study Group. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 119:1658-1665, 2012.
 21. Porta M, Maurino M, Severini S, Lamarmora E et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 56(10):2147-52, 2013. doi: 10.1007/s00125-013-2989-7. Epub PMID: 23827966, 2013.
 22. Trento M, Bajardi M, Borgo E, Passera P et al. Perceptions of diabetic retinopathy and screening procedures among diabetic people. *Diabet Med* 19(10):810-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00784.x. PMID: 12358866, 2002.
 23. Trento M, Passera P, Sitia E, Albani S et al. Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes. A multicenter observational study. *Acta Diabetologica*, 50,73-77, 2013.
 24. Low L, Law JP, Hodson J, McAlpine R et al. Impact of socioeconomic deprivation on the development of diabetic retinopathy: a population-based, cross-sectional and longitudinal study over 12 years. *BMJ* 15, 5:e007290. Open, 2015
 25. Piatti A, Doglio M, Tartaglino B, Nada E, Giorda CB. Feasibility and accuracy of the screening for diabetic retinopathy using a fundus camera and an artificial intelligence pre-evaluation application. *Acta Diabetol*61(1):63-68, 2024 doi: 10.1007/s00592-023-02172-2 Epub, 2023.

ARTICOLO ORIGINALE

Medicina narrativa e teatrale. Storia di un paziente difficile

Narrative and theatrical medicine. Story of a difficult patient

Renato Giordano¹

¹ UOC di Diabetologia ed Dietologia, ASLROMA1.

Corresponding author: regiordano.rg@gmail.com

Abstract

The difficult patient is encountered both acutely and chronically and often his behaviors combined with those of the healthcare professional end up compromising the doctor-patient relationship.

In this article, which uses Theatrical and Narrative Medicine, we analyze situations in which we are faced when the interlocutor is “a difficult patient” and taking advantage of the scenic impact of narrative and theatrical communication, we tell true episodes in the life of a very famous character.

KEY WORDS: narrative based medicine (NBM); theatrical based medicine (TBM); M/P communication, difficult patient.

Riassunto

Il paziente difficile si incontra sia nell'acuto che nel cronico e spesso i suoi comportamenti uniti a quelli del sanitario finiscono per compromettere il rapporto medico-paziente.

In questo articolo che utilizza la Medicina Teatrale e Narrativa si analizzano delle situazioni in cui ci si trova di fronte quando l'interlocutore è “un paziente difficile” e sfruttando l'impatto scenico della comunicazione narrativa e teatrale si raccontano degli episodi veri della vita di un personaggio molto famoso che è stato sia un medico empatico che un paziente difficile: Giacomo Casanova.

PAROLE CHIAVE: narrative based medicine (NBM); theatrical based medicine (TBM); comunicazione M/P; paziente difficile.

Introduzione. Dottor Casanova, ti son debitore della vita

La Medicina narrativa analizza i comportamenti utilizzando appunto la narrazione diretta del Paziente, il suo vissuto per migliorare la comunicazione medico-paziente. La medicina teatrale fa la stessa cosa utilizzando però il filtro della messinscena o della narrazione recitata che diventa letteratura scenica. Il paziente difficile si incontra sia nell'acuto che nel cronico e spesso i suoi comportamenti uniti a



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Giordano R. Medicina narrativa e teatrale. Storia di un paziente difficile. JAMD 27:119-124, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.2.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2024

Accepted July, 2024

Published September, 2024

Copyright © 2024 R. Giordano. 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.

quelli del sanitario finiscono per compromettere il rapporto medico-paziente.

Volendo in questo mio breve intervento analizzare delle situazioni in cui ci si trova di fronte quando l'interlocutore è "un paziente difficile" voglio, sfruttando la comunicazione narrativa e teatrale raccontare degli episodi veri della vita di un personaggio molto famoso: Giacomo Casanova.

Perché proprio Casanova?

Intanto perché sono un "casanovista" cioè uno studioso dell'opera di Casanova, e negli anni ho riscoperto e pubblicato molti inediti del famoso veneziano e poi perché, pur non essendolo mai diventato veramente, Lui si è spacciato nella sua vita spesso da medico comportandosi sempre da medico-empatico ed ovviamente, come quasi tutti i medici, quando invece si è trattato di fare il paziente è stato davvero un paziente difficile. Casanova si è sempre dispiaciuto di non aver fatto gli studi di medicina. Infatti per esempio lui scrive: *"Avrei preferito studiare medicina e fare il medico come sentivo di essere portato a fare, ma non mi dettero retta e vollero che mi applicassi allo studio delle leggi per le quali provavo una avversione invincibile."*

Ed in una altra occasione conferma e ribadisce: *"Volevo fare il medico e se ci avessero pensato bene, mi avrebbero fatto contento e mi avrebbero lasciato fare il medico, professione nella quale la ciarlataneria serve ancor più che nel mestiere dell'avvocato"*. Quindi assolutamente in Giacomo c'era il desiderio (ed anche la presunzione) d'essere un Medico, al contrario per esempio di quello che desiderava un altro personaggio del 700, il nostro più importante autore di commedie, Carlo Goldoni che era stato avviato alla professione medica dal padre Giulio (anche lui dottore all'Ospedale Santo Spirito di Roma, ed assistente del famoso Giovanni Maria Lancisi) ma per la quale non si sentiva affatto portato. *"Visitavo la maggior parte dei suoi malati insieme a mio padre, tastavo il polso, esaminavo le urine, gli sputi e altre cose parecchie che mi ripugnavano"*.

Un paziente difficile

Ma torniamo al nostro Casanova-Medico che, come tutti i medici, è un paziente difficile per definizione.

Ma Giacomo altresì riunisce in sé anche buona parte delle altre caratteristiche del paziente difficile, cioè manipola, nega, pone continue domande alle volte anche pretestuose, etc. È competente, ma è anche un intrigante affabulatore. Per esempio, così analizza e sintetizza le varie fasi della salute nella vita.

«Ho avuto nella vita tutti e quattro i temperamenti: il flemmatico nell'infanzia, il sanguigno nella giovinezza, poi il bilioso, e infine il melanconico, che a quel che pare non mi abbandonerà più. Adattando l'alimentazione alla mia costituzione, ho sempre goduto buona salute, e ben sapendo, per esperienza, che ciò che altera la salute è sempre l'eccesso, sia di cibo sia di astinenza, non ho mai avuto altro medico all'infuori di me stesso»... Senz'altro un medico affascinante ma anche, come abbiamo detto, un Paziente difficile con in più la presunzione di curarsi da solo. Durante una sua permanenza ad Augusta incontra un attore di nome Bassi. «Gli augurai tutta la fortuna possibile e quando mi domandò che mestiere facevo, così per capriccio, gli risposi che ero medico».

– Questo mestiere vale ben più del mio, mi disse, e sono felice di poterti fare un dono importante.

– E qual è questo dono?" gli domandai.

– È la triaca veneziana" (un composto a base di carne di vipera, NdA) rispose Bassi, che potrai vendere a due fiorini la libbra e che ti costerà 4 grossi.

Già, un farmaco a base di veleno di vipera. La medicina del tempo, era incerta e rischiosa. Il famoso medico Giorgio Baglivi, e non solo lui, diceva: "Il medico deve pensare molto e agire poco". Infatti il paziente finisce spesso per essere il primo medico di sé stesso specialmente in patologie croniche come il diabete. Ed i comportamenti del medico se male accettati evocano persino sentimenti di rabbia, ostilità, frustrazione, astio e rassegnazione, insieme o in sequenza rendendo il rapporto difficile.

La comunicazione medico paziente: il non ascolto

Casanova questa volta si trova a Varsavia dove si batte a duello e viene ferito.

«La mia ferita al ventre ormai suppurava, ma il quarto giorno il braccio mi era diventato tutto gonfio e la ferita si era fatta così nera che pareva minacciasse la cancrena. Perciò dopo un consulto

i chirurghi che mi curavano presero la decisione di amputarmi la mano. La mattina di buon'ora appresi la notizia dalla gazzetta di corte poi [...] vidi arrivare non il chirurgo, bensì i chirurghi.

– Perché in tre signori?

– Perché – rispose il mio chirurgo abituale – prima di decidere per l'amputazione ho voluto avere l'approvazione di questi professori. Ora vedremo in che stato è.

Mi tolse le bende, estrasse il tampone, esaminò la ferita e ne valutò il colore e il rigonfio livido. I tre quindi parlarono un po' tra di loro in polacco e poi, dopo essersi messi d'accordo, mi comunicarono in latino, che mi avrebbero tagliato la mano non appena si fosse fatta notte. Erano tutti allegri e mi assicurarono che non avevo nulla da temere e che così sarei sicuramente guarito.

Appena ebbero finito di parlare risposi loro che la mano era mia e che non avrei mai consentito a quella ridicola amputazione.

– Ma c'è la cancrena: domani salirà al braccio e allora bisognerà tagliare il braccio.

– E va bene mi taglierete il braccio. Ma aspetterete finché non sarò certo di avere la cancrena. Per ora non ne vedo i segni.

– Ma vuol saperne più di noi?

– Fuori di qui! Andatevene.

La sera i chirurghi arrivarono in quattro e mi sfasciarono il braccio che era grosso due volte il naturale: vidi che era livido fino al gomito, ma quando mi estrassero il drenaggio, notai che la parte superiore era vermiglia e vidi anche un po' di materia. In ogni modo non dissi nulla [...].

I quattro chirurghi decisero che il braccio era già in cancrena. Secondo loro non c'era più tempo per l'amputazione della mano, e dunque bisognava tagliare il braccio entro l'indomani mattina. Stanco di discutere risposi loro di tornare pure l'indomani con gli strumenti necessari perché mi sarei sottoposto all'operazione ed essi se ne andarono tutti contenti...».

Il mattino dopo Casanova non fa entrare i chirurghi. E salva il suo braccio che guarisce.

«La mia fermezza inoltre mi procurò un onore immortale e i chirurghi dovettero ammettere di essere tutti e quattro dei volgari ciarlatani».

Facciamo una brevissima analisi dell'episodio. Il livello di ascolto dei sanitari è inadeguato o inesistente, i medici parlano tra loro e ridono in un'altra lingua e non lo ascoltano mai. La diagnosi gli viene comunicata addirittura prima dal giornale

di corte che dai medici che così perdono ulteriormente credibilità. Una pessima Comunicazione col paziente!

Quando manca la condivisione

Non condividere è un atteggiamento che compromette la relazione medico-paziente. Giacomo si trova a Vienna, e dopo una gita a Schönbrunn si sente male.

«Un amico era venuto con un medico nonostante avessi detto chiaramente che non ne volevo. Il medico, ritenendo che l'arte sua gli desse il privilegio di agire da despota aveva fatto chiamare un chirurgo e tutti e due si apprestavano a salassarmi contro il mio volere. Pur essendo mezzo morto, non so per quale ispirazione aprii gli occhi e vidi il chirurgo che si apprestava a incidermi la vena con la lancetta.

- No, no, gli dissi e ritirai il braccio languente.

Ma il boia volle ridarmi la vita a mio dispetto e mi afferrò il braccio. Allungai allora la mano, presi una delle due pistole che tenevo sul tavolino da notte e la scaricai contro quel bel tipo che aveva giurato obbedienza al medico. La pallottola gli attraversò un ricciolo e questo bastò a far sì che se la battessero tutti, chirurgo, medico e gli altri che gli stavano accanto. Solo la serva non mi abbandonò e mi dette da bere tutta l'acqua che volli. In quattro giorni ero perfettamente ristabilito».

Questo succede quando si vuole intervenire con un paziente difficile senza fargli firmare un consenso informato.

Comunicazione medica e fine della vita

La medicina olistica, l'*humanitas* è una parte importante nella comunicazione. Non esistono solo le linee guida sembra dire il nostro medico Casanova o meglio le linee guida vanno seguite non dimenticando mai che si ha di fronte una "persona". Sull'impatto della comunicazione diagnostica discute Casanova con il medico Algardi (un sanitario che lui stima molto) in riferimento alla patologia terminale del principe Palatino a Mannerheim.

«– Come sta il principe, gli domandai?
 – Il povero principe ha al massimo ventiquattro ore di vita.
 – Lui lo sa?
 – No, perché spera sempre. Però mi ha appena dato un dolore atroce, perché mi ha imposto di dirgli la verità nuda e cruda, e mi ha costretto a dargli la mia parola d'onore che gliela avrei detta, quindi mi ha chiesto se si trova in reale pericolo di morte.
 – E lei gli ha detto la verità?
 – No certo. Non sono stato così stupido. Gli ho risposto che la sua malattia è mortale, ma che la natura e la scienza possono fare ciò che volgarmente viene chiamato un prodigio.
 – L'ha dunque ingannato? Perché ha mentito?
 – Non l'ho ingannato, giacché la sua guarigione rientra tra le cose possibili, non ho voluto semplicemente togliergli ogni speranza. Il primo dovere di un buon medico infatti è quello di non togliere mai la speranza al suo paziente, perché la disperazione può soltanto affrettare la morte.
 – D'accordo, ma non può non ammettere di aver mentito, nonostante il duca le abbia chiesto la sua parola d'onore che avrebbe detto la verità.
 – Neppure sotto questo aspetto ho mentito, perché so che può guarire.
 – Allora sta mentendo adesso?
 – Neppure, perché il duca morirà domani.
 – Perdio, non c'è nulla di più gesuitico.
 – Nessun gesuitismo. Dal momento che il mio primo dovere è quello di prolungare la vita del malato ho dovuto risparmiargli una notizia che poteva solo abbreviarla, non fosse altro che di poche ore. Così senza alcuna menzogna gli ho detto una cosa che in fin dei conti non è impossibile. Non ho dunque mentito e non mento neanche ora, perché sulla base della mia esperienza mi limito a preannunciarle ciò che deve necessariamente accadere secondo quanto presumo. Quindi non mento perché scommetterei un milione contro uno che non si rimetterà, ma non scommetterei la mia vita.
 – Certo lei ha perfettamente ragione, tuttavia ha ingannato il principe, perché lui voleva sentire da lei non quello che sapeva già anche lui, ma quello che l'esperienza deve averle insegnato. Ammetto peraltro che, essendo il suo medico, lei non poteva accorciargli la vita con una notizia mortale. In ogni caso non posso non concludere che lei "fa un gran brutto mestiere"».

Medico un po' sciamano? L'abito fa il monaco

In quest'altro episodio Casanova è chiamato ad un consulto da una signora che è una paziente molto difficile la quale ha già malamente liquidato svariati medici.

«Personalmente ero sicuro che un po' di vita sana avrebbe rimesso a posto la gola della signora ma un oracolo non può ripetere ciò che ogni mediconzolo potrebbe suggerire. Così decisi di ordinargli un culto del sole da farsi in un'ora che la obbligasse a coricarsi presto la sera. L'oracolo perciò le predisse: "Recupererete la voce in 21 giorni a cominciare da quello della luna nuova. Ogni mattina dovete fare un culto del sole nascente in una camera che ha almeno una finestra volta ad oriente. Poi prima della preghiera sono necessarie 7 ore di sonno ed ogni sera prima di andare a letto dovete fare un bagno in onore della luna tenendo i piedi nell' acqua tiepida fino ai ginocchi. Infine ci sono dei salmi che dovete leggere durante i bagni per accattivarvi le influenze della luna ed altri da recitare a finestra chiusa nell' attimo della nascita del sole".

Di fatto la signora rimase soddisfatta del rimedio magico suggeritole dall' oracolo e dopo avermi promesso che avrebbe seguito esattamente ogni indicazione mi pregò di portarle tutte le droghe necessarie alle fumigazioni che la guarirono».

Cosa tocca fare per assicurarsi l'aderenza alla terapia!

L'errore di mettere più medici a confronto

Ci troviamo a Barcellona.

«Lei aveva voluto che fossi presente ad un confronto tra Tadini e l'altro oculista che di fatto arrivò alla fine del pranzo. Non mi restava dunque che ascoltare le dissertazioni dei due professori e lo feci con massimo piacere. Il vecchio professore che era tedesco ma parlava bene il francese attaccò Tadini in latino. Tadini allora lo interruppe dicendo che la dama aveva diritto di capire ciò che dicevano. Intervenni dando ragione a Tadini anche se Tadini per la verità non sapeva nulla di latino.

L'oculista tedesco cominciò a parlare dicendo che era vero che l'asportazione assicurava il chirurgo ed il paziente circa il fatto che la cateratta non si sarebbe più riformata ma che l'operazione era poco

sicura e poteva inoltre lasciare cieco il paziente a causa della perdita irreparabile dell'umor cristallino. Tadini piuttosto che ribattere a tono sull'argomento specifico visto che il tedesco aveva torto commise la sciocchezza di tirar fuori di tasca una scatoletta in cui teneva delle palline trasparenti che sembravano lenticchie. E questo cos'è chiese il vecchio professore. Questo è ciò che sono in grado di sostituire al cristallino sotto la cornea. Il tedesco allora scoppiò in una risata così forte e così prolungata che la dama si sentì costretta a fare altrettanto».

A questo punto Casanova si alza ed abbandona la casa senza fare più alcun commento.

Modelli comportamentali: quando è l'emozionale a prevalere

«Verso la metà della primavera del 1746, il signor Girolamo Cornaro figlio maggiore del ramo di casa Cornaro, sposò la figlia dei Soranzo. Io suonavo il violino in una delle orchestre che si esibivano durante i balli che ebbero luogo per tre giorni di fila nel palazzo del Ridotto in occasione del matrimonio. Il terzo giorno sul finire della festa un'ora prima dell'alba lasciai l'orchestra per rincasare. Scendendo la scala notai un senatore in toga rossa che stava salendo in gondola e vidi che, mentre tirava fuori un fazzoletto, gli cadeva di tasca una lettera...»

Casanova la raccoglie e mentre accompagna il nobile in gondola questi ha un ictus/infarto.

– Ho un torpore così forte che mi sembra di non avere più un braccio, mi disse.

Glielo scossi con tutta la mia forza, ma lo sentii balbettare che non si sentiva più nemmeno la gamba e che gli sembrava di morire. Allarmatissimo tirai la tenda, presi la lanterna, gli guardai il viso e mi spaventai notando che la bocca gli si era contratta verso l'orecchio sinistro e che aveva gli occhi ormai spenti».

Casanova presta il primo soccorso ma poi continua a seguire il malato fino al recupero totale e questi gli sarà grato per sempre.

«Perché ero certo che se me ne fossi andato il malato sarebbe morto, così come ero certo che non avrebbe potuto morire finché fossi rimasto lì. Il medico che lo aveva preso in cura, un certo Ferro, con un ragionamento tutto personale pensò di potergli far riacquistare la salute applicandogli sul petto un unguento a base di mercurio, ma io non

ne ero affatto convinto. [...] scopersi al senatore il petto, gli tolsi l'impiastrò e gli lavai la pelle con l'acqua tiepida. Dopo tre o quattro minuti parve più sollevato e si abbandonò ad un dolcissimo sonno, tanto che anche noi ci coricammo tranquilli. L'indomani di buon mattino arrivò il medico e si rallegrò vedendo che il malato stava meglio.

Ma quando Dandolo gli disse quello che avevamo fatto e che aveva cagionato il miglioramento del paziente il dottor Ferro si lagnò della libertà che ci eravamo presa e chiese chi era stato. Gli rispose che colui che aveva liberato il malato dal mercurio che lo stava per uccidere era un medico che sapeva più di lui e così dicendo indicò me [...]. Comunque mentre io me ne rimasi lì zitto, modestamente, il medico mi scrutò attentamente giudicandomi a buon diritto un volgare ciarlatano che era stato così ardito da soppiantarlo, e poi disse freddamente che se le cose stavano così, mi cedeva il posto di medico principale.

Fu preso in parola e così appena se ne fu andato, mi ritrovai medico di uno dei più illustri membri del senato veneto. Come prima cosa prescrissi al malato un severo regime e mi dissi sicuro che la natura, aiutata dalla bella stagione avrebbe fatto il resto».

Bragadin a poco a poco guarì e chiamò Casanova:

– Chiunque tu sia ti son debitore della vita. I tuoi protettori che vollero far di te un prete, un avvocato, un soldato e poi un violinista sono stati degli sciocchi. Un medico! Adesso se vuoi puoi diventare mio figlio.

Conclusioni

Quindi sicuramente la narrazione di queste vicende reali della vita di Casanova confermano che una medicina empatica aiuta il risultato positivo del rapporto medico paziente e, che psicologicamente, un training di medicina narrativa e teatrale può facilitare il raggiungimento dei risultati desiderati come fa anche il supporto psicologico. E questo è consigliabile in particolare nelle patologie croniche come il diabete dove sono necessarie la comunicazione, la buona aderenza, e dove il rapporto medico paziente si deve consolidare nel tempo. E ovviamente non va dimenticato che il paziente cronico esige molto tempo, molte risorse ed attenzioni e che quest'ultimo, oltre che di risposte competenti, necessita di particolare aiuto, comprensione e di

empatia. Conquistarsi una relazione efficace M/P è molto impegnativo, anche perché non tutti i Medici si chiamano Giacomo Casanova!

Lettere consigliate

Cagli V. Giacomo Casanova e la medicina del suo tempo. Armando editore, Roma, 2012.

Casanova G. Lana caprina (a cura di R. Giordano). Elliot editore, Roma, 2014.

Casanova G. Lana caprina, epistola di un licantropo. (a cura di R. Giordano). Lucarini editore, Roma, 1988.

Casanova G. Histoire de ma vie, storia della mia vita, (a cura di P. Chiara). Mondadori, Milano, 1989.

Charon R. The narrative road to empathy (in: Empathy and the medical profession, H. Spiro, ed). New Haven, Yale University Press, 1993.

Charon R. Narrative medicine a model for empathy, reflection, profession and trust. *Jama*, 286:1897-1902, 2001.

Giordano R. Doppio gioco (Casanova e Da Ponte a Dux). Casa editrice Il ventaglio, Roma, 1989.

Giordano R. Theatrical Based Medicine, manuale del metodo, 4th ed. CNI editore, Roma, 2022.

Giordano R. Theatrical based medicine. Nuovi argomenti. *Media Pacini* 3: 112-115, 2013.

Giordano R. Theatrical based medicine a new technical of communication. *Il Giornale di AMD* 17:148, 2014.

Giordano R. Ippocrate è di scena! Antologia di testi teatrali. TBM. Pagine editore, Roma, 2015.

Masini V. Medicina narrativa. Franco Angeli editore, Milano, 2012.

Scarpitta AM, Mastrilli V, Manicardi E et al. Health literacy in diabetologia: un tassello chiave nel puzzle educativo. *JAMD* 19:236-247. 2016.

REVIEW

Consumo di cibi ultra-processati e malattie non trasmissibili

Consumption of ultra-processed foods and non-communicable diseases

Lisa Bonilauri¹, Riccardo Fornengo², Marco Comoglio³

¹Diabetologia AUSL Reggio Emilia. ²SSD di Diabetologia, ASL TO4, Chivasso. ³Coordinatore gruppo "Cibo e salute", Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: macomog@gmail.com

Abstract

Since ancient times, humans have developed techniques for processing and preserving food. With technological progress, these techniques have not only improved the preservation but also the nutritional quality and palatability of foods.

Ultra-processed foods (UPF) are products that have undergone a series of industrial transformations involving complex chemical and physical processes. These foods are ready to eat or heat and contain, among other things, ingredients not common in traditional cuisine, such as colourants, preservatives, flavor enhancers, sweeteners and other additives. UPF consumption is increasing and now constitutes a significant portion of dietary energy intake in high-income countries.

This article critically examines the scientific literature to clarify the relationship between UPF consumption and health. It also analyzes the underlying biological mechanisms and evaluates the long-term impact of these foods on human health.

The NOVA classification, used to identify UPFs, divides foods into four groups based on their degree of processing. Epidemiological studies link excessive consumption of UPF to obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes.

While studies are needed to improve the classification of UPFs, reducing their consumption and promoting a balanced diet rich in minimally processed foods could have a long-term positive impact on public health.

KEY WORDS ultra-processed foods; food processing; NOVA classification; additives; type 2 diabetes mellitus.

Riassunto

Da sempre l'uomo ha sviluppato tecniche per trasformare e conservare gli alimenti. Con l'evolvere della tecnologia, si sono affinate tecniche volte non solo alla conservazione ma anche al miglioramento nutrizionale e della palatabilità dei cibi.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Bonilauri L., Fornengo R., Comoglio M. Consumo di cibi ultra-processati e malattie non trasmissibili. JAMD 27:125-135, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.2.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2024

Accepted July, 2024

Published September, 2024

Copyright © 2024 M. Comoglio. 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.

I cibi ultra-processati (UPF) sono alimenti che hanno subito una serie di trasformazioni industriali comprendenti processi chimici e fisici complessi. Sono alimenti pronti al consumo o da riscaldare, che contengono, tra gli altri, ingredienti inusuali nella cucina tradizionale, come coloranti, conservanti, esaltatori di sapidità, edulcoranti e altri additivi. Il consumo di UPF è in aumento e rappresenta oggi una porzione significativa dell'energia alimentare nei paesi ad alto reddito.

Questo articolo esamina criticamente la letteratura scientifica per chiarire la relazione tra il consumo tra UPF e la salute. Analizza anche i meccanismi biologici sottostanti e valuta l'impatto a lungo termine di questi alimenti sulla salute umana. La classificazione NOVA, utilizzata per identificare gli UPF, divide gli alimenti in quattro gruppi basati sul grado di trasformazione. Studi epidemiologici collegano il consumo eccessivo di UPF a obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2.

Anche se sono necessari studi per migliorare la classificazione degli UPF, ridurre il loro consumo e promuovere una dieta equilibrata, ricca di cibi minimamente trasformati, potrebbe avere un impatto positivo a lungo termine sulla salute pubblica.

PAROLE CHIAVE alimenti ultra-processati; trasformazione alimentare; classificazione NOVA; additivi; diabete mellito tipo 2.

Introduzione

L'uomo fin dalla preistoria ha operato delle trasformazioni sui componenti della sua alimentazione. Pensiamo ai primi processi di affumicatura e fermentazione, alla salatura, all'uso delle ghiacciaie del Settecento con la neve trasportata dalle montagne o alle ghiacciaie utilizzate ancora sino agli anni '40 e '50, con i blocchi di ghiaccio venduti lungo le strade.

Con l'evolvere della tecnologia i sistemi di conservazione si sono modificati e l'uomo ha sviluppato tecniche finalizzate non solo alla conservazione ma anche al miglioramento degli apporti nutritivi e della palatabilità degli alimenti.

Nel XIX secolo sono comparse le prime tecnologie industriali per la conservazione e lavorazione degli alimenti con la produzione di cibi, a base di carne, pesce e vegetali conservati in contenitori ermetici. Oggi, gran parte della produzione alimentare passa attraverso questi processi di lavorazione costituiti

da tecnologie alimentari che, in misura diversa, trasformano le materie base della nostra alimentazione.

Le industrie hanno affinato sempre più le loro capacità tecniche di lavorazione delle materie prime grazie a macchinari e a tecnologie avanzate, ma anche aggiungendo additivi, coloranti, dolcificanti e altre sostanze per migliorare il prodotto finale in termini di aspetto, gusto, e durata di conservazione con obiettivi sia di sicurezza sia, inequivocabilmente, commerciali. La comodità e l'attrattiva di questi alimenti, unite al marketing aggressivo, sono tra i motivi per cui oggi rappresentano più della metà dell'energia alimentare totale consumata in alcuni paesi ad alto reddito, come negli Stati Uniti, in Canada, in Gran Bretagna e in Australia, rispetto ai pasti preparati sul momento⁽¹⁻³⁾. La crescente prevalenza nella dieta quotidiana di questi cibi, oggi definiti come "ultra-processati", ha sollevato preoccupazioni riguardo agli effetti sulla salute pubblica. Diversi studi epidemiologici hanno infatti collegato il consumo eccessivo di questi alimenti a una vasta gamma di problemi di salute, tra cui obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2 (DT2) e alcuni tipi di cancro. Possiamo definire i cibi ultra-processati (in inglese: ultra-processed foods, UPF) come prodotti alimentari e bevande che hanno subito specifici tipi di trasformazione, eseguiti esclusivamente con processi industriali⁽⁴⁾. L'obiettivo di questo articolo è esaminare criticamente la letteratura scientifica attuale per chiarire la relazione tra il consumo di UPF e salute. Attraverso una revisione delle evidenze disponibili, cercheremo di analizzare anche i meccanismi biologici sottostanti e valutare l'impatto a lungo termine di questi alimenti sulla salute umana.

Individuare gli UPF non sempre è semplice, pertanto sono state create numerose classificazioni per poter definire i cibi in base alle loro caratteristiche e poterli classificare in base al loro grado di preparazione. Ne esistono di numerose, le principali sono: la classificazione NOVA ideata dal ricercatore brasiliano Carlos Augusto Monteiro con la sua equipe⁽⁵⁾; la classificazione SIGA⁽⁶⁾ (Système d'Information sur la Composition et la Transformation des Aliments) sviluppata in Francia per valutare gli alimenti, basata sul livello di trasformazione degli ingredienti e la qualità nutrizionale; la classificazione Food Compass⁽⁷⁾ sistema di valutazione sviluppato dal Friedman School of Nutrition Science and Policy della

Tufts University a Boston. La Food Compass valuta gli alimenti su una scala da 1 a 100, con punteggi più alti indicativi di una migliore qualità nutrizionale complessiva.

Prenderemo in esame più dettagliatamente la classificazione NOVA perché è quella più frequentemente adottata nella letteratura scientifica^(4,8).

NOVA: la classificazione del cibo oltre le caratteristiche nutrizionali

La suddivisione in categorie degli alimenti, quali verdure, frutta, cereali e derivati, prodotti lattiero-caseari e così via, per arrivare a classificazioni o tabelle si basa generalmente sulle loro caratteristiche intrinseche e sulle loro proprietà nutrizionali.

Nel 2009, è stato proposto un nuovo metodo di classificazione basato sul livello di trasformazione subito dal cibo, la versione pubblicata successivamente con il nome di NOVA considera: “i processi fisici, chimici e biologici che gli alimenti subiscono una volta separati dalla natura e prima di essere consumati o utilizzati nella preparazione di piatti”⁽⁵⁾.

Il sistema di classificazione degli alimenti NOVA, con la sua identificazione e definizione degli UPF, divide tutti gli alimenti in quattro gruppi⁽⁹⁾.

Gruppo 1

Alimenti non trasformati e minimamente trasformati

Si tratta di alimenti freschi o minimamente processati. Appartengono a questo gruppo le parti edibili delle piante e degli animali, così come si trovano in natura o dopo minimi processi di lavorazione, senza comunque l'aggiunta di sale, zucchero, olio o altre sostanze (Figura 1).

Gli alimenti minimamente trasformati sono quelli naturali modificati mediante metodi che includono la rimozione di parti non commestibili o indesiderate e alcuni semplici processi di lavorazione, come ad esempio l'essiccazione, la tostatura, la bollitura, la fermentazione alcolica, la pastorizzazione, la refrigerazione, il congelamento, l'invasatura e il confezionamento sottovuoto. Questi metodi e processi sono finalizzati a preservare gli alimenti naturali, per renderli adatti alla conservazione, oppure per renderli sicuri, impedendo la proliferazione batterica, commestibili o più piacevoli da consumare.

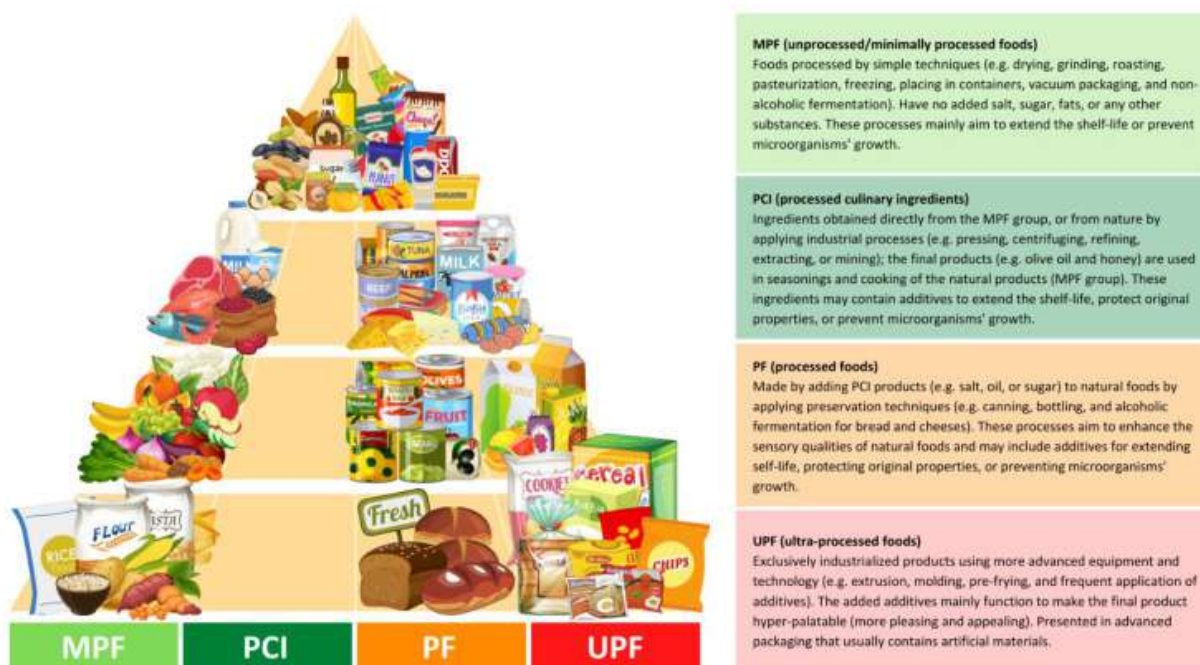


Figura 1 | Esempi di cibi distribuiti nella piramide alimentare basata sulla classificazione NOVA, secondo i criteri stabiliti da Monteiro et al⁽⁵⁾. I diversi colori (verde chiaro, verde, arancione e rosso) rappresentano il grado di lavorazione; i colori verdi (MPF e PCI) hanno il livello più basso di lavorazione industriale, l'arancione (PF) ha un livello modesto e il rosso (UPF) ha il livello più intensivo. (Replicata da:⁽¹¹⁾).

Gruppo 2

Ingredienti culinari

Sono ingredienti culinari provenienti dal Gruppo 1 ma processati attraverso procedimenti di lavorazione industriale e non. I prodotti finali vengono abitualmente utilizzati per preparare, cucinare e condire i cibi del Gruppo 1 (ad esempio: il sale, lo zucchero, il miele, gli oli, il burro, ecc.) (Figura 1). Questi alimenti possono contenere additivi al fine di allungarne la data di scadenza, proteggere le proprietà dell'alimento originale o prevenire la crescita di microorganismi.

Si tratta di alimenti del Gruppo 1 modificati mediante processi come la pressatura, la raffinazione, la macinazione e l'essiccazione. Alcuni metodi di trasformazione sono antichi, oggi adattati anche a processi industriali, progettati per realizzare prodotti a lunga conservazione. A parte il sale, spesso hanno elevata densità energetica, con 400 o 900 kilocalorie per 100 grammi. Tuttavia, raramente, se non mai, questi alimenti vengono consumati da soli. Sono usati in combinazione con gli alimenti del Gruppo 1 per rendere pasti e piatti appetibili, diversi, nutrienti e piacevoli. Pertanto, è fuorviante valutare il loro significato nutrizionale considerandoli singolarmente.

Gruppo 3

Alimenti processati

Si tratta degli alimenti appartenenti in origine al Gruppo 1 che sono stati lavorati e trasformati con l'aggiunta di sale, grassi o zuccheri applicando tecniche di conservazione come l'inscatolamento o l'imbottigliamento o la fermentazione. Tra questi figurano le verdure in scatola o in bottiglia, i legumi conservati in salamoia, la frutta intera conservata sciroppata, il pesce in scatola conservato sott'olio; alcuni tipi di alimenti animali trasformati come prosciutto, pancetta e pesce affumicato (Figura 1).

I processi includono vari metodi di conservazione o cottura e, con pane e formaggi, anche la fermentazione alcolica. La lavorazione in questo caso aumenta la durata della conservazione degli alimenti, oppure ne modifica o migliora le qualità sensoriali. La maggior parte degli alimenti processati ha due o tre ingredienti e sono riconoscibili come versioni modificate degli alimenti del Gruppo 1. Sono generalmente prodotti per essere consumati come parte

di pasti o piatti e possono anche essere consumati da soli.

Alcuni metodi utilizzati per produrre alimenti processati sono antichi e sono tuttora utilizzati in ambito domestico o artigianale. Tuttavia, oggi quasi tutti sono fabbricati industrialmente. I processi includono l'inscatolamento e l'imbottigliamento utilizzando oli, zuccheri o sale; e metodi di conservazione come salatura, decapaggio, affumicatura e stagionatura. I prodotti alimentari processati solitamente mantengono l'identità di base e la maggior parte dei componenti del cibo originale.

Gruppo 4

Alimenti ultra-processati

Sono alimenti prodotti con procedimenti esclusivamente industriali in cui sono presenti una lunga lista di ingredienti (da cinque in su) che includono non solo quelli utilizzati per i cibi processati, come olio, sale o zucchero, ma anche additivi solitamente non utilizzati nelle preparazioni culinarie.

Nei comuni UPF troviamo prodotti industriali come: bevande analcoliche gassate, snack confezionati, caramelle, pane e focacce confezionati, biscotti, pasticceria, torte e preparati per dolci, margarina e altre creme spalmabili, yogurt alla frutta, bevande energetiche, piatti pronti di carne, formaggi, pasta e pizza, bastoncini di pollo e pesce; salsicce, hamburger, hot dog, zuppe in polvere istantanee, alimenti per neonati (Figura 1).

Da alimenti vegetali come mais, grano, soia, patate, canna da zucchero o barbabietola, oppure da materiali animali vengono estratti proteine, elementi semplici quali zuccheri, amidi, grassi, fibre, questi ingredienti vengono successivamente sottoposti a idrolisi e idrogenazione per iniziare l'assemblaggio degli UPF. Nella preparazione degli UPF possono poi essere aggiunti sciroppo di mais ad alto contenuto in fruttosio, fruttosio, succhi di frutta, maltodestrina, zucchero invertito, destrosio, lattosio, oli esterificati o idrogenati e proteine idrolizzate, proteine di soia, glutine, caseina, proteine del siero del latte.

Le fasi finali di produzione prevedono processi industriali quali estrusione, pre-frittura, formatura che contribuiranno a dare al prodotto le sue caratteristiche finali.

Le classi di additivi utilizzati nella produzione di UPF sono aromi, esaltatori di sapidità, coloranti, emulsionanti, dolcificanti artificiali, addensanti,

agenti schiumogeni o antischiuma, volumizzanti, gasanti, gelificanti e glassanti. Colori, aromi ed emulsionanti sono finalizzati a rendere il prodotto finale iper-appetibile attraverso l'adeguamento della consistenza e dell'aspetto del prodotto finale alle esigenze commerciali, migliorando la sua palatabilità, ma anche mascherando, ove necessario, le eventuali proprietà sensoriali sgradevoli degli ingredienti stessi o quelle create durante i processi di produzione.

Alcuni alimenti quali biscotti, conserve, marmellate, salse, lievito e altri estratti, gelati, cioccolatini, confetteria e alimenti per neonati in passato sarebbero stati classificati come trasformati, ma attualmente per come sono formulati e prodotti con processi industriali rientrano nella categoria degli UPF. I prodotti confezionati pronti da riscaldare, consumati a casa o nei fast food, come carne, formaggio, pizza, primi piatti e patatine fritte, possono sembrare più o meno uguali al cibo cucinato in casa, ma in realtà la loro formulazione e gli ingredienti utilizzati nella loro pre-preparazione li rendono a tutti gli effetti degli UPF⁽¹⁰⁾.

Il consumo dei cibi ultra-processati

Gli UPF, così definiti utilizzando il sistema NOVA di classificazione degli alimenti, come abbiamo detto comprende una vasta gamma di prodotti pronti, snack confezionati, bevande analcoliche gassate, noodles istantanei e alimenti già pronti⁽¹⁰⁾.

Studi svolti in tutto il mondo sui consumi di UPF indicano uno spostamento verso una dieta fatta sempre più di cibi ultra-elaborati^(12,13).

Nei paesi ad alto reddito, la quota di energia alimentare derivata da UPF varia dal 42% al 58% in Australia e negli Stati Uniti, rispettivamente, fino al 10% e al 25% in Italia e Corea del Sud^(14,15). Nei paesi a medio e basso reddito, come Colombia e Messico, queste cifre vanno rispettivamente dal 16% al 30% dell'energia alimentare totale assunta⁽¹⁴⁾.

Negli ultimi decenni la disponibilità e varietà di UPF è aumentata rapidamente soprattutto nei paesi a basso e medio reddito e altamente popolati. La causa di questo passaggio da cibi semplici a elaborati è stata attribuita al cambiamento delle abitudini ed alle influenze commerciali^(16,17).

Questo cambiamento nella alimentazione ha sollevato preoccupazioni a causa delle specificità degli

UPF in merito alla qualità generale della dieta e conseguentemente alla salute della popolazione.

Ricercatori, esperti di sanità pubblica, e il grande pubblico hanno dimostrato notevole interesse per questi nuovi modelli alimentari dato il loro ruolo potenziale come fattori di rischio modificabili per malattie croniche e mortalità.

Oltre agli impatti nutrizionali, gli UPF sono anche associati a cambiamenti nei comportamenti alimentari e negli stili di vita. La facilità di accesso, la convenienza e l'elevata palatabilità di questi prodotti possono portare a un consumo eccessivo e a una dipendenza alimentare. Inoltre, come già detto, la pubblicità aggressiva e il marketing, rivolto in particolare ai bambini e ai giovani possono influenzare le preferenze alimentari e promuovere abitudini poco salutari sin dall'infanzia.

Impatto sulla salute dei cibi ultra-processati

Una recente *umbrella review* del BMJ ha esplorato in modo sistematico, ed estremamente rigoroso, l'associazione tra l'assunzione di UPF e *outcome* di salute⁽¹⁸⁾. Gli autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura pubblicata dal 2009 al 2023. La somma totale del numero di partecipanti inclusi nelle analisi aggregate era 9.888.373 per i quali sono state ottenute stime di esposizione a UPF attraverso questionari autocompilati e colloqui con personale medico specializzato. Tutti gli studi presi in considerazione sono stati pubblicati negli ultimi tre anni e nessuno, scrivono gli autori, è stato finanziato da aziende coinvolte nella produzione di UPF. Usando il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) sono state valutate la credibilità e qualità delle prove raccolte attraverso i singoli studi. Per la credibilità, le prove sono state classificate come: convincenti, altamente suggestive, suggestive, deboli o assenti. La qualità delle prove è stata invece classificata in base a quattro categorie: alta, moderata, bassa o molto bassa. (Figura 2)

Sono state trovate associazioni dirette tra l'esposizione a UPF e 32 *outcome* che comprendevano mortalità, cancro e *outcome* di salute mentale, respiratoria, cardiovascolare, gastrointestinale e metabolica.

Sulla base dei criteri pre-specificati di classificazione delle prove, evidenze convincenti hanno riportato un'associazione diretta tra una maggiore

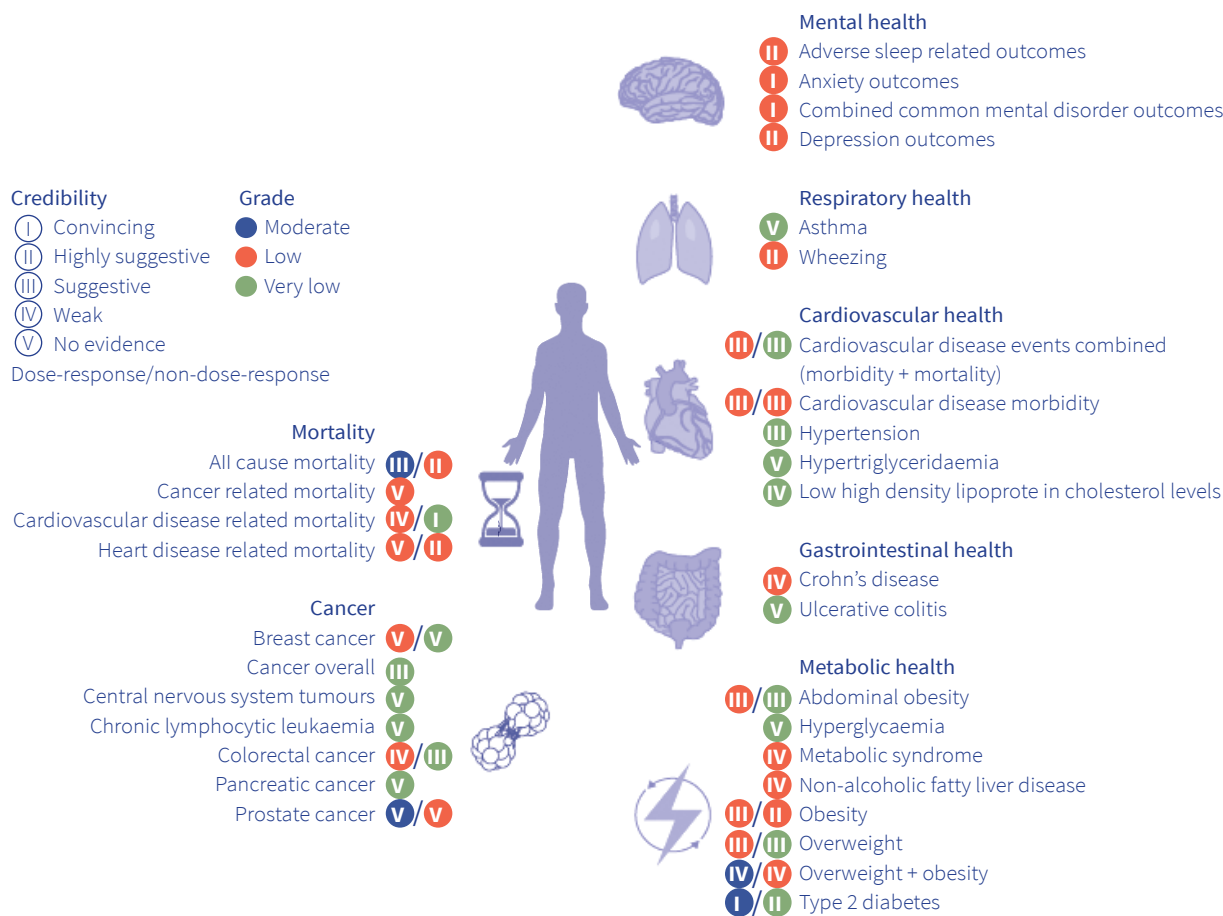


Figura 2 | Descrizione della credibilità e validità delle prove raccolte attraverso i singoli studi e classificazione della qualità delle prove secondo il metodo GRADE. (Replicata da: ⁽¹⁸⁾).

esposizione a UPF e rischi più elevati di mortalità correlata a malattie cardiovascolari e DT2 nonché rischi più elevati di ansia e di disturbi mentali comuni.

Analizziamo ora alcuni singoli outcome studiati nella *umbrella review* di Lane et al. ⁽¹⁸⁾:

Mortalità per tutte le cause

Le stime degli effetti aggregati da nove coorti con dose-risposta e sette coorti senza dose-risposta hanno mostrato associazioni dirette tra una maggiore esposizione a UPF e rischi più elevati di mortalità per tutte le cause (rapporto di rischio *dose-response* 1.02, IC 95% 1.01-1.03; credibilità classe III; GRADE = moderata; rapporto di rischio *non-dose-response* 1.21, IC 95% 1.15 - 1.27; classe II; bassa) ⁽¹⁹⁾.

Mortalità correlata a malattie cardiovascolari

Quattro coorti con dose-risposta e cinque coorti senza dose-risposta hanno contribuito alla sintesi delle associazioni tra maggiore esposizione a UPF e rischi più elevati di mortalità correlata a malattie cardiovascolari (rapporto di rischio *dose-response* 1.05, IC 95% 1.02 - 1.08; classe IV; bassa; rapporto di rischio *non-dose-response* 1.50, IC 95% 1.37-1.63; classe I; molto bassa) ⁽¹⁹⁾.

Obesità

Analisi combinate, che hanno incluso sette studi trasversali, hanno mostrato associazioni dirette tra una maggiore esposizione a UPF e una maggiore

prevalenza dell'obesità (rapporto di probabilità *dose-response* 1.07, IC 95% 1.03 – 1.11; classe III; basso; rapporto di probabilità *non-dose-response* 1.55, IC 95% 1.36 – 1.77; classe II; basso)⁽²⁰⁾.

Un'altra recente pubblicazione ha indagato l'associazione tra il rischio di morte per tutte le cause e per cause specifiche, come il cancro, e l'alto consumo di alimenti ultra-processati su un campione composto da oltre 100 mila persone, senza storia di cancro, malattie cardiovascolari o diabete al momento dell'arruolamento⁽²¹⁾. Nello specifico, la ricerca ha monitorato negli USA, per un follow-up medio di 34 anni, la cartella clinica e le abitudini alimentari di 74mila infermiere e di 39mila professionisti sanitari uomini. I ricercatori hanno rilevato che i partecipanti che assumevano almeno 7 porzioni di UPF al giorno correvano un rischio maggiore di circa il 4% di morte prematura per ogni causa e un rischio maggiore del 9% di altri decessi diverse dal cancro o dalle malattie cardiovascolari (compresa una probabilità maggiore dell'8% di decessi neurodegenerativi), rispetto a chi ne consumava in media 3 porzioni al giorno. Le associazioni variavano tra i sottogruppi di UPF con i prodotti pronti a base di carne/pollame/frutti di mare che mostravano costantemente associazioni con una maggiore mortalità per tutte le cause e mortalità per causa specifica. Le associazioni tra consumo di UPF e mortalità si sono comunque attenuate quando si è tenuto conto della qualità generale della dieta⁽²¹⁾.

Nello studio italiano di popolazione Moli-sani condotto su 23.000 soggetti, con un'età > 35 anni all'ingresso nello studio, con un follow-up di 19 anni, sono stati presi in esame la qualità della dieta e il rischio di mortalità, cardiovascolare e per tutte le cause. Sono state utilizzate la classificazione NOVA e il sistema Nutri-Score (sistema a colori di etichettatura degli alimenti che sta a indicare il valore nutrizionale di un alimento)^(22,23). Le diete che comprendevano cibi con punteggio Nutri-Score più elevato, espressione di profili nutrizionali più scadenti e con elevata quantità di UPF, sono risultate associate a un maggior rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. L'elevato consumo di UPF, ma non di cibi a elevato punteggio Nutri-Score, era indicato come un fattore indipendente di mortalità per cardiopatia ischemica, ictus e altre cause⁽²³⁾.

Cibi ultra-processati e diabete

In una recente metanalisi è stata studiata la relazione tra il rischio di DT2 e il consumo di UPF⁽²⁴⁾. Sono stati esaminati 5 studi eseguiti su tre ampie coorti

prospettiche statunitensi con 158000 donne del Nurses' Health Study I e II e 38000 uomini dello Health Professional Follow-Up Study. La dieta è stata valutata per circa 30 anni tramite i Food Frequency Questionnaires (FFQ) somministrati ogni 2-4 anni e gli UPF sono stati classificati secondo la classificazione NOVA. Sono stati creati dei sottogruppi sulla base della tipologia di alimenti UPF. Dall'analisi di coorte, una maggiore assunzione di UPF è risultata associata a un apporto energetico totale più elevato, a un maggior BMI e a una maggiore prevalenza di ipercolesterolemia e/o ipertensione. Dalla metanalisi è emersa una relazione lineare dose-risposta tra l'assunzione di UPF e rischio di DT2. L'aumento del rischio è risultato per determinati alimenti quali pane raffinato, salse, creme spalmabili, bevande artificialmente zuccherate e piatti misti pronti al consumo. Ogni aumento del 10% di assunzione totale di UPF era associato a un aumento del 12% del rischio di DT2. Anche se occorre considerare alcune limitazioni legate a possibili errori di misurazione nei questionari, a errate classificazioni degli alimenti e quindi alla presenza di alcuni bias, lo studio supporta la raccomandazione di limitare l'assunzione di UPF.

Uno studio canadese del 2020⁽²⁵⁾ ha esaminato 15000 soggetti del Canadian Community Health Survey-Nutrition per obesità, ipertensione e diabete in rapporto al consumo di UPF secondo la classificazione NOVA. Gli autori concludono che i soggetti nel terzile più alto di consumo di UPF avevano il 37% di probabilità in più di sviluppare il diabete rispetto a coloro che consumavano il livello più basso di UPF (OR = 1,37, IC 95%: 1,01–1,85) e per ogni aumento del 10% dell'apporto energetico derivante dall'assunzione di UPF, si evidenziava un aumento del rischio di diabete del 6%.

Risultati in linea con quelli di un'ampia coorte francese⁽²⁶⁾ e di una coorte del Regno Unito⁽²⁷⁾ in cui i dati mostravano che per ogni aumento del 10% del consumo di UPF, l'incidenza del DT2 aumentava del 12%; in 5,4 anni di follow-up, gli individui che hanno consumato i livelli più alti di UPF hanno avuto un rischio maggiore di sviluppare un DT2 del 44% rispetto a quelli che hanno consumato i livelli più bassi.

In una coorte spagnola⁽²⁸⁾ gli individui che consumavano un livello elevato di UPF avevano un rischio maggiore di sviluppare DT2 del 53% rispetto a coloro che consumavano un livello inferiore di UPF. Questa relazione era significativamente dose-dipendente ($p = 0,024$). In un altro ampio studio

nei Paesi Bassi⁽²⁹⁾ un incremento del 10% nel consumo di UPF è stato associato a un rischio maggiore del 25% di sviluppare DT2 (1.128 casi; OR 1,25 [IC 95% 1,16, 1,34]).

Infine, una mini-review⁽¹¹⁾ che ha raggruppato 7 studi, tra i quali alcuni di quelli sovracitati, ha rilevato che il consumo di UPF nella dieta in misura superiore al 10% dell'apporto alimentare può aumentare il rischio di DT2 dal 6 al 15% a seconda dello studio esaminato e in misura minore aumentare il rischio di diabete gestazionale⁽³⁰⁻³²⁾.

Infine, un recentissimo studio su 13000 soggetti dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) senza diabete al basale, nei quali l'alimentazione è stata valutata attraverso un questionario a 66 item con una lista limitata di cibi e bevande, classificati secondo NOVA, ha preso in esame la correlazione tra consumo di UPF e diabete⁽³³⁾. Dopo 21 anni di follow-up è stato rilevato che un maggior consumo di UPF e in particolare bevande zuccherate e zuccherate artificialmente, carni ultralavorate e snack zuccherati, erano associati rispettivamente a un rischio maggiore di diabete del 29, 21 e 16%, rispetto al quartile a più basso consumo.

Per contro il consumo di prodotti da forno e di gelati, che con fibre e cereali integrali per i primi e contenuto di grassi del latte per i secondi potrebbero mitigare il rischio di diabete, correlavano negativamente con l'insorgenza del diabete, come già evidenziato in altri studi^(34,35).

Cibi ultra-processati: i potenziali meccanismi del danno

Gli UPF subiscono intense trasformazioni industriali, con l'aggiunta di numerosi additivi e significativi cambiamenti nella struttura fisica degli ingredienti originali. Queste modifiche alla matrice alimentare alterano il modo in cui il nostro corpo digerisce e assorbe questi prodotti. Durante l'ultra-trasformazione, gli alimenti spesso perdono la loro integrità fisica originaria, diventando più facilmente digeribili, rapidamente assorbibili e spesso aumentando l'indice glicemico. Pertanto, quanto più il cibo viene elaborato, tanto maggiore è la risposta glicemica e tanto minore è il suo potenziale saziante⁽³⁶⁾.

Gli additivi alimentari presenti negli UPF, come dolcificanti, emulsionanti, coloranti e conservanti, possono avere effetti dannosi. Studi emergenti indicano

che questi additivi possono alterare il microbioma intestinale, contribuendo a infiammazioni e potenzialmente a varie malattie croniche^(37,38). L'OMS ha emesso un allarme sui dolcificanti, comunemente usati negli UPF, per il rischio di un possibile incremento di malattie cardiometaboliche e della mortalità associata a un loro uso eccessivo⁽³⁹⁾. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha classificato l'aspartame come "possibilmente cancerogeno per l'uomo"⁽⁴⁰⁾. Questo suggerisce che la combinazione di più additivi potrebbe essere più dannosa dell'esposizione a un singolo additivo, aumentando i rischi per la salute.

I processi come la frittura e la cottura ad alte temperature possono generare composti dannosi come acroleina, acrilamide, furani e ammine eterocicliche⁽⁴¹⁾. Queste sostanze sono state collegate a un aumento del rischio di malattie infiammatorie croniche. Inoltre, i grassi trans prodotti durante la trasformazione industriale sono noti per i loro effetti negativi sulla salute cardiovascolare.

Gli UPF possono contenere contaminanti provenienti dai materiali di imballaggio. Sostanze come bisfenoli, microplastiche, oli minerali e ftalati possono contaminare gli alimenti e successivamente essere assorbite dall'organismo⁽⁴²⁾.

Gli UPF sono spesso ricchi di calorie, ma poveri di nutrienti essenziali e fibre. Questa combinazione li rende non solo altamente calorici, ma anche capaci di stimolare un consumo eccessivo, poiché vengono digeriti velocemente e hanno sapori e consistenze che inducono a mangiare di più.

Infine, le strategie di marketing aggressive degli UPF giocano un ruolo significativo nel loro consumo eccessivo. Questi prodotti sono spesso confezionati in modi attraenti e colorati, con affermazioni salutistiche che possono ingannare i consumatori facendoli pensare che siano più sani di quanto non siano in realtà. Ad esempio, cibi "senza glutine", "senza lattosio", "senza grassi" o "iperproteici" sono spesso percepiti come salutari, nonostante si tratti frequentemente di UPF. Queste fuorvianti strategie pubblicitarie contribuiscono a spingere le persone a preferire questi alimenti rispetto ad altri più naturali e sani⁽⁴³⁾.

Conclusioni

L'obiettivo di questo articolo è stato quello di far conoscere cosa sono gli UPF e di evidenziare i problemi associati al loro consumo, come rilevato da-

gli studi clinici. Sappiamo che esiste un vivace dibattito con opinioni in parte contrastanti riguardo agli effetti degli UPF sulla salute^(44,45), e che, come abbiamo presentato nel testo, talvolta le evidenze non sono così robuste, ma abbiamo ritenuto cruciale mettere in luce i rischi evidenziati dalla ricerca scientifica.

Uno degli aspetti più complessi e critici è la difficoltà nell'identificare chiaramente i diversi metodi di processazione degli alimenti e nella classificazione degli stessi. Spesso, queste classificazioni non sono sufficientemente precise da distinguere con esattezza un UPF e non tengono conto delle porzioni o dei livelli di consumo individuali, fattori che possono avere un impatto molto significativo sulla salute. In un simile contesto, alcuni Autori ritengono che «manchino i presupposti scientifici per categorizzare automaticamente ogni alimento ultra-processato come un pericolo per la salute. Questo approccio può anzi portare all'esclusione dal consumo di alimenti con profili nutrizionali o funzionali invece favorevoli»⁽⁴⁵⁾.

Nonostante queste limitazioni, è fondamentale promuovere la consapevolezza sui problemi connessi con gli UPF, consigliandone un consapevole e limitato consumo. La nostra speranza è di incoraggiare un ritorno a un'alimentazione più semplice, basata su cibi poco lavorati e ricchi di nutrienti naturali e stagionali. Questa attenzione verso una dieta più genuina può contribuire a migliorare la salute generale e a ridurre i rischi associati al crescente consumo degli UPF.

Si ringrazia il dott. Luca Monge per il contributo dato alla stesura e alla revisione dell'articolo.

Bibliografia

1. Baraldi LG, Martinez Steele E, Canella DS, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020574. doi:10.1136/bmjopen-2017-020574, 2018.
2. Moubarac JC, Martins AP, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr*. 16(12):2240-2248. doi:10.1017/S1368980012005009, 2013.
3. Machado PP, Steele EM, Levy RB, et al. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029544. doi:10.1136/bmjopen-2019-029544, 2019.
4. Gibney MJ. Ultra-Processed Foods: definitions and policy issues. *Curr Dev Nutr* 3(2):nzy077. doi: 10.1093/cdn/nzy077. PMID: 30820487; PMCID: PMC6389637, 2018.
5. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 22(5):936-941. doi:10.1017/S1368980018003762, 2019.
6. Davidou S, Christodoulou A, Fardet A, Frank K. The holistic-reductionist Siga classification according to the degree of food processing: an evaluation of ultra-processed foods in French supermarkets. *Food Funct* 11(3):2026-2039. doi:10.1039/c9fo02271f, 2020.
7. Mozaffarian D, El-Abbadi NH, O'Hearn M, et al. Food Compass is a nutrient profiling system using expanded characteristics for assessing healthfulness of foods [published correction appears in *Nat Food* 3(8):664. doi: 10.1038/s43016-022-00555-2], 2022. *Nat Food* 2(10):809-818. doi:10.1038/s43016-021-00381-y, 2021.
8. Lawrence MA, Baker PI. Ultra-processed food and adverse health outcomes. *BMJ* 365:l2289. Published 2019 May 29. doi:10.1136/bmj.l2289, 2019.
9. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB, Canella DS, Louzada MLDC, Cannon G. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutr*. 21(1):18-26. doi:10.1017/S1368980017001379, 2018.
10. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML, Pereira Machado P. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO, 2019.
11. Almarshad MI, Algonaiman R, Alharbi HF, Almujaydil MS, Barakat H. Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Diabetes Mellitus: a mini-review. *Nutrients* 14(12):2366. Published 2022 Jun 7. doi:10.3390/nu14122366, 2022.
12. Baker P, Machado P, Santos T, et al. Ultra-processed foods and the nutrition transition: global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obes Rev* 21(12):e13126. doi:10.1111/obr.13126, 2020.
13. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 14 Suppl 2:21-28. doi:10.1111/obr.12107, 2013.
14. Marino M, Puppo F, Del Bo' C, et al. A Systematic Review of Worldwide Consumption of Ultra-Processed Foods: findings and criticisms. *Nutrients* 13(8):2778, 2021. doi:10.3390/nu13082778, 2021.
15. Martini D, Godos J, Bonaccio M, Vitaglione P, Grosso G. Ultra-Processed Foods and Nutritional Dietary Profile: a meta-analysis of nationally representative samples. *Nutrients* 13(10):3390, 2021. doi:10.3390/nu13103390, 2021.
16. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378(9793):804-814. doi:10.1016/S0140-6736(11)60813-1, 2011.

17. Poti JM, Braga B, Qin B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: what really matters for health-processing or nutrient content? *Curr Obes Rep* 6(4):420-431. doi:10.1007/s13679-017-0285-4, 2017.
18. Lane MM, Gamage E, Du S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ*. 2024;384:e077310. doi:10.1136/bmj-2023-077310, 2024.
19. Yuan L, Hu H, Li T, et al. Dose-response meta-analysis of ultra-processed food with the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: evidence from prospective cohort studies. *Food Funct* 14(6):2586-2596. Published 2023 Mar 20. doi:10.1039/d2fo02628g, 2023.
20. Moradi S, Entezari MH, Mohammadi H, et al. Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and doseresponse meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 63:249-60. doi:10.1080/10408398.2021.1946005, 2023.
21. Fang Z, Rossato SL, Hang D, et al. Association of ultra-processed food consumption with all cause and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2024;385:e078476 doi:10.1136/bmj-2023-078476, 2024.
22. Devecchi A, Barbero S, De Carli L, Pezzana A. Etichettatura front of pack e salute. *JAMD* 26:74-79 DOI 10.36171/jamd23.26.2, 2023.
23. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Ruggiero E, et al. Joint association of food nutritional profile by Nutri-Score front-of-pack label and ultra-processed food intake with mortality: moli-sani prospective cohort study. *BMJ* 378:e070688, 2022. doi:10.1136/bmj-2022-070688, 2022.
24. Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: three large prospective U.S. cohort studies. *Diabetes Care* 46(7):1335-1344. doi:10.2337/dc22-1993, 2023.
25. Nardocci M, Polsky JY, Moubarac JC. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Can J Public Health* 112(3):421-429. doi:10.17269/s41997-020-00429-9, 2021.
26. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med* 180(2):283-291. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5942, 2020.
27. Levy RB, Rauber F, Chang K, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 40(5):3608-3614. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.018, 2021.
28. Llaverro-Valero M, Escalada-San Martín J, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, de la Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 40(5):2817-2824. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.039, 2021.
29. Duan MJ, Vinke PC, Navis G, Corpeleijn E, Dekker LH. Ultra-processed food and incident type 2 diabetes: studying the underlying consumption patterns to unravel the health effects of this heterogeneous food category in the prospective Lifelines cohort. *BMC Med* 20(1):7. Published 2022 Jan 13. doi:10.1186/s12916-021-02200-4, 2022.
30. Sartorelli DS, Crivellenti LC, Zuccolotto DCC, Franco LJ. Relationship between minimally and ultra-processed food intake during pregnancy with obesity and gestational diabetes mellitus. *Cad Saude Publica* 35(4):e00049318. doi:10.1590/0102-311X00049318, 2019.
31. Leone A, Martínez-González MÁ, Craig W, Fresán U, Gómez-Donoso C, Bes-Rastrollo M. Pre-Gestational Consumption of Ultra-Processed Foods and Risk of Gestational Diabetes in a Mediterranean Cohort. The SUN Project. *Nutrients* 13(7):2202, 2021. doi:10.3390/nu13072202, 2021.
32. Silva CFM, Saunders C, Peres W, et al. Effect of ultra-processed foods consumption on glycemic control and gestational weight gain in pregnant with pregestational diabetes mellitus using carbohydrate counting. *PeerJ* 9:e10514, 2021. doi:10.7717/peerj.10514, 2021.
33. Du S, Sullivan VK, Fang M, Appel LJ, Selvin E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and risk of diabetes: results from a population-based prospective cohort. *Diabetologia*. Published online doi:10.1007/s00125-024-06221-5, 2024.
34. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 12:215. Published 2014 Nov 25. doi:10.1186/s12916-014-0215-1, 2014.
35. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 165(9):997-1003. doi:10.1001/archinte.165.9.997, 2005.
36. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct* 7(5):2338-2346. doi:10.1039/c6fo00107f, 2016.
37. Fardet A. Characterization of the Degree of Food Processing in Relation With Its Health Potential and Effects. *Adv Food Nutr Res* 85:79-129. doi:10.1016/bs.afnr.2018.02.002, 2018.
38. Lane M, Howland G, West M, et al. The effect of ultra-processed very low-energy diets on gut microbiota and metabolic outcomes in individuals with obesity: a systematic literature review. *Obes Res Clin Pract* 14(3):197-204. doi:10.1016/j.orcp.2020.04.006, 2020.
39. World Health Organization Guidelines Review Committee. Nutrition and Food Safety. Use of non-sugar sweeteners. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616>, 2023.
40. Riboli E, Beland FA, Lachenmeier DW, et al. Carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol. *Lancet Oncol* 24(8):848-850. doi:10.1016/S1470-2045(23)00341-8, 2023.
41. Martínez Steele E, Buckley JP, Monteiro CA. Ultra-processed food consumption and exposure to acrylamide in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older. *Prev Med* 174:107598. doi:10.1016/j.jpmed.2023.107598, 2023.
42. Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(12):1128-1140. doi:10.1016/S2468-1253(22)00169-8, 2022.

43. Adams J, Hofman K, Moubarac JC, Thow AM. Public health response to ultra-processed food and drinks. *BMJ* 369:m2391 doi:10.1136/bmj.m2391, 2020.

44. Marconi E, Capozzi F, Casiraghi E, Cotroneo R, Danieli PP, De Arcangelis E, et al. Cibi ultra-processati pro & contro. Redatto dal Gruppo di Lavoro del Cluster Agrifood Nazionale CL.A.N. e condiviso con il Gruppo di Coordinamento Nazionale di Bioeconomia (GCNB) e il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le

Biotechnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV); Presidenza del Consiglio dei Ministri https://clusteragrifood.it/wp-content/uploads/2024/03/4.POSITION-PAPER-CLAN_ULTRA-PROCESSED-FOOD.pdf, 2024.

45. Poli A, Donegani G, Marangoni F. Natural, processed, ultra-processed foods, and health: are we addressing the issue correctly from a methodological standpoint? *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 15(1): 54-60, 2024.

PUNTO DI VISTA

La titolazione dell'insulina basale nel diabete gestazionale: quale algoritmo?

Basal insulin titration in gestational diabetes: which algorithm?

Angela Del Prete¹

¹ UOC Diabetologia, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma 2.

Corresponding author: delprete.a@gmail.com

Nella cura del diabete gestazionale quando i target glicemici non sono raggiungibili con le sole modifiche alla dieta e allo stile di vita è necessario avviare la terapia insulinica. Secondo gli Annali AMD 2022 la terapia insulinica viene prescritta a circa il 38% delle donne seguite per diabete gestazionale⁽¹⁾. La terapia insulinica più prescritta è quella con sola insulina basale (26% dei casi), seguita a lunga distanza dalla sola insulina rapida (6,5%) e dalla terapia basal-bolus e basal-plus (5,5%). L'insulina basale viene prescritta per correggere l'iperglicemia a digiuno, potendo scegliere a seconda dei casi tra detemir, glargine, glargine 300 e degludec. La dose di inizio è variabile e sulla base della letteratura per lo più pari a 0,2 u/kg⁽²⁾. Le linee guida non danno indicazioni su come realizzare lo step successivo cioè quello della titolazione della dose. Questo gap nelle linee guida sia nazionali (Standard di Cura AMD-SID) che internazionali (NICE, ADA) è verosimilmente giustificato dalla carenza di evidenze scientifiche sugli algoritmi di titolazione in gravidanza⁽³⁾. Infatti, mentre nel campo della terapia insulinica applicata al diabete tipo 2 sono stati effettuati vari studi che hanno portato alla validazione di algoritmi divenuti di comune utilizzo, nel campo del diabete gestazionale ad oggi è stato pubblicato un solo studio al riguardo⁽⁴⁾. In tale studio retrospettivo del 2022, l'insulina adottata era l'ormai desueta insulina isofano, la dose di inizio era standard di 14 unità e la modalità di autotitolazione consigliata alle donne era basata su un algoritmo piuttosto aggressivo di aumento della dose di 4 unità ogni giorno fino al raggiungimento della glicemia target. Tale tipo di algoritmo risulta inappropriato alla diversa cinetica e prolungata durata di azione delle insuline basali attualmente in commercio. In mancanza di specifici studi in gravidanza viene logico far riferimento agli algoritmi validati dai numerosi trials condotti nel diabete tipo 2. Nello studio Predictive 303 veniva proposto un aumento di 3 unità di detemir ogni 3 giorni fino al raggiungimento della glicemia media target. Nel trial Treat To Target, condotto con glargine 100, l'aumento consigliato era di 2 unità ogni 2 giorni. Gli studi condotti con glargine 300 e degludec hanno per lo più validato algoritmi con incremento di dose di 2 unità ogni 3-4 giorni fino al raggiungimento della glicemia target (studio Edition 1, studio Begin). Tuttavia mutuare gli algoritmi dal campo di applicazione del diabete tipo 2 a quello del diabete gestazionale potrebbe essere non del tut-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Del Prete A. La titolazione dell'insulina basale nel diabete gestazionale: quale algoritmo? JAMD 27:136-137, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2024

Accepted June, 2024

Published September, 2024

Copyright © 2024 A. Del Prete. 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.

to appropriato perché la condizione di gravidanza è portatrice di alcune peculiarità: 1) in gravidanza è necessario raggiungere in tempi rapidi gli obiettivi glicemici ottimizzando velocemente la terapia insulinica; 2) la gravidanza è una condizione dinamica ed evolutiva in cui la resistenza insulinica e il peso corporeo variano continuamente condizionando il fabbisogno insulinico che cresce progressivamente dalla 16^a settimana in poi fino a raggiungere un plateau intorno alla 36^a settimana talora seguito da un lieve decremento del fabbisogno; 3) i target da perseguire sono stringenti.

Queste valutazioni farebbero propendere per l'adozione di algoritmi serrati e più aggressivi; d'altro canto, c'è da considerare anche che le donne con diabete gestazionale sono nuove al diabete e alla terapia insulinica e di fronte ad algoritmi aggressivi potrebbero, seppur preventivamente educate, avere delle remore a mettere realmente in pratica la titolazione suggerita.

Algoritmi mirati alla gravidanza dovrebbero tener conto di tutti questi aspetti.

L'autotitolazione dell'insulina basale si è dimostrato nel diabete tipo 2 uno strumento efficace per ottimizzare la terapia. Il suo sottoutilizzo è uno degli aspetti dell'inerzia terapeutica ed è uno dei motivi per cui spesso i pazienti rimangono lontani dal target di glicemie e di HbA1c nonostante l'avvio della terapia insulinica. Anche se mancano sufficienti evidenze, appare logico pensare che tanto più in gravidanza dove l'inerzia terapeutica è ancor più temibile e il raggiungimento rapido dei target glicemici è interesse prioritario, sia opportuno consigliare uno schema di autotitolazione alle pazienti. L'autotitola-

zione consentirebbe anche un risparmio di risorse limitando i contatti con il team diabetologico (in presenza o in telemedicina) ai casi di effettiva necessità (strumento cost-effective). App per l'autotitolazione della dose di insulina basale basate su algoritmi validati in gravidanza potrebbero offrire un valido supporto in questo percorso, aiutando le donne anche a superare eventuali difficoltà all'autogestione della terapia insulinica.

In conclusione, sarebbe interessante valutare quali sia l'atteggiamento dei diabetologi che si occupano di gravidanza nei confronti dell'autotitolazione dell'insulina basale e quali siano gli algoritmi di titolazione più usati nella pratica clinica. Inoltre, sarebbe auspicabile che venissero condotti specifici studi su questo topic, possibilmente correlando gli algoritmi scelti agli outcome materno-fetali.

Bibliografia

1. Annali AMD 2022- Diabete gestazionale https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/10/Annali_2022_GDM-prot.pdf.
2. Jovanovic, L. Achieving Euglycaemia in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs* 64, 1401–1417. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464130-00002>, 2004.
3. Mayne IK, Tyzack-Clark HM, McGovern AP. Studies are needed to support optimal insulin dose titration in gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 17(4):102746. doi:10.1016/j.dsx.2023.102746, 2023.
4. McGovern AP, Hirwa KD, Wong AK, Holland CJE, Mayne I, Hashimi A, Thompson R, Creese V, Havill S, Sanders T, Blackman J, Vaidya B, Hattersley AT. Patient-led rapid titration of basal insulin in gestational diabetes is associated with improved glycaemic control and lower birthweight. *Diabet Med* 39(10):e14926. doi:10.1111/dme.14926, 2022.

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 della [Creative Commons license – NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Attribution \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/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

	Si	No
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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