



Focus su:

Uso di un algoritmo predittivo del danno d'organo, basato sull'intelligenza artificiale, come strumento per il miglioramento dell'assistenza al diabete e il superamento dell'inerzia clinica

Progetto E-GOAL

Comitato Editoriale: Antonio Nicolucci, Giacomo Vespasiani, Domenico Mannino, Giuseppina T. Russo, Giuseppe Lucisano, Maria Chiara Rossi, Paola Ponzani, Salvatore De Cosmo, Graziano Di Cianni, Cristina Lencioni, Riccardo Candido

Centri partecipanti

Marco Gallo, Azienda Unica Alessandria, Alessandria; Gabriella Garrapa, ASUR Marche, Ancona; Simonetta Lombardi, Ex ULSS 5 Ovest Vicentino, Arzignano (VI); Valeria Montani, ASL Teramo, Atri; Alberto Marangoni, Ex ULSS 3 Bassano del Grappa, Bassano (VI); Sandro Inchiostro, APSS Trento, Borgo Valsugana (TN); Maria Chantal Ponziani, ASL 13 Novara, Borgomanero (NO); Mariarosaria Cristofaro, Azienda Sanitaria Regionale Molise (ASREM), Campobasso; Giacomo Guaita, Regione Sardegna (ARES Sardegna), Carbonia; Giovanna Gregori, Ex USL 1 Massa Carrara, Carrara; Andrea Del Buono, ASL Caserta, Caserta; Mario Laudato, ASL Caserta, Caserta; Luigi Puccio, Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, Catanzaro; Paola Ponzani, ASL 4 Chiavarese, Chiavari (GE); Alberto Rocca, CD - Ospedale "Bassini" di Cinisello Balsamo, Cinisello Balsamo; Vera Frison, AULSS 6 Euganea, Cittadella (PD); Annalisa Giancaterini, CD - Ospedale civile di Desio, Desio; Donata Richini, ASST Valcamonica, Esine; Marcello Monesi, Azienda Unica Ferrara, Ferrara; Loredana Rizzo, Azienda USL Toscana Sud-Est, Grosseto; Graziano Di Cianni, USL 6 Livorno, Livorno; Alberto Di Carlo, USL 2 Lucca, Lucca; Gabriele Brandoni, ASUR Marche, Macerata; Giuseppina Russo, CD - Policlinico "G. Martino" di Messina, Messina; Alfonso Gigante, Regione Sardegna (ARES Sardegna), Nuoro; Giovanni Sartore, AULSS 6 Euganea, Padova; Rosanna Piro, CD - Ospedale Civile "San Francesco", Paola; Elisabetta Torlone, Regione Umbria, Perugia; Chiara Di Loreto, Regione Umbria, Perugia; Maria Calabrese, USL Prato, Prato; Paolo Di Bartolo, AUSL Ravenna, Ravenna; Eugenio Alessi, CD - Ospedali Riuniti "Bianchi Melacrinio Morelli", Reggio Calabria; Anna Rita Aleandri, ASL Rieti, Rieti; Danila Fava, Ospedale "San Giovanni Addolorata" di Roma, Roma; Lelio Morviducci, ASL Roma 1, Roma; Salvatore De Cosmo, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo, San Giovanni Rotondo; Daniela Fiore, CD - Ospedale di Terracina, Terracina; Riccardo Candido, Ex Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste (Ex ASUITs) (Ex AAS 1 "Triestina"), Trieste; Giuliana Cazzetta, CD - Distretto di Ugento, Ugento; Silvana Costa, Ex ULSS 6 Vicenza, Vicenza; Marco Strazzabosco, Ex ULSS 6 Vicenza, Vicenza; Ida Mangone, CD - Ospedale civile di Vimercate, Vimercate.



AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo AMD: Riccardo Candido (*Presidente*), Salvatore De Cosmo (*Vice Presidente*), Fabio Baccetti, Salvatore Corrao, Stefano De Riu, Vera Frison, Marco Gallo, Elisa Manicardi, Lelio Morviducci; Basilio Pintaudi, Elisabetta Torlone (*Consiglieri*), Paola Pisanu (*Coordinatore della Consulta*), Marcello Monesi (*Segretario*), Alessio Lai (*Tesoriere*).

Fondazione AMD: Graziano Di Cianni (*Presidente*), Riccardo Candido, Salvatore De Cosmo, Annalisa Giancaterini, Valeria Manicardi, Margherita Occhipinti; Salvatore Pacenza (*Consiglieri*).

Gruppo Annali AMD: *Coordinamento* - Giuseppina Russo (Coordinatore), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), *Componenti:* Francesco Andreozzi, Antonella Guberti, Chiara Mauri, Mariolina Pisciotta, Luisa Porcu, Giovanna Saraceno. Consulenti: Angelo Foglia, Carlo Giorda, Danila Fava, Danilo Conti, Domenico Cucinotta, Eugenio Alessi, Gennaro Clemente, Giacomo Vespasiani, Maria Calabrese, Patrizia Li Volsi, Riccardo Fornengo, Roberta Manti, Silvana Costa. *Team Dati Puliti:* Paola Pisanu, Francesca Spanu, Concetta Suraci. Collaboratori esterni elaborazione dati: Antonio Nicolucci; Maria Chiara Rossi.

Referenti CDN: Salvatore Corrao, Salvatore De Cosmo, Elisa Manicardi.



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Giusi Graziano, Alessandra Di Lelio, Riccarda Memmo, Rosalia Di Lallo, Michele Sacco, Giorgia De Berardis, Cristina Puglielli, Sara Mariani.

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di



Realizzato grazie al contributo non condizionante di



INDICE

Introduzione	5
Obiettivi	6
Materiali e metodi	6
Risultati	8
Conclusioni	10
Referenze	12
Tabelle supplementari	15

INTRODUZIONE

Il peso globale del diabete è in rapido aumento e si prevede che la sua prevalenza passerà da 529 milioni di individui nel 2021 a 1,31 miliardi entro il 2050¹.

L'impatto clinico, sociale ed economico del diabete è in gran parte attribuibile alle complicanze a lungo termine, tra cui eventi cardio e cerebrovascolari, nefropatia, danni oculari e neuropatia^{2,3}. Senza un'azione urgente, gli ingenti costi già sostenuti per il trattamento del diabete aumenteranno fino a raggiungere livelli insostenibili per qualsiasi sistema sanitario. Pertanto, la prevenzione degli esiti avversi del diabete è fondamentale non solo per migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti, ma anche per ridurre i costi economici.

È ampiamente riconosciuta l'importanza del controllo della glicemia, dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia, del peso corporeo e della promozione della cessazione del fumo al fine di ridurre il danno agli organi bersaglio associato al diabete⁴⁻⁹. Inoltre, un numero crescente di evidenze supporta i benefici cardiovascolari e renali dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti (inibitori di SGLT2, agonisti del recettore GLP1)¹⁰⁻¹⁵.

Tuttavia, gli obiettivi terapeutici desiderati non vengono raggiunti in una larga parte della popolazione con diabete, e i farmaci innovativi sono ancora largamente sotto-utilizzati, a causa della persistenza dell'inerzia clinica¹⁶⁻¹⁸. In tal senso, sarebbe altamente auspicabile un approccio olistico al rischio di complicanze, con attenzione a tutte le complicanze e a tutti i principali fattori di rischio¹⁹.

Purtroppo, nella stragrande maggioranza dei pazienti uno o più obiettivi non vengono raggiunti, e in meno del 10% dei casi si ottiene simultaneamente un controllo soddisfacente di HbA1c, pressione arteriosa e colesterolo LDL²⁰, nonostante i nuovi farmaci ipoglicemizzanti siano efficaci nel ridurre tutti questi parametri. Un'identificazione tempestiva dei pazienti ad alto rischio di sviluppare complicanze diabetiche può rappresentare un aiuto importante per superare l'inerzia clinica e migliorare la qualità della cura del diabete. A tal fine, sono stati recentemente sviluppati diversi modelli prognostici utilizzando approcci di machine learning²¹⁻³⁰, che consentono l'analisi dell'interazione complessa tra numerose variabili, generalmente derivate da cartelle cliniche informatizzate^{21-25,29,30}, dai dati amministrativi sanitari²⁶, o da trial clinici^{27,28}.

Tuttavia, questi modelli generalmente prevedono una singola complicanza^{22,23,27-30}, o il rischio di ospedalizzazione per complicanze²⁴, oppure si concentrano su popolazioni specifiche, come individui obesi sottoposti a chirurgia metabolica²¹. Inoltre, la maggior parte di questi modelli predittivi manca di validazione esterna e non è stata impiegata nella pratica clinica routinaria. Pertanto, il loro ruolo nel miglioramento della qualità delle cure e degli esiti clinici nel diabete è ancora in gran parte sconosciuto.

Recentemente è stato sviluppato, mediante un approccio di machine learning, uno strumento predittivo per stimare il rischio a 5 anni di sviluppare complicanze del diabete³¹. Questo strumento consente la previsione di sei gruppi di complicanze del diabete, è stato elaborato su una popolazione molto ampia di persone con diabete di tipo 2 ed è stato validato esternamente, dimostrando un'eccellente performance predittiva.

Nel presente studio, lo strumento predittivo è stato integrato nelle cartelle cliniche informatizzate dei centri di diabetologia.

OBIETTIVI

L'obiettivo dello studio era valutare il livello di accettazione e utilizzo dello strumento da parte dei diabetologi e analizzarne l'impatto sulla qualità delle cure. L'endpoint primario era rappresentato dall'utilizzo degli algoritmi predittivi in almeno il 30% dei pazienti eleggibili (diabete di tipo 2, assenza della specifica complicanza e disponibilità di almeno il 40% delle informazioni sulle quali si basa il modello predittivo).

Endpoint secondari includevano il raggiungimento di target adeguati per quanto riguarda il controllo metabolico e dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare e la percentuale di utilizzo delle terapie innovative (SGLT2i e GLP1-RA), di farmaci anti-ipertensivi e di farmaci ipolipemizzanti.

MATERIALI E METODI

In un lavoro precedente, è stato sviluppato uno strumento predittivo per stimare il rischio a 5 anni di sviluppare complicanze del diabete, utilizzando un approccio di apprendimento automatico. I dettagli relativi allo sviluppo e alla validazione dei modelli predittivi sono riportati altrove³¹.

In sintesi, sono stati considerati sei gruppi di complicanze del diabete: complicanze oculari, malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferiche, nefropatia e neuropatia diabetica.

Per prevedere l'insorgenza di ciascuna complicanza entro 5 anni, è stato utilizzato un approccio supervisionato di tipo tree-based (XGBoost). La previsione si basava su parametri di laboratorio e misurazioni antropometriche.

È stato impiegato un dataset di 147.664 pazienti seguiti per 15 anni da 23 centri. La validazione esterna è stata effettuata in altri cinque centri.

I modelli sono stati valutati considerando accuratezza, sensibilità, specificità e area sotto la curva ROC (AUC). Per tutte le complicanze considerate, i modelli predittivi hanno mostrato un'accuratezza superiore al 70% e un'AUC ben superiore a 0,80, raggiungendo 0,97 per la nefropatia.

Nel presente studio longitudinale e prospettico, lo strumento di previsione del rischio è stato integrato nelle cartelle cliniche informatizzate utilizzate dai centri di diabetologia partecipanti (MetaClinic, Meteda SRL, San Benedetto del Tronto).

A ogni visita, il sistema generava automaticamente un avviso per informare il clinico che era possibile calcolare la probabilità predetta di sviluppare complicanze per il singolo paziente. Il sistema segnalava anche se non era possibile calcolare il punteggio predittivo a causa dell'assenza di almeno il 60% delle informazioni

richieste dal modello. La probabilità predetta di sviluppare ciascuna complicanza non veniva generata automaticamente, ma solo su richiesta del diabetologo. Oltre al valore della probabilità, il sistema mostrava il livello di rischio su una barra colorata (basso, moderato, alto, molto alto).

Lo strumento predittivo è stato reso disponibile a partire da aprile 2023. Le informazioni relative a tutti i pazienti visitati tra aprile 2023 e dicembre 2024 sono state estratte dalle cartelle informatizzate tramite un software dedicato. I dati anonimizzati di tutti i centri partecipanti sono stati raccolti e analizzati centralmente. Per ogni paziente, la data indice era rappresentata dalla prima data in cui il sistema generava l'avviso. Sono state raccolte anche le informazioni relative ai 12 mesi precedenti la data indice, per consentire un confronto pre-post. Le informazioni estratte comprendevano caratteristiche socio-demografiche, durata del diabete, BMI, valori degli esami di laboratorio, prescrizione di farmaci anti-iperglicemizzanti, ipolipemizzanti e antipertensivi (codici ATC), e presenza di complicanze (codici ICD-9 CM).

L'impatto dello strumento predittivo è stato valutato innanzitutto in termini di percentuale di pazienti per i quali il clinico ha effettivamente utilizzato il sistema per generare la previsione, rispetto al numero totale di pazienti per cui la previsione era teoricamente possibile (cioè pazienti con diabete di tipo 2, privi della specifica complicanza e con almeno il 40% dei predittori disponibili nei 12 mesi precedenti).

Nei pazienti per i quali è stata generata la previsione per almeno una complicanza (gruppo test), sono stati confrontati i seguenti indicatori nei 12 mesi prima e dopo la data indice: proporzione di pazienti con HbA1c $\leq 7,0\%$, HbA1c $> 8,0\%$, colesterolo LDL (LDL-C) < 70 mg/dl, LDL-C < 55 mg/dl, LDL-C ≥ 100 mg/dl, pressione arteriosa (PA) $< 130/80$ mmHg, PA $\geq 140/90$ mmHg, BMI ≥ 30 kg/m², BMI < 25 kg/m², prescrizione di trattamenti antipertensivi e ipolipemizzanti, classi di farmaci anti-iperglicemizzanti. Gli stessi indicatori sono stati calcolati anche per i pazienti per i quali il clinico non ha generato la previsione, nonostante la disponibilità delle informazioni necessarie per l'elaborazione (gruppo di controllo).

Metodi statistici

I dati descrittivi sono riassunti come media e deviazione standard per le variabili continue e come percentuali per le variabili categoriali.

Le variazioni negli indicatori di qualità prima e dopo l'implementazione dello strumento predittivo sono espresse come variazioni percentuali relative.

È stato effettuato un test di interazione per valutare l'effetto della generazione del punteggio di rischio sulle variazioni pre-post degli indicatori di qualità.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software SAS, versione 9.4 (SAS Institute Inc. North Carolina, USA).

RISULTATI

Complessivamente, 153.377 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati visti dai 38 centri partecipanti tra aprile 2023 e dicembre 2024, di cui 138.558 erano eleggibili per il calcolo del punteggio (assenza di complicanze maggiori del diabete e meno del 60% di informazioni mancanti tra i predittori).

I diabetologi hanno interrogato il sistema per generare il punteggio predittivo in un totale di 20.314 pazienti (14,7%).

In particolare, il rischio di complicanze cardiovascolari è stato calcolato per 9.770 pazienti, il rischio di complicanze cerebrovascolari per 3.903 pazienti, il rischio di malattia vascolare periferica per 5.483 pazienti, il rischio di complicanze oculari per 8.675 pazienti, il rischio di nefropatia per 6.009 pazienti e il rischio di neuropatia diabetica per 5.353 pazienti.

Le caratteristiche dei pazienti dei gruppi test e controllo sono riportate nella Tabella 1. I pazienti per i quali è stato generato il punteggio erano più giovani, ma non differivano dal gruppo di controllo per le altre caratteristiche considerate, con la sola eccezione di una minore prevalenza di albuminuria.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti per i quali è stato calcolato il punteggio predittivo, confrontate con quelle dei pazienti eleggibili per i quali il diabetologo ha scelto di non attivare il calcolo del punteggio. I dati sono espressi in percentuali oppure come mediana e intervallo interquartile (IQR).

Caratteristiche	Score non calcolato (gruppo di controllo)	Score calcolato (gruppo test)
Numero di soggetti	118.244	20.314
Sesso (% maschi)	58,4	59,5
Età (anni)	73,2 (64,5-80,4)	70,6 (62,9-77,3)
Durata T2D (anni)	12,0 (5,0-19,0)	12,0 (5,0-19,0)
Fumatori	16,2	16,2
HbA1c (%)	7,0 (6,4-7,7)	6,9 (6,4-7,6)
BMI (kg/m²)	28,0 (24,9-31,8)	28,1 (25,0-31,9)
Colesterolo totale (mg/dl)	152,0 (128,0-182,0)	151,0 (128,0-179,0)
HDL colesterolo (mg/dl)	47,0 (39,0-56,0)	48,0 (40,0-56,0)
LDL colesterolo (mg/dl)	77,8 (58,0-103,6)	77,4 (58,6-102,2)
Trigliceridi (mg/dl)	113,0 (84,0-156,0)	110,0 (81,0-153,0)
Pressione sistolica (mmHg)	135,0 (120,0-149,0)	135,0 (120,0-148,0)
Pressione diastolica (mmHg)	80,0 (70,0-81,0)	80,0 (70,0-83,0)
Micro/macroalbuminuria	36,5	26,6
eGFR (ml/min)	72,7 (52,0-88,4)	79,3 (61,0-91,3)

La Tabella 2 riporta il confronto degli indicatori di qualità e dei trattamenti prescritti nell'anno precedente e nell'anno successivo all'introduzione dello strumento predittivo nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati sono presentati separatamente per il gruppo test e il gruppo di controllo.

Tabella 2. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati sono espressi in percentuali.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
HbA1c ≤ 7.0%	51.6	54.0	+4.5	51.4	56.0	+9.0	<.0001
HbA1c > 8.0%	20.0	17.9	-10.1	19.7	16.0	-18.4	0.0001
LDL-C < 70 mg/dl	34.8	42.0	+20.7	32.2	41.2	+27.9	0.001
LDL-C < 55 mg/dl	17.3	22.2	+28.3	14.9	20.9	+40.3	0.003
LDL-C ≥ 100mg/dl	31.5	25.6	-18.5	33.0	25.5	-22.6	0.004
BP < 130/80 mmHg	20.4	33.4	+63.5	20.4	32.4	+59.2	0.20
BP ≥ 140/90 mmHg	52.5	46.5	-11.4	52.2	47.4	-9.3	0.07
BMI < 25 kg/m²	23.6	26.2	+11.0	21.2	24.7	+16.5	0.04
BMI 25-30	38.7	38.7	+0.0	39.6	39.1	-1.3	0.47
BMI ≥ 30 kg/m²	37.7	35.2	-6.8	39.2	36.2	-7.6	0.47
Trattamento anti-ipertensivo	62.5	69.2	+10.8	63.1	71.3	+13.0	0.002
Trattamento ipolipemizzante	61.2	69.2	+13.2	64.4	76.1	+18.1	<.0001
Trattameno anti-iperglicemizzante							
Metformina	74.5	70.2	-5.7	80.6	77.7	-3.6	0.21
SGLT2i	36.8	42.1	+14.3	35.5	42.8	+20.6	0.0003
GLP1-RA	35.8	37.9	+5.8	36.4	40.5	+11.1	0.002
DPP4i	25.0	22.3	-10.8	23.5	20.9	-11.1	0.98
Sulfaniluree	10.9	5.7	-47.2	13.9	7.8	-44.0	0.23
Pioglitazone	4.9	4.1	-15.1	5.9	5.8	-2.0	0.004
Insulina	33.8	36.2	+6.9	27.9	30.0	+7.3	0.85

*valore di p del test di interazione

La proporzione di pazienti con HbA1c $\leq 7,0\%$ è aumentata del 9,0% nel gruppo test e del 4,5% nel gruppo di controllo (p per interazione $< 0,0001$); inoltre, la riduzione della percentuale di pazienti con HbA1c $> 8,0\%$ è stata significativamente maggiore nel gruppo test (-18,4%) rispetto al gruppo di controllo (-10,1%; p = 0,0001). Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo test ha mostrato un miglioramento significativamente maggiore nella proporzione di pazienti che hanno raggiunto un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dl (+27,9% vs. +20,7%; p = 0,001). Inoltre, una percentuale più elevata di pazienti del gruppo test ha raggiunto l'obiettivo più stringente di LDL-C < 55 mg/dl (+40,3% vs. +28,3%; p = 0,003). Il gruppo test ha anche registrato una riduzione più marcata della proporzione di pazienti con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dl (-22,6% vs. -18,5%; p = 0,004). È stato documentato un notevole incremento della proporzione di pazienti con valori pressori a target, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

In entrambi i gruppi è emersa una lieve riduzione della proporzione di pazienti con BMI ≥ 30 kg/m², senza differenze significative tra i gruppi. Tuttavia, la percentuale di pazienti con BMI < 25 kg/m² è aumentata maggiormente nel gruppo test rispetto al gruppo di controllo (+16,5% vs. +11,0%; p = 0,04).

Rispetto al gruppo di controllo, una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo test ha iniziato un trattamento antipertensivo (+13,0% vs. +10,8%; p = 0,002) e un trattamento ipolipemizzante (+18,1% vs. +13,2%; p $< 0,0001$). Per quanto riguarda la terapia per il diabete, i pazienti del gruppo test avevano maggiori probabilità rispetto ai controlli di iniziare il trattamento con SGLT2i (+20,6% vs. +14,3%; p = 0,0003) e con GLP1-RA (+11,1% vs. +5,8%; p = 0,002).

I risultati relativi alla generazione dei punteggi predittivi per ciascuno dei sei gruppi di complicanze separatamente sono riportati nelle Tabelle Supplementari S1–S6. Non sono state rilevate differenze sostanziali nelle variazioni pre-post tra le diverse complicanze.

CONCLUSIONI

Sebbene siano stati sviluppati numerosi modelli predittivi delle complicanze del diabete basati sull'intelligenza artificiale (IA), il loro impatto sull'integrazione nel processo decisionale clinico e sul miglioramento degli esiti per i pazienti con diabete non è stato finora indagato³³.

Il nostro studio dimostra per la prima volta che uno strumento validato per la previsione delle complicanze del diabete, sviluppato mediante un approccio di machine learning e integrato nelle cartelle cliniche informatizzate, può migliorare la qualità dell'assistenza.

I diabetologi hanno utilizzato il sistema per generare la probabilità di rischio solo nel 14,7% dei pazienti eleggibili, a fronte di una percentuale attesa di almeno il 30%, suggerendo così che i medici sono ancora riluttanti a utilizzare strumenti di IA come supporto decisionale nella pratica clinica quotidiana. Questo utilizzo limitato potrebbe essere dovuto, almeno in parte, a una percezione errata di cosa significhi realmente il termine "intelligenza artificiale" e ad atteggiamenti negativi nei confronti dell'IA da parte degli operatori sanitari³⁴. In questo senso, è necessario superare il sospetto che l'IA clinica possa diventare un

surrogato del medico, e sottolineare invece il potenziale dell'integrazione tra le due figure. Infatti, il nostro studio mostra che, quando utilizzata, l'IA ha contribuito a identificare pazienti a rischio di complicanze, stimolando l'intervento del medico e portando a un miglior controllo dei fattori di rischio e a un uso più frequente di trattamenti appropriati. In particolare, è stato documentato un miglioramento nel controllo di HbA1c e LDL-C, insieme a un maggiore impiego di farmaci ipolipemizzanti, trattamenti antipertensivi e farmaci ipoglicemizzanti con effetti cardio-renali protettivi dimostrati.

A questo proposito, è interessante notare che la previsione del rischio è stata utilizzata più frequentemente per le complicanze cardiovascolari e renali, cioè per quelle comorbidità che più probabilmente beneficiano dell'uso di SGLT2i e GLP1-RA, e che entrambe le classi di farmaci sono state prescritte più spesso nei pazienti per i quali è stato utilizzato il punteggio predittivo.

L'inerzia nel potenziare il trattamento quando necessario è stata frequentemente descritta e porta a un aumento del rischio di complicanze³⁵.

Il nostro studio dimostra che aiutare i clinici a identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare complicanze del diabete nel breve/medio termine e supportare le decisioni terapeutiche può rappresentare un valido strumento per superare l'inerzia clinica e migliorare la qualità dell'assistenza diabetologica.

Inoltre, la possibilità di identificare i soggetti a rischio elevato potrebbe consentire un'allocazione più razionale delle risorse, intensificando il numero di visite presso le strutture di secondo livello per i soggetti a rischio e favorendo il ritorno alla medicina generale per quelli a rischio più basso.

Il nostro studio presenta punti di forza e alcune limitazioni. Tra i punti di forza, lo studio ha permesso di valutare l'impatto di uno strumento predittivo validato basato sull'IA nella pratica clinica routinaria su un numero molto ampio di pazienti, offrendo così un quadro realistico del suo utilizzo e della sua efficacia nel migliorare la gestione del diabete. Inoltre, i modelli predittivi erano basati su informazioni facilmente reperibili e fornivano la previsione per tutte le principali complicanze, consentendo una valutazione complessiva del profilo di rischio del singolo paziente.

Tra le limitazioni, i risultati sono stati valutati dopo 12 mesi dall'implementazione dello strumento predittivo nelle cartelle cliniche informatizzate. È possibile che un tempo maggiore avrebbe permesso ai medici di familiarizzare con lo strumento e di utilizzarlo su un numero più ampio di pazienti. In tal senso, i potenziali benefici derivanti dall'uso dello strumento potrebbero essere stati sottostimati.

Inoltre, lo studio non era randomizzato e gli effetti documentati potrebbero essere il risultato di una tendenza generale al miglioramento della qualità dell'assistenza, indipendentemente dall'uso dello strumento predittivo. Tuttavia, la possibilità di valutare la qualità delle cure anche nei pazienti per i quali il punteggio predittivo non è stato generato suggerisce fortemente che i risultati ottenuti non siano stati la conseguenza di un miglioramento generico, ma siano almeno in parte attribuibili all'impiego delle previsioni di rischio.

In conclusione, prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze rappresenta l'obiettivo primario della cura del diabete. La crescente disponibilità delle cartelle cliniche informatizzate dei pazienti e lo sviluppo di

algoritmi sofisticati capaci di apprendere dai dati offrono un'opportunità unica per migliorare la nostra capacità di identificare i pazienti a maggior rischio di complicanze e che necessitano di un monitoraggio più stretto o di interventi proattivi.

L'integrazione dei modelli di machine learning con l'esperienza clinica può rappresentare la nuova frontiera per un'assistenza sempre più vicina ai bisogni del singolo paziente.

REFERENZE

1. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; **402**: 203-34.
2. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; **62**: 3–16.
3. Hazel-Fernandez L, Li Y, Nero D, et al. Relationship of diabetes complications severity to healthcare utilization and costs among Medicare Advantage beneficiaries. *Am J Manag Care* **2015**; **21**: e62–70.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837- 53.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* **1998**; **317**: 703–13.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 685–96.
7. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**: 383–93.
8. Look AHEAD Research Group; Gregg E, Jakicic J, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; **4**: 913–21.
9. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2015; **132**:1795–804.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; **393**: 31–9.
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**: 776–85.

12. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**: 845–54.
13. Butler J, Usman MS, Khan MS, al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020; **7**: 3298–309.
14. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa2501006.
15. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; **391**: 109–21.
16. Bailey CJ. Under-treatment of type 2 diabetes: Causes and outcomes of clinical inertia. *Int J Clin Pract* 2016; **70**: 988–95.
17. Cucinotta D, Nicolucci A, Giandalia A, et al. Temporal trends in intensification of glucose-lowering therapy for type 2 diabetes in Italy: Data from the AMD Annals initiative and their impact on clinical inertia. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **181**: 109096.
18. Selby JV, Karter AJ, Ackerson LM, Ferrara A, Liu J. Developing a prediction rule from automated clinical databases to identify high-risk patients in a large population with diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**:1547–555.
19. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; **65**: 1925–66.
20. Russo G, Di Bartolo P, Candido R, et al. The AMD ANNALS: A continuous initiative for the improvement of type 2 diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; **199**: 110672.
21. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Predicting 10-year risk of end-organ complications of type 2 diabetes with and without metabolic surgery: a machine learning approach. *Diabetes Care* 2020; **43**: 852–59.
22. Song X, Waitman LR, Yu AS, Robbins DC, Hu Y, Liu M. Longitudinal risk prediction of chronic kidney disease in diabetic patients using a temporal-enhanced gradient boosting machine: retrospective cohort study. *JMIR Med Inf* 2020; **8**: e15510.
23. Makino M, Yoshimoto R, Ono M, et al. Artificial intelligence predicts the progression of diabetic kidney disease using big data machine learning. *Sci Rep* 2019; **9**: 11862.
24. Brisimi TS, Xu T, Wang T, Dai W, Paschalidis IC. Predicting diabetes-related hospitalizations based on electronic health records. *Stat Methods Med Res* 2019; **28**: 3667–82.
25. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, et al. Machine learning methods to predict diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol* 2018; **12**: 295–302.
26. Ravaut M, Sadeghi H, Leung KK, et al. Predicting adverse outcomes due to diabetes complications with machine learning using administrative health data. *NPJ Digit Med* 2021; **4**: 24.
27. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019; **42**: 2298–2306.
28. Rodriguez-Romero V, Bergstrom RF, Decker BS, Lahu G, Vakilynejad M, Bies RR. Prediction of nephropathy in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD trial applying machine learning techniques. *Clin Transl Sci* 2019; **12**: 519–28.

29. Huang Q, Zou X, Lian Z, et al. Predicting cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes by combining risk factor trajectories and machine learning algorithm: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2025; **24**: 61.
30. Dong W, Wan EYF, Fong DYT, et al. Development and validation of 10-year risk prediction models of cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetes mellitus patients in primary care using interpretable machine learning-based methods. *Diabetes Obes Metab* 2024; **26**: 3969-87.
31. Nicolucci A, Romeo L, Bernardini M, et al. Prediction of complications of type 2 Diabetes: A Machine learning approach. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; **190**: 110013.
32. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; **31**: 2166-68.
33. Sheng B, Pushpanathan K, Guan Z, et al. Artificial intelligence for diabetes care: current and future prospects. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12:569-595.
34. Chen M, Zhang B, Cai Z, et al. Acceptance of clinical artificial intelligence among physicians and medical students: A systematic review with cross-sectional survey. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 990604.
35. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 2020; **12**: 52.

TABELLE SUPPLEMENTARI

Tabella S1. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze cardiovascolari è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	96140	96140		9770	9770		
HbA1c ≤ 7.0%	51.9	54.6	+5.2	52.0	55.8	+7.3	<.0001
HbA1c > 8.0%	19.8	17.6	-11.1	19.8	16.0	-19.2	0.0002
LDL-C < 70mg/dl	30.4	38.1	+25.3	26.7	35.7	+33.7	0.001
LDL-C < 55 mg/dl	14.0	18.9	+35.0	11.0	16.5	+50.0	0.005
LDL-C ≥ 100mg/dl	34.5	27.9	-19.1	37.2	29.4	-21.0	0.003
BP < 130/80 mmHg	19.5	31.7	+62.6	19.8	31.4	+58.6	0.26
BP ≥ 140/90 mmHg	53.6	47.6	-11.2	53.1	47.2	-11.1	0.03
BMI < 25 kg/m²	22.9	25.5	+11.4	21.4	24.4	+14.0	0.09
BMI ≥ 30 kg/m²	38.9	36.3	-6.7	39.5	36.4	-7.8	0.46
Trattamento anti-ipertensivo	59.5	66.9	+12.4	58.7	66.6	+13.5	0.005
Trattamento ipolipemizzante	58.2	67.2	+15.5	61.8	74.0	+19.7	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	75.9	72.0	-5.1	81.8	79.3	-3.1	0.27
SGLT2i	34.3	40.0	+16.6	30.6	38.3	+25.2	0.002
GLP1-RA	35.5	37.7	+6.2	34.9	38.9	+11.5	0.004
DPP4i	25.4	22.6	-11.0	24.1	21.6	-10.4	0.79
Sulfaniluree	11.4	6.1	-46.5	14.4	7.9	-45.1	0.21
Pioglitazone	5.3	4.5	-15.1	5.9	6.0	+1.7	0.004
Insulina	32.3	34.6	+7.1	27.3	29.2	+7.0	0.89

*valore di p del test di interazione

Tabella S2. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze cerebrovascolari è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	112109	112109		3903	3903		
HbA1c ≤ 7.0%	51.6	54.2	+5.0	54.3	58.9	+8.5	<.0001
HbA1c > 8.0%	19.9	17.6	-11.6	19.8	16.0	-19.2	0.0002
LDL-C < 70mg/dl	34.0	41.5	+22.1	28.4	37.3	+31.3	0.003
LDL-C < 55 mg/dl	16.6	21.7	+30.7	12.9	18.5	+43.4	0.003
LDL-C ≥ 100mg/dl	32.0	25.9	-19.1	36.5	28.5	-21.9	0.01
BP < 130/80 mmHg	20.3	33.2	+63.5	19.3	28.4	+47.2	0.19
BP ≥ 140/90 mmHg	52.6	46.8	-11.0	51.2	47.7	-6.8	0.04
BMI < 25 kg/m²	23.2	25.9	+11.6	20.7	23.6	+14.0	0.04
BMI ≥ 30 kg/m²	38.0	35.4	-6.8	41.3	37.4	-9.4	0.52
Trattamento anti-ipertensivo	62.1	69.0	+11.1	57.9	68.3	+18.0	0.003
Trattamento ipolipemizzante	61.2	69.7	+13.9	59.0	73.9	+25.3	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	75.6	71.7	-5.2	81.6	79.3	-2.8	0.37
SGLT2i	36.7	42.2	+15.0	36.7	44.2	+20.4	0.0004
GLP1-RA	35.8	38.1	+6.4	39.0	43.2	+10.8	0.001
DPP4i	24.8	22.1	-10.9	22.0	19.0	-13.6	0.96
Sulfaniluree	11.3	6.1	-46.0	12.1	5.2	-57.0	0.27
Pioglitazone	5.1	4.4	-13.7	4.8	4.9	+2.1	0.005
Insulina	32.7	34.9	+6.7	27.9	29.9	+7.2	0.93

*valore di p del test di interazione

Tabella S3. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze vascolari periferiche è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	114084	114084		5483	5483		
HbA1c ≤ 7.0%	51.5	54.1	+5.0	54.8	59.8	+9.1	<.0001
HbA1c > 8.0%	20.0	17.8	-11.0	18.2	14.3	-21.4	<.0001
LDL-C < 70 mg/dl	34.2	41.5	+21.3	32.1	41.2	+28.3	0.001
LDL-C < 55 mg/dl	16.7	21.8	+30.5	15.2	20.7	+36.2	0.004
LDL-C ≥ 100 mg/dl	32.0	25.9	-19.1	32.9	25.3	-23.1	0.005
BP < 130/80 mmHg	20.4	33.2	+62.7	20.8	31.2	+50.0	0.20
BP ≥ 140/90 mmHg	52.4	46.5	-11.3	53.6	50.0	-6.7	0.06
BMI < 25 kg/m²	23.2	25.9	+11.6	22.3	25.5	+14.3	0.05
BMI ≥ 30 kg/m²	38.1	35.5	-6.8	38.2	35.1	-8.1	0.49
Trattamento anti-ipertensivo	62.2	69.2	+11.3	62.7	71.9	+14.7	0.002
Trattamento ipolipemizzante	61.2	69.7	+13.9	64.3	77.4	+20.4	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	75.3	71.3	-5.3	81.8	79.1	-3.3	0.25
SGLT2i	36.4	41.9	+15.1	37.7	45.4	+20.4	0.0004
GLP1-RA	35.8	38.1	+6.4	37.2	40.7	+9.4	0.001
DPP4i	24.8	22.2	-10.5	24.3	21.0	-13.6	0.98
Sulfaaniluree	11.3	6.1	-46.0	12.3	5.9	-52.0	0.28
Pioglitazone	5.0	4.4	-12.0	4.9	5.2	+6.1	0.005
Insulina	32.9	35.3	+7.3	27.1	28.9	+6.6	0.91

*valore di p del test di interazione

Tabella S4. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze renali è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	81365	81365		6009	6009		
HbA1c ≤ 7.0%	51.2	54.4	+6.2	54.1	60.8	+12.4	<.0001
HbA1c > 8.0%	20.8	18.0	-13.5	19.0	12.9	-32.1	0.0001
LDL-C < 70 mg/dl	33.6	40.9	+21.7	27.6	36.8	+33.3	0.001
LDL-C < 55 mg/dl	16.5	21.6	+30.9	12.5	17.9	+43.2	0.02
LDL-C ≥ 100 mg/dl	33.0	26.6	-19.4	38.4	28.9	-24.7	0.004
BP < 130/80 mmHg	19.1	32.0	+67.5	18.3	29.5	+61.2	0.20
BP ≥ 140/90 mmHg	55.4	48.9	-11.7	58.7	51.8	-11.8	0.07
BMI < 25 kg/m²	23.4	26.2	+12.0	22.3	25.3	+13.5	0.24
BMI ≥ 30 kg/m²	38.0	35.2	-7.4	37.7	34.7	-8.0	0.47
Trattamento anti-ipertensivo	60.3	69.3	+14.9	55.7	68.7	+23.3	0.002
Trattamento ipolipemizzante	57.3	67.6	+18.0	55.9	73.2	+30.9	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	72.0	67.9	-5.7	83.1	82.5	-0.7	0.21
SGLT2i	35.0	41.2	+17.7	30.7	36.2	+17.9	0.0003
GLP1-RA	33.5	35.8	+6.9	32.1	37.1	+15.6	0.001
DPP4i	25.2	22.6	-10.3	21.6	18.8	-13.0	0.98
Sulfaniluree	10.0	5.3	-47.0	11.7	6.3	-46.2	0.22
Pioglitazone	4.4	3.7	-15.9	5.1	5.5	+7.8	0.004
Insulina	33.0	36.2	+9.7	23.3	24.9	+6.9	0.85

*valore di p del test di interazione

Tabella S5. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze oculari è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	89685	89685		8675	8675		
HbA1c ≤ 7.0%	53.9	56.8	+5.4	54.7	60.4	+10.4	<.0001
HbA1c > 8.0%	18.7	16.3	-12.8	17.7	13.7	-22.6	0.0003
LDL-C < 70 mg/dl	32.9	40.3	+22.5	31.9	41.1	+28.8	0.009
LDL-C < 55 mg/dl	16.0	20.9	+30.6	15.2	20.7	+36.2	0.01
LDL-C ≥ 100 mg/dl	33.5	27.1	-19.1	34.6	26.2	-24.3	0.01
BP < 130/80 mmHg	20.7	33.0	+59.4	20.9	31.7	+51.7	0.35
BP ≥ 140/90 mmHg	51.7	45.8	-11.4	50.8	47.3	-6.9	0.05
BMI < 25 kg/m²	23.1	25.9	+12.1	20.5	24.0	+17.1	0.08
BMI ≥ 30 kg/m²	38.2	35.6	-6.8	40.0	36.9	-7.8	0.43
Trattamento anti-ipertensivo	59.7	67.7	+13.4	61.5	70.4	+14.5	0.04
Trattamento ipolipemizzante	58.6	68.3	+16.6	63.8	76.5	+19.9	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	75.9	72.0	-5.1	82.1	79.6	-3.0	0.26
SGLT2i	35.4	41.0	+15.8	34.3	42.2	+23.0	0.001
GLP1-RA	35.4	37.4	+5.6	37.4	41.7	+11.5	0.001
DPP4i	25.2	22.7	-9.9	23.1	20.0	-13.4	0.72
Sulfaniluree	10.5	5.6	-46.7	11.6	6.4	-44.8	0.33
Pioglitazone	4.8	4.1	-14.6	5.4	5.8	+7.4	0.01
Insulina	28.1	30.7	+9.3	22.5	23.9	+6.2	0.60

*valore di p del test di interazione

Tabella S5. Indicatori di qualità e trattamenti nell'anno precedente l'utilizzo dello strumento predittivo e nell'anno successivo alla sua implementazione nelle cartelle cliniche informatizzate. I dati si riferiscono ai pazienti per i quali il rischio di complicanze neuropatiche è stato calcolato o meno.

Caratteristiche	Score di rischio non calcolato (gruppo di controllo)			Score di rischio calcolato (gruppo test)			p-value*
	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	Prima	Dopo	Variazione percentuale relativa	
N	102145	102145		5353	5353		
HbA1c ≤ 7.0%	51.3	54.3	+5.8	54.1	59.4	+9.8	<.0001
HbA1c > 8.0%	20.3	17.7	-12.8	18.9	15.3	-19.0	<.0001
LDL-C < 70 mg/dl	33.9	41.5	+22.4	34.3	42.6	+24.2	0.001
LDL-C < 55 mg/dl	16.5	21.7	+31.5	16.3	22.0	+35.0	0.01
LDL-C ≥ 100mg/dl	32.2	25.9	-19.6	30.9	23.4	-24.3	0.004
BP < 130/80 mmHg	20.1	32.9	+63.7	19.7	28.8	+46.2	0.56
BP ≥ 140/90 mmHg	53.2	47.2	-11.3	55.3	52.2	-5.6	0.14
BMI < 25 kg/m²	23.2	25.9	+11.6	23.0	25.9	+12.6	0.09
BMI ≥ 30 kg/m²	38.1	35.5	-6.8	37.4	34.2	-8.6	0.63
Trattamento anti-ipertensivo	61.7	69.3	+12.3	64.1	73.5	+14.7	0.004
Trattamento ipolipemizzante	60.1	69.1	+15.0	66.0	80.0	+21.2	<.0001
Trattamento anti-iperglicemizzante							
Metformina	74.6	70.5	-5.5	80.6	78.0	-3.2	0.17
SGLT2i	35.4	41.0	+15.8	35.9	44.1	+22.8	0.001
GLP1-RA	34.8	37.2	+6.9	36.7	40.5	+10.4	0.002
DPP4i	24.7	22.1	-10.5	25.5	22.1	-13.3	0.99
Sulfaniluree	11.0	5.9	-46.4	11.2	4.8	-57.1	0.34
Pioglitazone	4.7	4.0	-14.9	4.8	5.4	+12.5	0.003
Insulina	33.1	35.6	+7.6	28.9	30.7	+6.2	0.10

*valore di p del test di interazione