

il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



– RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

– EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

– JOURNAL CLUB

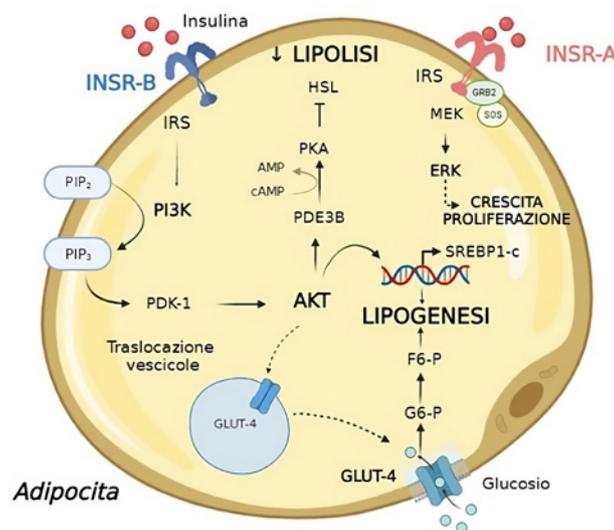
– MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

Francesca Cinti, Andrea Giaccari

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

Livio Luzi, Mery Azman

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca

98 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

99 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì

- LA VITA DELLA SID

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**
L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti
- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**
- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**
- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**
- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Screening e diagnosi del diabete gestazionale *Screening and diagnostic methods for gestational diabetes mellitus*

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza:
Maria Angela Sculli¹, Cristina Bianchi², Silvia Burlina³, Gloria Formoso⁴,
Elisa Manicardi⁵, Veronica Resi⁶, Laura Sciacca⁷

¹UOC Diabetologia ed Endocrinologia, Grande Ospedale Metropolitano-Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria;

²Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Pisa;

³UOSD Diabetologia Schiavonia/Conselve/Montagnana- UOSD Diabetologia e Dietetica, Padova; ⁴Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara;

⁵UOS Diabetologia, IRCCS-Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia; ⁶UO Endocrinologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302e>

ABSTRACT

The aim of this editorial is to comment two recent papers published in the New England Journal of Medicine that investigated the screening and diagnostic methods for gestational diabetes mellitus (GDM). There is still worldwide controversy concerning which screening and which diagnostic criteria are more appropriated. The main findings of these articles are discussed and its implications for the management of pregnant women.

KEYWORDS

Gestational diabetes, pregnancy, adverse outcomes, hyperglycemia.

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

È necessaria un'accurata e tempestiva gestione della patologia, con un adeguato screening e una corretta diagnosi per ridurre al minimo le complicanze per la madre e per il feto (3). Gli esperti dibattono da molti anni sulla necessità di uno screening universale per il GDM, ma al momento le modalità di esecuzione non sono univoche. Uno screening efficace permetterebbe una gestione personalizzata della patologia e potrebbe migliorare l'approccio terapeutico al fine di ridurre gli esiti avversi materni e fetali/neonatali (4). Inoltre, le donne con GDM presentano un rischio più elevato di sviluppare, dopo il parto, diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (5-6) e malattie cardiovascolari, rispetto a donne con normale tolleranza al glucosio in gravidanza. Per tale motivo individuare queste donne permetterebbe di attuare un'efficace prevenzione grazie ad interventi strutturati, mirati al miglioramento dello stile di vita (7- 8).

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

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

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

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

Lo studio di Crowther e collaboratori invece, ha affrontato la problematica dei valori glicemici soglia per la diagnosi di GDM (10). Gli autori hanno valutato l'impatto di soglie glicemiche inferiori o superiori per la diagnosi di GDM. Si tratta di uno studio randomizzato a cluster in donne sottoposte a screening per GDM tra la 24^a e la 32^a settimana di gestazione con una curva da carico orale di glucosio (OGTT) standard con 75 g di glucosio. Le soglie glicemiche inferiori corrispondono a quelle attualmente utilizzate nelle linee guida IADPSC e cioè glicemia plasmatica a digiuno 92 mg/dl (5,1 mmol/l), ad 1 ora dal carico 180 mg/dl (10 mmol/l), a 2 ore 153 mg/dl (8,5 mmol/l). Le soglie glicemiche più elevate erano per la glicemia plasmatica a digiuno 99 mg/dl (5,5 mmol/l) e due ore dopo il carico 162 mg/dl (9,0 mmol/l). L'esito primario era la valutazione dei neonati LGA (definiti come un peso alla nascita superiore al 90° percentile dagli standard Fenton-World Health Organization). Gli esiti secondari consistevano nella valutazione dei parametri correlati alla salute materna e fetale. Sono state randomizzate 4.061 donne. Nel gruppo con valori glicemici inferiori, il GDM è stato diagnosticato nel 15,3% contro il 6,1% nel gruppo con valori glicemici superiori. L'induzione del travaglio, il numero di visite effettuate, l'uso di farmaci e l'ipoglicemia neonatale erano più comuni nel gruppo con valori glicemici inferiori per la diagnosi. Non sono state osservate differenze significative per gli altri esiti secondari.

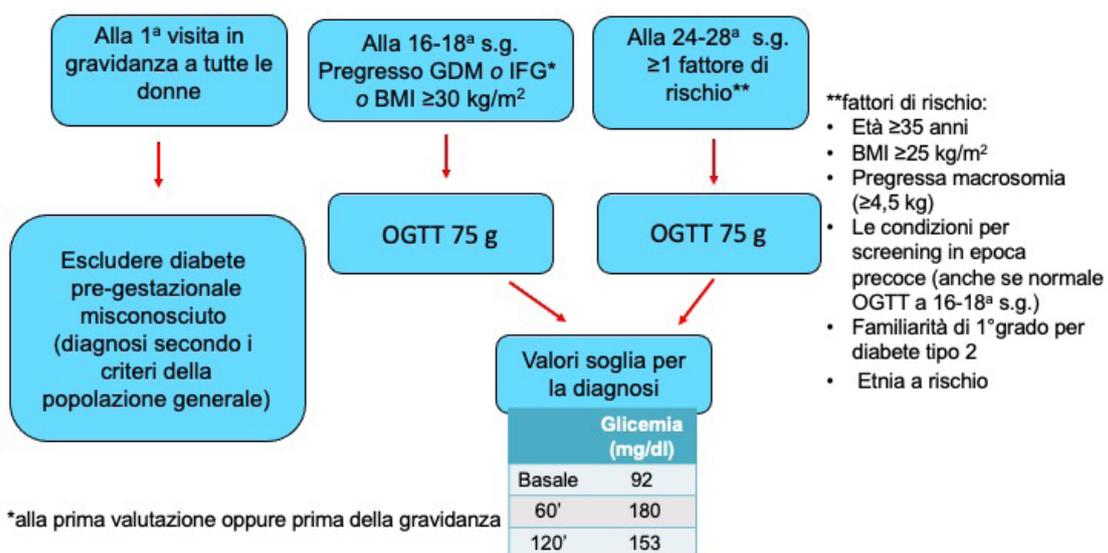
COMMENTO E CONCLUSIONI

L'articolo di Hillier e collaboratori, non solo ci interroga sull'utilità dell'approccio in una fase dello screening per il GDM, ma suggerisce sottilmente la necessità di estendere lo screening rendendolo universale. Questo perché nell'analisi degli esiti delle donne non sottoposte a screening si sono riscontrati outcome materni e neonatali peggiori. Infatti, se non si può escludere che ciò dipenda da una differente aderenza alle diverse modalità di screening, esiti peggiori potrebbero anche essere collegati alla mancata diagnosi di GDM. Le linee guida italiane raccomandano lo screening selettivo del GDM tramite OGTT 75 g solo per le donne con fattori di rischio, è altresì raccomandato un test di screening precoce (16^a-18^a settimana di gestazione) per le donne ad alto rischio (precedente GDM, alterata glicemia a digiuno-IFG prima della gravidanza o nel primo trimestre, obesità pre-gravidanza) (Fig. 1). Tuttavia, nell'esperienza italiana, la percentuale di donne che effettua lo screening come da indicazioni delle linee guida è di circa l'80%, mentre il 40% delle donne a basso rischio continua ad essere sottoposto a screening. Inoltre, il tasso di GDM, calcolato per algoritmo, è stato relativamente elevato (7%) tra le donne non eleggibili (11). In un altro studio italiano, il 20-25% delle donne senza fattori di rischio per GDM sviluppa iperglicemia durante la gravidanza (12), evidenziando come lo screening selettivo basato sui fattori di rischio possa essere fallace nell'identificare tutte le donne con GDM.

Lo screening precoce alla 16^a-18^a settimana di gestazione nelle donne ad alto rischio permette una diagnosi e un trattamento precoce, ma i benefici di tale trattamento non sono ancora chiari. A tal proposito sempre uno studio italiano ha dimostrato che lo screening e il trattamento precoce del GDM rispetto a quello standard nelle donne ad alto rischio sono associati ad esiti materno-fetali simili a breve termine, sebbene le donne con diagnosi precoce siano state trattate in misura maggiore con terapia insulinica (13). Lo studio multicentrico randomizzato controllato Treatment Of Booking Gestational Diabetes Mellitus (TOBOGM) ha recentemente documentato che nelle donne con almeno un fattore di rischio per l'iperglicemia in gravidanza e con diagnosi di GDM prima della 20^a settimana di gestazione, il trattamento immediato del GDM porta a una modesta riduzione dell'incidenza di un composito di eventi avversi neonatali rispetto al trattamento differito (o al non trattamento in caso di OGTT a 24-28 settimane risultato negativo), ma nessun altro beneficio materno-fetale (14).

In questo dibattito interminabile su quali siano i migliori criteri diagnostici per il GDM, crediamo che i tempi siano maturi per promuovere un confronto tra ginecologi e diabetologi per elaborare raccomandazioni condivise. Gli obiettivi sono quelli di evitare non solo gli eventi avversi perinatali a breve termine, ma anche quelli a lungo termine nelle future generazioni, determinati dall'imprinting epigenetico cardio-metabolico che si associa ad una iperglicemia anche lieve durante la gravidanza (15). Inoltre, dovrebbero essere valutati anche i potenziali benefici a lungo termine dell'identificazione delle donne GDM, e quindi ad alto rischio di sviluppare in futuro DMT2, al fine di promuovere strategie di prevenzione (16). A tal proposito recentemente è stato evidenziato come anche una lieve iperglicemia durante la gravidanza raddoppi il rischio di diabete negli anni successivi al parto, suggerendo come la gravidanza rappresenti un'opportunità per identificare soggetti ad alto rischio di diabete a cui poter rivolgere interventi di prevenzione (17).

Riteniamo pertanto che durante la gravidanza si debba promuovere lo screening universale con soglie glicemiche inferiori rispetto a quelle attualmente in uso, al fine di mitigare le ripercussioni negative sulla salute delle donne e delle generazioni future. L'obiettivo da perseguire dovrebbe essere quello di conciliare una visione più pragmatica e a breve termine, attenta agli esiti perinatali, con una più lungimirante rivolta agli effetti a lungo termine nelle donne e nella prole.



Adattata da AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2018 (18)

BIBLIOGRAFIA

1. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A, Moran J, et al. Cost of Gestational Diabetes Mellitus in the United States in 2007. *Popul Health Manag* 12: 165-174, 2009. <https://doi.org/10.1089/pop.2009.12303>.
2. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 31: 2288-2293, 2008. <https://doi.org/10.2337/dco8-1038>.
3. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 32: 687-694, 2019. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387893>.
4. Casey B. Pregnancy Outcomes in Women With Gestational Diabetes Compared With the General Obstetric Population. *Obstetrics & Gynecology* 90: 869-873, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00542-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00542-5).
5. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 373: 1773-1779, 2009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5).
6. Napoli A, Sciacca L, Pintauro B, Tumminia A, Dalfrà MG, Festa C, Formoso G, Fresa R, Graziano G, Lencioni C, Nicolucci A, Rossi MC, Succurro E, Sculli MA, Scavini M, Vitacolonna E, Bonomo M, Torlone E; STRONG Study Collaborators and the AMD-SID Diabetes and Pregnancy Study Group. Screening of postpartum diabetes in women with gestational diabetes: high-risk subgroups and areas for improvements—the STRONG observational study. *Acta Diabetol.* 2021 Sep; 58(9): 1187-1197. doi: 10.1007/s00592-021-01707-9.
7. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profítós J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 55: 315-322, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1099-2>.
8. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 352: 2477-2486, 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>.
9. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *New England Journal of Medicine* 384: 895-904, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>.
10. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 387: 587-598, 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204091>.
11. Di Cianni G, Gualdani E, Berni C, Meucci A, Roti L, Lencioni C, et al. Screening for gestational diabetes in Tuscany, Italy. A population study. *Diabetes Res Clin Pract* 132: 149-156, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.003>.
12. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: Time for a critical appraisal? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 27: 717-722, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.010>.
13. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women – An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29: 598-603, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.02.007>.
14. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2023 May 5. doi: 10.1056/NEJMoa2214956.
15. Bendor CD, Bardugo A, Rotem RS, Derazne E, Gerstein HC, Tzur D, et al. Glucose Intolerance in Pregnancy and Offspring Obesity in Late Adolescence. *Diabetes Care* 45: 1540-1548, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc21-2634>.
16. Scavini M, Formoso G, Festa C, Sculli MA, Succurro E, Sciacca L, et al. Follow-up of women with a history of gestational diabetes in Italy: Are we missing an opportunity for primary prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev* 37, 2021. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3411>.
17. Selen DJ, Thaweethai T, Schulte CCM, Hsu S, He W, James K, et al. Gestational Glucose Intolerance and Risk of Future Diabetes. *Diabetes Care* 46: 83-91, 2023. <https://doi.org/10.2337/dc22-1390>.
18. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>. Last accessed May 10, 2023.