

il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024



– RASSEGNE

Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

– EDITORIALI

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

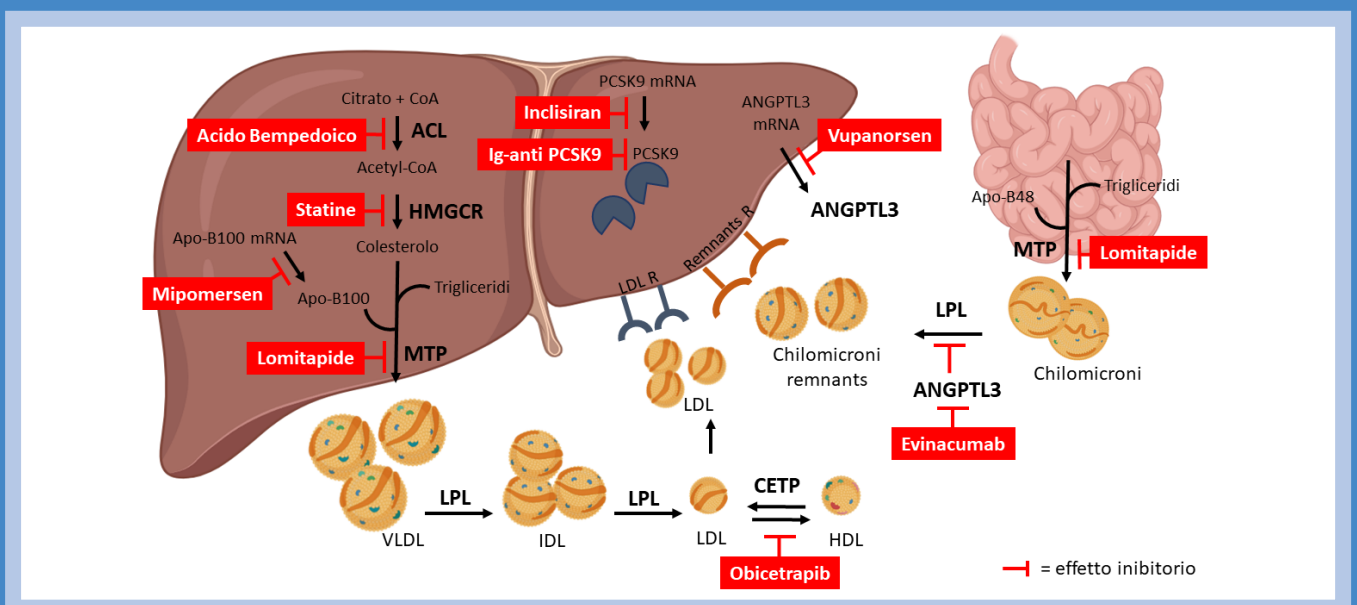
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

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

151 **Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie**
Giuseppe Della Pepa

168 **Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali**
Paolo Di Bartolo

181 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete
Edoardo Mannucci

187 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto
Luca Busetto, Paolo Sbraccia

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

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

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

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

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

Federica Carrieri, Caterina Pipino, Nadia Di Pietrantonio, Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre

215 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”

Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia

il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-533-2

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2403

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

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.

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2” ♦ *An unusual type of diabetes “not 1” and “not 2”*

Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza-Polo Pontino, UOC Diabetologia Universitaria - Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403g>

ABSTRACT

Type 3c diabetes mellitus (T3cDM) is a secondary form of diabetes caused by pancreatic disease, such as chronic pancreatitis, that impairs insulin and glucagon secretion and results in poor glycemic control. Often misdiagnosed as type 2 diabetes, this pancreatic diabetes requires specific management due to elevated hemoglobin A1c levels, early insulin requirements, and increased risk of hypoglycemia. This case report discusses a 24-year-old man with hereditary chronic pancreatitis associated with the PRSS1 mutation, without typical symptoms of exocrine pancreatic insufficiency, who presented with early insulin therapy and increased glycemic variability. The complexity of diagnosing this type of diabetes highlights the importance of diabetes screening in patients with chronic pancreatitis and the risk of inappropriate diagnosis and medical treatment.

KEYWORDS

Type 3c diabetes mellitus, pancreatitis, glucose variability.

INTRODUZIONE

L'American Diabetes Association (ADA) ha identificato diverse categorie di diabete mellito, tutte caratterizzate da iperglicemia persistente dovuta a difetti nella produzione e/o nella funzione dell'insulina (1). Oltre alle forme di diabete più comuni, come il tipo 1 (DMT1) e il tipo 2 (DMT2), caratterizzate rispettivamente dalla distruzione autoimmune delle β -cellule pancreatiche e da un'inadeguata

risposta insulinica secondaria ad un'alterata sensibilità all'insulina, l'ADA e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno classificato anche una forma di diabete secondario definito diabete mellito di tipo 3c (T3cDM) (2). Noto anche come “pancreatogenico o pancreatoprivo”, il T3cDM presenta caratteristiche ormonali e metaboliche uniche, ed è causato da malattie del pancreas esocrino (3). La pancreatite cronica è riconosciuta come la causa principale (79%) del T3cDM, seguita dall'adenocarcinoma duttale pancreatico (8%), dall'emocromatosi (7%), dalla fibrosi cistica (4%), e dalla chirurgia pancreatica (2%) (4). Anche i disordini genetici sono stati identificati come determinanti di rischio, sviluppo e progressione della maggior parte delle malattie pancreatiche, e mutazioni patologiche nel gene che codifica per il tripsinogeno cationico (PRSS1) sono state identificate nella maggior parte dei casi di pancreatite cronica ereditaria (HCP) (5-6). L'HCP associata a PRSS1, è una malattia familiare caratterizzata da episodi di pancreatite acuta ricorrente (PAR) che progressivamente evolvono fino alla pancreatite cronica (CP), la cui diagnosi si basa sull'identificazione di una variante eterozigote nel gene PRSS1 attraverso test genetici molecolari (7). Questa forma di pancreatite rientra tra le cause eziologiche della pancreatite cronica (2), predisponendo allo sviluppo delle sue comuni complicanze, incluso il diabete mellito di tipo 3c. È stato stimato che fino al 48% degli individui con HCP correlata a PRSS1 sviluppano

diabete, una percentuale simile a quella riscontrata in altri tipi di pancreatite cronica (7).

Proprio a causa della difficoltà di classificare accuratamente questa forma di diabete secondario nella pratica clinica, la prevalenza del T3cDM è spesso sottostimata (2). In effetti, nonostante le stime suggeriscano che la sua prevalenza varia dal 5%-10% tra le popolazioni occidentali con diabete, molti pazienti vengono erroneamente diagnosticati come affetti DMT1 o DMT2 (8), contribuendo alla sottodiagnosi di questa condizione (9). Inoltre, questo inadeguato riconoscimento è aggravato anche dalla limitata ricerca in questo campo (2).

Nonostante le somiglianze con le forme più comuni di diabete, come il DMT1 e il DMT2, il T3cDM si distingue da esse per caratteristiche cliniche, fisiopatologiche e metaboliche uniche, richiedendo una corretta diagnosi differenziale e un'attenta gestione clinica (10). In effetti, i meccanismi patogenetici che sottendono all'infiammazione, fibrosi e sclerosi del tessuto endocrino pancreatico portano alla perdita di tutte le cellule pancreatiche secretorie, incluse le β -cellule (che producono insulina), α -cellule (che producono glucagone), δ -cellule (che producono somatostatina), e cellule PP (che producono polipeptide pancreatico) (11, 3). Al fine di migliorare il riconoscimento e la diagnosi del diabete pancreatogenico, Ewald e Bretzel hanno proposto specifici criteri diagnostici, che tuttavia non sono ancora standardizzati. Inoltre, questi criteri sono di difficile applicazione in diversi contesti clinici (3), come nei pazienti con DMT1 o DMT2 di lunga data, nei quali la carenza di insulina può associarsi ad atrofia e ad insufficienza esocrina. Tuttavia, la loro affidabilità risulta maggiore al momento della manifestazione del diabete, permettendo di classificare le malattie esocrine ed endocrine coesistenti, ed impostare un trattamento efficace (2).

Il riconoscimento di criteri per differenziare la diagnosi di diabete pancreatogenico è particolarmente importante soprattutto, come nel presente caso clinico, nei pazienti che al momento della manifestazione clinica del diabete non mostrano i sintomi classici di malattia pancreatica nonostante una storia ereditaria di pancreatite cronica, ma che necessitano di un trattamento insulinico precoce.

CASO CLINICO

Un ragazzo di 24 anni è giunto per la prima volta nella nostra Unità di Diabetologia nel marzo 2023, su richiesta

del Medico di Medicina Generale (MMG) per riscontro, agli esami ematici di routine di iperglicemia a digiuno (189 mg/dl) e di elevati valori (9,3%) di emoglobina glicata (HbA1c). Il paziente si presentava in sovrappeso (peso 89 kg, BMI=27,8 kg/m²) e con normali valori pressori (130/80 mmHg). Non mostrava segni o sintomi di squilibrio glicemico acuto.

- Anamnesi fisiologica: dieta equilibrata, nessuna abitudine al fumo o al consumo di alcol, nato a termine da un parto normale, sviluppo psico-fisico normale, regolari peristalsi intestinale e minzione.

- Anamnesi familiare: nessuna storia familiare di malattie cardiovascolari; madre, fratello minore e cugini con diagnosi di pancreatite cronica; madre affetta da diabete mellito.

- Anamnesi patologica remota: dal 2014 al 2019, diversi accessi in pronto soccorso per dolore addominale associato ad elevati livelli di amilasi e lipasi, diagnosticati come episodi di "pancreatite acuta in un paziente con pancreas gastrico ectopico". La frequenza degli episodi, insieme alla storia familiare di pancreatite, hanno spinto alla prescrizione nel 2019, di un test genetico che confermava la diagnosi di "pancreatite cronica ereditaria associata a una mutazione eterozigote della variante c.311T>C (p.L104P) nella sequenza del gene PRSS1". Test genetici per le varianti di sequenza in altri geni a rischio di pancreatite SPINK1, PRSS2, CTRC, CASR, CTSB, KRT8, e CPA1 risultavano negativi. Una approfondita anamnesi rivelava inoltre la presenza della stessa mutazione in diversi membri della sua famiglia, tra cui la madre, il fratello e i cugini.

Nel maggio 2020, una risonanza magnetica dell'addome superiore e una tomografia computerizzata, eseguite durante un ulteriore ricovero per episodio di pancreatite acuta, evidenziavano l'imaging di "pancreas in involuzione atrofica, soprattutto in riferimento al corpo e in minima parte alla coda, con un dotto di Wirsung tortuoso, con un processo infiammatorio cronico". Dal 2020, il paziente riferisce nessun altro episodio di pancreatite acuta.

Farmaci: nessuna terapia.

Decorso clinico

Prima visita: *sebbene il paziente rispettasse i criteri diagnostici standard dell'ADA per la diagnosi di diabete mellito di tipo 2, la sua storia clinica e familiare, la giovane età ed il forte sospetto di diabete mellito associato a malattia del pancreas (T3cDM) su base ereditaria, hanno spinto alla prescrizione di ulteriori accertamenti. In accordo con i criteri di Ewald e Bretzel si richiedevano diversi esami di appro-*

fondimento necessari per differenziare la diagnosi (autoanticorpi per il T1DM, livelli di elastasi 1 fecale e imaging pancreatico). Inoltre, secondo i criteri minori di diagnosi, si richiedeva la valutazione della riserva di secrezione beta-cellulare attraverso il dosaggio dei livelli plasmatici di C-peptide. Nel frattempo, considerato lo scompenso glicemico, si impostava la terapia ipoglicemizzante con insulina Glargine U 300 10 UI in associazione a metformina 500 mg, una compressa due volte al giorno. Follow-up dopo 3 mesi: il paziente tornava a controllo. I risultati degli esami richiedevano la natura autoimmune del diabete (anti-GAD, anti-ICA e anti-Znt8 negativi), tuttavia la secrezione delle beta-cellule risultava ridotta (C-peptide 0,8, range normale 1,1-5 ng/ml) (Tab. 1). La diagnostica per immagini del pancreas (ecografia endoscopica e risonanza magnetica) confermava inoltre “un parenchima pancreatico eterogeneo e atrofico con “plugs” iperecoici nel lume, un dotto pancreatico principale dilatato di 9 mm e un’alterazione dei dotti pancreatici secondari. Non si riscontravano lesioni sospette per cancro”. Sulla base del quadro clinico, veniva posta diagnosi differenziale di T3cDM associato a pancreatite ereditaria. Il controllo glicemico non risultava ancora a target (HbA1c 8,9%), pertanto si aumentava la terapia ipoglicemizzante con insulina Glargine U 300 a 16 UI e metformina

a 1000 mg, una compressa due volte al giorno. Il paziente negava effetti collaterali gastrointestinali legati all’utilizzo della metformina o eventi ipoglicemici.

Follow-up a 6 mesi: il paziente mostrava un miglioramento del controllo glicemico (HbA1c 7,6% e glicemia a digiuno di 100 mg/dl). Si richiedeva follow-up dopo 3 mesi, con dosaggio degli enzimi pancreatici e monitoraggio glicemico domiciliare.

Follow-up a 9 mesi: gli esami di laboratorio evidenziavano una bassa attività enzimatica pancreatica, con valori di lipasi di 7 U/l (range normale 13-60 U/l) e di amilasi di 6 U/l (range normale 8-51 U/l). Tuttavia, risultavano nella norma sia la funzione epatica (AST 18 U/l (5-34), ALT 37 U/l (0-55)), che l’esame emocromocitometrico (Tab. 1).

Nonostante il precedente miglioramento del controllo glicemico, il valore di HbA1c di 8,1% evidenziava un peggioramento dello stesso. Questo dato, tuttavia, non correlava con il valore di glicemia a digiuno (119 mg/dl), e con il monitoraggio glicemico domiciliare, che evidenziava una tendenza verso valori glicemici più bassi (Tab. 2). In visita veniva eseguita una misurazione della glicemia capillare con riscontro di un valore di 107 mg/dl a 3 ore dopo il pasto, che confermava la discordanza con il valore di HbA1c.

Tabella 1 ♦ Test antropometrici, metabolici e specifici di laboratorio

	BASALE	3 MESI	6 MESI	9 MESI
Peso (Kg)	89	93	92	92
IMC (Kg/m²)	27.8	29	28.7	28.7
Glicemia (mg/dl)	189	170	110	119
Emoglobina glicata (%)	9.3	8.9	7.6	8.1
C-peptide (ng/ml)	0.8	-	-	-
Colesterolo totale (mg/dl)	208	218	168	206
Colesterolo LDL (mg/dl)	146	156	109	148.4
Colesterolo HDL (mg/dl)	42	42	44	46
Trigliceridi (mg/dl)	98	100	72	58
Creatinina (mg/dl)	0.83	0.89	1.02	1.17
eGFR MDRD (ml/min)	118	108	93	74
GOT (UI/L)	64	-	-	18
GPT (UI/L)	38	-	-	37
Amilasi (UI/L)	36	-	-	6
Lipasi (UI/L)	11	-	-	7
Fecale Elastasi (mcg/g)	200 (v.n.>200)	-	-	-

IMC=Indice di massa corporea; eGFR=velocità di filtrazione glomerulare stimata; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; GOT=Transaminasi glutammico-ossalacetica; GPT=Transaminasi glutammico-piruvica

Tabella 2 ◆ Diario del monitoraggio glicemico domiciliare

GLICEMIA A DIGIUNO (MG/DL)	2 ORE DOPO LA COLAZIONE (MG/DL)	PRIMA DEL PRANZO (MG/DL)	2 ORE DOPO IL PRANZO (MG/DL)	PRIMA DI CENA (MG/DL)	2 ORE DOPO CENA (MG/DL)
		124	117		
		125	96		
139	127				
121	101				
		117		90	
				91	108
132	114				
		130	98		
				100	115
		87		90	
		107	79		
121	103				
		89	88		
				102	119
127	108				
		123	99		
		104	97		
				105	89
95	103				
		87	68		
		105	77		
				105	98

Discussione

Il diabete di tipo 3c è una forma di diabete che dovrebbe essere sospettata soprattutto nei pazienti con una diagnosi di pancreatite cronica ereditaria o con una storia di pancreatite cronica (12). In effetti, seppur la pancreatite cronica è riconosciuta come la principale causa di T3cDM, spesso essa si sviluppa sulla base di una predisposizione genetica, ed il gene PRSS1 rappresenta uno dei geni di suscettibilità in ordine di scoperta (13). È stato dimostrato che la variante eterozigote c.311T>C (p.L104P) di PRSS1 induce il misfolding e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER), contribuendo così al suo ruolo patogenetico nella pancreatite cronica ereditaria (14). In letteratura

è stato riportato che l'esame istopatologico dei pazienti con mutazioni PRSS1 mostra specifiche caratteristiche di imaging, note come la triade di imaging PRSS1. Questa triade include atrofia pancreatica, calcificazione e dilatazione del dotto pancreatico principale (15), coerentemente con gli esami di imaging riportati in questo caso clinico.

A riprova di ciò, uno studio condotto su 10 campioni pancreatici di pazienti con mutazione PRSS1, ha osservato l'esistenza di atrofia pancreatica diffusa in 8 pazienti (80%), e dilatazione del dotto pancreatico principale in 6 pazienti (60%), con un diametro variabile tra 6 e 22 mm. Inoltre, è stato notato un processo di sostituzione esten-

siva del tessuto pancreatico con tessuto adiposo maturo, indicativo di atrofia lipomatosa progressiva del pancreas (6). Nel diabete pancreatogenico, questa progressiva infiltrazione di grasso intrapancreatico è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore del pancreas (16). Pertanto, lo screening per il cancro dovrebbe essere considerato come parte integrante del follow-up di questi pazienti (4).

Clinicamente, nei pazienti con diabete secondario associato a pancreatite cronica ereditaria, è comune osservare episodi di ipoglicemie ed una variabilità glicemica significativa. Questa labilità glucidica è correlata non solo alla progressiva perdita delle cellule pancreatiche secernenti insulina, ma anche delle cellule che secernono il glucagone, ormone responsabile della contro-regolazione glucidica (11, 2). Per questo motivo il T3cDM è definito come “diabete fragile”, un termine che identifica pazienti con fluttuazioni significative della glicemia, che includono episodi di iperglicemia e di ipoglicemia, che sono attribuibili sia all’insulino-resistenza, sia alla carenza di insulina che determina un aumentato fabbisogno (11, 3, 17).

Nel caso clinico discusso, la discordanza osservata tra il livello più alto di HbA_{1c} rilevata dagli ultimi esami di laboratorio ed i valori di glicemia riportati dal monitoraggio domiciliare, che hanno mostrato un trend verso valori glicemici più bassi, pur senza episodi di ipoglicemia, potrebbero trovare spiegazione da studi condotti in pazienti con T3cDM. Uno studio ha suggerito che i pazienti con T3cDM spesso mostrano livelli di HbA_{1c} più elevati rispetto a quelli affetti da DMT2 (18). Tuttavia, uno studio che ha valutato la variabilità glicemica (VG) attraverso il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), ha osservato una VG inferiore nei pazienti con T3cDM rispetto ai pazienti con DMT1 e DMT2, nonostante livelli di HbA_{1c} stimata più elevati (19). Ciò potrebbe indicare una minore fluttuazione dei livelli glicemici in questa forma di diabete, nonostante possano presentarsi episodi con un trend verso valori di glicemia più alti e/o più bassi. Inoltre, questo stesso studio ha osservato una tendenza a livelli più bassi di C-peptide nel T3cDM rispetto al DMT2, ma più elevati rispetto al T1DM, il quale mostra una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici (19). In effetti è noto che bassi livelli di C-peptide sono associati a un aumento del rischio di ipoglicemia grave, nonostante livelli più elevati di HbA_{1c} (20). In questo caso

clinico, la presenza di una minima funzione residua delle cellule beta, come indicato dai livelli di C-peptide, ha permesso di ipotizzare perché il paziente non abbia raggiunto livelli glicemici estremamente elevati, nonostante la terapia non preveda boli prandiali. D’altra parte, la tendenza verso valori glicemici più bassi sembrerebbe attribuita alla compromessa risposta controregolatoria causata dall’atrofia diffusa del pancreas. Di conseguenza, è stato previsto un prudente incremento della terapia insulinica, associato ad un attento monitoraggio delle glicemie capillari a domicilio. È importante sottolineare che l’accesso a sistemi più sofisticati di monitoraggio del glucosio, come il monitoraggio continuo (CGM) o il monitoraggio flash (FGCM), era limitato in Italia ai pazienti con DMT1 e DMT2 in terapia insulinica basal-bolus fino alla data della raccolta dei dati, il che ha precluso l’utilizzo di tali sistemi per una migliore valutazione della variabilità glicemica.

Comprendere queste differenze nella gestione del T3cDM è cruciale al fine di assicurare un trattamento appropriato e mirato a migliorare il controllo glicemico e la qualità della vita dei pazienti.

Questa tipologia di diabete presenta delle sfide significative nella diagnosi clinica, spesso portando ad errori di identificazione con altre forme più comuni, come il DMT1 o DMT2 (1). Per migliorare la precisione della diagnosi, sono stati proposti criteri specifici per il T3cDM da Ewald e Bretzel, che vanno oltre ai criteri standard definiti dell’ADA per la diagnosi di diabete mellito (21). Questi criteri includono la presenza di insufficienza pancreatica esocrina (test dell’elastasi-1 monoclonale fecale o test funzionali diretti), immagini pancreatiche patologiche (ecografia endoscopica, risonanza magnetica e tomografia computerizzata), ed assenza di marcatori autoimmuni (anticorpi contro la decarbossilasi dell’acido glutamico, l’antigene delle isole o l’insulina) tipicamente presenti nel DMT1 (21). Tra i criteri minori, rientrano l’alterata funzione delle β -cellule misurata dal modello omeostatico HOMA-IR o dal C-peptide, oppure basse concentrazioni sieriche di vitamine liposolubili (A, D, E e K) (23). Nonostante l’utilità di questi criteri aggiuntivi per il diabete pancreatogenico, essi non sono ancora standardizzati, e possono essere difficili da applicare in alcuni contesti clinici. Questo è particolarmente vero nei casi in cui esiste un sovrapporsi di sintomi e caratteristiche cliniche tra il T3cDM e altre forme di diabete, come nei

pazienti con DMT1 o DMT2 di lunga data che mostrano anche insufficienza pancreatica esocrina e atrofia pancreatica (3). Questi criteri risultano tuttavia più affidabili quando applicati al momento della manifestazione clinica del T3cDM (21), fornendo un approccio più specifico per la diagnosi differenziale, e facilitando un adeguato follow-up e trattamento (17).

Per la gestione del diabete pancreatogenico, sebbene non esistano linee guida standardizzate universalmente accettate, le raccomandazioni di consenso di esperti endocrinologi, gastroenterologi e chirurghi (24), suggeriscono il mantenimento di un controllo glicemico rigoroso ($HbA_{1c} < 7\%$) per minimizzare il rischio di complicanze micro- e macrovascolari (2).

La metformina o l'insulina sono considerate come terapie di prima linea (23), anche nel caso specifico di diabete associato alla pancreatite cronica ereditaria (25), ed il loro utilizzo deve essere adattato alle specifiche necessità del paziente. La metformina può essere considerata all'inizio della diagnosi per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con lieve iperglicemia ($HbA_{1c} < 8\%$) e sospetta insulino-resistenza (26). Alcuni studi hanno evidenziato che la metformina potrebbe offrire un beneficio protettivo contro l'adenocarcinoma duttale pancreatico (23), complicanza comune di questa forma di diabete. Tuttavia è importante considerare che alcuni pazienti non potrebbero tollerare gli effetti collaterali della metformina come nausea, diarrea e disturbi addominali (26).

L'insulina è la terapia raccomandata per i pazienti con T3cDM che manifestano carenza insulinica come principale difetto endocrino e, inoltre, considerando che la maggior parte non risponde in modo soddisfacente agli agenti orali (1, 25-26), la natura progressiva del diabete secondario a malattia del pancreas esocrino spesso richiede l'intensificazione del trattamento. Di conseguenza, molti pazienti che iniziano con metformina possono necessitare dell'aggiunta di insulina (25).

Tuttavia, anche quando si introduce la terapia insulinica, gli esperti consigliano di continuare la metformina ed altri ipoglicemizzanti orali, al fine di ridurre la quantità necessaria di insulina (10, 25). Per quanto riguarda il contesto specifico di pazienti con pancreatite cronica su base ereditaria che sviluppano diabete, la terapia insulinica è spesso prescritta, ma la scelta può dipendere anche in base al tipo di mutazione genetica specifica (25). In

uno studio su una famiglia con diabete secondario a HP associato ad una mutazione nel gene PRSS1 (N29T), tutti i pazienti hanno richiesto insulina, sebbene con una variabilità di progressione della disfunzione endocrina pancreatica. Alcuni casi hanno iniziato la terapia insulinica all'esordio del diabete, mentre altri hanno potuto gestire il diabete per anni con terapia orale senza insulina (11, 25).

Il trattamento insulinico nel T3cDM richiede particolare attenzione a causa del rischio di ipoglicemia, dovuto alla mancanza di controregolazione glucidica, e pertanto è previsto un attento monitoraggio dei pazienti (1), secondo le linee guida stabilite per il trattamento del DMT1 (2, 26).

Per quanto concerne l'utilizzo di altri trattamenti farmacologici ipoglicemizzanti, solo pochi altri agenti sono stati studiati oltre alla metformina e all'insulina (25), e proprio a causa della frequente errata diagnosi come DMT2, ad un'ampia percentuale di pazienti con diabete pancreatogenico è stata prescritta una terapia inadeguata o addirittura non sicura (23).

Ad esempio, i tiazolidinedioni possono aumentare la sensibilità all'insulina ma sono associati a rischi come fratture ossee e ritenzione di liquidi, mentre le sulfoniluree aumentano il rischio di eventi ipoglicemici gravi, già presenti in questi pazienti. Le terapie basate sulle incretine, come gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori orali del DPP-4, sono generalmente evitate per il loro potenziale rischio di pancreatite e adenocarcinoma pancreatico, come da alert della Food and Drug Administration (FDA) (23, 26). Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT-2i), associati all'induzione di chetoacidosi diabetica euglicemica in pazienti con deficit di insulina come nel DMT1, non sono raccomandati fino a quando non sarà dimostrata la loro sicurezza nel T3cDM, anch'esso caratterizzato da uno stato di insulino-deficienza (23, 26).

Pertanto, diagnosi ed anamnesi accurate dei pazienti con T3cDM sono fondamentali per garantire una gestione terapeutica ottimale e migliorare gli esiti a lungo termine.

CONCLUSIONI

La pancreatite cronica ereditaria con mutazione di PRSS1 rientra tra le cause eziologiche della pancreatite cronica, contribuendo allo sviluppo di diabete mellito di tipo 3c (6).

Spesso erroneamente diagnosticato come DMT1 o DMT2 a causa della variabilità clinica nei pazienti con storia di pancreatite. Il T3cDM si distingue per caratteristiche specifiche: i pazienti presentano livelli di HbA1c più elevati, necessitano di un trattamento insulinico precoce e sono più soggetti a episodi di ipoglicemia rispetto ad altri tipi di diabete, come il DMT2 (26). Questo caso clinico conferma il T3cDM una sfida unica in termini di diagnosi e gestione, che necessita di una maggiore attenzione da parte dei diabetologi. Inoltre, l'assenza dei classici sintomi di insufficienza pancreatica esocrina alla diagnosi di diabete, ma con necessità di trattamento insulinico precoce, sottolinea l'importanza dello screening del diabete nei pazienti con storia di pancreatite cronica o ereditaria. Essendo il diabete comune nei pazienti con malattia pancreatica, la valutazione iniziale dovrebbe includere non solo gli esami endocrinologici di routine per il diabete mellito, ma anche l'uso dei criteri diagnostici specifici per differenziare il T3cDM, e stabilire strategie terapeutiche efficaci. In effetti, a differenza del DMT2, il diabete pancreatogenico può necessitare di cure più intensive a causa della disfunzione pancreatica di base (2). Ulteriori studi per migliorare i criteri diagnostici, in aggiunta ad un'anamnesi accurata, possono aiutare i medici ad identificare correttamente i pazienti affetti da questa forma di diabete secondario e a fornire un'assistenza terapeutica adeguata.

BIBLIOGRAFIA

- Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: Understanding pancreatogenic diabetes. *JAAPA*. 2022; 35(11):20-24.
- Gudipaty L, Rickels M. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. 2015.
- Wayne CD, Benbetka C, Besner GE, et al. Challenges of Managing Type 3c Diabetes in the Context of Pancreatic Resection, Cancer and Trauma. *J Clin Med*. 2024; 13(10):2993.
- Valente R, Waldthaler A, Scandavini CM, et al. Conservative Treatment of Chronic Pancreatitis: A Practical Approach. *Scand J Surg*. 2020; 109(1):59-68.
- Shelton CA, Whitcomb DC. Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014; 12(3):359-371.
- Singhi AD, Pai RK, Kant JA, et al. The histopathology of PRSS1 hereditary pancreatitis. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(3):346-353.
- Shelton C, Solomon S, LaRusch J, et al. PRSS1-Related Hereditary Pancreatitis. 2012 [updated 2019 Apr 25].
- Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9:311-315.
- Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(1):15-24.
- Duggan, S.N. and Conlon, K.C. Pancreatogenic Type 3c Diabetes: Underestimated, Underappreciated and Poorly Managed. *Practical Gastroenterology*. 2017; 14-23.
- Dytz MG, Marcelino PA, de Castro Santos O, et al. Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9:4.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(3):243-259.
- Balázs A, Hegyi P, Sahin-Tóth M. Pathogenic cellular role of the p.L104P human cationic trypsinogen variant in chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(7):G477-86.
- Németh BC, Patai ÁV, Sahin-Tóth M, et al. Misfolding cationic trypsinogen variant p.L104P causes hereditary pancreatitis. *Gut*. 2017; 66(9):1727-1728.
- Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(27):4342-4357.
- Desai V, Patel K, Sheth R, Barlass U, Chan YM, Sclamburg J, Bishehsari F. Pancreatic Fat Infiltration Is Associated with a Higher Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Visc Med*. 2020; 36(3):220-226.
- Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(1):15-24.
- Śliwińska-Mossoń M, Bil-Lula I, Marek G. The Cause and Effect Relationship of Diabetes after Acute Pancreatitis. *Biomedicines*. 2023; 11(3):667.
- Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabet Med*. 2022; 39(8):e14882.
- Grönberg A, Espes D, Carlsson P, et al. Higher risk of severe hypoglycemia in children and adolescents with a rapid loss of C-peptide during the first 6 years after type 1 diabetes diagnosis, *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022; 10:e002991.

21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S20-S42.
22. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9:311-315.
23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer(CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(3):226-237.
24. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13(4):336-342.
25. Goodarzi MO, Petrov MS. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs*. 2023; 83(12):1077-1090.
26. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(2):153-199.
27. Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al. Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10(7):e00057.