

# il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024



## - RASSEGNE

Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY

Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

## - EDITORIALI

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del "diabeto-oncologo"

## - AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

## - AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

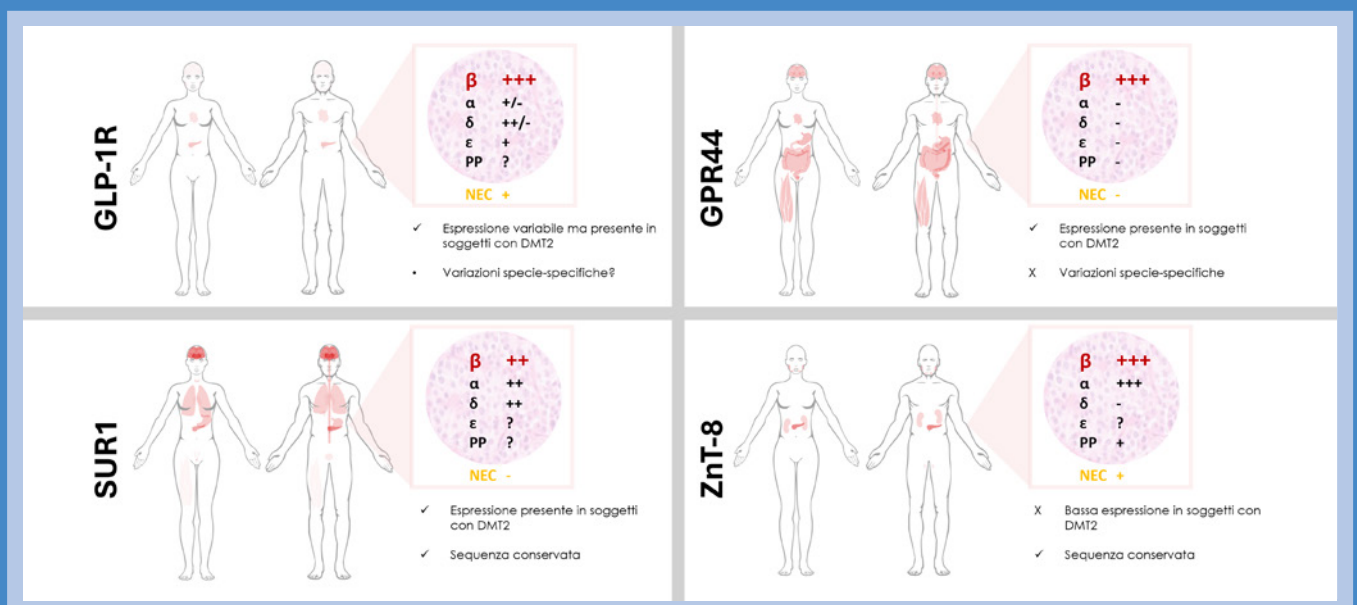
Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

## - JOURNAL CLUB

## - MEDICINA TRASLAZIONALE

Strategie di targeting farmacologico delle betacellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

## - LA VITA DELLA SID



# 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)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## **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)

## **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

223 **Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY**

*Concetta Irace, Roberta Assaloni, Angelo Avogaro, Riccardo Candido, Valentino Cherubini, Sara Coluzzi, Iaria Dicembrini, Paolo Di Bartolo, Elena Frattolin, Daniela Marcello, Matteo Neri, Stefano Nervo, Ivana Rabbone, Alessandro Rapellino, Davide Tinti, Andrea Scaramuzza*

231 **Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH**

*Stefania Capuccio, Sabrina Scilletta, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino*

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

**Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”**

*Dario Giuffrida, Giuseppe Corsaro, Federica D'Anna, Paola Marino, Dorotea Sciacca, Ivana Puliafito*

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

**Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento**

*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Roberto Baratta, Lucia Frittitta*

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

**Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche**

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

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

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

**Strategie di targeting farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2**

*Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino*

**- LA VITA DELLA SID**

288 **Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise, Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024**

291 **30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia, Bergamo 22-23 novembre 2024**  
**La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione**

303 **Congresso Regionale SID-AMD Lazio, Roma, 29-30 novembre 2024**  
**Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche**

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 4, dicembre 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 979-12-5477-552-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2404

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](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://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.

# Sistemi Fai Da Te (‘Do It Yourself’) Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY Do It Yourself (DIY) AMD SID SIEDP A Position Statement by the DIY Working Group

Concetta Irace<sup>1</sup>, Roberta Assaloni<sup>2</sup>, Angelo Avogaro<sup>3</sup>, Riccardo Candido<sup>4</sup>, Valentino Cherubini<sup>5</sup>, Sara Coluzzi<sup>6</sup>, Iliaria Dicembrini<sup>7</sup>, Paolo Di Bartolo<sup>8</sup>, Elena Frattolin<sup>9</sup>, Daniela Marcello<sup>10</sup>, Matteo Neri<sup>9</sup>, Stefano Nervo<sup>9</sup>, Ivana Rabbone<sup>11</sup>, Alessandro Rapellino<sup>9</sup>, Davide Tinti<sup>12</sup>, Andrea Scaramuzza<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro; <sup>2</sup>SC Diabete e Centro Trattamento Piede Diabetico ASUGI;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Sezione di Diabete e Malattia del Metabolismo, Università di Padova; <sup>4</sup>Università degli Studi di Trieste, Dipartimento Specialistico Territoriale, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina Trieste; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona Umberto I, Department of Women's and Children's Health, Ancona; <sup>6</sup>UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche ASL Pescara; <sup>7</sup>Experimental and Clinical Biomedical Sciences Mario Serio Department, Università di Firenze; <sup>8</sup>UO Diabetologia, Ravenna, Programma Assistenza Diabetologica AUSL della Romagna; <sup>9</sup>Rete Associativa Diabete Italia ODV; <sup>10</sup>Dipartimento di Scienze per l'economia e l'impresa, Università di Firenze;

<sup>11</sup>SCDU Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>12</sup>Centro di Diabetologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>13</sup>Servizio di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica ASST Cremona, Ospedale Maggiore Cremona

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404a>

## ABSTRACT

*This document aims to clarify the position of scientific societies and associations of people with diabetes regarding the use of Do It Yourself (DIY) algorithms, one of which is FDA approved but not yet by the European/Italian regulatory agency.*

*DIY systems are already used in Italy and technical support is offered by web community, with important medical-legal issues.*

*The document describes most used technologies and briefly illustrates different algorithms; a paragraph has been inserted to clarify the medical-legal issues linked to the use of these systems with particular focus on Italian legal context. Finally, we reported a survey proposed to DIY technologies users that clearly shows participants' satisfaction with DIY systems.*

## KEYWORDS

*Insulin pump, Do It Yourself, type 1 diabetes, continuous glucose monitoring, algorithm, self-management.*

## INTRODUZIONE

Il termine abbreviato DIY si riferisce a soluzioni autocostruite da persone con diabete di tipo 1 o da loro caregiver per la gestione della malattia. Alcuni preferiscono utilizzare il termine “sistemi open source” o “collaborative effort” per sottolineare la pronta disponibilità dei sistemi e la missione di coloro che hanno inizialmente sviluppato i sistemi, dapprima per uso personale, ma successivamente messi a disposizione di tutti. I sistemi DIY coinvolgono sia l'uso di tecnologie disponibili sul mercato e certificate, quali sensori per il monitoraggio in continuo della glicemia e microinfusori, sia l'uso di software ed algoritmi creati dalla comunità DIY.

La comunità DIY ha un ruolo importante nella condivisione delle conoscenze e risorse e nel supporto tecnico in caso di aggiornamenti del software, allarmi ed altri pro-

blemi relativi al funzionamento del sistema. Il supporto avviene attraverso forum online, gruppi di supporto sui social media e piattaforme di condivisione.

Si ritiene che nel mondo vi siano oltre 10.000 persone con diabete di tipo 1 utilizzatori di sistemi DIY ed il numero è in aumento (1). La maggior parte dei dati presenti in letteratura è di tipo real-world. I dati confermano il miglioramento atteso della qualità di vita, il miglioramento del controllo glicemico del DIY verso un sistema senza automatismo e il superamento della paura delle ipoglicemie (2-8). Recentemente, sono stati pubblicati trials clinici che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di un sistema AndroidAPS in adolescenti con diabete di tipo 1 (9-10).

Esistono tre diversi modelli di DIY; le caratteristiche tecniche del sistema, inclusa la compatibilità di microinfusori e sensori ed algoritmo di controllo, sono riportate nella tabella in Appendice 1.

L'algoritmo Loop, nella sua versione commerciale Tidepool Loop, è stato approvato il 23 gennaio 2023 da parte della autorità regolatoria americana FDA (11).

Android APS e iAPS, sebbene non abbiano ottenuto un'approvazione ufficiale, utilizzano un algoritmo matematico differente ma con prestazioni similari, oltre all'introduzione di alcune funzioni avanzate automatiche. Il principio di base comune per il funzionamento dei sistemi è la trasmissione dei dati dal CGM allo smartphone per l'analisi dei medesimi e la conseguente erogazione della quantità d'insulina ritenuta necessaria dall'algoritmo.

Secondo una Survey internazionale (2024) fra gli utilizzatori dei sistemi DIY, le motivazioni più frequentemente riportate per le quali i pazienti si rivolgono ai sistemi DIY e continuano poi ad utilizzarli, nonostante la presenza di soluzioni commerciali risultano essere (Appendice 2):

- a. fallimento della terapia multi-iniettiva o mediante microinfusore, associato o meno a sensore per la rilevazione della glicemia (CGM);
- b. soddisfazione completa per quanto riguarda i risultati e la gestione della malattia attraverso il sistema DIY in uso;
- c. possibilità di poter avere un maggior numero di funzioni rispetto ad un sistema di infusione di insulina automatico commerciale per affrontare situazioni poco gestibili come i pasti prolungati, l'esercizio fisico o eventi che provocano stress;
- d. comodità e portabilità del sistema DIY rispetto ad alcuni sistemi tradizionali;

- e. possibilità di gestire a distanza il microinfusore del proprio figlio, aspetto non trascurabile date le difficoltà a volte incontrate di gestione di un minore a scuola;
- f. target nei sistemi di infusione automatica di insulina commerciale non personalizzabile o troppo elevato rispetto alle soluzioni DIY;
- g. possibilità di scegliere ed accoppiare sensori e microinfusori abitualmente non abbinabili in "kit commerciali";
- h. difficoltà nell'ottenere presso il proprio servizio diabetologico un sistema di infusione automatica di insulina commerciale.

## POSITION STATEMENT

I sistemi DIY non sono ufficialmente approvati in Italia dalle autorità di competenza e pertanto eventuali problemi derivanti dal loro utilizzo devono essere affrontati dal punto di vista giuridico, perché, sebbene le evidenze scientifiche, finora disponibili, abbiano confermato l'efficacia e la sicurezza dei sistemi DIY nella cura del paziente, si tratta di software ed algoritmi approvati solo da FDA, ma non ancora dall'agenzia regolatoria europea. Tuttavia, la comunità scientifica crede che sia compito degli operatori sanitari facilitare e supportare le persone con diabete che decidono di utilizzare i sistemi DIY, per ottenere i migliori risultati possibili, soprattutto per ragioni etiche.

Le società scientifiche nazionali potranno supportare la formazione sui sistemi DIY per favorire la disseminazione della conoscenza tra i medici che assistono o assisteranno gli utilizzatori di sistemi DIY. Il medico è tenuto a supportare qualsiasi persona con diabete di tipo 1 afferente al suo centro in termini di ottimizzazione della terapia, anche quando si decida di utilizzare un sistema DIY. Il medico, poi, dovrebbe informare la persona con diabete utilizzatrice di sistemi DIY che il supporto tecnico è affidato alla comunità web, e dei potenziali rischi di questa situazione. Attualmente sono già disponibili alcuni position statement e riferimenti nelle linee guida nazionali per la cura del diabete, al fine di dare indicazioni sui sistemi DIY agli operatori sanitari soprattutto riguardo alle situazioni comuni (12-13).

Il nostro auspicio è che le agenzie regolatorie e le politiche locali possano supportare e regolamentare l'uso di sistemi DIY, al fine di tutelare maggiormente sia le persone

con diabete di tipo 1 che decidano di farne uso, che gli operatori sanitari stessi.

### Panorama internazionale

Dal panorama internazionale (12) emerge che “gli operatori sanitari dovrebbero cercare di conoscere tutte le opzioni terapeutiche che potrebbero apportare benefici alle persone con diabete, compresi i sistemi AID open source (Automated Insulin Delivery). È ragionevole fornire una panoramica completa di tutti i sistemi AID disponibili ed educare le persone con diabete e i loro caregiver sulla disponibilità, sulle prove esistenti, sui rischi potenziali e vantaggi”. Se una persona con diabete di tipo 1 sceglie in autonomia di ricorrere a questi dispositivi, il medico dunque non dovrebbe negare assistenza e supporto.

Le persone con diabete di tipo 1 che ricorrono ai sistemi DIY, agiscono a loro rischio e pericolo e un eventuale evento avverso potrà sì coinvolgere diversi soggetti, come per esempio il produttore del dispositivo oltre che l'utilizzatore, tuttavia, i meccanismi di responsabilità non coprono gli eventi avversi derivanti da un uso diverso da quello raccomandato dal produttore.

In Italia, la diffusione dei sistemi DIY sta crescendo sia tra le persone con diabete di tipo 1 adulte, che tra i bambini, e anche in questo caso il problema principale è di tipo giuridico, riguardando sia il lato della indicazione, prescrizione e somministrazione del sistema di trattamento, sia l'assistenza da parte del medico e/o delle strutture sanitarie, in merito alle possibili responsabilità in caso di evento avverso. Per queste ragioni, la questione merita un brevissimo inquadramento giuridico.

### Il contesto giuridico italiano (Daniela Marcello)

La scelta del malato sulle cure è esplicitazione del principio di autodeterminazione ed attuazione della libertà dell'individuo di impedire ingerenze altrui nella propria sfera psico-fisica e di affermare la propria dignità, vale a dire il senso personale e intimo della considerazione che ognuno ha di sé stesso e che desidera sia salvaguardato anche durante la malattia. La libertà di scelta delle cure da parte del paziente è garantita dall'art. 13 della Costituzione italiana, dall'art. 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, proclamata a Nizza il 7 dicembre 2000, dall'art. 5 della Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, firmata ad Oviedo il 4 aprile 1997, ratificata dall'Italia con legge 28 marzo 2001, n. 145 (14).

I percorsi che la giurisprudenza italiana ha tracciato in tema di responsabilità da violazione dell'autodeterminazione del paziente, e che si snodano lungo gli ultimi 30 anni circa, testimoniano il tramonto della visione c.d. paternalistica della medicina ponendo al centro della relazione di cura l'uomo come valore, piuttosto che l'uomo come corpo<sup>1</sup>. Anche il codice deontologico dei medici, che all'art. 33 disciplina l'obbligo di informazione, da parte del medico verso il paziente, promuove una visione globale e inclusiva del paziente considerato, non come semplice utente finale di un servizio, ma come interlocutore informato e pro-attivo nella gestione della propria salute (15). Nel 2008 poi, la questione ha trovato nelle parole della Corte costituzionale (16) un importante momento di sacralità<sup>2</sup>. La Corte ha precisato infatti che il consenso informato si configura quale vero e proprio diritto della persona e trova fondamento nei principi espressi nell'art. 2 della Costituzione<sup>3</sup>, che ne tutela e promuove i diritti fondamentali della persona, e negli artt. 13 e 32 della Costituzione, i quali stabiliscono, rispettivamente, che «la libertà personale è inviolabile», e che «nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge». Nella citata sentenza, la Corte Costituzionale ha posto in risalto un aspetto, che di lì in poi è divenuto fondamentale nella disciplina del consenso informato, e cioè il fatto che trovando il consenso informato il suo fondamento negli artt. 2, 13 e 32 della Costituzione, esso ha la funzione «di sintesi di due diritti fondamentali della persona: quello all'autodeterminazione e quello alla salute, in quanto, se è vero che ogni individuo ha il diritto di essere curato, egli ha, altresì, il diritto di ricevere le opportune informazioni in ordine alla natura e ai possibili sviluppi del percorso tera-

<sup>1</sup> Nel 1957 si registra un'importante sentenza della Corte Suprema della California c.d. “Caso Salgo” con la quale si sancì che il medico ha il dovere di comunicare al paziente ogni fatto che sia necessario a formare la base di un “intelligent consent” al trattamento proposto. In Italia vedi sentenza Cassazione del 25 luglio 1967 e sentenza c.d. “sentenza Massimo” del 18.10.1990, della Corte di Assise di Firenze.

<sup>2</sup> Sentenza Corte Costituzionale del 23 dicembre del 2008 n. 438. In detta sentenza la Corte era stata chiamata ad esprimersi sulla legittimità costituzionale dell'art. 3 della legge 6.11.2007 n. 21 della Regione Piemonte (Norme in materia di uso di sostanze psicotrope su bambini e adolescenti).

<sup>3</sup> Art 2 Cost.: «La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale».



peutico cui può essere sottoposto, nonché delle eventuali terapie alternative; informazioni che devono essere le più esaurienti possibili, proprio al fine di garantire la libera e consapevole scelta da parte del paziente e, quindi, la sua stessa libertà personale, conformemente all'art. 32, secondo comma, della Costituzione». Ciò implica che il medico è civilmente responsabile per la mancata informazione al paziente: la lesione dell'autodeterminazione del paziente costituisce un danno risarcibile a prescindere dal buon esito del trattamento terapeutico effettuato e/o indipendentemente da una specifica lesione alla salute, in quanto il diritto all'autodeterminazione è di per sé un diritto costituzionale della persona<sup>4</sup> (17).

Per dette ragioni il dialogo informativo nella relazione medico/paziente ha acquisito sempre maggiore importanza nella relazione terapeutica, perché soltanto l'informazione da parte del sanitario permette la formazione di un valido e consapevole consenso al trattamento terapeutico e quindi un effettivo esercizio della libertà di autodeterminazione.

Con la legge 22.12.2017 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento), il legislatore ha cristallizzato all'art. 1 il diritto di ogni persona di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi<sup>5</sup>. Viene altresì garantito il diritto a rifiutare in tutto o in parte le informazioni ovvero la possibilità di indicare i familiari o una persona di

<sup>4</sup> In giurisprudenza tra le più recenti vedi Cassazione civile, sez. III, 23/03/2021, n. 8163 in cui la Suprema Corte ribadisce che il diritto all'autodeterminazione è diritto autonomo e distinto rispetto al diritto alla salute; Cassazione civile, sez. III, 16/03/2021, n. 7385 sulla lesione del diritto all'autodeterminazione procreativa della gestante in caso di omessa diagnosi delle malformazioni del feto; Cassazione civile, sez. III, 03/11/2020, n. 24462 sulla mancanza di consenso informato.

<sup>5</sup> Si segnala che alcuni ambiti di cura, che coinvolgono delicate sfere esistenziali dell'individuo, il legislatore ha disciplinato in maniera specifica il consenso, come per esempio l'art. 3 della legge 21 ottobre 2005, n. 219 (Disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati); l'art. 6 della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita).

fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece, se il paziente lo vuole.

L'inserimento di tale affermazione in una fonte primaria rafforza l'obbligo a carico dei medici, i quali in caso di inadempimento incorrono in una violazione di legge oltre che deontologica. Inoltre, all'art. 1 comma 8 si afferma che: «Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura». Di conseguenza l'informazione e la cura sono due aspetti della prestazione sanitaria che, se per lungo tempo non sembravano equiparabili per importanza, oggi possono senz'altro essere posti sullo stesso livello.

Dunque, il paziente non soggiace "passivamente" alla cura somministrata da altri, ma vi prende parte valutando alcuni parametri e compiendo azioni in autonomia, anche senza la stretta sorveglianza del personale sanitario.

Alla luce dell'inquadramento giuridico sopra brevemente descritto, nei casi di un paziente che sia ricorso all'impiego di dispositivi DIY, la piena realizzazione della relazione richiede un più complesso dialogo tra il personale sanitario ed il paziente, dialogo informativo soprattutto circa le conseguenze della scelta operata. Infatti, il paziente deve essere consapevole del proprio ruolo nel percorso di cura e degli eventuali rischi a suo carico. Invero, i rischi di insuccesso e di eventi avversi non possono gravare né sulla struttura né sul personale sanitario proprio perché le scelte ed i comportamenti sono imputabili soltanto al paziente che li realizza in autonomia.

Per tale ragione è auspicabile che nella relazione terapeutica tra il medico e il paziente si verifichi un patto di alleanza terapeutica:

- a. il medico informi in maniera trasparente il paziente;
- b. vi sia un'esplicita assunzione di rischio e responsabilità da parte del paziente delle possibili conseguenze lesive eziologicamente riconducibili alla scelta del meccanismo DIY effettuata dallo stesso paziente.

## CONCLUSIONI

In conclusione, i sistemi DIY, il cui utilizzo sembra in aumento, si sono rivelati efficaci e sicuri, anche se sussistono importanti limiti di natura giuridica. Di seguito i punti essenziali su cui è stato posto il consenso:

1. Il numero dei sistemi DIY, in una stima del 2021, aveva raggiunto il ragguardevole numero di circa 10.000 utilizzatori, ed è in costante aumento.
2. Trials clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei sistemi DIY e il miglioramento della qualità di vita per gli utilizzatori, nonché la riduzione della paura delle ipoglicemie.
3. I sistemi open-source non sono al momento approvati dalle autorità regolatorie nazionali né prescrivibili in Italia; tuttavia, nessun medico deve negare assistenza ai pazienti che abbiano scelto in autonomia di ricorrere ai dispositivi DIY, informandoli che il loro utilizzo potrebbe comportare dei rischi e che il supporto tecnico è affidato alla comunità web.
4. Le società scientifiche promuoveranno attivamente la formazione sui sistemi DIY per contribuire alla disseminazione della conoscenza e supportare i medici diabetologi.
5. Particolare attenzione andrà prestata nei confronti degli utilizzatori minorenni di sistemi DIY e al delicato problema della loro tutela verso l'eventuale incapacità di cura/incuria dei genitori/tutori.

## APPENDICE 1

**Tabella 1** ♦ **Caratteristiche tecniche dei diversi modelli DIY**

<b>Sistema DIY</b>	<b>AndroidAPS (AAPS)</b> <a href="https://androidaps.readthedocs.io/en/latest">https://androidaps.readthedocs.io/en/latest</a>	<b>Loop</b> <a href="https://loopkit.github.io/loopdocs">https://loopkit.github.io/loopdocs</a>	<b>iAps (in precedenza FreeAPS X9)</b> <a href="https://www.loopnlearn.org/compare-branches">https://www.loopnlearn.org/compare-branches</a>
<b>Algoritmo</b>	Euristico Orefo ed OreF1; scelta vantaggiosa tra modelli predittivi in base alla variazione del glucosio negli ultimi 15 minuti	MPC: modello predittivo sulla base dell'andamento degli ultimi 30 minuti	Euristico Orefo ed OreF1; scelta vantaggiosa tra modelli predittivi in base alla variazione del glucosio negli ultimi 15 minuti
<b>Sistema operativo</b>	Android	Apple IOS	Apple IOS
<b>Microinfusore</b>	Accu-Check Combo Accu-Check Insight DanaR DanaRS Dana-i Diaconn G8 EOPatch2 Omnipod EROS* Omnipod DASH Medtrum Nano Medtrum 300U Certain older Medtronic Pump*	Omnipod EROS* Omnipod DASH Alcuni microinfusori Medtronic obsoleti Supporto sperimentale a DANAI	Omnipod EROS* Omnipod DASH Alcuni microinfusori Medtronic obsoleti Supporto sperimentale a DANAI
<b>Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM)</b>	Libre 1 Libre 2 Libre 3 Eversense Medtronic 600 series Dexcom G4 Dexcom G5 Dexcom G6 Dexcom G7 PocTech	Libre 1 Libre 2 Dexcom G4 Dexcom G5 Dexcom G6 Dexcom G7	Libre 1 Libre 2 Dexcom G4 Dexcom G5 Dexcom G6 Dexcom G7
<b>Interfaccia</b>	Android Smartphone Android Smart Watch	IOS Smartphone IOS Smart Watch	Android Smartphone Android Smart Watch

\*Necessita di adattatore hardware (RileyLink, EmaLink, OrangeLink, e altri).

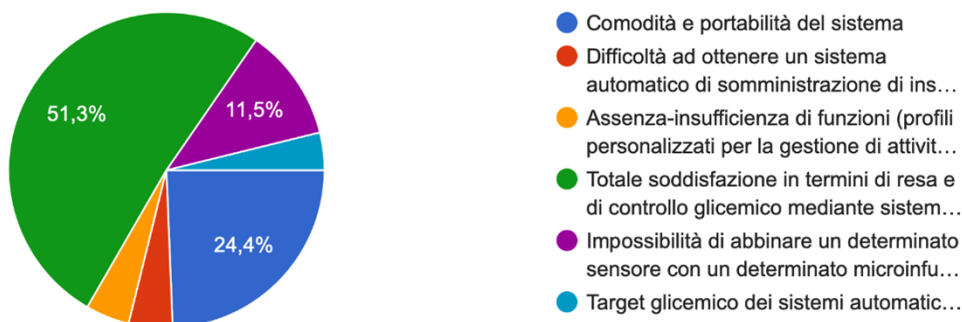
## APPENDICE 2

Nel febbraio 2024 è stata eseguita dal Gruppo di Lavoro una Survey anonima e volontaria su un campione nazionale (166 pazienti) ed internazionale (174 pazienti). L'età dei pazienti era compresa fra 6 e 82 anni. In questa coorte di pazienti ve ne erano 73 con età inferiore ai 18 anni (31 nel campione nazionale vs 42 nel campione internazionale). Il periodo di adozione dei sistemi DIY era in entrambi i gruppi compreso fra periodo inferiore ai 12 mesi e 8 anni. In entrambi i gruppi il maggior numero di pazienti aveva adottato i sistemi da meno di 24 mesi, inoltre nel campione internazionale circa il 50% lo utilizzava da più di 4 anni mentre nel campione italiano meno del 30% lo aveva utilizzato per lo stesso periodo di tempo. Per quanto riguarda i risultati, in entrambi i campioni (più del 50% del campione) i motivi principali per l'adozione di un

sistema DIY sono stati l'insufficiente controllo glicemico con metodi tradizionali (multi-iniettiva/microinfusore associato o meno a sensore) e la maggiore facilità di gestire situazioni particolari (pasti complessi, attività fisica, stress, ciclo mestruale) con sistemi DIY rispetto a sistemi automatici commerciali. I motivi principali invece che portano i pazienti a proseguire nell'utilizzo di un sistema DIY sono la totale soddisfazione in termini di resa e di controllo glicemico mediante sistemi DIY (in entrambi i campioni con più del 50% delle scelte). Nel campione italiano la comodità e portabilità del sistema è stata la seconda motivazione (24% circa delle scelte), mentre nel campione internazionale la seconda motivazione è stata la presenza di un target glicemico dei sistemi automatici commerciali di somministrazione dell'insulina non personalizzabile o troppo elevato rispetto a quelli DIY per ottenere i risultati sperati (20% circa).

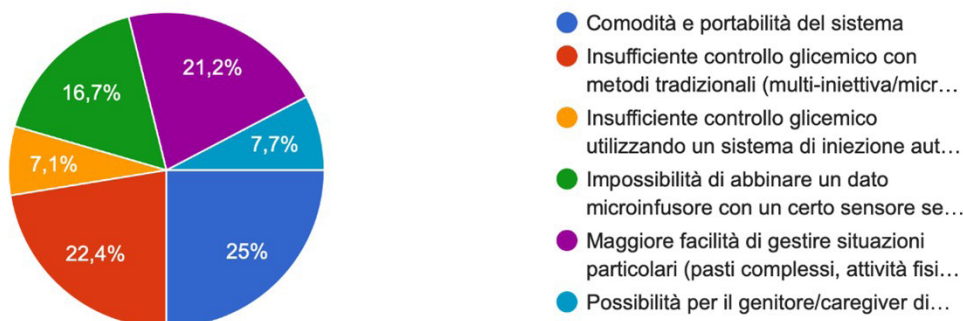
### Motivo attuale per cui continui ad utilizzare tale sistema DIY (la più importante per te)

156 risposte



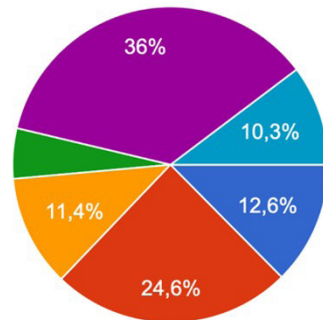
### Motivo iniziale che ti ha portato all'utilizzo del sistema DIY (la più importante per te)

156 risposte



## Why did you start using a DIY Artificial Pancreas?

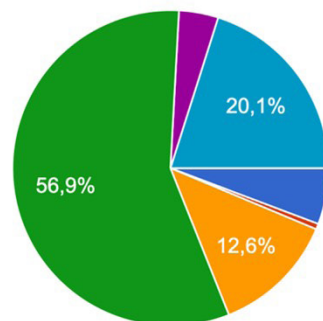
175 risposte



- Comfort and portability
- Non-Tight control of Blood Glucose (BG) using multiple daily injection (MDI) or...
- Non-tight control using a commercial automatic insulin delivery system
- Need to pair a specific pump with a specific CGM
- Ease in managing specific situations (complex meals, physical activity, stres...
- Parents or caregivers can remotely m...

## Why are you still using a DIY Artificial pancreas?

174 risposte



- Comfort and portability
- Inability to get a commercial insulin automatic system through National He...
- Lack/deficiency of features (e.g.: custom profiles to manage specific situations...
- Total satisfaction in terms of performance and glycemic control usi...
- Need to pair a specific pump with a specific CGM
- Glycemic targets are either non-custo...

## BIBLIOGRAFIA

1. Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the loop open-source automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther.* 2021; 23:367-375.
2. Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, Langeland L, Gazis AT, Mendis B, et al. Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2022; 39(5): e14793.
3. Jeyaventhana R, Gallen G, Choudhary P, Hussain S. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and Medtronic 670G. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2021; 23(8):1989-1994.
4. Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, Adamska A, Michalak M, Frackowiak U, et al. Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. *PloS one.* 2021; 16(4):e0248965.
5. Kesavadev J, Saboo B, Kar P, Sethi J. DIY artificial pancreas: A narrative of the first patient and the physicians' experiences from India. *Diabetes & metabolic syndrome.* 2021; 15(2):615-620.
6. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism.* 2020; 11:2042018820950146.
7. Braune K, O'Donnell S, Cleal B, Lewis D, Tappe A, Willaing I, et al. Real-World Use of Do-It-Yourself Artificial

- Pancreas Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: Online Survey and Analysis of Self-Reported Clinical Outcomes. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019; 7(7):e14087.
8. Lee JM, Newman MW, Gebremariam A, Choi P, Lewis D, Nordgren W, et al. Real-World Use and Self-Reported Health Outcomes of a Patient-Designed Do-it-Yourself Mobile Technology System for Diabetes: Lessons for Mobile Health. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017.
  9. Burnside MJ et al. Open-source automated insulin delivery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2022; 387(10):869-881.
  10. Petruzelkova L, Neuman V, Plachy L, et al. First Use of Open-Source Automated Insulin Delivery AndroidAPS in Full Closed-Loop Scenario; Pancreas4ALL Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023; 25(5):315-323.
  11. Braune K, Hussain S, Lal R. The first regulatory clearance of an open-source automated insulin delivery algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2023; 17(5):1139-1141.
  12. Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10(1):58-74.
  13. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S126-S144.
  14. Becchi P. A dieci anni dalla Convenzione di Oviedo. Una banale questione in tema di consenso informato. *Ragion pratica*. 2007; 2:565-569.
  15. Codice deontologico, versione vigente dal 2014: Titolo IV informazione e comunicazione. Consenso e dissenso. Art. 33. Informazione e comunicazione con la persona assistita.
  16. Sentenza Corte Costituzionale del 23 dicembre del 2008 n. 438.
  17. Cilento A. Oltre il consenso informato. Il dovere di informare nella relazione medico-paziente. *ESI*, Napoli, pp. 96-100, 2014; Andronio A. Il consenso alla prestazione delle cure medico-chirurgiche nella Cedu e nella giurisprudenza italiana. *Giur merito*. 2011; 2: 300; Franzoni M. Dal consenso all'esercizio dell'attività medica all'autodeterminazione del paziente. *Ragiusan*. 2015:11-20; Foglia M. Consenso e cura. La solidarietà nel rapporto terapeutico. *Giappichelli*, Torino, p. 18 ss., 2018.

# Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

## *Implications of GLP-1 receptor agonist on thyroid function: a literature review of its effects on thyroid volume, risk of cancer, functionality and TSH levels*

Stefania Capuccio\*, Sabrina Scilletta\*, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania*

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404b>

\*Uguale contributo per entrambi gli Autori

### ABSTRACT

The increasing utilization of Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in managing type 2 diabetes mellitus has raised interest regarding their impact on thyroid function. In fact, while these agents are well known for their efficacy in glycemic control and weight management, their association with thyroid disorders requires clarification due to the complex interplay between thyroid hormones and metabolic pathways. Thyroid dysfunction commonly co-occurs with metabolic conditions such as diabetes and obesity, suggesting a profound interconnection between these systems. This review aims to contribute to a deeper understanding of the interaction between GLP-1 RAs and thyroid dysfunction and to clarify the safety of GLP-1 RAs in diabetic patients with thyroid disorders. By synthesizing existing evidence, this review highlights that, despite various studies exploring this topic, current evidence is inconclusive, with conflicting results. It is important to note that these drugs are relatively recent, and longer-term studies with larger sample sizes are likely needed to draw clearer conclusions. Currently, no existing guidelines provide definitive directions on this clinical issue; however, it is advisable to include thyroid function tests in the routine screening of diabetic patients, particular-

ly those treated with GLP-1 Ras, with the goal of optimizing patient care and management.

### KEYWORDS

GLP-1 receptor agonists, thyroid cancer, hypothyroidism, hyperthyroidism, TSH, diabetes.

### INTRODUZIONE

Il notevole incremento dell'utilizzo degli agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1 RAs) negli ultimi anni ha richiamato l'attenzione su una classe di farmaci che si è dimostrata altamente efficace nella gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e nella prevenzione delle sue complicanze. Questi farmaci, agendo come agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1R), sono noti per promuovere la secrezione di insulina, sopprimere il rilascio di glucagone e ritardare lo svuotamento gastrico (1). Tuttavia, mentre gli effetti benefici dei GLP-1 RAs sul controllo glicemico, la perdita

di peso e la riduzione rischio di patologie cardiovascolari sono ampiamente documentati, un aspetto cruciale che richiede ulteriori indagini è il loro impatto sulla funzionalità tiroidea. Questo interesse diventa particolarmente significativo nel contesto delle complesse interazioni che coinvolgono gli ormoni tiroidei (TH) e la loro interconnessione con le diverse vie metaboliche, considerando il ruolo essenziale dei TH nella regolazione del metabolismo cellulare. Gli studi disponibili oggi in letteratura hanno fornito dati contraddittori, infatti, nonostante i primi studi condotti avessero segnalato un potenziale aumento del rischio di cancro alla tiroide nei pazienti trattati con GLP-1 RAs, i risultati a lungo termine degli studi clinici hanno alleviato tali preoccupazioni. La discordanza in questi dati lascia aperta la discussione sull'effetto dei GLP-1 RAs sulla tiroide, sottolineando la necessità di indagini sistematiche. Considerando la frequente comparsa di disturbi tiroidei in malattie metaboliche come DMT2 e obesità, questa revisione mira ad esplorare e valutare criticamente il legame tra l'uso di GLP-1 RAs e l'insorgenza di disfunzioni tiroidee, attraverso un'analisi della letteratura attualmente disponibile, con l'obiettivo di contribuire a una comprensione più completa di questa complessa interazione e di fornire chiarezza sulla sicurezza dell'utilizzo dei farmaci GLP-1 RAs nei pazienti con disfunzioni tiroidee e sulla eventuale necessità di inserire screening periodici di funzionalità tiroidea nei pazienti diabetici che utilizzano GLP-1 RAs.

## RELAZIONE TRA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E FUNZIONE TIROIDEA

La disfunzione tiroidea e il diabete mellito sono condizioni frequentemente osservate nella pratica clinica che spesso coesistono. Rispetto ai pazienti senza diabete, sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo sono più comuni nei pazienti con DMT2 (2). La prevalenza della disfunzione tiroidea è significativamente più alta tra i pazienti con DMT2 rispetto alla popolazione generale (3); i dati attualmente disponibili provenienti da studi condotti su diverse popolazioni riportano una prevalenza tra il 10 ed il 15 % di disturbi tiroidei in pazienti con DMT2. Inoltre, una revisione sistematica ha confermato l'associazione tra ipotiroidismo subclinico e DMT2 con una prevalenza stimata del 10,2% (4). Le ragioni patogenetiche alla base di questa interazione non sono ancora completamente comprese,

ma sono state formulate varie ipotesi. Gli ormoni tiroidei influenzano la regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, interagendo con diversi organi come fegato, muscolo scheletrico, pancreas, tessuto adiposo e sistema nervoso centrale (5). Inoltre, alcuni studi osservazionali suggeriscono un'associazione tra DMT2 e cancro alla tiroide, soprattutto nelle donne. Yeo et al. (6) hanno eseguito una revisione sistematica e una metanalisi per indagare questa associazione, dimostrando che i pazienti con diabete presentavano un rischio aumentato di cancro della tiroide di circa il 20%. È stato inoltre riportato che la resistenza all'insulina, l'iperglicemia, l'alto indice di massa corporea (BMI) e l'ipertensione sono correlati all'aumento significativo dell'incidenza del cancro alla tiroide (7). L'iperinsulinemia può ridurre l'apoptosi cellulare e indurre la proliferazione cellulare attraverso l'insulina e la via del fattore di crescita simile all'insulina-1 (IGF-1) (8). È stato osservato che i recettori dell'insulina sono sovraespressi nella maggior parte dei tumori tiroidei (9). Inoltre, in diversi studi, l'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina sono state significativamente associate alla carcinogenesi e all'aggressività del cancro alla tiroide (10-12).

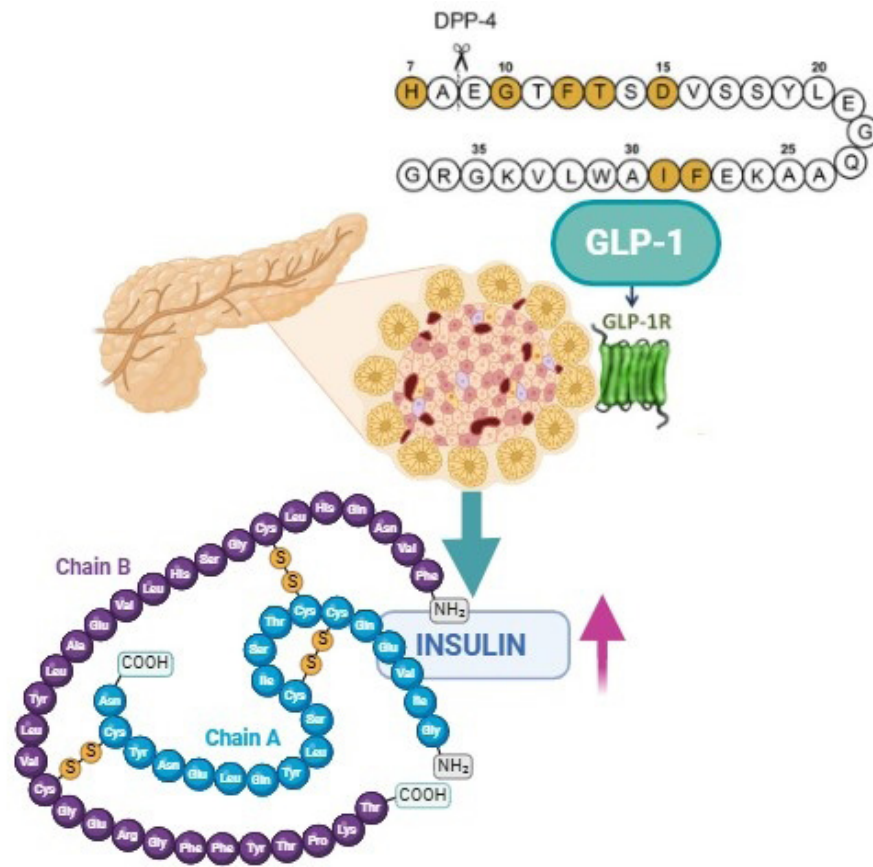
## PANORAMICA DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1

### Meccanismo d'azione

Le terapie che agiscono sul GLP-1R esercitano il loro effetto sul controllo glicemico attraverso meccanismi multipli basati sull'effetto incretinico che descrive la condizione in cui il glucosio orale evoca una maggiore secrezione di insulina rispetto al glucosio endovenoso, nonostante induca livelli simili di glicemia in individui sani. Questo fenomeno è orchestrato dagli ormoni enteroendocrini GLP-1 e Peptide Inibitorio Gastrico (GIP), i quali facilitano la secrezione insulinica. Questo effetto è significativamente alterato negli individui con diagnosi di DMT2 (13). GLP-1 e GIP sono ormoni "incretinici" che vengono rilasciati durante un pasto, dopo l'ingestione e l'assorbimento di glucosio, proteine e grassi, e forniscono una delle connessioni fisiologiche tra alimentazione e rilascio di insulina (14-15).

Il GLP-1, prodotto nelle cellule endocrine L dell'epitelio intestinale tramite il processamento del proglucagone (16), genera risposte fisiologiche legandosi al GLP-1R, un recettore accoppiato a proteine G eterotrimeriche di clas-

**Figura 1** ♦ Il GLP-1 facilita la secrezione di insulina (BioRender.com). La dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) metabolizza il GLP-1 scindendo la catena peptidica tra Ala-8 e Glu-9



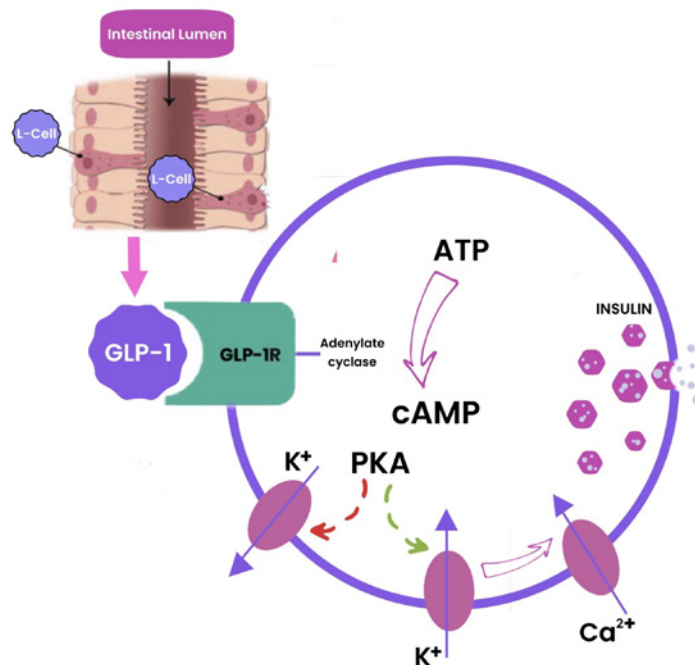
se B1 (famiglia simile alla secretina) con sette domini transmembrana, situato su cellule bersaglio specifiche (17). La stimolazione del GLP-1R determina l'avvio di una complessa cascata di segnalazione intracellulare, culminando nell'attivazione della via della proteina chinasi A (PKA) attraverso la generazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) (Fig. 2). Oltre che nel pancreas, il GLP-1R è distribuito in vari tessuti, tra cui i polmoni, i reni, il sistema nervoso centrale, lo stomaco, i cardiomiociti, le cellule endoteliali vascolari ed epatociti (18).

Inoltre, altri studi hanno dimostrato la presenza di GLP-1R nei tireociti e nelle cellule C tiroidee (19). He et al. (20), hanno condotto uno studio esaminando l'espressione del recettore dell'insulina (IR), del recettore dell'IGF-1 (IGF-1R) e del GLP-1R nel tessuto tiroideo normale, nei tessuti del carcinoma tiroideo papillare (PTC) e nelle cellule di PTC, nonché il ruolo potenziale degli analoghi dell'insulina e dei GLP-1 RAs nella proliferazione e nel metabolismo energetico di queste cellule. Tutti e tre i recettori

sono stati rilevati sia nei tessuti di PTC che nelle linee cellulari di PTC, così come nelle cellule tiroidee normali. Il GLP-1R è risultato essere sovraespresso nei tessuti/cellule di PTC umani, e l'espressione di IGF-1R e GLP-1R era più pronunciata nei PTC rispetto alle cellule tiroidee normali; tuttavia, né l'insulina, né i GLP-1RAs influenzavano significativamente la proliferazione cellulare. Pertanto, in base a questi dati, non sembrerebbe esserci necessità di evitare l'uso di questi agenti antidiabetici nei pazienti con PTC. Un altro studio di Boess et al. (21), ha indagato colture primarie di cellule tiroidee di ratto e umane per valutare l'espressione e la funzione del GLP-1R nelle cellule C. In questo studio, l'espressione del GLP-1R è stata osservata nelle cellule C primarie di ratto ma non è stata rilevata nelle cellule C primarie umane. La stimolazione con GLP-1 RAs ha portato a un modesto aumento del rilascio e dell'espressione di calcitonina nelle colture tiroidee primarie di ratto; tuttavia, nessuna risposta funzionale ai GLP-1 RAs è stata osservata nelle colture tiroidee uma-



**Figura 2** ♦ Illustrazione schematica della cascata di segnalazione intracellulare, in cui il GLP-1 stimola il rilascio di insulina nelle cellule beta pancreatiche



ne. Questa mancanza di risposta funzionale delle colture umane ai GLP-1 RAs suggerisce che le cellule C umane abbiano livelli molto bassi o siano completamente prive di GLP-1R funzionali. Al contrario, utilizzando cellule tiroidee primarie di ratto in coltura, sono stati osservati un' aumentata espressione di mRNA ed una risposta funzionale dopo stimolazione con GLP-1 RAs. Questi risultati supportano ulteriormente l'ipotesi che le risposte indotte dai GLP-1 RAs nelle cellule C dei roditori potrebbero non essere rilevanti per gli esseri umani. Tuttavia, non si può escludere che la mancanza di risposta ai GLP-1 RAs nelle colture tiroidee primarie umane sia dovuta alla bassa percentuale di cellule C ed al rilascio molto basso di calcitonina, non rilevabile con i metodi utilizzati in questo studio. Tuttavia, nonostante gli studi condotti, la funzione dei recettori su queste cellule non è stata ancora completamente compresa.

#### EFFETTI DEI GLP-1 RAS SULL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

La letteratura suggerisce che l'attivazione del GLP-1R possa avere un impatto sui livelli di ormoni tiroidei e, più in

generale, sui parametri di funzionalità tiroidea, sebbene il meccanismo esatto e i risultati siano ancora non del tutto compresi. Diversi studi hanno riportato risultati contrastanti, con una diminuzione dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) come risultato dell'attivazione del GLP-1R (22-24). Sencar et al. (22) hanno condotto uno studio su 46 pazienti diabetici trattati con exenatide e hanno riscontrato una significativa riduzione della concentrazione sierica di TSH senza una variazione significativa nei livelli di tiroxina libera (fT<sub>4</sub>), triiodotironina libera (fT<sub>3</sub>) e calcitonina prima e dopo il trattamento. Lo stesso risultato è stato riscontrato in 39 pazienti diabetici obesi trattati con exenatide per 6 mesi nello studio di Köseoğlu et al. (23), senza variazioni significative nei livelli di fT<sub>3</sub> e fT<sub>4</sub> nel tempo. Allo stesso modo, Ye et al. (24) hanno dimostrato, in una popolazione di 49 pazienti diabetici con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), che il trattamento con liraglutide riduceva i livelli di TSH e, inoltre, migliorava la resistenza epatica agli ormoni tiroidei, tipica dei pazienti con NAFLD. Il meccanismo alla base di questo effetto può coinvolgere azioni dirette o indirette del GLP-1 sulle cellule secernenti TSH nella ghiandola pituitaria anteriore. Siti di legame ad alta affinità per il GLP-1 sono

stati identificati nella linea cellulare tireotropica di roditori alfa-TSH ed erano collegati a incrementi nella produzione di cAMP (27). Inoltre, è improbabile che la riduzione dei livelli sierici di TSH sia dovuta a un effetto diretto sulla ghiandola tiroidea stessa, poiché i GLP-1R sono principalmente espressi nelle cellule C della tiroide, che non sono responsabili della sintesi degli ormoni tiroidei (19). La variazione dei livelli sierici di TSH potrebbe essere collegata alla perdita di peso. Infatti, l'obesità è associata a un aumento dei livelli sierici di TSH (28-29). Tuttavia, non tutti gli studi hanno trovato un legame tra riduzione del peso e livelli sierici di TSH. Sencar et al. non hanno trovato una correlazione significativa tra perdita di peso e livelli sierici di TSH (22). Al contrario, Tee et al. (30) hanno riscontrato un significativo ma piccolo (-0.23 IU/L) declino nei livelli medi di TSH, ma nessuna diminuzione nei livelli di fT<sub>4</sub> in uomini e donne obesi con DM2 che hanno perso il 6,5% del peso corporeo dopo il trattamento con exenatide per 12 mesi. La loro analisi ha rivelato che gli individui che non hanno sperimentato una perdita di peso durante la terapia con exenatide non hanno mostrato alterazioni nei livelli sierici di TSH. Sulla base di questi risultati, lo studio ha dimostrato che la diminuzione del peso corporeo è il fattore principale che influenza le variazioni osservate nei livelli sierici di TSH, senza alcuna variazione nei livelli di fT<sub>4</sub>. Il meccanismo alla base di come la perdita di peso modifichi i livelli sierici di TSH rimane poco chiaro ma questo effetto è probabilmente attribuibile a una maggiore reattività dell'ipotalamo e/o della ghiandola pituitaria agli ormoni tiroidei. In questo contesto, dovrebbe essere fatta una breve menzione sulla sindrome del malato eutiroideo, nota anche come sindrome della malattia non tiroidea, comunemente caratterizzata da bassi livelli totali di T<sub>3</sub> e fT<sub>3</sub> con livelli bassi o normali di T<sub>4</sub> e TSH. Questa condizione è spesso osservata in pazienti con significativa perdita di peso, gravi malattie critiche, deprivazione calorica e dopo interventi chirurgici importanti (31), quindi la perdita di peso indotta dai GLP-1 RAs potrebbe potenzialmente contribuire allo sviluppo di questa sindrome.

L'espressione di GLP-1R nel nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo dove sono situati i neuroni produttori di ormone stimolante la tireotropina (TRH) ha suggerito che i GLP-1 RAs potrebbero avere un effetto inibitorio diretto centrale. Questo suggerisce che i GLP-1 RAs possano influenzare direttamente l'attività dei neuroni prodotto-

ri di TRH nell'ipotalamo (25). L'impatto del GLP-1 sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) coinvolge interazioni complesse. Sebbene i precisi meccanismi non siano, ad oggi, completamente compresi, la letteratura suggerisce che i GLP-1R possano modulare la produzione e la secrezione di ormoni tiroidei attraverso i loro effetti su vari percorsi metabolici, come la regolazione centrale dell'appetito e dell'equilibrio energetico. Ruska et al. (26) hanno esplorato la relazione e l'interazione del sistema GLP-1 e dei neuroni produttori di TRH del PVN ipotalamico nei topi maschi. I ricercatori hanno riportato che l'attivazione del GLP-1R ha effetti multipli sui neuroni produttori di TRH, suggerendo una complessa interazione tra le vie del GLP-1 e la regolazione dei neuroni produttori di TRH. In questo studio, l'attivazione del GLP-1R da un lato stimolava direttamente i neuroni produttori di TRH nel PVN; dall'altro, poteva anche inibirli, sia potenziando i loro input inibitori sia inibendo direttamente i loro terminali assonici nell'eminenza mediana. Lo studio, inoltre, ha rilevato che i GLP-1 RAs inducevano una regolazione dei neuroni produttori di TRH in vivo che non sembrava determinare la perdita di peso indotta dai GLP-1 RAs. Questi risultati dimostrerebbero che, mentre l'attivazione del GLP-1R può influenzare la funzione tiroidea attraverso i suoi effetti sui neuroni TRH, altri effetti, come il rallentamento dello svuotamento gastrico, sono più coinvolti nella perdita di peso. Il GLP-1 endogeno può modulare il rilascio di TSH dalla ghiandola pituitaria, influenzando così l'asse HPT.

In conclusione, le prove riguardanti gli effetti del GLP-1 sulla funzione tiroidea sono limitate e controverse; infatti, altri studi suggeriscono che l'attivazione del GLP-1R non influenzi i livelli di ormoni tiroidei (23, 32).

## RELAZIONE TRA GLP-1 E TUMORI DELLA TIROIDE

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di stabilire il modello di espressione del GLP-1R in vari tessuti, tra cui anche la tiroide umana. La necessità di valutare l'espressione del GLP-1R a livello della tiroide, con un focus specifico sulle cellule C, derivava principalmente dall'osservazione di un aumento nell'incidenza dei MTC nei roditori trattati con GLP-1 RA (33). In particolare, come riportato da Körner et al. (34), la densità dell'espressione del GLP-1R nella tiroide dei roditori era significativamente più elevata rispetto agli umani; inol-

tre, Bjerre Knudsen et al. (35) hanno evidenziato notevoli variazioni specie-specifiche nell'espressione e nell'attività funzionale del GLP-1R a livello tiroideo. Vahle et al. hanno condotto uno studio per valutare se dulaglutide influenzasse la massa delle cellule C nei primati non umani, somministrando dulaglutide per 52 settimane. Hanno valutato le concentrazioni basali di calcitonina sierica a 3, 6, 9 e 12 mesi. Alla fine dello studio, hanno concluso che la somministrazione di dulaglutide a 8,15 mg/kg due volte a settimana per 52 settimane non aumentava la calcitonina sierica nei primati non umani, né influenzava il peso della tiroide, l'istologia, la proliferazione delle cellule C o il volume assoluto/relativo delle cellule C. Ciò conferma che i primati non umani sembrerebbero essere meno sensibili dei roditori all'induzione di cambiamenti proliferativi nelle cellule C della tiroide da parte dei GLP-1 RAs (36). Uno studio interessante ha utilizzato l'immunofluorescenza per valutare l'espressione del GLP-1R in campioni di tessuto tiroideo, inclusi MTC, iperplasia delle cellule C, PTC e cellule tiroidee umane normali. Lo studio ha identificato l'espressione di questi recettori nel 18% dei carcinomi papillari della tiroide e nelle cellule C nel 33% dei lobi tiroidei di controllo. Pertanto, secondo questo studio, l'espressione del GLP-1R è comune nei MTC. Inoltre, non è rara nelle cellule C normali e l'espressione del GLP-1R è stata anche osservata nell'iperplasia delle cellule C (19). Nel 2014 è stato condotto uno studio per valutare l'espressione del GLP-1R nei PTC. L'analisi immunohistochimica per il GLP-1R ha rivelato immunoreattività nel 32,1% dei casi di PTC. Tutti i casi di MTC hanno mostrato espressione citoplasmatica del GLP-1R. L'iperplasia nodulare ha dimostrato immunoreattività nel 28,6% dei casi. Al contrario, tutte le cellule follicolari tiroidee normali non hanno mostrato immunoreattività. Infine, vi era una associazione quasi significativa tra l'estensione extratiroidea dei tumori tiroidei e l'espressione del GLP-1R (37).

#### **Studi clinici su GLP-1 RA e cancro alla tiroide**

Nello studio LEADER sono state esaminate in maniera sistematica le variazioni nei livelli sierici di calcitonina in pazienti trattati con liraglutide e con placebo. Durante 36 mesi di osservazione, i livelli di calcitonina non sono aumentati nei pazienti con DMT2 di entrambi i sessi trattati con liraglutide o con placebo. Inoltre, non sono stati osservati casi di iperplasia delle cellule C o MTC nei

pazienti sottoposti a trattamento con liraglutide (38). Nonostante i risultati ottenuti in LEADER siano rassicuranti sotto il profilo di safety, in letteratura esiste una serie di dati contrastanti. Lo studio condotto da Bezin et al. (39) presenta un'interessante indagine caso-controllo condotta sfruttando il database del sistema di assicurazione sanitaria nazionale francese. La coorte includeva individui con diagnosi di DMT2 trattati con farmaci antidiabetici di seconda linea dal 2006 al 2018. L'identificazione dei casi di cancro alla tiroide si basava su diagnosi di dimissione ospedaliera e procedure mediche effettuate tra il 2014 e il 2018. L'esposizione ai GLP-1 RAs è stata valutata nei 6 anni precedenti, distinguendo tra uso attuale e durata cumulativa basata su dosi giornaliere definite ( $\leq 1$ , 1 a 3,  $> 3$  anni). L'analisi statistica includeva aggiustamenti per variabili come gozzo, ipotiroidismo, ipertiroidismo, uso di altri farmaci antidiabetici e l'indice di deprivazione sociale. Questo studio ha incluso 2.562 soggetti con cancro alla tiroide, abbinati sistematicamente con 45.184 controlli. L'uso di GLP-1 RAs per 1-3 anni ha dimostrato un'associazione con un aumentato rischio sia di tutti i tumori tiroidei sia di MTC, sebbene con i limiti di uno studio osservazionale e con la mancanza di dati sulla storia familiare di cancro alla tiroide e l'esposizione ad eventuali radiazioni ambientali. In un recente studio condotto da Zhang et al., è stata indagata la sicurezza dei GLP-1 RAs, come liraglutide, nel trattamento del DMT2, con un focus specifico sui potenziali rischi tiroidei. Lo studio ha esaminato i meccanismi molecolari alla base delle malattie tiroidee indotte dagli analoghi del GLP-1, utilizzando linee cellulari di cancro alla tiroide che esprimono GLP-1R. In contrasto con studi precedenti effettuati su roditori, i risultati hanno indicato che l'attivazione del GLP-1R inibiva la proliferazione e la migrazione delle cellule di cancro alla tiroide umane. Inoltre, lo studio ha evidenziato una differente risposta ai GLP-1 RAs tra roditori e umani. In particolare, i risultati suggerivano che liraglutide potrebbe non accelerare la proliferazione cellulare negli umani, piuttosto potrebbe inibire le vie di segnalazione Akt e mTOR. Lo studio concludeva che il trattamento basato su GLP-1 RAs, in particolare con liraglutide, potrebbe essere benefico per gestire i pazienti con diabete e concomitante neoplasia tiroidea, sottolineando la necessità di ulteriori ricerche per affrontare le preoccupazioni sulla sicurezza sollevate dagli esperimenti sui roditori e validare maggiormente il potenziale terapeutico

di liraglutide in questo contesto (40). Uno studio condotto da Mali et al. ha analizzato tutti le segnalazioni di cancro alla tiroide associati all'uso degli analoghi del GLP-1 nel database EudraVigilance, dalla loro autorizzazione iniziale al commercio fino al 30 gennaio 2020. Durante il periodo di studio, ci sono stati 11.243 casi di cancro alla tiroide; di questi in 236 casi si segnalava l'utilizzo di analoghi del GLP-1. L'associazione era più significativa per liraglutide, seguito da exenatide. Secondo gli autori, questo studio fornisce evidenze che i GLP-1 RAs sono associati al cancro alla tiroide nei pazienti con diabete (41). Una recente revisione narrativa di Espinosa De Ycaza et al. (42) ha analizzato e descritto l'intera gamma di dati esistenti sull'associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e il cancro alla tiroide, evidenziando che, mentre c'è una plausibilità biologica che supporta un'associazione tra GLP-1 RAs e MTC nei roditori, questa associazione è meno inequivocabile per i tumori non-MTC negli umani. Secondo questa revisione, le prove cliniche derivanti da studi randomizzati controllati (RCT) e le loro metanalisi sottolineano che l'occorrenza di carcinoma tiroideo è relativamente infrequente, generando quindi imprecisioni nelle stime degli effetti e conseguentemente una mancanza di evidenze conclusive e coerenti riguardo a un rischio elevato tra i pazienti che utilizzano GLP-1 RAs. Gli studi osservazionali, che intrinsecamente sono più suscettibili a bias, mostrano similmente tassi di incidenza ridotti per il carcinoma tiroideo, con stime degli effetti che manifestano incongruenze tra diverse indagini. Al contrario, gli studi di farmacovigilanza mostrano costantemente un aumento della segnalazione di cancro alla tiroide nei pazienti trattati con GLP-1 RAs. Nel complesso, gli autori concludono che non ci sono prove conclusive di un aumentato rischio di cancro alla tiroide nei soggetti trattati con GLP-1 RAs. Bea et al. (43) hanno condotto uno studio di coorte basato sulla popolazione utilizzando dati dal database dell'assicurazione sanitaria nazionale coreana dal 2014 al 2020, creando due coorti distinte per confrontare ciascun farmaco incretino-simile con gli inibitori SGLT2, scelti come comparatori attivi a causa dell'assenza di associazione con il cancro alla tiroide. I ricercatori non hanno trovato alcuna associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e il cancro alla tiroide rispetto a quello degli inibitori SGLT2. Inoltre, i ricercatori hanno evidenziato che l'uso degli inibitori DPP-4 non era anch'esso associato a un aumento del rischio di cancro alla tiroide rispetto a

quello degli inibitori SGLT2. Un'altra recente revisione sistematica della letteratura condotta da Feier et al. (44) ha analizzato l'incidenza del cancro alla tiroide e lo spettro dettagliato degli eventi avversi associati a semaglutide. Tra i 10 studi analizzati, l'incidenza del cancro alla tiroide era notevolmente bassa, con alcuni casi isolati di PTC e MTC riportati, ciascuno costituendo meno dell'1% all'interno dei rispettivi gruppi di studio, suggerendo l'assenza di un rischio significativo di cancro alla tiroide associato all'uso di semaglutide considerando le ampie dimensioni del campione. Silverii et al. (45), con una metanalisi di RCT, esaminando 64 studi, hanno voluto investigare l'associazione tra il trattamento con GLP-1 RAs e l'insorgenza di cancro alla tiroide. Il trattamento con GLP-1 RAs è risultato essere significativamente associato a un aumento complessivo del rischio di carcinoma tiroideo. Tuttavia, gli autori non hanno trovato alcuna associazione significativa per PTC. In conclusione, questa metanalisi ha mostrato che il trattamento con GLP-1 RAs potrebbe essere associato a un moderato aumento del rischio relativo di cancro alla tiroide con un piccolo aumento del rischio assoluto. Secondo queste osservazioni, emerge che la valutazione dell'associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e l'insorgenza di tumori della tiroide è complessa e soggetta a interpretazioni variegata. Mentre alcuni studi confermano l'espressione del GLP-1R nella tiroide e suggeriscono effetti diversificati tra le specie, le prove attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive riguardo a un rischio significativo di tumori della tiroide associato all'uso di GLP-1 RAs (Tab. 1). Alla luce di questi risultati, sarebbe opportuno valutare attentamente l'introduzione dei GLP-1 RAs in terapia nei pazienti diabetici con una storia familiare di tumori della tiroide, e possibilmente sottoporli a un attento monitoraggio tiroideo. I risultati variano tra gli studi, evidenziando la necessità di ulteriori ricerche per chiarire completamente l'entità di questa associazione e fornire indicazioni più chiare sulle implicazioni cliniche. Differenze tra specie, variazioni nella risposta cellulare e limitazioni metodologiche in diversi studi contribuiscono alla complessità del quadro.

#### **EFFETTO DEI GLP1-RAS SUL VOLUME TIROIDEO**

Nel corso degli anni, la complessa relazione tra analoghi del GLP-1 e tumori della tiroide è stata oggetto di un nu-

**Tabella 1** ◆ Sintesi delle evidenze cliniche riguardo i GLP-1 RAs ed il rischio di sviluppare neoplasie tiroidee

STUDY	DISEGNO DELLO STUDIO	RISULTATI
LEADER 2018 (55)	RCT liraglutide (n=4364) vs. placebo (n=4321) Follow-up: 3.5-5 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessun aumento delle concentrazioni di calcitonina nel gruppo liraglutide               <ul style="list-style-type: none"> <li>Maschi: ETR 1.03 95% CI 1.0-1.06, p=0.068</li> <li>Femmine: ETR 1.00 95% CI 0.97-1.02, p=0.67</li> </ul> </li> <li>Nessun caso di MTC nel gruppo liraglutide</li> </ul>
Mali et al. 2020 (58)	Analisi sui rapporti EudraVigilance 11,243 casi di cancro alla tiroide (236 coinvolgevano GLP-1 RAs) Fino al 30 gennaio 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatide, liraglutide e dulaglutide hanno soddisfatto i criteri per generare un segnale di sicurezza per il rischio di cancro alla tiroide               <ul style="list-style-type: none"> <li>Liraglutide: PRR 27.5 95% CI 22.7-33.3</li> <li>Exenatide: PRR 22.5 95% CI 17.9-28.3</li> <li>Dulaglutide: PRR 13.1 95% CI 9.4-18.3</li> </ul> </li> </ul>
Bezin et al. 2023 (56)	Analisi caso-controllo nidificate Soggetti con cancro alla tiroide (n=2562) vs controlli (n=45,184)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentato rischio di tutti i tumori tiroidei e MTC in soggetti trattati con GLP-1 RAs per 1-3 anni               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tutti i tumori tiroidei: aHR 1.58 95% CI 1.27-1.95</li> <li>MTC: aHR per MTC 1.78, 95% CI 1.04-3.05</li> </ul> </li> </ul>
Silverii et al. 2023 (62)	Metanalisi di 64 RCT GLP-1 RAs (n=46,228) vs. qualsiasi comparatore (n=38,399)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentato rischio di tutti i tumori tiroidei nei pazienti trattati con GLP-1 RAs               <ul style="list-style-type: none"> <li>MH-OR 1.52 95% CI 1.01-2.29, p=0.04, I<sup>2</sup>=0%</li> </ul> </li> <li>Nessuna associazione significativa con PTC o MTC</li> </ul>
Bea et al. 2023 (60)	Studio di Coorte basato sulla popolazione Trattati con GLP-1 RAs (n=21,722) vs trattati con SGLT2i (n=326,993)	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLP-1 RAs non sono associate con aumentato rischio di cancro alla tiroide               <ul style="list-style-type: none"> <li>wHR 0.98 95% CI 0.62-1.53</li> </ul> </li> </ul>
Feier et al. 2024 (61)	Revisione sistematica di 10 RCT (uso di semaglutide) n=14,550 con 7830 trattati con semaglutide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidenza di cancro tiroideo inferiore all'1% nei trattati con semaglutide → nessun rischio significativo</li> </ul>

rRCT: trial clinico randomizzato. ETR: rapporto di trattamento stimato. CI: intervallo di confidenza. MTC: carcinoma midollare delle cellule C. aHR: hazard ratio aggiustato. PRR: rapporto proporzionale di segnalazione. GLP-1 RA: agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone. PTC: carcinoma papillare della tiroide. SGLT2i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2. wHR: hazard ratio pesato. Verde: nessun aumento del rischio di cancro alla tiroide. Rosso: aumento del rischio di cancro alla tiroide.

mero elevato di studi, sebbene con risultati piuttosto controversi. Al contrario, un numero relativamente limitato di studi si è dedicato ad esplorare le sottili ripercussioni di questi agenti farmacologici sia sul volume che sulla funzione tiroidea nei pazienti trattati. Alcuni studi hanno mostrato la presenza di GLP-1R non solo nelle cellule C e nelle cellule di MTC, ma anche la loro espressione a livello del tessuto tiroideo normale e nel PTC (19). Queste osservazioni hanno generato varie ipotesi, suggerendo che tali agenti farmacologici potrebbero esercitare effetti significativi sul volume tiroideo e, di conseguenza, anche sulle sue dinamiche funzionali. Köseoğlu et al. hanno condotto uno studio prospettico con l'obiettivo di esaminare gli effetti di un trattamento di 6 mesi con exenatide sulle caratteristiche strutturali e funzionali della tiroide in pazienti obesi con DM2. Tutti i partecipanti a questo

studio avevano un indice di massa corporea (BMI) superiore a 35 kg/m<sup>2</sup> e non avevano precedentemente utilizzato exenatide prima dell'arruolamento nello studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad analisi di laboratorio prima dell'inizio del trattamento e dopo 6 mesi, insieme a un'ecografia tiroidea per il calcolo del volume della ghiandola. I risultati dello studio hanno rivelato che 6 mesi di trattamento con exenatide hanno ridotto il volume della tiroide e i livelli di TSH, mentre le dimensioni dei noduli e l'ecogenicità, insieme ai livelli di fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, calcitonina e CEA, sono rimasti invariati nel tempo. Il TSH è un fattore primario di proliferazione tiroidea, e la riduzione del TSH può contribuire a una diminuzione del volume tiroideo. Tuttavia, nello stesso studio l'analisi di regressione non ha dimostrato alcuna correlazione tra la riduzione del TSH e la diminuzione del volume tiroideo (23). Uno studio

**Tabella 2** ◆ Relazione tra GLP-1 RAs, volume tiroideo e TSH in individui con DMT2 senza alcuna patologia tiroidea preesistente**Risultati ottenuti dallo studio di Sencar (39) e Köseoğlu (40)**

	TSH PRIMA DI EXENATIDE (MU/L)	TSH 6 MESI DOPO EXENATIDE (MU/L)	<i>p</i>	VOLUME TIROIDEO PRIMA DI EXENATIDE (CM <sup>3</sup> )	VOLUME TIROIDEO 6 MESI DOPO EXENATIDE (CM <sup>3</sup> )	<i>p</i>
Sencar 2019 (39)	2.3	1.8	0.007	11.6±9.0	12.1±8.8	0.19
Köseoğlu 2020 (40)	2.36±1.17	1.95±0.91	0.007	17.39±15.72	15.72±13.17	0.043

Il colore verde indica i risultati concordanti mentre il colore rosso indica i risultati contrastanti. TSH: ormone tireostimolante.

osservazionale condotto coinvolgendo 46 pazienti diabetici senza malattie tiroidee, ha mirato a chiarire la relazione tra GLP-1 RAs e il volume tiroideo in individui con DMT2 ma senza alcuna patologia tiroidea preesistente. In netto contrasto con lo studio precedentemente menzionato, i risultati di questa indagine hanno dimostrato che un trattamento di 6 mesi con exenatide non ha provocato cambiamenti statisticamente significativi nel volume tiroideo. Tuttavia, ha portato a una riduzione dei livelli di TSH, in accordo con i risultati dello studio condotto da Köseoğlu et al, in ogni caso, lo studio appena descritto presenta limitazioni notevoli come la durata relativamente breve del trattamento con exenatide e l'assenza di un gruppo di controllo. I risultati di questo studio su interazione tra GLP-1 RAs e gli aspetti morfo-funzionali della tiroide in pazienti diabetici senza patologie tiroidee preesistenti rivelano, ancora una volta, risultati contrastanti tra gli studi. In particolare, in questo caso, sono stati ottenuti risultati simili riguardo alla riduzione dei livelli di TSH, mentre sono stati ottenuti risultati opposti riguardo al volume tiroideo, sebbene si debba considerare che il volume tiroideo di base era maggiore nello studio condotto da Köseoğlu et al. (Tab. 2). Pertanto, è essenziale sottolineare l'importanza di ulteriori indagini complete sull'impatto dei GLP-1 RAs sulla funzione e sulla struttura tiroidea negli individui con diabete (22).

**CONCLUSIONI**

In conclusione, nonostante i risultati contrastanti nella letteratura, sembra evidente l'importanza di valutare attentamente la funzione tiroidea nei pazienti diabetici,

in particolare quelli trattati con GLP-1 RAs. La profonda interconnessione tra disfunzione tiroidea ed alterazioni metaboliche sottolinea l'importanza di un approccio di gestione integrata per queste patologie, solo all'apparenza distinte e separate. Questa revisione suggerisce la possibilità di implementare di routine uno screening della funzionalità tiroidea in pazienti diabetici sottoposti a trattamento con GLP-1 RAs, con l'obiettivo di ottimizzarne la gestione clinica; ad esempio, potrebbe essere utile includere test di funzionalità tiroidea, in particolare la misurazione del TSH ed un'ecografia tiroidea annuale all'interno degli esami di routine per i pazienti diabetici in trattamento con GLP-1RAs. Inoltre, nei pazienti con una storia familiare di MTC, sarebbe utile dosare annualmente la calcitonina. Un tale approccio potrebbe garantire un monitoraggio più attento sullo stato della ghiandola tiroidea dei pazienti diabetici e consentire un intervento precoce in caso del riscontro di anomalie. Attualmente, le linee guida non forniscono indicazioni precise su come comportarsi di fronte a questi scenari clinici nei pazienti a maggior rischio di disturbi tiroidei, poiché le evidenze sono ancora insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti dei GLP-1 RAs sulla tiroide. È evidente, quindi, l'importanza di ulteriori studi per comprendere meglio il ruolo dei GLP-1 RAs sulla funzione tiroidea e per delineare i meccanismi sottostanti questa complessa interazione.

**Contributi degli Autori:** Concettualizzazione S.C., S.S. e A.D.P, scrittura-preparazione della bozza originale S.C., S.S. e F.L.R, scrittura-revisione e editing S.C., S.S., F.L.R., M.D.M. e A.D.P, visualizzazione N.M., M.D.M., G.B. e F.D.G.B, supervisione S.P., R.S. e A.D.P. Tutti gli

autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto. **Finanziamenti:** questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni. **Dichiarazione del comitato etico istituzionale:** non applicabile. **Dichiarazione di consenso informato:** non applicabile. **Dichiarazione di disponibilità dei dati:** non applicabile. **Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

- Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll, T. How Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists Work. *Endocr Connect.* 2021; 10:R200-R212. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0130>.
- Nederstigt C, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2016; 30:420-425. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.027>.
- Centeno Maxzud M, Gómez Rasjido L, Fregenal M, Arias Calafiore F, Córdoba Lanus M, D'Urso M, Luciar di H. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina (B Aires).* 2016; 76:355-358.
- Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10:e0135233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>.
- Brent GA. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *J Clin Investig.* 2012; 122:3035-3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.
- Yeo Y, Ma S-H, Hwang Y, Horn-Ross PL, Hsing A, Lee K-E, Park YJ, Park D-J, Yoo K-Y, Park SK. Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e98135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098135>.
- Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R, Li H, Wang Y, Liu Z. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Sep; 57:66-75. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.07.013.
- Hard GC. Recent Developments in the Investigation of Thyroid Regulation and Thyroid Carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1998; 106:427-436. <https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533202>.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid.* 2008; 18:461-464. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0223>.
- Zhao J, Tian Y, Jia Z, Yao J, Liao L, Dong J. Abnormal Glucose Metabolism Parameters and the Aggressiveness of Differentiated Thyroid Carcinoma: A Hospital-Based Cross-Section Study in China. *Front Endocrinol.* 2022; 13:806349. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.806349>.
- Brenta G, Di Fermo F. Thyroid Cancer and Insulin Resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024; 25:19-34. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09849-7>.
- Abu Arar Y, Shilo M, Bilenko N, Friger M, Marsha H, Fisher D, Fraenkel M, Yoel U. Are Higher Body Mass Index and Worse Metabolic Parameters Associated with More Aggressive Differentiated Thyroid Cancer? A Retrospective Cohort Study. *Healthcare.* 2024; 12:581. <https://doi.org/10.3390/healthcare12050581>.
- Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. Alpha- and Beta-Cell Abnormalities in Haemoglobin A1c-Defined Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51:567-575. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0555-5>.
- Lee Y-S, Jun H-S. Anti-Diabetic Actions of Glucagon-like Peptide-1 on Pancreatic Beta-Cells. *Metabolism.* 2014; 63:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>.
- Calanna S, Piro S, Di Pino A, Maria Zagami R, Urbano F, Purrello F, Maria Rabuazzo A. Beta and Alpha Cell Function in Metabolically Healthy but Obese Subjects: Relationship with Entero-insular Axis. *Obesity.* 2013; 21:320-325. <https://doi.org/10.1002/oby.20017>.
- Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87:1409-1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
- Willard FS, Sloop KW. Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:1-12. <https://doi.org/10.1155/2012/470851>.
- Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has a Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis In Vitro by Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology.* 2010; 51:1584-1592. <https://doi.org/10.1002/hep.23569>.
- Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like Peptide-1 Receptor Expression in the Human Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:121-131. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2407>.

20. He L, Zhang S, Zhang X, Liu R, Guan H, Zhang H. Effects of Insulin Analogs and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Proliferation and Cellular Energy Metabolism in Papillary Thyroid Cancer. *OncoTargets Ther.* 2017; 10:5621-5631. <https://doi.org/10.2147/OTT.S150701>.
21. Boess F, Bertinetti-Lapatki C, Zoffmann S, George C, Pfister T, Roth A, Lee SML, Thasler WE, Singer T, Suter L. Effect of GLP1R Agonists Taspoglutide and Liraglutide on Primary Thyroid C-Cells from Rodent and Man. *J Mol Endocrinol.* 2013; 50:325-336. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0186>.
22. Sencar ME, Sakiz D, Calapkulu M, Hepsen S, Kizilgul M, Ozturk IU, Ucan B, Bayram M, Cagir BB, Akin S, et al. The Effect of Exenatide on Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Volume. *Eur Thyroid J.* 2019; 8:307-311. <https://doi.org/10.1159/000501895>.
23. Köseoğlu D, Özdemir Başer Ö, Berker D, Güler S. Exenatide Treatment Reduces Thyroid Gland Volume, but Has No Effect on the Size of Thyroid Nodules. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020; 16:275-279. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.275>.
24. Ye J, Xu J, Wen W, Huang B. Effect of Liraglutide on Serum TSH Levels in Patients with NAFLD and Its Underlying Mechanisms. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:1786559. <https://doi.org/10.1155/2022/1786559>.
25. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, et al. GLP-1 Receptors Exist in the Parietal Cortex, Hypothalamus and Medulla of Human Brains and the GLP-1 Analogue Liraglutide Alters Brain Activity Related to Highly Desirable Food Cues in Individuals with Diabetes: A Crossover, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Diabetologia.* 2016; 59:954-965. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3874-y>.
26. Ruska Y, Peterfi Z, Szilvásy-Szabó A, Kövári D, Hrabovszky E, Dorogházi B, Gereben B, Tóth B, Matziari M, Wittmann G, et al. GLP-1 Receptor Signaling Has Different Effects on the Perikarya and Axons of the Hypophysiotropic Thyrotropin-Releasing Hormone Synthesizing Neurons in Male Mice. *Thyroid.* 2024; 34:252-260. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0284>.
27. Beak SA, Small CJ, Ilovaiskaia I, Hurley JD, Chatei MA, Bloom SR, Smith DM. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Releases Thyrotropin (TSH): Characterization of Binding Sites for GLP-1 on Alpha-TSH Cells. *Endocrinology.* 1996; 137:4130-4138. <https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828468>.
28. Zhang X, Li Y, Zhou X, Han X, Gao Y, Ji L. Association between Serum Thyrotropin within the Euthyroid Range and Obesity. *Endocr J.* 2019; 66:451-457. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0140>.
29. Wang X, Gao X, Han Y, Zhang F, Lin Z, Wang H, Teng W, Shan Z. Causal Association Between Serum Thyrotropin and Obesity: A Bidirectional, Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106:e4251-e4259. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab183>.
30. Tee SA, Tsatlidis V, Razvi S. The GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Reduces Serum TSH by Its Effect on Body Weight in People with Type 2 Diabetes. *Clin Endocrinol.* 2023; 99:401-408. <https://doi.org/10.1111/cen.14901>.
31. Ganesan K, Anastasopoulou C, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024.
32. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, Zhang J, Zhao Q, Li X, Liu J. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Endocrinol.* 2022; 13:927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>.
33. FDA Victoza (Liraglutide) Injection Available online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf) (accessed on 29 January 2024).
34. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 Receptor Expression in Human Tumors and Human Normal Tissues: Potential for in Vivo Targeting. *J Nucl Med.* 2007; 48:736-743. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.038679>.
35. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, De Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology.* 2010; 151:1473-1486. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1272>.
36. Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, Martin JA, Sorden SD, Ryan T, Pienkowski T, Rosol TJ, Snyder PW, Klöppel G. Effects of the GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide on the Structure of the Exocrine Pancreas of Cynomolgus Monkeys. *Toxicol Pathol.* 2015; 43:1004-1014. <https://doi.org/10.1177/0192623315588999>.
37. Jung MJ, Kwon SK. Expression of Glucagon-like Peptide-1 Receptor in Papillary Thyroid Carcinoma and Its Clinicopathologic Significance. *Endocrinol Metab.* 2014; 29:536-544. <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.4.536>.



38. Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, von Scholten BJ, Rasmussen S, Karsbøl JD, Daniels GH, LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. No Evidence of Increase in Calcitonin Concentrations or Development of C-Cell Malignancy in Response to Liraglutide for Up to 5 Years in the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41:620-622. <https://doi.org/10.2337/dc17-1956>.
39. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie J-L. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023; 46:384-390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>.
40. Zhang X, Zhang L, Wang B, Zhang X, Gu L, Guo K, Zhang X, Zhou Z. GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Inhibits the Proliferation and Migration of Thyroid Cancer Cells. *Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand)*. 2023; 69:221-225. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.14.37>.
41. Mali, G, Ahuja, V, Dubey, K. Glucagon-like Peptide-1 Analogues and Thyroid Cancer: An Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46:99-105. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13259>.
42. Espinosa De Ycaza AE, Brito JP, McCoy RG, Shao H, Singh Ospina N. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Thyroid Cancer: A Narrative Review. *Thyroid*. 2024; 34:403-418. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0530>.
43. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin J-Y, Cho YM. Risk of Thyroid Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26:108-117. <https://doi.org/10.1111/dom.15292>.
44. Feier CVI, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C. Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 4346. <https://doi.org/10.3390/ijms25084346>.
45. Silverii GA, Monami M, Gallo M, Ragni A, Prattichizzo F, Renzelli V, Ceriello A, Mannucci E. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26:891-900. <https://doi.org/10.1111/dom.15382>.

a cura di Sebastiano Squatrito

## Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo” *Diabetes and Cancer: a dangerous combination. The role of “diabeto-oncologist”*

Dario Giuffrida<sup>1</sup>, Giuseppe Corsaro<sup>2</sup>, Federica D’Anna<sup>2</sup>, Paola Marino<sup>2</sup>,  
Dorotea Sciacca<sup>1</sup>, Ivana Puliafito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo, Viagrande (CT);

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Oncologia, Dipartimento di Patologia Umana “G. Barresi”, Università degli Studi di Messina

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404c>

### ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a rising global health issue, significantly impacting patient quality of life and survival. T2DM is associated with an elevated risk of various malignancies, including pancreatic, hepatic, colorectal, breast, and bladder cancers. The relationship between diabetes and cancer is bidirectional, with cancer treatments potentially inducing diabetes onset. The management of oncological patients with diabetes requires stringent glucose monitoring and a multidisciplinary approach involving both oncologists and endocrinologists to optimize therapeutic outcomes and enhance quality of life.*

### KEYWORDS

*Diabetes, cancer, management.*

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è diventato negli ultimi anni un grave problema sanitario in crescita in tutto il mondo, associato a gravi complicanze acute e croniche che influenzano negativamente la qualità della vita e la sopravvivenza degli individui affetti (1).

Ad oggi nel mondo si stimano oltre 530 milioni di adulti con diabete, numero stimato in aumento. In Europa la prevalenza è di circa 60 milioni di adulti. Il diabete tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi (2).

Gli italiani affetti da diabete tipo 2 sono quasi 4 milioni e si stima che ci siano circa 1,5 milione di persone affette da malattia non ancora diagnosticata. La prevalenza del diabete di tipo 1 in Italia presenta numeri inferiori, circa lo 0,5% della popolazione.

## DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

Il legame tra diabete e cancro è noto da tempo e oggetto di studio da diverso tempo. Il rischio di cancro risulta essere aumentato sia nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1) che di tipo 2 (DMT2) (3). Circa l'8%-18% dei pazienti con cancro ha il diabete (4).

Una possibile spiegazione del legame tra diabete e cancro è che queste due patologie condividono molti fattori di rischio, tra cui l'età avanzata, l'obesità, il fumo, una alimentazione non adeguata e l'inattività fisica. L'obesità, il principale fattore di rischio per il diabete, è oggi notoriamente anche un fattore di rischio per diversi tipi di cancro (5).

Altri fattori di rischio di cancro nei pazienti diabetici includono la durata del diabete, i diversi livelli di controllo metabolico e le complicanze croniche legate alla patologia (6).

Gli studi epidemiologici indicano chiaramente che il rischio di sviluppare diversi tipi di cancro (pancreas, fegato, mammella, colon-retto, tratto urinario e organi riproduttivi femminili) è aumentato nei pazienti diabetici e anche la mortalità è complessivamente aumentata (1, 7) (Tab. 1).

Per ridurre il rischio di sviluppare il diabete mellito (DM) e il cancro, è quindi essenziale intervenire con la prevenzione primaria, incrementando abitudini di vita sane, esercizio fisico regolare, alimentazione sana e la disassuefazione dal fumo poiché le comorbidità legate al DM possono influenzare la scelta del trattamento del cancro e i pazienti possono ricevere trattamenti meno aggressivi, con il risultato di un approccio potenzialmente subottimale con esiti peggiori (8).

**Tabella 1** ♦ Il diabete è oggi considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di numerose neoplasie. Il DMT1 si associa a tumori più rari e con insorgenza in giovane età (cervice uterina, stomaco). Il DMT2 si associa più frequentemente con tumori a maggior incidenza nella popolazione generale e con insorgenza più tardiva (seno, colon, endometrio, pancreas, fegato, vescica)

<b>Diabete Mellito</b>	<b>Neoplasie più frequentemente associate</b>
<b>Tipo 1</b>	Cervice uterina
	Stomaco
<b>Tipo 2</b>	Pancreas
	Fegato
	Colon
	Seno
	Endometrio
	Vescica

## MECCANISMO DEL RISCHIO DI CANCRO NEL DIABETE

L'insulina è un ormone peptidico in grado di regolare il metabolismo dei carboidrati e dei grassi migliorando l'assorbimento del glucosio. Nei soggetti diabetici l'insulina perde la funzione di migliorare l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio cellulare, quadro clinico noto come insulino-resistenza. Pertanto, le cellule beta del pancreas secernono più insulina per cercare di compensare, con conseguente iperinsulinemia (9). Inoltre, l'insulina, quando in eccesso nel sangue, si lega al recettore sulla superficie delle cellule bersaglio epatiche e le stimola a produrre IGF-1 (Fattore di crescita insulino-simile 1). L'IGF-1 legandosi sua volta con il suo recettore tirosin-chinasico, determina l'attivazione di diverse vie di segnalazione metaboliche e mitogeniche che regolano la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi delle cellule tumorali (10).

Il fegato e il pancreas sono gli organi maggiormente esposti ad un'elevata concentrazione di insulina, poiché l'insulina viene trasportata al fegato attraverso la vena porta in seguito al rilascio dalle  $\beta$ -cellule pancreatiche. Inoltre, l'obesità di base spesso associata al diabete ha essa stessa degli effetti cancerogeni secondari all'aumento degli estrogeni periferici, all'aumento delle citochine pro-mitogene (TNF $\alpha$ , la proteina C-reattiva e l'interleuchina-6) e ad una ridotta produzione di adiponectina (5). Inoltre l'infiammazione cronica associata all'accumulo di grasso, il rilascio di citochine infiammatorie e la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) provocano danni alle cellule, stimolano la crescita e l'invasività alla base della carcinogenesi (11).

## TUMORE DEL PANCREAS

L'adenocarcinoma duttale del pancreas (DPAC) è la quinta causa di morte per cancro nei paesi sviluppati. Circa l'80% dei tumori del pancreas sono associati al diabete e alla ridotta tolleranza al glucosio (12).

Una metanalisi (13) ha documentato un aumento del 94% del rischio di cancro al pancreas nei soggetti diabetici.

L'insulino-resistenza cronica e la sindrome metabolica spesso associata attivano fattori di crescita insulino-simili circolanti, che accelerano la proliferazione mitotica delle cellule pancreatiche, promuovono l'angiogenesi e riducono l'apoptosi cellulare (14-15). Ciò è stato ulteriormente supportato dal riscontro di iperinsulinemia e livelli circolanti più elevati di peptide-C nei pazienti affetti da DPAC (16).

## EPATOCARCINOMA

L'epatocarcinoma rappresenta la forma più comune di tumore primitivo del fegato (17). Diversi studi e metanalisi hanno confermato un aumento di incidenza del carcinoma epatocellulare (HCC), e anche una maggiore mortalità, nei pazienti diabetici (18). In particolare, tale aumento del rischio è stato osservato nei pazienti con una diagnosi di DMT2 avvenuta 5 o più anni prima della diagnosi di HCC (19). È noto, infatti, che il DMT2 è fortemente associato a un aumento dell'insulino-resistenza epatica e periferica, alla lipotossicità, all'aumento dello stress ossidativo e a uno stato infiammatorio cronico di basso grado, con aumento del rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie (proteina C-reattiva, interleuchina-1, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale alfa, fattore di crescita tumorale beta), fattori vasoattivi e molecole pro-ossidanti nel flusso sanguigno (20-21).

Inoltre, nelle condizioni di insulino-resistenza, l'iperinsulinemia circolante stimola la produzione di fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1) e interagisce con il substrato del recettore dell'insulina-1 (IRS-1), che svolge un ruolo chiave nell'attivazione di alcune vie di segnalazione intracellulare delle citochine implicate nella carcinogenesi epatica (21-22).

Alcune recenti metanalisi hanno suggerito che il trattamento con metformina può essere associato a un minor rischio di HCC e può anche influenzare positivamente la prognosi dell'HCC, mentre il trattamento con sulfoniluree o insulina sembra essere correlato a un maggior rischio di HCC (18).

## TUMORE DEL COLON E DEL RETTO

Diversi studi epidemiologici, negli anni, hanno identificato il diabete come fattore di rischio per il cancro coloretale (CRC). I meccanismi fisiopatologici che potrebbero essere alla base di questa associazione includono l'iperinsulinemia, il fattore di crescita insulino-simile (IGF), l'iperglicemia, l'infiammazione indotta dalla disfunzione del tessuto adiposo e i disturbi della motilità gastrointestinale (23).

A conferma di questo, infatti, studi di follow-up effettuati su individui senza una precedente diagnosi di diabete, hanno mostrato una certa correlazione tra il livello di glucosio, misurato casualmente, nel plasma e l'aumento dell'incidenza di CRC (24).

Il diabete di tipo 2, oltre ad essere un fattore di rischio per il CRC, influenza negativamente la prognosi dei pazienti affetti da CRC. Una metanalisi (25) ha rilevato che i pazienti con CRC e con diabete preesistente avevano una mortalità cancro-correlata più elevata rispetto ai pazienti con CRC ma senza diabete.

Inoltre, in un altro studio, il DMT2 è stato associato a una più breve sopravvivenza libera da recidiva dei pazienti affetti da CRC e che la causa di decesso era, nella maggior parte dei casi, a causa della recidiva del tumore (23).

## TUMORE DELLA MAMMELLA E TUMORI GINECOLOGICI

Negli anni numerose ricerche sono state effettuate per accertare il legame tra il diabete e il cancro al seno, il tumore più diffuso nelle donne di tutto il mondo (26).

Una metanalisi ha evidenziato un rischio di cancro al seno nelle donne con diabete di tipo 2 aumentato del 27%, con un rischio che diminuisce del 16% dopo l'aggiustamento per l'indice di massa corporea (BMI) (27).

Si ipotizzano tre meccanismi di associazione tra diabete e cancro al seno: l'attivazione della via dell'insulina, l'attivazione della via del fattore di crescita insulino-simile e la regolazione degli ormoni sessuali endogeni (28).

L'iperglicemia cronica potrebbe aumentare il rischio di cancro al seno, noto come effetto *Warburg* (27). L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia compensatoria, causano un aumento della sintesi di androgeni e di conseguenza della diminuzione della produzione di estrogeni. Viceversa, una moderata o grave diminuzione dei livelli sierici di estrogeni aumenta la prevalenza degli stati di insulino-resistenza sia negli uomini che nelle donne. Questo spiega poiché le donne sane in premenopausa godono dell'effetto difensivo degli estrogeni contro i disturbi metabolici e ormonali. Tuttavia, anche una lieve diminuzione dei livelli circolanti di estrogeni, in una donna con anche una concomitante insulino-resistenza, può aumentare il rischio di tumori, soprattutto a carico degli organi ad alto fabbisogno di estrogeni (seno, endometrio e ovaio) (29).

Questa condizione porta ad un aumento del livello di IGF-1 e delle citochine infiammatorie, che influenzano direttamente e indirettamente la proliferazione delle cellule tumorali, l'apoptosi e lo sviluppo di metastasi (30).

## TUMORE DELLA VESCICA

Una metanalisi (31) ha evidenziato una relazione negativa tra il cancro della vescica (BC) e la durata del diabete, le persone con diabete da meno di 5 anni avrebbero un rischio maggiore di BC. Tuttavia, un ulteriore studio caso-controllo (32) ha dato un risultato diverso, suggerendo che il rischio di BC aumenta con l'aumentare della durata del diabete (OR = 1,92 per 1-5 anni, 1,63 per 5-10 anni, 2,39 per 10-15 anni e 2,58 per  $\geq 15$  anni). Un altro studio ancora di coorte ha confermato un'associazione sufficientemente stretta tra diabete e BC nelle donne (33). In conclusione, i risultati degli studi epidemiologici restano ancora controversi, anche se la tendenza sembra essere di riconoscere il diabete come fattore di rischio per il cancro alla vescica.

## CANCRO COME FATTORE DI RISCHIO PER IL DIABETE

Il cancro rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete. Diabete e cancro sono malattie comuni, croniche e potenzialmente fatali che spesso coesistono. Molti pazienti con cancro hanno già il diabete o sviluppano iperglicemia come conseguenza del tumore o delle terapie antitumorali e la gestione dei pazienti oncologici con diabete è spesso complicata (8).

Gli studi disponibili ad oggi dimostrano un aumento del rischio di diabete poco dopo lo sviluppo del cancro, soprattutto nei primi 2 anni successivi alla diagnosi (34).

Per quanto riguarda il tumore del pancreas, è fondamentale fare una distinzione tra il paziente con diabete pre-esistente in cui compare un tumore del pancreas, rispetto al paziente con diagnosi *de novo* di diabete come conseguenza di un cancro del pancreas. Il tumore del pancreas è associato ad un alto rischio di determinare il diabete a causa della

distruzione diretta del tessuto pancreatico da parte del cancro, ma anche per l'influenza di citochine e sostanze tossiche prodotte dal tumore stesso, che interferiscono con la produzione di insulina e alterano la funzionalità pancreatica, oltre al fatto che la chirurgia e la radioterapia possono causare la perdita delle cellule delle isole del Langerhans, provocando iperglicemia e diabete (35).

Il tumore al fegato ha origine in pazienti con malattia epatica cronica e cirrosi epatica, due presupposti frequentemente associati di per sé al diabete (36) mentre, per il tumore al rene, al polmone ed alla prostata non è ancora chiaro il meccanismo che può determinare un rischio di sviluppo di diabete (37-39).

Infine, si stima che il rischio di sviluppare il diabete per il carcinoma del colon-retto (40), della vescica (41) sia del 30% circa e per il carcinoma mammario del 20% (42).

## FARMACI ANTITUMORALI E TERAPIE DI SUPPORTO

Farmaci antitumorali e terapie di supporto possono influenzare negativamente l'omeostasi glicemica nei pazienti con cancro e possono incidere sull'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macro-vascolari correlate al diabete. Le terapie antitumorali possono peggiorare il controllo glicemico in pazienti già diabetici o indurre iperglicemia transitoria o permanente in soggetti con una normale tolleranza ai carboidrati prima della diagnosi di cancro (43). In quest'ultimo caso, per distinguere un'iperglicemia insorta durante il trattamento antitumorale da una preesistente ma misconosciuta è utile valutare i livelli di HbA<sub>1c</sub> (44).

### I glucocorticoidi

L'utilizzo dei glucocorticoidi, comunemente impiegati per ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali, ha un effetto sul metabolismo del glucosio definito *dose-dipendente*. Questo fenomeno si accompagna a una ridotta sensibilità dell'insulina esogena. L'iperglicemia indotta dai glucocorticoidi deriva da incremento della produzione epatica di glucosio, inibizione dell'assorbimento del glucosio nel tessuto adiposo, nel muscolo scheletrico e riduzione della secrezione di insulina da parte delle cellule  $\beta$  pancreatiche. È fondamentale monitorare attentamente i livelli glicemici sia prima dell'inizio della terapia con glucocorticoidi sia durante il trattamento (45-46). È noto che uno squilibrio glicemico in corso di chemioterapia si traduce in un aumento del rischio di esiti sfavorevoli cancro-specifici e in una ridotta sopravvivenza (46-48). È stato riportato un peggioramento dell'HbA<sub>1c</sub> dopo 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento per il cancro (48). Tale peggioramento è risultato più marcato nei pazienti con cancro prostatico in terapia di deprivazione androgenica con agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, bicalutamide, nilutamide) per i ben noti effetti sfavorevoli sul peso corporeo, incremento della massa grassa e sensibilità insulinica (49). L'effetto sfavorevole dei glucocorticoidi sull'omeostasi del glucosio è ben noto ed è determinato da un'aumentata insulino-resistenza, gluconeogenesi epatica e da una ridotta secrezione di insulina. L'utilizzo di glucocorticoidi (prednisone, prednisolone, metilprednisolone e desametasone) in pazienti con diabete di tipo 2 determina un marcato rialzo glicemico, principalmente post-prandiale (48, 50).

Pertanto, il paziente diabetico dev'essere informato sulla necessità di intensificare il monitoraggio della glicemia capillare per individuare e contrastare prontamente l'iperglicemia. Il monitoraggio dei livelli di glucosio dovrebbe essere effettuato su tutti i pazienti in trattamento con glucocorticoidi, indipendentemente dal profilo di rischio individuale. È importante sottolineare che l'iperglicemia indotta dai glucocorticoidi tende a migliorare con la riduzione della dose del farmaco e, nella maggior parte dei casi, si risolve completamente una volta terminato il trattamento. Nella gestione del diabete mellito indotto da glucocorticoidi, è cruciale perseguire gli stessi obiettivi glicemici fissati per il diabete mellito preesistente. Questo approccio integrato permette di minimizzare le complicanze metaboliche e di ottimizzare la gestione clinica dei pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi (46-48, 51-52).

### La chemioterapia

I pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici come il cisplatino, il 5-fluorouracile e i protocolli di chemio-radioterapia concomitante, presentano un rischio significativamente più alto di sviluppare problemi glicemici. Si stima che circa il 10%-30% dei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico manifestano episodi di iperglicemia (53). Sebbene l'iperglicemia associata alla chemioterapia sia spesso una condizione temporanea che si presenta durante il periodo di trattamento, in alcuni casi può evolversi in un problema cronico, con potenziali implicazioni a lungo termine per la salute del paziente. Diversi agenti chemioterapici causano iperglicemia, anche in pazienti senza una diagnosi pregressa di diabete mellito (54).

Una revisione sistematica di Hershey (45) ha analizzato 22 studi su pazienti con tumori solidi, dimostrando che cisplatino, docetaxel, vinorelbina, 5-fluorouracile e doxorubicina (53) sono associati a vari gradi di iperglicemia in pazienti non diabetici.

### Target therapy

Le terapie target con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e inibitori di mTOR hanno ampliato le opzioni terapeutiche per il trattamento di diversi tipi di cancro. Tuttavia, è stato osservato che sia i TKI che gli inibitori di mTOR interferiscono con il metabolismo del glucosio, causando sia ipo- che iperglicemia. Questi farmaci sono associati a una significativa incidenza di iperglicemia, con una percentuale che varia dal 15% al 50%, a seconda delle molecole utilizzate come terapie antitumorali (55-56).

L'iperglicemia si verifica generalmente entro le prime 3-4 settimane di trattamento con TKI. È noto che i TKI di prima e seconda generazione alterano il metabolismo del glucosio. Alcuni farmaci come il crizotinib sono particolarmente diabetogeni, con tassi di iperglicemia fino al 50%. I meccanismi proposti per l'iperglicemia indotta da TKI includono l'aumento della resistenza all'insulina e la ridotta funzione delle cellule  $\beta$ , con conseguente secrezione di insulina compromessa. Un altro possibile meccanismo è l'inibizione della sintesi del glicogeno o l'attivazione della glicogenolisi, che potrebbe interferire con l'assorbimento periferico del glucosio. Inoltre, i TKI possono anche avere effetti ipoglicemici nei pazienti con diabete mellito, con un miglioramento dei livelli glicemici. In alcuni casi, è stata segnalata ipoglicemia grave in pazienti non diabetici trattati con sunitinib o imatinib (55-56).

Gli inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus), utilizzati nel cancro della mammella, nel carcinoma a cellule renali avanzato e nei tumori neuroendocrini (NET), svolgono la loro azione antitumorale inibendo vie normalmente coinvolti nel metabolismo cellulare, di proliferazione e angiogenesi. Tuttavia, tali molecole aumentano l'insulino-resistenza e i livelli di glicemia sia nei soggetti con che senza diabete. L'everolimus induce iperglicemia nel 10-15% dei casi, richiedendo quindi una stretta sorveglianza glicemica nei pazienti che lo utilizzano. In conclusione, è importante monitorare attentamente i livelli glicemici durante il trattamento con terapie target, adattando la gestione in base alle caratteristiche individuali del paziente e al tipo di neoplasia trattata (57-58).

### L'immunoterapia

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) rappresentano una svolta importante nella gestione di numerosi tipi di tumore, potenziando la capacità del sistema immunitario di riconoscere e attaccare le cellule tumorali (59-60).

Tuttavia, studi recenti suggeriscono che questi farmaci possano anche indurre lo sviluppo di diabete mellito. In particolare, gli ICI, come gli inibitori del CTLA-4 (antigene linfocitario T citotossico 4) e gli inibitori della proteina PD-1 (programmed cell death-1), sono stati associati a un'incidenza di diabete mellito de novo in una percentuale di pazienti pari a 2% (61-62). Tra questi, gli inibitori di PD-1 ad esempio, pembrolizumab e nivolumab e gli inibitori del ligando PD-L1 come durvalumab sembrano avere una probabilità maggiore di causare diabete mellito rispetto agli inibitori di CTLA-4, come ipilimumab. Il diabete indotto dagli ICI può manifestarsi come diabete di tipo 1 insulino-dipendente di nuova insorgenza, o come un peggioramento del diabete di tipo 2 preesistente. Sebbene il meccanismo alla base di questo fenomeno non sia ancora completamente chiaro, si ritiene che sia mediato da una risposta immunitaria aber-

rante, in cui il sistema immunitario attacca erroneamente le cellule  $\beta$  pancreatiche responsabili della produzione di insulina, così come avviene nel diabete di tipo 1 (62).

È stato dimostrato che la terapia di combinazione con anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 ha un impatto significativo sull'insorgenza del diabete mellito nei pazienti oncologici. Mentre l'insorgenza media del diabete mellito indotto da inibitori del checkpoint immunitario (ICI) avviene dopo 4,5 cicli di trattamento, nella terapia combinata con ICI l'insorgenza del diabete mellito si verifica prima, con una mediana di 2,7 cicli. Questo suggerisce che la combinazione di questi due inibitori potrebbe aumentare la probabilità di sviluppare il diabete mellito, sottolineando l'importanza di un monitoraggio più frequente della glicemia nei pazienti trattati con questa strategia terapeutica combinata (62).

### **Gli analoghi della somatostatina**

Un'altra classe di farmaci cui porre attenzione è rappresentata dagli analoghi della somatostatina (SSA) (octreotide, lanreotide e pasireotide), utilizzati per la cura di acromegalia e NET. Fisiologicamente, la somatostatina (SST) si lega ai recettori pancreatici che inibiscono il rilascio di insulina e glucagone. Gli SSA hanno un duplice effetto sull'omeostasi del glucosio, spiegato dalla diversa affinità di questi farmaci per i recettori della SST (SSTR) (63). Pasireotide inibisce il rilascio di insulina legando SSTR<sub>5</sub> con elevata affinità. Muhammad et al (64) hanno osservato un aumento della glicemia nell'88,5% degli acromegalici trattati con pasireotide per 24 settimane e un aumento di HbA<sub>1c</sub> da 6,1% a 7,8%. Inoltre, la percentuale di pazienti affetti da diabete è aumentata dal 32,8% al 68,9% a distanza di sei mesi dall'inizio del trattamento. Invece il trattamento con octreotide è stato correlato ad eventi ipoglicemici correlati alla sua attivazione preferenziale di SSTR<sub>2</sub> con conseguente soppressione della produzione di glucagone (64).

### **Terapia ormonale**

Il tamoxifene è un farmaco antiestrogeno associato a un aumento del rischio di diabete nei pazienti affetti da cancro alla mammella. Questo rischio può essere più elevato nelle donne che hanno altri fattori di rischio per il diabete (65). La terapia di deprivazione androgenica con un analogo o antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine con o senza un antiandrogeno orale è comunemente utilizzata nella gestione del cancro alla prostata e della mammella. I pazienti sottoposti a terapia ormonale sostitutiva per il cancro alla prostata, con o senza storia di diabete mellito, devono sottoporsi a controlli di routine del controllo glicemico, in particolare quando il loro BMI è  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, con misure preventive e terapeutiche appropriate (49).

## **SCREENING DEL DIABETE PRIMA DI AVVIO DELLA TERAPIA ANTINEOPLASTICA**

Quando ci troviamo di fronte a pazienti affetti da cancro con un diabete mellito preesistente bisogna prendere in considerazione lo screening di routine del diabete, sottoponendoli ad una valutazione specialistica prima dell'inizio dei trattamenti oncologici. Questo passo è fondamentale per valutare lo stato nutrizionale, il controllo del metabolismo e eventuali complicanze del diabete che potrebbero influenzare la scelta e l'efficacia della terapia antitumorale, e la necessità di adattare la terapia ipoglicemizzante in uso. Attenzione va posta ai pazienti che presentano fattori di rischio per il diabete come l'obesità, vita sedentaria, storia familiare di diabete e storia di diabete gestazionale, o coloro che saranno trattati con agenti mirati associati a iperglicemia. I pazienti con elevate concentrazioni di glucosio a digiuno devono sottoporsi a test formali per il diabete e a un trattamento appropriato. I pazienti con cancro che hanno iniziato una terapia target o steroidea che possono indurre iperglicemia e diabete devono ricevere un'istruzione sul monitoraggio del glucosio basale. Dato che l'iperglicemia e il diabete correlati agli steroidi vengono per lo più diagnosticati durante lo stato postprandiale, la glicemia postprandiale con o senza HbA<sub>1c</sub> deve essere eseguita come test di screening nei pazienti che assumono steroidi (66).

È necessario identificare e gestire tempestivamente l'iperglicemia causata dai farmaci antitumorali permettendo di avviare precocemente una terapia antidiabetica mirata, o adeguare quella già esistente. Questo approccio contribuisce



a ottimizzare l'assistenza, migliorare lo stato nutrizionale e garantire una migliore qualità della vita per i pazienti oncologici (67).

Nei pazienti con un rischio aumentato di diabete mellito, si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno ogni 2 settimane durante il primo mese di trattamento, con successivo monitoraggio mensile. Inoltre, l'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) dovrebbe essere misurata al basale, a 3 mesi e annualmente. Nei pazienti con diabete mellito preesistente, si consiglia di promuovere o rinforzare l'automonitoraggio della glicemia (SMBG), monitorando i livelli glicemici sia a digiuno che a 2 ore postprandiali. L'uso di dispositivi per il monitoraggio rapido e continuo della glicemia può anche essere utile, permettendo ai pazienti di evitare episodi di grave iperglicemia e ipoglicemia (68).

La gestione del cancro ha fatto significativi progressi negli ultimi anni, adottando un approccio multidisciplinare che coinvolge oncologi, diabetologi e altri specialisti che si occupano della co-gestione sia del cancro che del diabete (68).

### LA NUOVA FIGURA DEL DIABETO-ONCOLOGO

La gestione dei pazienti oncologici affetti da diabete è una questione complessa e solleva numerosi interrogativi clinici: quale livello di controllo glicemico è ottimale, quale trattamento farmacologico va adottato, come gestire le terapie con glucocorticoidi, l'impatto delle complicanze diabetiche sulla gestione del cancro, le possibili interazioni farmacologiche e come affrontare il diabete nelle fasi terminali della vita (44).

Il campo emergente della diabeto-oncologia si focalizza sulla creazione di approcci terapeutici personalizzati, l'identificazione di biomarcatori e l'implementazione di strategie di prevenzione primaria, con l'obiettivo di migliorare l'assistenza dei pazienti oncologici diabetici, ottimizzando la loro qualità di vita e le probabilità di sopravvivenza.

La diabeto-oncologia richiede una collaborazione multidisciplinare tra oncologi e endocrinologi per personalizzare il trattamento del diabete e migliorare gli esiti oncologici. Il diabeto-oncologo dovrebbe sviluppare competenze in diversi ambiti, tra cui la gestione dell'iperglicemia durante il trattamento oncologico, la gestione delle emergenze metaboliche, il trattamento delle sindromi paraneoplastiche associate a disordini glicemici e la scelta nel trattamento nel paziente diabetico (8) (Fig. 1).

**Figura 1** ♦ Aree specifiche di oncologia e diabetologia necessarie per la formazione in diabetologia-oncologia (6)



## LA SCELTA TERAPEUTICA IPOGLICEMIZZANTE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

I pazienti diabetici sottoposti a chemioterapia tendono a dare priorità al trattamento del cancro, con conseguente peggioramento del controllo glicemico in un periodo critico. Inoltre, gli oncologi possono non focalizzarsi sulla gestione del diabete durante la somministrazione della chemioterapia (69).

Un controllo glicemico inadeguato può aumentare il rischio di infezioni e ospedalizzazioni, mentre un buon controllo durante il trattamento oncologico può contribuire significativamente a migliorare la sopravvivenza (70). Inoltre, i pazienti oncologici con diabete e scarso controllo glicemico possono riportare una qualità di vita inferiore, in relazione all'aggravarsi di sintomi come affaticamento, dolore e parestesie. Il controllo glicemico incide sull'intensità di tali sintomi (71).

Fattori cruciali nella determinazione degli obiettivi glicemici per i pazienti oncologici con DM includono il performance status, l'aspettativa di vita, lo stadio del cancro, il rischio di ipoglicemia, le comorbidità e la presenza di un caregiver (8). Nella scelta della migliore terapia è importante personalizzare gli obiettivi di trattamento dell'iperglicemia in base alla prognosi, alle comorbidità e alle preferenze personali della persona (51); inoltre, occorre considerare anche il profilo di sicurezza delle varie classi di farmaci per il diabete, le interazioni farmacologiche e il tipo di terapia oncologica (e il suo possibile contributo all'iperglicemia/peggioreamento del DM) (8), oltre alle varie comorbidità che possono deteriorare durante il trattamento oncologico.

I trattamenti oncologici sono spesso associati a effetti collaterali significativi, in particolare a carico del tratto gastrointestinale, che influenzano negativamente la qualità di vita dei pazienti. È quindi necessario prestare attenzione nell'uso di farmaci come metformina, acarbiosio e GLP1-RA, che possono avere effetti gastrointestinali indesiderati (8). La metformina, sebbene sia il trattamento di prima linea per il diabete, richiede una valutazione attenta della funzione renale, poiché i pazienti oncologici, esposti a farmaci nefrotossici e mezzi di contrasto, sono più vulnerabili a disfunzioni renali (69).

L'insulina ad azione rapida può essere utile per gestire l'iperglicemia postprandiale, specialmente nei pazienti oncologici che ricevono terapie steroidee. È altresì importante comprendere i meccanismi fisiopatologici dell'iperglicemia: per esempio, gli insulino-sensibilizzanti sono i farmaci di scelta per gestire l'iperglicemia indotta da inibitori delle chinasi o da inibitori di mTOR e corticosteroidi (72-73). Al contrario, in condizioni di carenza insulinica, come il diabete autoimmune indotto da immunoterapia o il diabete associato al cancro del pancreas, la terapia insulinica è essenziale (8).

Inoltre, nel paziente oncologico, possono determinarsi squilibri glicemici dovuti allo sviluppo di sindromi paraneoplastiche. Queste sindromi sono un insieme di manifestazioni cliniche causate dalla produzione di ormoni o sostanze con effetti ormonali, secreti da un tumore o dalle sue metastasi. I tumori neuroendocrini (NET) sono frequentemente associati a ipersecrezione ormonale. Circa il 30% dei NET pancreatici è associato a sindromi endocrine funzionanti, che possono compromettere l'omeostasi del glucosio, portando a disturbi nella regolazione glicemica (8).

Il glucagonoma e il somatostatinaoma producono rispettivamente glucagone e somatostatina, due ormoni che esercitano effetti ipoglicemici e inibitori sulla secrezione di insulina, contribuendo a una riduzione della tolleranza al glucosio e a un peggioramento del DM (8, 74).

Un cenno a parte meritano le ipoglicemie paraneoplastiche che devono essere sospettate nei pazienti che presentano sintomi tipici di ipoglicemia, come malessere, irritabilità e, talvolta, perdita di coscienza; e gli insulinomi che possono determinare una grave sindrome ipoglicemica iperinsulinemica (75). Più rari i NET pancreatici secernenti IGF-II possono causare ipoglicemia attivando i recettori dell'insulina (76).

## GESTIONE DELLE EMERGENZE METABOLICHE

La chetoacidosi diabetica (DKA) e la sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS) sono emergenze cliniche potenzialmente letali che si verificano nei pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2. La chetoacidosi diabetica è caratterizzata dalla

triade di iperglicemia (o diagnosi di diabete), acidosi metabolica e chetonemia. Invece, l'HHS è definita dalla presenza di una grave iperglicemia, un'elevata osmolarità sierica e disidratazione, condizioni che richiedono un trattamento urgente per prevenire complicazioni gravi (77).

Invece, la chetoacidosi diabetica euglicemica (DKA euglicemica) è una forma di chetoacidosi caratterizzata da un pH < 7,3 o da un bicarbonato sierico < 18 mmol/L, ma con livelli di glucosio plasmatico quasi normali o solo lievemente elevati (11-14 mmol/L). L'assenza di iperglicemia può rendere difficile la diagnosi di DKA portando ad esiti clinici peggiori (78).

I pazienti oncologici con diagnosi di diabete, a causa di situazioni cliniche come affaticamento, disidratazione, vomito, diarrea, cachessia e infezioni possono essere maggiormente predisposti all'insorgenza di tali emergenze metaboliche. Inoltre, la DKA può rappresentare la prima manifestazione clinica del diabete autoimmune, un tipo di diabete indotto dal trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari (79).

I pazienti con DKA e HHS possono presentare alcuni o tutti i seguenti sintomi: poliuria, polidipsia, nausea, vomito, dolore addominale, disturbi visivi, letargia, alterazione del sensorio, tachicardia, tachipnea e respirazione di Kussmaul, con un odore fruttato dell'alito. Al contrario, i pazienti con chetoacidosi diabetica euglicemica possono presentare sintomi meno evidenti come una minore poliuria e polidipsia, a causa della minore gravità dell'iperglicemia. Questi pazienti possono invece lamentare malessere generale, anoressia, tachicardia o tachipnea, con o senza febbre (77).

Il trattamento efficace della chetoacidosi diabetica e della sindrome iperglicemica iperosmolare richiede la correzione della disidratazione, dell'iperglicemia e degli squilibri elettrolitici, l'identificazione delle condizioni scatenanti e, soprattutto, un monitoraggio costante del paziente. La fluidoterapia iniziale ha l'obiettivo di ripristinare il volume intravascolare, interstiziale e intracellulare, che sono ridotti durante le crisi iperglicemiche, e di migliorare la perfusione renale.

Il trattamento principale per la DKA prevede la somministrazione di insulina regolare tramite infusione endovenosa continua o con frequenti iniezioni sottocutanee o intramuscolari. Gli studi controllati randomizzati sui pazienti con DKA hanno dimostrato che la terapia insulinica è efficace indipendentemente dalla via di somministrazione. Tuttavia, la via preferibile è l'infusione endovenosa continua di insulina regolare, grazie alla sua breve emivita e alla facilità di titolazione (80).

## LA SCELTA TERAPEUTICA ONCOLOGICA NEL PAZIENTE DIABETICO

La scelta della terapia antitumorale nei pazienti con diabete può essere influenzata, oltre che da un controllo glicemico inadeguato, dalle complicanze del diabete stesso come l'insufficienza renale cronica, le malattie cardiovascolari, la neuropatia periferica e le infezioni croniche. Questi fattori possono limitare l'uso di determinati farmaci o il loro dosaggio, con conseguenti tassi di risposta più bassi, risultati terapeutici inferiori e una sopravvivenza ridotta (11).

La nefropatia diabetica (DN) è una delle complicanze microvascolari croniche più gravi del diabete ed è la principale causa di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). La sua manifestazione tipica include iperfiltrazione e albuminuria nelle fasi iniziali, seguite da un progressivo deterioramento della funzione renale (11). Questa complicanza può comportare una limitazione nell'uso o nel dosaggio di farmaci tipicamente nefrotossici, come il Cisplatino, con conseguente riduzione della potenziale efficacia del trattamento chemioterapico (81). Inoltre, è importante prestare attenzione all'impiego di TKI e anticorpi monoclonali (ad esempio, Bevacizumab), poiché le loro reazioni avverse a livello renale, come la proteinuria, sono ampiamente documentate (82).

La neuropatia è una delle complicanze più frequenti e invalidanti del diabete, causando dolore, riduzione della motilità e, in alcuni casi, amputazioni (83). La neurotossicità è il secondo fattore, dopo la mielosoppressione, che limita le dosi di trattamento nei pazienti oncologici. Questa tossicità può manifestarsi a causa di danni diretti ai neuroni o alla glia, o indirettamente per modifiche del microambiente circostante, come ad esempio danni vascolari localizzati. Numerosi chemioterapici tradizionali (taxani, platinoidi e alcaloidi della vinca) sono noti per causare neuropatia periferica. Di conseguenza, il loro impiego e dosaggio deve essere attentamente valutato nei pazienti con neuropatia diabetica (84).

L'insufficienza cardiaca è una condizione comune nei pazienti diabetici. L'iperglicemia e le comorbidità ad essa associate contribuiscono alla progressione e gravità dell'insufficienza cardiaca, rendendo l'equilibrio cardiovascolare ancora più fragile. Di conseguenza, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca è notevolmente aumentato, arrivando a essere quasi il doppio rispetto a quello osservato nei pazienti non diabetici (85). I trattamenti oncologici, sia con farmaci convenzionali come antracicline o ciclofosfamide, sia con nuovi farmaci target (ad esempio, Trastuzumab), può essere associato ad aritmie, ischemia, infarto e danni alle valvole cardiache, al sistema di conduzione o al pericardio. Questi effetti collaterali possono mettere a rischio la vita del paziente e contribuire al peggioramento delle complicanze cardiovascolari legate al diabete (8, 86).

Il diabete, inoltre, condiziona anche la scelta della terapia di supporto: antiemetica, corticosteroidica e in generale di farmaci che possano causare iperglicemia, determinando in tal modo un maggior rischio di tossicità e una minor qualità della vita del paziente.

Pertanto, nella scelta del trattamento oncologico più adatto, è fondamentale considerare l'intero quadro clinico del paziente diabetico e delle sue potenziali complicanze. È importante bilanciare i benefici del trattamento con i rischi associati, tenendo conto di come questi possano essere amplificati nei pazienti con diabete. Allo stesso tempo, è essenziale considerare gli obiettivi terapeutici e l'efficacia di un trattamento somministrato a un dosaggio adeguato.

## CONCLUSIONI

Analogamente a quanto accaduto con la figura emergente del cardio-oncologo, che si occupa di identificare e trattare gli effetti collaterali cardiovascolari derivanti dalla chemioterapia e dalle terapie target, le società scientifiche e i centri accademici dovrebbero concentrarsi sulla formazione di endocrinologi specializzati nell'ambito oncologico e di oncologi con competenze nelle problematiche metaboliche associate al cancro che sappiano affrontare le sfide di una gestione multidisciplinare del paziente oncologico diabetico (8).

## BIBLIOGRAFIA

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. 2009 Dec; 16(4):1103-1123. Doi: 10.1677/ERC-09-0087.
2. Ministero della Salute. Relazione 2023 legge n. 115 16 marzo 1987 Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito. 2024.
3. Natalicchio A, Montagnani M, Gallo M, Marrano N, Faggiano A, Zatelli MC, et al. MiRNA dysregulation underlying common pathways in type 2 diabetes and cancer development: an Italian Association of Medical Oncology (AIOM)/Italian Association of Medical Diabetologists (AMD)/Italian Society of Diabetology (SID)/Italian Society of Endocrinology (SIE)/Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary critical view. *ESMO Open* [Internet]. 2023; 8(3):101573.
4. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:800995.
5. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014; 383(9933):1947-1948.
6. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden Z, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber A, et al. Diabetes and cancer-An AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013; 19(4).
7. Natalicchio A, Marrano N, Montagnani M, Gallo M, Faggiano A, Zatelli MC, et al. Glycemic control and cancer outcomes in oncologic patients with diabetes: an Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary critical view. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2024; 47(12):2915-2928.
8. Silvestris N, Franchina T, Gallo M, Argentiero A, Avogaro A, Cirino G, et al. Diabetes management in cancer patients. An Italian Association of Medical Oncology, Italian Association of Medical Diabetologists, Italian Society of Diabetology, Italian Society of Endocrinology and Italian Society of Pharmacology multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open* [Internet]. 2023; 8(6):102062.

9. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (London)* [Internet]. 2009; 118(Pt 5):315.
10. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes* [Internet]. 2020; 11(6):227.
11. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: Risk, challenges, management and outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22):1-21.
12. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J Res Med Sci* [Internet]. 2019; 24(1).
13. Batabyal P, Hoorn S Vander, Christophi C, Nikfarjam M. Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies. *Ann Surg Oncol* 2014 217 [Internet]. 2014; 21(7):2453-2462.
14. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* [Internet]. 2000; 21(3):215-244.
15. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012; 2012:789174.
16. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2008; 114(1):63-70.
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015; 65(2):87-108.
18. Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017; 5(13).
19. Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Medical history in primary liver cancer. *Cancer Res*. 1990; 50:6274-6277.
20. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015; 19(2):361-379.
21. Wainwright P, Scorletti E, Byrne CD. Type 2 Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors and Pathogenesis. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017; 17(4).
22. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* [Internet]. 1997; 40 Suppl 2:S25-31. Doi: 10.1007/s001250051393.
23. Yu GH, Li SF, Wei R, Jiang Z. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. *J Diabetes Res* [Internet]. 2022 Mar 7; 2022:1747326. Doi: 10.1155/2022/1747326.
24. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* [Internet]. 2018; 119(11):1436-1442.
25. Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, Divitiis C De, Romano C, et al. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology* [Internet]. 2016; 90(1):36-42.
26. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus* [Internet]. 2020; 12(5):e8010.
27. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2012; 107(9):1608-1617.
28. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2005; 6(2):103-111.
29. Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2012; 18(2):123-133.
30. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2014; 38(5):330-336.
31. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* [Internet]. 2013; 13(1):1-8.

32. Turati F, Polesel J, Maso M Di, Montella M, Libra M, Grimaldi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case-control study. *Br J Cancer* [Internet]. 2015; 113(1):127-130.
33. Prizment AE, Anderson KE, Yuan JM, Folsom AR. Diabetes and risk of bladder cancer among postmenopausal women in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2013; 24(3):603-608.
34. Liu X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: A follow-up study in Sweden. *Cancer*. 2012; 118(5).
35. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(3).
36. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, González AB De, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005; 92(11).
37. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999; 42(1).
38. Washio M, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, et al. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: The results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol*. 2007; 14(5).
39. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*. 2005; 28(3).
40. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(22).
41. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Dec; 49(12):2819-2823. Doi: 10.1007/s00125-006-0468-0.
42. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(4).
43. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, et al. Incidence of diabetes after cancer development a Korean national cohort study. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8).
44. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Dec 7]; 78:141-154.
45. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-inducing neoadjuvant agents used in treatment of solid tumors: A review of the literature. *Oncol Nurs Forum*. 2014; 41(6):E343-354.
46. Milluzzo A, Tumminia A, Vella V, Gianì F, Manzella L, Frittitta L, et al. Short-term adverse effects of anticancer drugs in patients with type 2 diabetes. *J Chemother*. 2019; 31(3).
47. Hershey DS, Hession S. Chemotherapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes and cancer: A comparative case analysis. *Asia-Pacific J Oncol Nurs*. 2017; 4(3).
48. Pettit S, Cresta E, Winkley K, Pursell E, Armes J. Glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus during and after cancer treatment: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2017 May 3; 12(5):e0176941. Doi: 10.1371/journal.pone.0176941.
49. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65(4).
50. Derweesh IH, DiBlasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2007; 100(5).
51. Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Dec 7]; 36(7):795-802.
52. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: A case note audit and guidelines. *European Journal of Cancer Care*. 2005 Jul; 14(3):244-248. Doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x.
53. Feng JP, Yuan XL, Li M, Fang J, Xie T, Zhou Y, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: Results from a single-centre cohort study. *Color Dis*. 2013; 15(1).

54. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015 Jun; 108(6):443-448. Doi: 10.1093/qjmed/hcu218.
55. Vergès B, Cariou B. MTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015 Nov; 110(2):101-108. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.09.014.
56. Buffier P, Bouillet B, Smati S, Archambeaud F, Cariou B, Verges B. Expert opinion on the metabolic complications of new anticancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(5).
57. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J*. 2019; 66(7).
58. Morviducci L, Rota F, Rizza L, Giacinto P Di, Ramponi S, Nardone MR, et al. Everolimus is a new anti-cancer molecule: Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Sep; 143:428-431. Doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.001.
59. Filette J De, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Hormone and Metabolic Research*. 2019 Mar; 51(3):145-156. Doi: 10.1055/a-0843-3366.
60. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: An emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019; 7(1).
61. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(12).
62. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(Supplement\_1):S19-S40.
63. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2019 Feb 1; 62(2):R187-R199. Doi: 10.1530/JME-18-0002.
64. Muhammad A, Lely AJ Van Der, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2).
65. Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016.
66. Gallo M, Clemente G, Corsi DC, Michelini M, Suraci C, Farci D, et al. An integrated care pathway for cancer patients with diabetes: A proposal from the Italian experience. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jan; 159:107721. Doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.036.
67. Monami M. I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2. *Il Diabete*. 2022; 34(03).
68. Noto H. Dawn of a new era of diabeto-oncology. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020 Jan 29; 11(4):755-756. Doi: 10.1111/jdi.13204.
69. Hershey DS, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived impact of cancer treatment on diabetes self-management. *Diabetes Educ [Internet]*. 2012 [cited 2024 Dec 7]; 38(6):779-790.
70. Honish A, Westerfield W, Ashby A, Momin S, Phillippi R. Health-related quality of life and treatment compliance with diabetes care. *Dis Manag [Internet]*. 2006 Aug [cited 2024 Dec 7]; 9(4):195-200.
71. Hershey DS, Pierce SJ. Examining patterns of multivariate, longitudinal symptom experiences among older adults with type 2 diabetes and cancer via cluster analysis. *Eur J Oncol Nurs [Internet]*. 2015 Dec 1 [cited 2024 Dec 7]; 19(6):716-723.
72. Pla Peris B, Arranz Martin A, Ballesteros García A, Sebastián-Valles F, Marazuela Azpiroz M. Alpelisib-Induced Diabetes Mellitus: Case Report, Pharmacodynamics and Management Considerations. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2022 Jan 31 [cited 2024 Dec 7]; 13.
73. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014; 6(1):9-20.

74. Natalicchio A, Faggiano A, Zatelli MC, Argentiero A, D'Oronzo S, Marrano N, et al. Metabolic disorders and gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs): How do they influence each other? An Italian Association of Medical Oncology (AIOM)/ Italian Association of Medical Diabetologists (AMD)/ Italian Society of Endocrinology (SIE)/ Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Dec 7]; 169.
75. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, Faggiano A, Colao A, et al. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 7]; 182(4):439-446.
76. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 2 [cited 2024 Dec 7]; 341(10):757-758.
77. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 7]; 365.
78. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2024 Dec 7]; 12(5):514-523.
79. De Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van Der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 7]; 181(3):363-374.
80. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 Dec 7]; 32(7):1335-1343.
81. Bennis Y, Savry A, Rocca M, Gauthier-Villano L, Pisano P, Pourroy B. Cisplatin dose adjustment in patients with renal impairment, which recommendations should we follow? *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 7]; 36(2):420-429.
82. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017; 2(1):108-123.
83. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Dec 7]; 120(1):1-34.
84. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity--focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Dec 7]; 13(2):92-105.
85. Thomas MC. Perspective Review: Type 2 Diabetes and Readmission for Heart Failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12.
86. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2024 Dec 7]; 12(9):547-558.



a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

## Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento *Diabetes after bariatric surgery: not a failure*

Federica Vinciguerra<sup>1</sup>, Carla Di Stefano<sup>2</sup>, Roberto Baratta<sup>3</sup>, Lucia Frittitta<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania;

<sup>2</sup>UO Chirurgia Generale e d'urgenza, ARNAS Garibaldi;

<sup>3</sup>UO Endocrinologia, ARNAS Garibaldi, Catania;

<sup>4</sup>UOSD Centro antidiabete e trattamento dell'Obesità, ARNAS Garibaldi, Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404d>

### ABSTRACT

*Bariatric surgery is a well-established therapeutic strategy for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, some patients do not achieve the expected benefits, such as the remission of T2DM or experience a relapse of the disease sometime after the intervention. This article aims to explore the topic of diabetes after bariatric surgery by analyzing the possible causes of the lack of remission, the clinical characteristics of these patients, and the most effective therapeutic strategies for managing this condition.*

### KEYWORDS

*Type 2 diabetes, bariatric surgery, remission, relapse.*

### INTRODUZIONE

La chirurgia bariatrica, riconosciuta oggi come chirurgia metabolica, si è affermata come un'opzione terapeutica valida per il trattamento dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). La sua efficacia nel migliorare il compenso glicometabolico ha rivoluzionato l'approccio terapeutico, offrendo una soluzione per coloro che non riescono a raggiungere un controllo glicemico ottimale con la sola terapia medica. Per tale motivo, le principali linee guida diabetologiche e chirurgiche suggeriscono di considerare l'utilizzo della chirurgia metabolica nei pazienti con obesità (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) e diabete non adeguatamente compensato con la terapia medica (1-3).

I meccanismi alla base del miglioramento del controllo glicometabolico sembrano essere solo in parte dipendenti dalla perdita di peso e coinvolgono altri meccanismi quali la sensibilità insulinica, la funzione beta cellulare, la risposta incretinica, il metabolismo degli acidi biliari e il microbiota intestinale (4).

Numerosi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato una maggiore efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia convenzionale in termini di perdita di peso, controllo glicemico e tassi di remissione del diabete di tipo 2 (5).

Recentemente i risultati dello studio ARMMS-T2D (Alliance of Randomized Trials of Medicine vs Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes), derivanti dall'analisi aggregata di dati provenienti da pazienti originariamente arruolati in 4 trials clinici randomizzati con un follow-up di 12 anni, hanno confermato la maggiore efficacia della chirurgia bariatrica, rispetto alla sola terapia medica e alle modifiche dello stile di vita, nell'indurre la remissione del DMT2, definita da valori di HbA1c < 6.5% in assenza di farmaci per il diabete per almeno 3 mesi (6). Nello studio, dopo 7 anni, la percentuale di pazienti che otteneva la remissione del diabete era significativamente maggiore ( $p = 0.02$ ) nel gruppo sottoposto a chirurgia bariatrica (18.2%) rispetto al gruppo che aveva seguito un approccio basato su terapia medica e modifiche dello stile di vita (6.2%). Questa differenza si è accentuata dopo un follow-up di 12 anni ( $p < 0.001$ ) con una remissione del DMT2 ottenuta nel 12.7% dei pazienti sottoposti a chirurgia e in nessun paziente del gruppo con terapia medica.

Nonostante tali evidenze di efficacia nel trattamento del DMT2, non tutti i soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica ottengono il beneficio atteso da questa; alcuni pazienti hanno una persistenza di malattia, altri, inizialmente andati in remissione, sperimentano una ripresa di malattia nel tempo e altri ancora ricevono per la prima volta una diagnosi di diabete dopo l'intervento chirurgico.

L'entità di queste condizioni è, ad oggi, poco nota perché il concetto di "remissione" manca di una definizione universalmente accettata. Sebbene esista una Consensus sulla definizione di remissione del DMT2 (7), la letteratura scientifica presenta un'ampia varietà di criteri. Questa mancanza di standardizzazione influenza, dunque, inevitabilmente le stime sulla frequenza di remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica e, dunque, anche sulla persistenza e ripresa di malattia (8).

#### FATTORI PREDITTIVI DI MANCATA REMISSIONE E RIPRESA DI MALATTIA DIABETICA

Numerosi studi hanno cercato di identificare i fattori predittivi di mancata remissione, al fine di ottimizzare la selezione dei pazienti (9). Uno dei principali fattori associati a minore probabilità di remissione è la maggiore durata del diabete. Una prolungata esposizione all'iperglicemia cronica correla con un progressivo deterioramento della funzione e della massa delle cellule beta pancreatiche. Tale deterioramento, potenzialmente irreversibile, può compromettere la capacità dell'organismo di ripristinare un'adeguata secrezione insulinica, anche in seguito alle favorevoli modificazioni metaboliche indotte dalla chirurgia bariatrica.

Allo stesso modo, l'utilizzo della terapia insulinica prima dell'intervento rappresenta un fattore predittivo negativo per la remissione del diabete. La necessità di terapia insulinica riflette, infatti, una compromissione significativa della funzione beta cellulare.

Un controllo glicemico inadeguato prima dell'intervento si associa, inoltre, a una minore probabilità di remissione. Elevati livelli di HbA1c preoperatori denotano un controllo glicemico subottimale e una resistenza insulinica più marcata, che possono ostacolare il raggiungimento della remissione dopo chirurgia bariatrica, suggerendo che l'entità del danno metabolico preesistente influenza la risposta all'intervento (10).

Questi fattori, considerati nel loro insieme, dipingono un quadro clinico di malattia diabetica più avanzata e complessa, con un danno funzionale delle cellule beta potenzialmente irreversibile. La chirurgia bariatrica, pur essendo in grado di indurre importanti cambiamenti metabolici, potrebbe non essere sufficiente a ripristinare completamente la funzione delle cellule beta pancreatiche in questi pazienti (11).

Questi stessi fattori intervengono anche in quei soggetti che, dopo la remissione, sperimentano la ripresa della malattia diabetica e in quei soggetti che sviluppano il diabete anni dopo l'intervento di chirurgia bariatrica (12). In queste due categorie di soggetti, tuttavia, un ruolo fondamentale sembra avere il recupero del peso post-intervento, definito come "weight regain" (WR). Esso costituisce, infatti, una delle principali cause di recidiva del diabete dopo chirurgia bariatrica (13).

Il recupero ponderale dopo un iniziale perdita di peso rappresenta una complicanza, non infrequente dopo la chirurgia bariatrica, che compromette l'efficacia dell'intervento e aumenta il rischio di recidiva di tutte le comorbidità legate

all'obesità, con un conseguente peggioramento della qualità della vita e una profonda frustrazione per il paziente a causa del fallimento (14).

Sebbene in letteratura sia presente una grande eterogeneità nei criteri utilizzati per definire il WR (15), sembra che la prevalenza dopo chirurgia bariatrica si aggiri intorno al 20-30%, ma a seconda della definizione e del tipo di intervento chirurgico, può variare da meno del 5% fino al 70% (16).

Il WR rappresenta un fenomeno complesso che può avere molteplici cause, tra cui fattori chirurgici, ormonali, metabolici, psicologici e legati allo stile di vita (14).

I fattori chirurgici devono essere tempestivamente valutati ed esclusi; adattamenti anatomici come la dilatazione della tasca gastrica o l'aumento delle dimensioni dello stomaco o complicanze chirurgiche, come la fistola gastro-gastrica, possono compromettere l'efficacia dell'intervento e necessitano di una rivalutazione e talvolta di un reintervento.

Le fluttuazioni degli ormoni gastrointestinali legate ai pasti che si verificano dopo la chirurgia bariatrica e che contribuiscono al senso di sazietà precoce e alla riduzione del senso di fame, come la riduzione dei livelli di grelina e l'aumento dei livelli di GLP-1, non si verificano allo stesso modo in tutti i soggetti e potrebbero spiegare in parte il recupero del peso. È stato dimostrato che i pazienti sottoposti a bypass gastrico con WR presentano livelli di grelina preoperatori più elevati, una minore secrezione postoperatoria di GLP-1 postprandiale e una riduzione dei livelli di PYY rispetto a coloro che hanno avuto una perdita di peso efficace (17). Le modificazioni anatomiche e ormonali che alterano il senso di fame possono influenzare negativamente le abitudini alimentari, che rappresentano uno dei fattori più importanti legati al recupero del peso. La mancata aderenza ai consigli nutrizionali e comportamentali nel periodo postoperatorio può portare ad un aumento di peso. La perdita di controllo durante i pasti, le abbuffate e il "piluccare" continuo si ripresentano frequentemente dopo la chirurgia bariatrica e sono significativamente correlati al recupero del peso (18). L'aumento del senso di fame potrebbe, d'altra parte, essere attribuito anche all'ipoglicemia postprandiale che si verifica frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (19). L'eccessiva secrezione di insulina dopo i pasti, stimolata dall'incremento dei livelli di GLP-1, induce numerosi episodi di ipoglicemia che stimolano la fame e facilitano il "piluccare" continuo. In ultimo, una dieta di scarsa qualità, abitudini alimentari disfunzionali e uno stile di vita sedentario sono fattori che possono compromettere il successo a lungo termine della chirurgia bariatrica e sui quali bisogna intervenire tempestivamente (20). Oltre all'intervento di rinforzo sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita, è stata dimostrata l'efficacia a breve termine di un intervento nutrizionale chetogenico a contenuto calorico marcatamente ridotto (VLCKD, very low calorie ketogenic diet) (21). La terapia che, tuttavia, sembra oggi più promettente in quest'ambito è la terapia farmacologica (17). L'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA), in particolare, sembra avere un razionale nel mantenere più elevati i livelli di GLP-1, favorendo la perdita di peso nei soggetti con WR (22). Ad oggi, una delle molecole più studiate in questo campo, è la liraglutide ad alte dosi. Una recente metanalisi (23), analizzando i dati ad oggi presenti in letteratura, ha confermato l'efficacia di questo farmaco nell'indurre, anche in questa particolare categoria di soggetti, un decremento ponderale soddisfacente. È stato, inoltre, dimostrato che la perdita di peso è attribuibile prevalentemente alla perdita di massa grassa con un netto miglioramento dei parametri cardiometabolici e riduzione della prevalenza di sindrome metabolica (24). Questi soggetti, nonostante le modifiche dell'anatomia gastrointestinale determinate dall'intervento, non presentano effetti collaterali diversi da quelli riscontrati nella popolazione generale con un buon profilo di tollerabilità. Alcuni dati preliminari retrospettivi confermano l'utilità delle nuove molecole approvate per il trattamento dell'obesità nella gestione della ripresa del peso dopo chirurgia bariatrica (25-27).

Recentemente, uno studio retrospettivo ha valutato l'efficacia di semaglutide e tirzepatide in una coorte di soggetti con WR dopo intervento di sleeve gastrectomy. Dopo 6 mesi di trattamento si è ottenuta una perdita di peso media pari a circa il 10% nei pazienti trattati con semaglutide e circa il 15% nei pazienti trattati con tirzepatide. Più della metà dei pazienti (68.6%) ha tollerato una dose di semaglutide  $\geq 1$  mg, mentre il 63.8% dei pazienti ha tollerato una dose di tirzepatide  $\geq 10$  mg. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi durante il trattamento con entrambe le molecole (28). Prevenire il WR con terapie efficaci è indispensabile per la prevenzione della ripresa di malattia a lungo termine (24).

## IL DIABETE DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

I soggetti con DMT2 sottoposti a chirurgia bariatrica, anche in caso di recidiva della malattia, mantengono un miglior compenso glicemico rispetto ai soggetti in terapia medica (29). Nello studio ARMMS-T2D, i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica avevano una probabilità 3.2 volte maggiore di avere un HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7.0% dopo 7 anni rispetto ai pazienti trattati con terapia medica (OR 3.2 [IC 95%, 1,8-5,9];  $P < 0,001$ ) (6). Il compenso glicemico era, inoltre, ottenuto con l'impiego di un minor numero di farmaci e, soprattutto, con un minore utilizzo della terapia insulinica. Una più approfondita valutazione del compenso attraverso l'analisi del monitoraggio continuo del glucosio in questi soggetti, tuttavia, suggerisce un'elevata variabilità glicemica correlata ad una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia che rappresentano una delle complicanze a lungo termine della chirurgia bariatrica (30).

In questi soggetti, l'ipoglicemia postprandiale si verifica verosimilmente per la combinazione di più fattori fisiologici quali il più rapido svuotamento gastrico, l'aumento dei livelli dei peptidi intestinali, quali il GLP-1, e l'incremento del picco di secrezione insulinica postprandiale, nonché un complessivo miglioramento della sensibilità insulinica. Questi fattori, combinati, sono responsabili di un rapido calo dei livelli di glucosio nel sangue (31). Il trattamento di questi episodi ipoglicemici con l'ingestione di zuccheri semplici, tuttavia, può a sua volta innescare picchi glicemici successivi, creando un ciclo di ipoglicemia ricorrente. Da qui la necessità di una corretta istruzione del paziente sulla prevenzione di questi episodi attraverso indicazioni nutrizionali specifiche.

## TRATTAMENTO DEL DIABETE DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

La gestione del diabete nei pazienti bariatrici presenta aspetti peculiari sia nel periodo pre- che post-operatorio. Le attuali linee guida mancano, tuttavia, di indicazioni specifiche per questa categoria di soggetti. La scelta dei farmaci per il controllo del diabete in questi soggetti deve tenere conto delle alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche conseguenti alle modifiche dell'anatomia gastrointestinale indotte dall'intervento, con particolare attenzione alla disidratazione, al rischio di chetoacidosi e di ipoglicemia.

### Metformina

In letteratura, non sono disponibili studi sull'efficacia e la sicurezza della metformina in questa categoria di soggetti. Come raccomandato per tutte le procedure chirurgiche, la metformina deve essere interrotta 24-48 ore prima dell'intervento per prevenire il rischio di acidosi lattica (32). È stato dimostrato un aumento del 50% dell'assorbimento della molecola dopo la chirurgia bariatrica ed è, pertanto, richiesto un adeguamento della dose nel periodo perioperatorio (33).

### Inibitori SGLT-2

Gli inibitori SGLT-2 (SGLT2i) sembrano rappresentare una strategia efficace in questa categoria di soggetti; uno studio randomizzato controllato ha dimostrato che sei mesi di terapia con canagliflozin 300 mg consentivano di ottenere un miglioramento dell'emoglobina glicata e una riduzione del peso corporeo nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ma con recidiva di malattia a distanza dall'intervento (34).

Gli SGLT2i, tuttavia, come noto, aumentano il rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica. Nel periodo perioperatorio, la chirurgia bariatrica, come tutti gli interventi chirurgici, potrebbe accentuare tale rischio e, per tale ragione, è consigliata la sospensione del farmaco almeno tre giorni prima dell'intervento (35). In fase postoperatoria è fondamentale, inoltre, favorire un'adeguata idratazione, spesso difficile in questi pazienti a causa della ridotta capacità gastrica.

Dati promettenti suggeriscono un possibile ruolo degli SGLT2i anche nella riduzione dell'ipoglicemia postprandiale (36-37).

### **Agonisti del recettore del GLP1**

I GLP1-RA, come già esposto, rappresentano una strategia utile nel WR, con un profilo di tollerabilità del tutto sovrapponibile a quello dei pazienti non bariatrici. Lo studio GRAVITAS, uno studio clinico randomizzato e controllato, condotto su pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica con DMT2 persistente o ricorrente, ha dimostrato che la liraglutide 1.8 mg è in grado di determinare un netto miglioramento del compenso in termini di emoglobina glicata, accompagnato ad una notevole perdita di peso a 26 settimane (38).

Non ci sono ancora dati disponibili che abbiano valutato efficacia e sicurezza di semaglutide 2.4 mg o di tirzepatide nei pazienti trattati con chirurgia metabolica.

Alcuni dati, ancora preliminari, suggeriscono un ruolo dei GLP-1RA nella prevenzione delle ipoglicemie postprandiali con una riduzione della variabilità glicemica (39).

### **Inibitori DPP-IV**

Gli inibitori DPP-IV sono ben tollerati e non causano ipoglicemia e possono essere utilizzati in questa categoria di soggetti. Uno studio sul sitagliptin 100 mg ha dimostrato, dopo quattro settimane di trattamento, una riduzione dei valori glicemici postprandiali con una buona tollerabilità (40). Nella scelta di questa classe di farmaci bisogna, tuttavia, tenere conto dell'effetto assolutamente neutro sul peso e del modesto impatto sull'emoglobina glicosilata.

### **Insulina**

La terapia insulinica richiede uno stretto monitoraggio in fase perioperatoria con frequenti adeguamenti della terapia al fine di evitare episodi di ipoglicemia (41).

Nei pazienti con DMT2 e obesità, la chirurgia metabolica è stata associata a un rischio significativamente inferiore di insorgenza di eventi avversi cardiaci maggiori rispetto alla terapia medica (42) e ad una significativa riduzione dell'incidenza delle complicanze microvascolari correlate al diabete (43) con un aumento dell'aspettativa di vita (44).

In tutti i pazienti con diabete sottoposti a chirurgia metabolica, tuttavia, data la natura cronica della malattia, è indispensabile un attento monitoraggio a lungo termine dell'emoglobina glicata, anche in presenza di remissione completa (45) associato ad un costante screening delle complicanze croniche che va proseguito nel tempo. Nei pazienti con persistenza di malattia, inoltre, è fondamentale un'adeguata educazione all'automonitoraggio e alla prevenzione e gestione delle ipoglicemie postprandiali.

## **CONCLUSIONI**

Il diabete dopo chirurgia metabolica non sembra essere una condizione così rara ma non deve considerarsi un fallimento dell'intervento.

La chirurgia metabolica, anche quando non induce la remissione della malattia diabetica, è comunque efficace nel migliorare il compenso glico-metabolico e ridurre le complicanze croniche.

D'altra parte, il diabete dopo chirurgia bariatrica è parzialmente prevenibile attraverso una buona selezione del paziente da candidare a chirurgia metabolica e ad un follow-up intensivo postoperatorio a lungo termine al fine di prevenire e trattare precocemente il WR che rappresenta il più forte fattore di rischio per la recidiva della malattia.

Trattare il diabete dopo chirurgia bariatrica significa, in conclusione, trattare due patologie complesse e recidivanti, il diabete e l'obesità per le quali è necessario un approccio multimodale integrato a lungo termine.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Diabetes Care 2024;47(Supplement\_1):S145-S157. Doi: 10.2337/dc24-Soo08.
2. De Luca M, Zese M, Bandini G, Zappa MA, Bardi U, Carbonelli MG, Carrano FM, Casella G, Chianelli M, Chiappetta S, Iossa A, Martinino A, Micanti F, Navarra G, Piatto G, Raffaelli M, Romano E, Rugolotto S, Serra R, Soricelli E, Vitiello A, Schiavo L, Zani ICM, Raghianti B, Lorenzoni V, Medea G, Antognozzi V, Bellini R, Berardi G, Campanile FC, Facchiano E, Foletto M, Gentileschi P, Olmi S, Petrelli M, Pilone V, Sarro G, Ballardini D, Bettini D, Costanzi A, Frattini F, Lezoche G, Neri B, Porri D, Rizzi A, Rossini R, Sessa L, D'Alessio R, Di Mauro G, Tolone S, Bernante P, Docimo L, Foschi D, Angrisani L, Basso N, Busetto L, Di Lorenzo N, Disoteco O, Forestieri P, Musella M, Paolini B, Silecchia G, Monami M. SICOB Italian clinical practice guidelines for the surgical treatment of obesity and associated diseases using GRADE methodology on bariatric and metabolic surgery. *Updates Surg.* 2024 Oct 17. Doi: 10.1007/s13304-024-01996-z. Epub ahead of print. PMID: 39419949.
3. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, De Luca M, Faria SL, Goodpaster KPS, Haddad A, Himpens JM, Kow L, Kurian M, Loi K, Mahawar K, Nimeri A, O'Kane M, Papasavas PK, Ponce J, Pratt JSA, Rogers AM, Steele KE, Suter M, Kothari SN. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 Dec; 18(12):1345-1356. Doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36280539.
4. Debédát J, Amouyal C, Aron-Wisniewsky J, Clément K. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes: contribution of inflammation and gut microbiome? *Semin Immunopathol.* 2019 Jul; 41(4):461-475. Doi: 10.1007/s00281-019-00738-3. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31025085.
5. Chumakova-Orin M, Vanetta C, Moris DP, Guerron AD. Diabetes remission after bariatric surgery. *World J Diabetes.* 2021 Jul 15; 12(7):1093-1101. Doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1093. PMID: 34326957; PMCID: PMC8311476.
6. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, Arterburn DE, Simonson DC, Gourash WF, Jakicic JM, Vernon AH, Beck GJ, Schauer PR, Kashyap SR, Aminian A, Cummings DE, Kirwan JP. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2024 Feb 27; 331(8):654-664. Doi: 10.1001/jama.2024.0318. PMID: 38411644; PMCID: PMC10900968.
7. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenefour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Aug 30; 44(10):2438-44. Doi: 10.2337/dci21-0034. Epub ahead of print. PMID: 34462270; PMCID: PMC8929179.
8. Kim J, Kwon HS. Not Control but Conquest: Strategies for the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2022 Mar; 46(2):165-180. Doi: 10.4093/dmj.2021.0377. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35385632; PMCID: PMC8987695.
9. Debédát J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, de Turenne G, Bouillot JL, Poitou C, Oppert JM, Blüher M, Stumvoll M, Mingrone G, Ledoux S, Zucker JD, Clément K, Aron-Wisniewsky J. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2018 Oct; 41(10):2086-2095. Doi: 10.2337/dc18-0567. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30082327.
10. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DL, Altattan M, Balasubramaniam M, Gibbs DS, Krause KR, Chengelis DL, Franklin BA, McCullough PA. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010 Mar; 20(3):349-56. Doi: 10.1007/s11695-009-9895-6. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19554382.
11. Liu T, Zou X, Ruze R, Xu Q. Bariatric Surgery: Targeting pancreatic  $\beta$  cells to treat type II diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 15; 14:1031610. Doi: 10.3389/fendo.2023.1031610. PMID: 36875493; PMCID: PMC9975540.
12. Jamaly S, Lundberg CE, Adiels M, Lagergren J, Björck L, Rosengren A. Incidence of type 2 diabetes after gastric by-pass surgery in a Swedish controlled cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2024 Jan-Feb; 18(1):15-20. Doi: 10.1016/j.orcp.2023.12.001. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38199930.
13. Pessoa BM, Browning MG, Mazzini GS, Wolfe L, Kaplan A, Khoraki J, Campos GM. Factors Mediating Type 2 Diabetes Remission and Relapse after Gastric Bypass Surgery. *J Am Coll Surg.* 2020 Jan; 230(1):7-16. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.09.012. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672669.
14. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2023 Mar; 23(3):31-42. Doi: 10.1007/s11892-023-01498-z. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36752995; PMCID: PMC9906605.

15. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018 Oct 16; 320(15):1560-1569. Doi: 10.1001/jama.2018.14433. PMID: 30326125; PMCID: PMC6233795.
16. Kim EY. Definition, Mechanisms and Predictors of Weight Loss Failure After Bariatric Surgery. *J Metab Bariatr Surg*. 2022 Dec; 11(2):39-48. Doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.39. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36926678; PMCID: PMC10011675.
17. Vinciguerra F, Romeo LM, Frittitta L, Baratta R. Pharmacological treatment of non-responders following bariatric surgery. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2024 Jun; 49(2):196-204. Doi: 10.23736/S2724-6507.21.03311-3. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792233.
18. Pizato N, Botelho PB, Gonçalves VSS, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effect of Grazing Behavior on Weight Regain Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Dec 5; 9(12):1322. Doi: 10.3390/nu9121322. PMID: 29206132; PMCID: PMC5748772.
19. Varma S, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Brown TT, Lee CJ. Weight regain in patients with symptoms of post-bariatric surgery hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Oct; 13(10):1728-1734. Doi: 10.1016/j.soard.2017.06.004. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28844575; PMCID: PMC5657438
20. King WC, Belle SH, Hinerman AS, Mitchell JE, Steffen KJ, Courcoulas AP. Patient Behaviors and Characteristics Related to Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2020 Dec; 272(6):1044-1052. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003281. PMID: 30950861; PMCID: PMC8725202.
21. Vinciguerra F, Longhitano S, Carrubba N, Piazza L, Di Stefano C, Arpi ML, Baratta R, Hagnäs M, Frittitta L. Efficacy, feasibility and tolerability of ketogenic diet for the treatment of poor response to bariatric surgery. *J Endocrinol Invest*. 2023 Sep; 46(9):1807-1814. Doi: 10.1007/s40618-023-02034-2. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36809658; PMCID: PMC10371952.
22. Çalık Başaran N, Dotan I, Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels. *Int J Obes (Lond)*. 2024 Jan 15. doi: 10.1038/s41366-024-01461-2. Epub ahead of print. PMID: 38225284.
23. Vinciguerra F, Di Stefano C, Baratta R, Pulvirenti A, Mastrandrea G, Piazza L, Guccione F, Navarra G, Frittitta L. Efficacy of High-dose Liraglutide 3.0 mg in Patients with Poor Response to Bariatric Surgery: Real-world Experience and Updated Meta-analysis. *Obes Surg*. 2024 Feb; 34(2):303-309. Doi: 10.1007/s11695-023-07053-9. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38183597; PMCID: PMC10811090.
24. Vinciguerra F, Piazza L, Di Stefano C, Degano C, Pulvirenti A, Baratta R, Frittitta L. High-dose liraglutide improves metabolic syndrome in poor responders to bariatric surgery. *Front Nutr*. 2023 Sep 13; 10:1183899. doi: 10.3389/fnut.2023.1183899. PMID: 37771756; PMCID: PMC10524598.
25. Bonnet JB, Tournayre S, Anitcheou J, Faivre M, Boegner C, Jalek A, Jullien D, Attalin V, Myzia J, Marty L, Kemba Y, Nocca D, Sultan A, Avignon A. Semaglutide 2.4 mg/wk for weight loss in patients with severe obesity and with or without a history of bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2024 Jan; 32(1):50-58. Doi: 10.1002/oby.23922. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37927153.
26. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, Meyhöfer S, Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg*. 2022 Oct; 32(10):3280-3288. Doi: 10.1007/s11695-022-06211-9. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35879524; PMCID: PMC9532334.
27. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg*. 2023 Apr; 33(4):1017-1025. Doi: 10.1007/s11695-023-06484-8. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36765019; PMCID: PMC9918402.
28. Jamal M, Alhashemi M, Dsouza C, Al-Hassani S, Qasem W, Almazeedi S, Al-Sabah S. Semaglutide and Tirzepatide for the Management of Weight Recurrence After Sleeve Gastrectomy: A Retrospective Cohort Study. *Obes Surg*. 2024 Apr; 34(4):1324-1332. Doi: 10.1007/s11695-024-07137-0. Epub 2024 Mar 2. PMID: 38430320.
29. Aminian A, Vidal J, Salminen P, Still CD, Nor Hanipah Z, Sharma G, Tu C, Wood GC, Ibarzabal A, Jimenez A, Brethauer SA, Schauer PR, Mahawar K. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. *Diabetes Care*. 2020 Mar; 43(3):534-540. Doi: 10.2337/dc19-1057. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974105.

30. Quevedo RDAP, de Melo ME, Cercato C, Fernandes AE, Dantas ACB, Santo MA, Pajecki D, Mancini MC. Continuous Glucose Monitoring Captures Glycemic Variability After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2024 Aug; 34(8):2789-2798. Doi: 10.1007/s11695-024-07358-3. Epub 2024 Jul 13. PMID: 39001983.
31. Istfan NW, Lipartia M, Anderson WA, Hess DT, Apovian CM. Approach to the Patient: Management of the Post-Bariatric Surgery Patient with Weight Regain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):251-263. Doi: 10.1210/clinem/dgaa702. PMID: 33119080; PMCID: PMC7765654.
32. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract.* 2015; 2015:284063. Doi: 10.1155/2015/284063. Epub 2015 May 19. PMID: 26078998; PMCID: PMC4452499.
33. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, Brocks DR. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011 Jun; 34(6):1295-300. Doi: 10.2337/dc10-2140. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478461; PMCID: PMC3114332.
34. Kashyap SR, Kheniser K, Aminian A, Schauer P, Le Roux C, Burguera B. Double-blinded, randomized, and controlled study on the effects of canagliflozin after bariatric surgery: A pilot study. *Obes Sci Pract.* 2020 Mar 17; 6(3):255-263. Doi: 10.1002/osp4.409. PMID: 32523714; PMCID: PMC7278903.
35. Liu Z, Xiao L, Jin C, Xiao J, Zhao W. Euglycaemic Ketoacidosis Due to Extremely Low-Calorie Intake and Dehydration After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in a Patient with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Aug 6; 15:2377-2380. Doi: 10.2147/DMSO.S373712. PMID: 35966831; PMCID: PMC9365319.
36. Ciudin A, Sánchez M, Hernandez I, Cordero E, Fidilio E, Comas M, Gonzalez C, Lopez N, Vilallonga R, Giralt M, Ferrer R, Hernández C, Simó R. Canagliflozin: A New Therapeutic Option in Patients That Present Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass: A Pilot Study. *Obes Facts.* 2021; 14(3):291-297. Doi: 10.1159/000515598. Epub 2021 May 7. PMID: 33965935; PMCID: PMC8255644.
37. Carpentieri GB, Gonçalves SEAB, Casagrande MZ, Mourad WM, Pinto LGC, Zanella MT. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin as a Possible Therapeutic Option for Postprandial Hypoglycemia After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022 Aug; 32(8):2664-2671. Doi: 10.1007/s11695-022-06119-4. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35674979.
38. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, Chahal H, Batterham RL, McGowan B, Khan O, Greener V, Ahmed AR, Petrie A, Scholtz S, Bloom SR, Tan TM. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul; 7(7):549-559. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30157-3. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31174993.
39. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, Oštarijaš E, Green S, Sheridan W, Chew NWS, le Roux CW, Miras AD, Patel AG, Vincent RP, Dimitriadis GK. The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia following bariatric surgery: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Jan; 31(1):20-30. Doi: 10.1002/oby.23600. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36502288; PMCID: PMC10107620.
40. Shah A, Levesque K, Pierini E, Rojas B, Ahlers M, Stano S, Holter M, Dutia R, Belsley S, McGinty J, Laferrère B. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr; 20(4):1018-1023. Doi: 10.1111/dom.13139. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29072800; PMCID: PMC5847464.
41. Diemer DM, Terry KL, Matthews M, Romich E, Saran H, Lansang MC. Postoperative insulin requirements in bariatric surgery. *Endocr Pract.* 2017 Dec; 23(12):1369-1374. Doi: 10.4158/EP171901.OR. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29019715.
42. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, Kattan MW, Nissen SE. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA.* 2019 Oct 1; 322(13):1271-1282. Doi: 10.1001/jama.2019.14231. PMID: 31475297; PMCID: PMC6724187.
43. Singh P, Adderley N, Subramanian A, Gokhale K, Singhal R, Toulis KA, Bellary S, Nirantharakumar K, Tahrani AA. The Impact of Bariatric Surgery on Incident Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A Matched Controlled Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021 Jan; 44(1):116-124. Doi: 10.2337/dc20-0571. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33444160; PMCID: PMC7783931.



44. Carlsson LMS, Carlsson B, Jacobson P, Karlsson C, Andersson-Assarsson JC, Kristensson FM, Ahlin S, Svensson PA, Taube M, Näslund I, Karason K, Peltonen M, Sjöholm K. Life expectancy after bariatric surgery or usual care in patients with or without baseline type 2 diabetes in Swedish Obese Subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Oct; 47(10):931-938. Doi: 10.1038/s41366-023-01332-2. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37438611; PMCID: PMC10511310.
45. Capoccia D, Leonetti F, Natali A, Tricò D, Perrini S, Sbraccia P, Guglielmi V; Italian Society of Diabetes (SID). Remission of type 2 diabetes: position statement of the Italian society of diabetes (SID). *Acta Diabetol*. 2024 Oct; 61(10):1309-1326. Doi: 10.1007/s00592-024-02317-x. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38942960; PMCID: PMC11486812.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

## Il Diabete n. 4/2024

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404e>

### Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche ♦ *SGLT2i and Primary Prevention of Cancer Therapy – Related Cardiac Dysfunction in Patients with Diabetes*

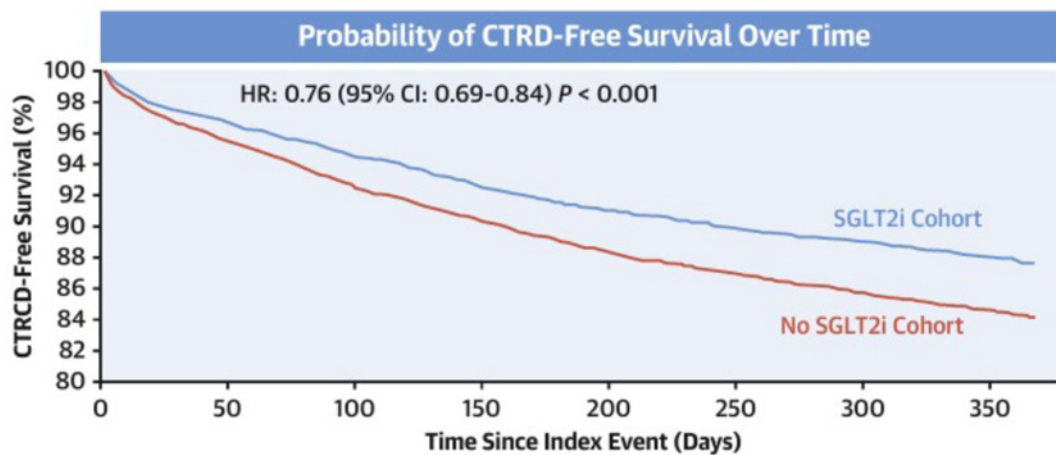
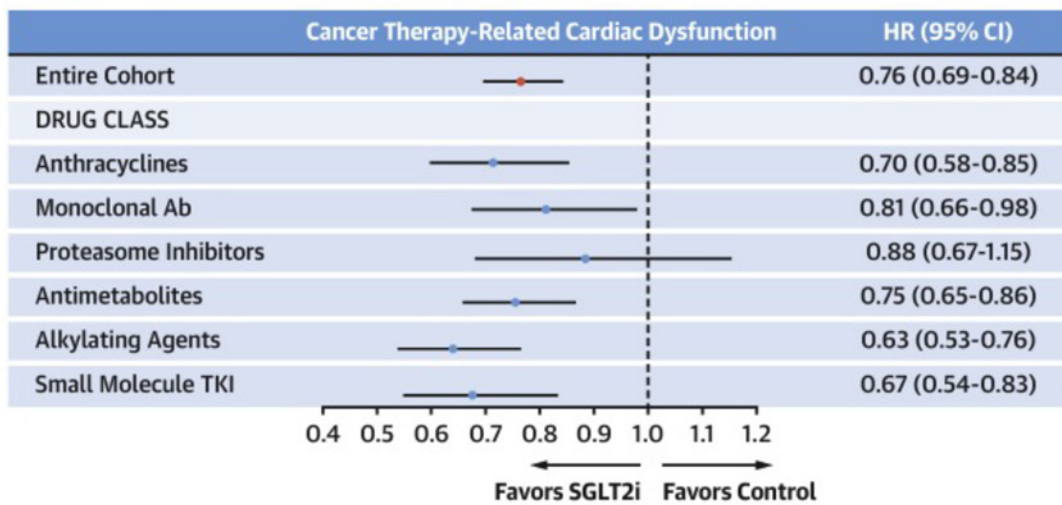
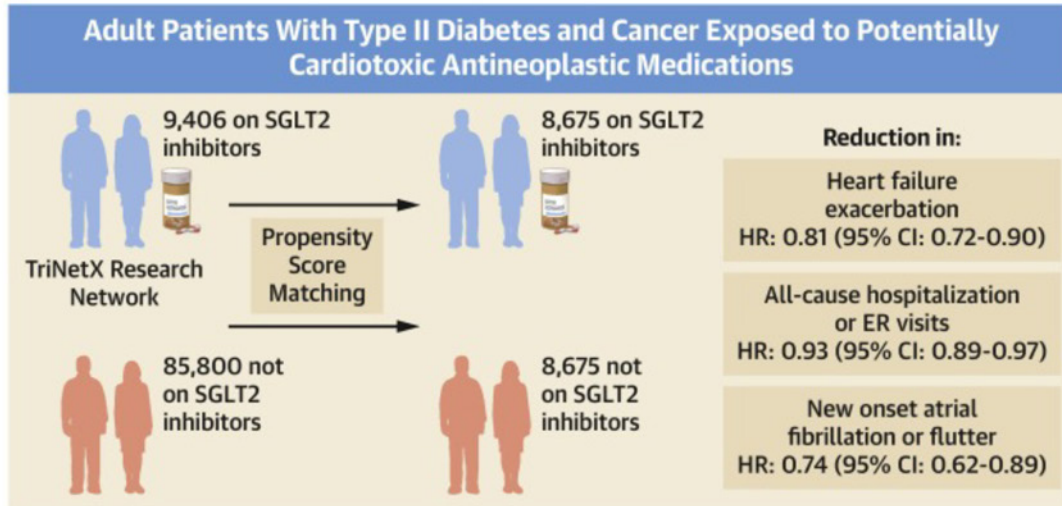
Bhatti AW et al. JACC: CardioOncology. 2024; 6:863-875.

Le possibili interazioni tra patologie neoplastiche e diabete di tipo 2 sono molteplici; se infatti è noto come i pazienti affetti da diabete di tipo 2 corrano un rischio maggiore di sviluppare alcuni tipi di tumori (pancreas, fegato, endometrio, colon-retto, seno, vescica), è ugualmente dimostrato che da un lato le terapie per il trattamento del diabete possono influenzare positivamente o negativamente il rischio oncologico e d'altro canto le terapie utilizzate per il trattamento di patologie neoplastiche possono influenzare il rischio metabolico. In questo studio gli Autori hanno valutato se il trattamento con farmaci della classe degli inibitori degli SGLT-2 potessero prevenire gli effetti cardiotoxici di alcuni agenti antineoplastici in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e cancro. Lo studio ha analizzato in modo retrospettivo i dati di 8.675 pazienti (età media 65 anni, 42% donne, 71% di etnia caucasica). I risultati dello studio mostrano che i pazienti in trattamento con SGLT2 inibitori hanno un rischio ridotto di cardiotoxicità (HR: 0.76; 95% CI: 0.69-0.84) e di andare incontro ad un peggioramento dello scompenso cardiaco (HR: 0.81; 95% CI: 0.72-0.90) nonché un rischio ridotto di mortalità HR: 0.67; 95% CI: 0.61-0.74 ed ospedalizzazione per qualsiasi causa (HR: 0.93; 95% CI: 0.89-0.97). Sono state inoltre condotte sotto-analisi che hanno mostrato che gli SGLT2i riducevano in modo significativo il rischio in pazienti trattati con antracicline (HR: 0.70; 95% CI: 0.58-0.85;  $P < 0.001$ ), anticorpi monoclonali (HR: 0.81; 95% CI: 0.66-0.98;  $P = 0.03$ ), antimetaboliti (HR: 0.75; 95% CI: 0.65-0.86;  $P < 0.001$ ), inibitori TKI (HR: 0.67; 95% CI: 0.54-0.83;  $P < 0.001$ ), e agenti alchilanti (HR: 0.63; 95% CI: 0.53-0.76;  $P < 0.001$ ). Per quanto riguarda il confronto tra i diversi farmaci della classe, empagliflozin è risultata maggiormente efficace (HR: 0.78; 95% CI: 0.70-0.87;  $P < 0.001$ ) rispetto a dapagliflozin (HR: 0.93; 95% CI: 0.79-1.11;  $P = 0.45$ ) e canagliflozin (HR: 0.92; 95% CI: 0.77-1.11;  $P = 0.41$ ).

In conclusione, lo studio mostra un altro elemento a favore della terapia con inibitori di SGLT-2, una classe di farmacia estremamente efficace nel trattamento del diabete di tipo 2.

Schema riassuntivo del disegno e dei risultati dello studio

### CENTRAL ILLUSTRATION: Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction



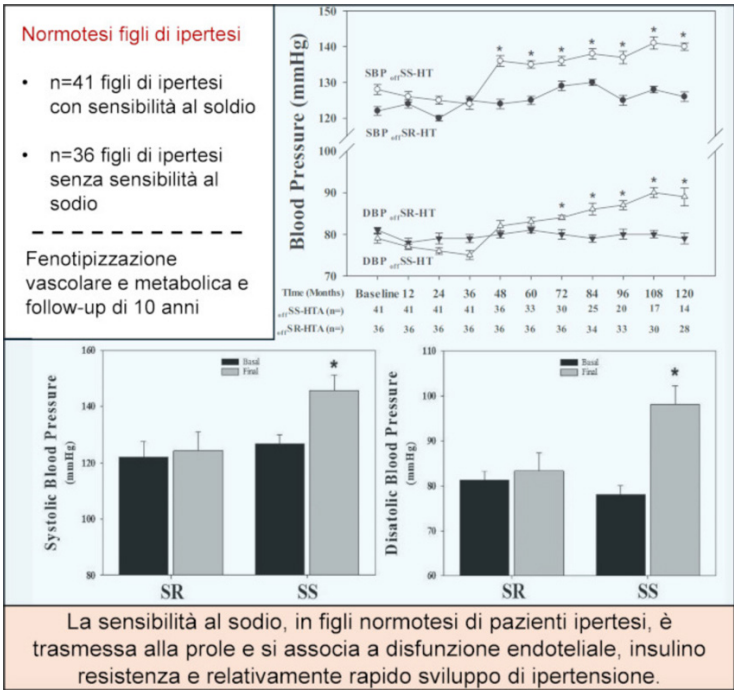
Bhatti AW, et al. JACC CardioOncol. 2024;6(6):863-875.

Con questo numero si chiude il biennio 22-24 del Journal Club, dal prossimo numero troverete nuovi argomenti e nuovi redattori. Vi ricordiamo che potete trovare i commenti della rubrica Journal Club sui canali social della SID: Facebook ([www.facebook.com/SocietaItalianaDiDiabetologia](http://www.facebook.com/SocietaItalianaDiDiabetologia)), Twitter (SID Italia (@Sid\_Italia) / Twitter) e LinkedIn ((25) SID - Società Italiana di Diabetologia: Panoramica / LinkedIn), oltre che sul sito della società.

**Ipertensione e diabete**

**Sensibili al sale, intolleranti allo zucchero: insulino resistenza e ipertensione nella prole di soggetti ipertesi con sensibilità al sodio - A cura di Alessandro Mengozzi**

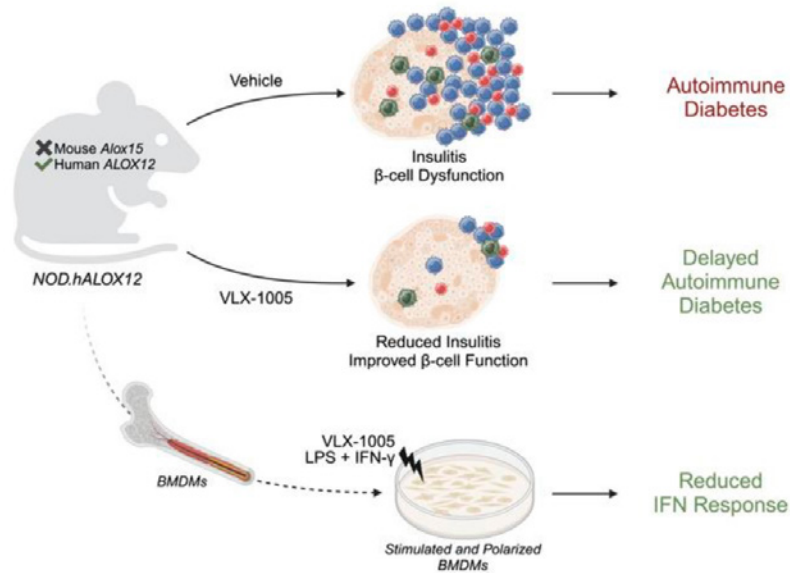
**Link al commento:** <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=693>



Immunologia e patogenesi del diabete di tipo 1

Umanizzare i modelli preclinici per avvicinarsi alla cura del diabete tipo 1 - A cura di Laura Nigi, Georgia Fousteri, Francesca D'Addio

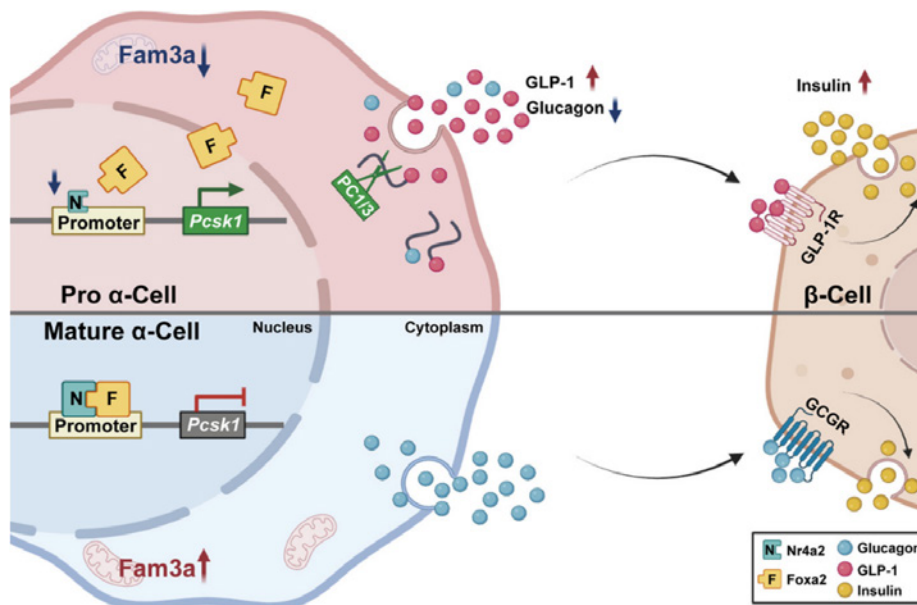
Link al commento: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=633>



Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete tipo 2

Crosstalk alfa-beta: piccoli nuovi pezzi del puzzle - A cura di Chiara Maria Assunta Cefalo

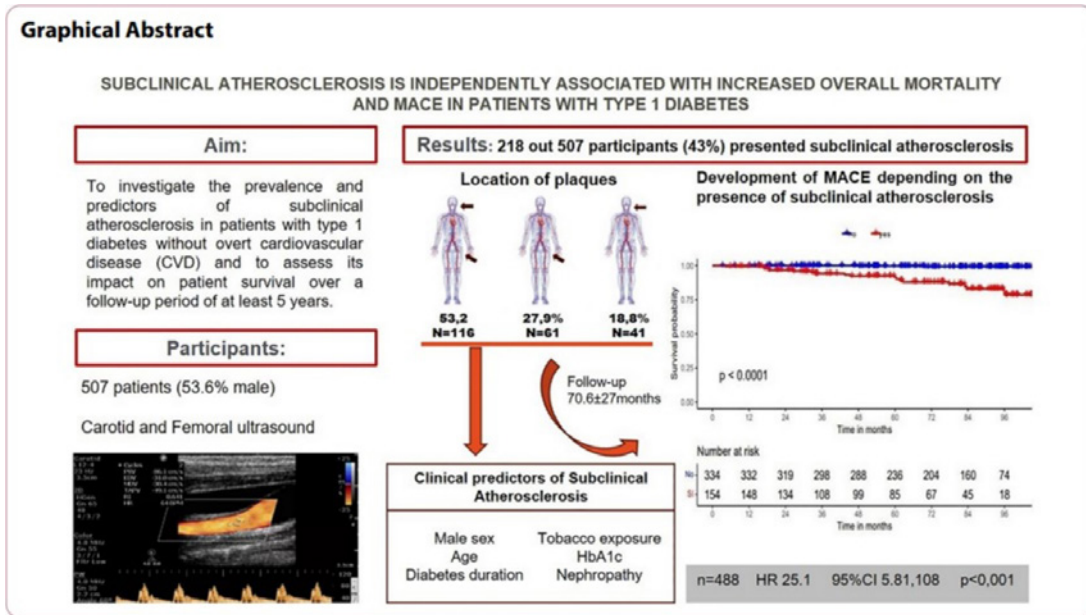
Link al commento: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=627>



CVD nel diabete

L'importanza dello screening ecografico in soggetti con diabete mellito tipo 1 - A cura di Raffaele Galiero

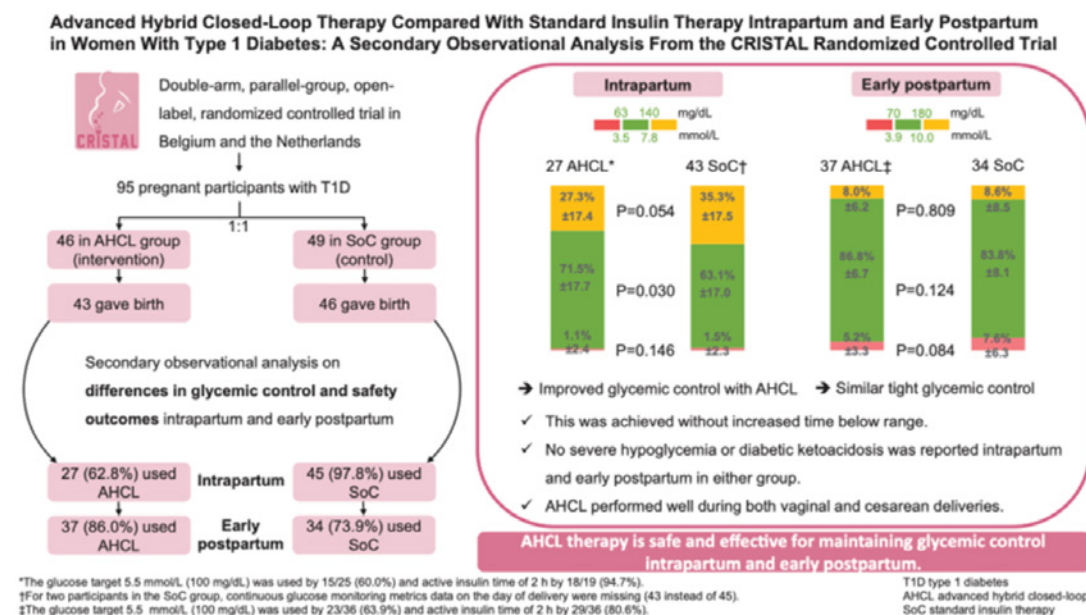
Link al commento: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=617>



Gravidanza

Ulteriori dati dallo studio Cristal: efficacia e sicurezza del sistema AHCL nel periodo periparto - A cura di Elisabetta Torlone

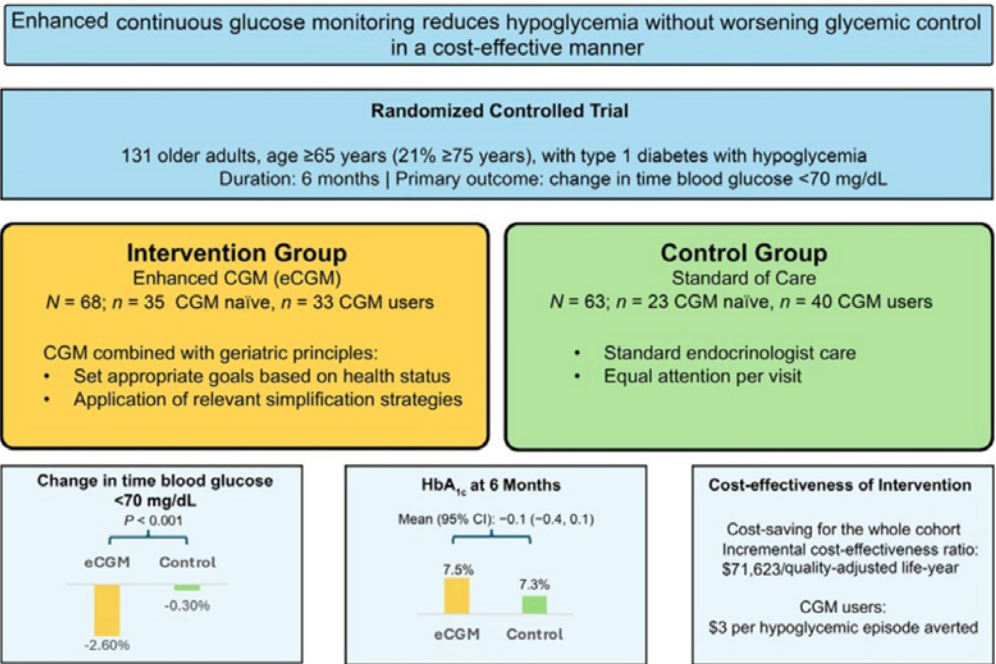
Link al commento: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=679>



Complicanze acute e ipoglicemia - Sensori e Tecnologia avanzata

Personalizziamo obiettivi ed interventi terapeutici per proteggere meglio i pazienti più fragili - A cura di Antonio Rossi, Mauro Rigato, Ludovico Di Gioia

Link al commento: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=661>



a cura di Carla Greco<sup>1</sup> e Luca D'Onofrio<sup>2</sup> per il gruppo YoSID

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

## Strategie di *targeting* farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2 ♦

### *Pharmacological targeting strategies to pancreatic beta-cells for the therapy of type 2 diabetes mellitus*

Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2403f>

#### ABSTRACT

*Targeted drug delivery to pancreatic beta-cells could represent a promising therapeutic option for the treatment of type 2 diabetes (T2D), as it can improve the efficacy of a drug and reduce the required doses and side effects. We will discuss strategies to target pancreatic beta-cells for the treatment of T2D, describing the possibility of inducing drug expression specifically in beta-cells, the available drug carriers, the peptides that can be used for active targeting, and the most suitable routes of administration to direct a drug to beta-cells.*

#### KEYWORDS

*Type 2 diabetes mellitus, pancreatic beta-cells, pharmacological targeting.*

#### INTRODUZIONE

Il deficit di massa funzionale delle beta-cellule pancreatiche secernenti insulina è una condizione necessaria e precoce per lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DMT2) (1-3).

Esso è influenzato sia da fattori genetici che da fattori ambientali: livelli aumentati di glucosio e/o acidi grassi, introdotti nella dieta o dovuti a condizioni dismetaboliche (come obesità e stile di vita sedentario), infatti, aumentano il carico metabolico provocando infiammazione cronica sistemica, resistenza all'insulina e aumento dei livelli di glucosio nel sangue; le beta-cellule pancreatiche compensano inizialmente l'aumento della glicemia producendo e secernendo maggiori quantità di insulina; tuttavia, nel tempo (a seconda delle diverse suscettibilità genetiche individuali), l'elevato carico metabolico promuove la morte e la disfunzione delle beta-cellule pancreatiche. L'iperglicemia cronica e l'iperlipidemia, in particolare, svolgono un ruolo cruciale nell'indurre disfunzione delle beta-cellule in questa fase, agendo attraverso meccanismi generalmente definiti di "gluco-/lipotossicità". Di conseguenza, la secrezione di insulina non è più sufficiente per compensare gli elevati livelli di glucosio nel sangue, determinando alterata tolleranza al glucosio (IGT), iperglicemia conclamata e DMT2 (1, 3).



A conferma, la funzione beta-cellulare è già ridotta nei pazienti con IGT e ancora di più nei soggetti con DMT2 (4). Secondo lo U.K. Prospective Diabetes Study, essa è ridotta del 50% alla diagnosi e subisce un declino del 5% ogni anno, suggerendo che l'inizio del deterioramento possa avvenire diversi anni prima dell'insorgenza della malattia (5). Oltre alla funzione, anche la massa beta-cellulare è ridotta nei soggetti con DMT2 (6-7).

Pertanto, ripristinare la funzionalità ed il numero delle beta-cellule pancreatiche rappresenta un obiettivo cruciale per la prevenzione e la terapia del diabete. Oggigiorno, diversi farmaci utilizzati nella terapia del DMT2 sono in grado di esercitare effetti benefici sulla vitalità e funzionalità delle beta-cellule pancreatiche, così contribuendo al controllo dell'omeostasi glicemica (2).

Tuttavia, generalmente solo una piccola frazione dell'agente terapeutico somministrato per via sistemica raggiunge le isole, sparse nel pancreas, così come le beta-cellule che le compongono. Pertanto, la somministrazione mirata alle isole pancreatiche (e ancor più alle beta-cellule) potrebbe migliorare notevolmente l'effetto terapeutico, ridurre la dose richiesta e quindi anche gli effetti collaterali del farmaco. Inoltre, il *targeting* beta-cellulare potrebbe limitare gli effetti indesiderati dovuti non solo all'alta dose ma anche all'azione sistemica e *off-targets* di farmaci agenti principalmente sulle beta-cellule pancreatiche (8).

Il *targeting* beta-cellulare potrebbe potenziare e migliorare gli effetti di molecole ancora sperimentali per la terapia del DMT2. È il caso, ad esempio, dei farmaci a RNA, che oggi (in seguito allo sviluppo del vaccino anti-COVID) stanno vedendo il crescente interesse della comunità scientifica: essi sono costituiti da molecole labili e cariche negativamente, che possono facilmente subire degradazione quando immesse in circolo e che difficilmente attraversano le membrane che le separano dal target (9-10). In questi casi, la possibilità di mirare in maniera specifica alle beta-cellule pancreatiche potrebbe risultare estremamente vantaggiosa.

In questa rassegna, saranno descritte le strategie per la somministrazione di farmaci mirata alle beta-cellule pancreatiche e finalizzata alla terapia del DMT2.

## ESPRESSIONE BETA-CELLULA SPECIFICA DI UN FARMACO MEDIATA DAL PROMOTORE DEL GENE DELL'INSULINA

Quando si parla di *targeting* farmacologico delle beta-cellule pancreatiche, inevitabilmente si ritiene di poter sfruttare innanzitutto la peculiare capacità di tali cellule di esprimere abbondanti livelli di insulina.

Il promotore del gene dell'insulina può, infatti, essere complessato ad una molecola codificante per un farmaco, al fine di farlo esprimere unicamente in beta-cellule.

Lee M. e colleghi, ad esempio, hanno progettato un plasmide codificante la citochina antinfiammatoria IL-4, controllato dal promotore del gene per l'insulina di ratto, per la prevenzione del diabete autoimmune (Tab. 1). Il plasmide, veicolato alle cellule tramite un nanocarrier lipopolimerico, determinava un'elevata espressione di IL-4, più in beta-cellule che in altre linee cellulari, in vitro; l'espressione di IL-4, inoltre, rispondeva ai livelli di glucosio ed il costrutto non provocava citotossicità (11).

Similmente, in un altro lavoro, un plasmide esprimente RNA antisense per l'autoantigene decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) è stato posto sotto il controllo del promotore dell'insulina. La somministrazione in vivo del plasmide, tramite un carrier polimerico, ha determinato la repressione dell'espressione di GAD specificamente nelle beta-cellule, senza alcun effetto sui livelli di GAD in altri organi né effetti collaterali sulla normale funzione del pancreas (12). Sebbene efficace, questa strategia di espressione specifica del farmaco nelle beta-cellule non è sempre attuabile, in quanto limitata dalla tipologia e complessità della molecola farmacologica da produrre, dalla capacità di un veicolo di contenere un costrutto adeguato allo scopo, ecc. (8).

Oltretutto, seppure generalmente ritenuta unicamente espressa a livello beta-pancreatico, l'insulina è anche espressa a livello cerebrale, dove svolge interessanti e non ancora del tutto chiarite funzioni (13-14). Pertanto, per uno specifico *targeting* beta-cellulare, bisognerebbe tener conto di questo aspetto, ad esempio, selezionando l'accesso di un eventuale veicolo/vettore del costrutto genico al pancreas e/o impedendo al veicolo il passaggio della barriera ematoencefalica.

**Tabella 1** ◆ **Caratteristiche, obiettivi e risultati degli studi sul targeting delle beta-cellule pancreatiche**

OBIETTIVO	CARICO	VEICOLO	STRATEGIA DI TARGETING	RISULTATO	TARGET RAGGIUNTO	REFERENZA
Produzione dell'IL-4 antinfiammatoria in beta-cellule pancreatiche	Plasmide codificante IL-4	Nanocarrier lipopolimerico idrosolubile	Espressione del plasmide codificante IL-4 controllata dal promotore dell'insulina	Produzione abbondante e responsiva al glucosio di IL-4 specificatamente in beta-cellule pancreatiche, in vitro	Beta-cellule pancreatiche (in vitro)	Lee M et al., 2001 <sup>11</sup>
Repressione dell'espressione di GAD in beta-cellule pancreatiche	Plasmide codificante RNA antisenso per GAD	PEG-g-PLL	Espressione del plasmide codificante RNA antisenso per GAD controllata dal promotore dell'insulina	Repressione dell'espressione dell'autoantigene GAD specificatamente in beta-cellule pancreatiche, in vivo	Beta-cellule pancreatiche	Lee M et al., 2001 <sup>12</sup>
Trasporto specifico di agente immunosoppressivo alle isole pancreatiche	Genisteina	PLGA-b-PEG-COOH	Peptide in grado di raggiungere la microvascolatura delle isole (CHVLWSTRKC)	Aumento di 200 volte dell'effetto immunosoppressivo della genisteina	Isole pancreatiche	Gosh K et al., 2012 <sup>21</sup>
Targeting delle beta-cellule pancreatiche per il trasferimento di acidi nucleici	RNA antisenso per miR-375	Carrier liposomico di sfingomielina, etilfosfatidilcolina e colesterolo (ratio 3:4:3)	Particolare composizione lipidica del carrier	Internalizzazione del carrier, rilascio dell'RNA antisenso, riduzione di miR-375 ed aumento della secrezione insulinica in vitro	Beta-cellule pancreatiche (in vitro)	Yamada Y et al., 2014 <sup>22</sup>
Modulazione del miR-216a in beta-cellule pancreatiche per il trattamento del diabete mediante induzione della proliferazione	miR216a <i>mimic</i> /inibitore	Nanoparticelle di ossido di ferro	Somministrazione intrapancreatica duttale	Incremento della proliferazione e miglioramento della funzione beta-cellulare	Isole pancreatiche	Wang P et al., 2020 <sup>23</sup>
Targeting delle beta-cellule pancreatiche	Plasmide codificante luciferasi	PEI-PEG-Fab'	Fab' anti-GAD	Targeting beta-cellulare (in vitro)	Beta-cellule pancreatiche (in vitro)	Jeong JH et al., 2005 <sup>24</sup>
Delivery di un plasmide codificante RAE1- $\gamma$ alle cellule insulari mediante un polimero contenente un peptide rivolto alla microvascolatura dell'isola	Plasmide codificante RAE1- $\gamma$	(p(CBA-DAH)/PEG)/peptide rivolto alla microvascolatura dell'isola	Peptide rivolto a recettori sull'endotelio della microvascolatura dell'isola pancreatica	Targeting delle cellule dell'isola e prevenzione del diabete di tipo 1	Isole pancreatiche	Blevins KS et al., 2012/ Joo WS et al., 2012 <sup>25, 36</sup>

(segue)

OBIETTIVO	CARICO	VEICOLO	STRATEGIA DI TARGETING	RISULTATO	TARGET RAGGIUNTO	REFERENZA
Trasferimento genico alle beta-cellule pancreatiche	Plasmide codificante insulina umana o esochinasi I sotto il promotore del gene per l'insulina	Microbolle fosfolipidiche contenenti gas	Distruzione di microbolle mirata al pancreas tramite ultrasuoni ed espressione genica mirata alle beta-cellule tramite plasmide codificante sotto il promotore del gene dell'insulina	Espressione beta-cellula specifica di insulina umana o esochinasi I in ratti, con conseguente aumento del peptide C umano circolante e diminuzione dei livelli di glicemia nel primo caso, ed aumento dei livelli di esochinasi I e di insulinemia, nonché riduzione della glicemia, nel secondo caso	Beta-cellule pancreatiche	Chen S et al., 2006 <sup>27</sup>
Incremento di VEGF-A in isole trapiantate per aumentare la densità vascolare e la funzionalità del trapianto	Plasmide codificante VEGF-A	Microbolle fosfolipidiche contenenti gas	Distruzione di microbolle mirata alle isole umane trapiantate nel fegato di topo tramite ultrasuoni	Incrementata espressione di VEGF-A a livello delle isole, maggiore densità vascolare e funzionalità del trapianto	Isole pancreatiche	Shimoda M et al., 2010 <sup>28</sup>
Trasporto di mRNA alle beta-cellule pancreatiche mediante LNP	mRNA codificante per luciferasi	LNP ionizzabili	LNP cationiche e somministrazione intraperitoneale	<i>Targeting</i> dell'isola pancreatica mediante LNP cationiche e somministrazione intraperitoneale	Isole pancreatiche (per lo più beta-cellule)	Melamed JR et al., 2023 <sup>29</sup>
Studio degli effetti del tipo di fosfolipide e delle dimensioni delle LNP sulla loro distribuzione <i>in vivo</i> e nelle isole pancreatiche		Diverse formulazioni di LNP, di diverse dimensioni	Particolare formulazione e dimensione delle LNP	Le LNP che maggiormente raggiungono l'isola pancreatica sono quelle a base di 1,2-dioleoyl-sn-glicero-3-fosfolcolina (DOPC), di 160 nm di diametro, >40% di colesterolo e >3% di PEG	Isole pancreatiche	Oguma T et al., 2024 <sup>31</sup>
Somministrazione mirata di oligonucleotidi antisenso (ASO) alle beta-cellule pancreatiche	ASO verso un trascritto di RNA non codificante altamente espresso in molti tessuti (MALAT1)		Coniugazione dell'ASO ad un ligando del GLP-1R	Somministrazione mirata di ASO alle beta-cellule pancreatiche	Beta-cellule pancreatiche	Ämmälä C et al., 2018 <sup>53</sup>
Somministrazione mirata di oligonucleotidi antisenso (ASO) alle beta-cellule pancreatiche	ASO verso l'mRNA di IAPP		Coniugazione dell'ASO ad un ligando del GLP-1R	Somministrazione mirata di ASO alle beta-cellule pancreatiche e riduzione dei livelli di IAPP, <i>in vivo</i>	Beta-cellule pancreatiche	Knerr L et al., 2021 <sup>54</sup>

## VEICOLI PER IL TARGETING DELLE BETA-CELLULE PANCREATICHE

Il farmaco da indirizzare alle beta-cellule pancreatiche può essere modificato nella struttura ed essere complessato ad una molecola in grado di effettuare il *targeting* (vedi paragrafo successivo) oppure venire veicolato tramite carrier al sito di interesse (8).

La scelta dell'una o dell'altra opzione è dettata dalle specifiche caratteristiche del farmaco (natura della molecola, struttura, farmacocinetica, farmacodinamica, immunogenicità, ecc.) e dalla tipologia dei tessuti da raggiungere (15-16).

Non esiste una vera e propria classificazione netta dei numerosi carrier ad oggi disponibili in ambito farmacologico o in via di sviluppo. Tuttavia, essi possono essere classificati sommariamente, in base alla loro natura, in organici o inorganici. Tra i carrier organici, oltre ai vettori virali per il trasferimento di materiale genico, esistono le nanoparticelle lipidiche (come liposomi e micelle, costituiti rispettivamente da un doppio o unico strato lipidico di rivestimento) e le nanoparticelle polimeriche (15-17). Sempre tra i carrier organici, sono emergenti in ambito terapeutico le vescicole extracellulari (esosomi, microvescicole ecc.), ossia vescicole nanometriche prodotte dalle cellule stesse e implicate nella comunicazione intercellulare, sia in processi fisiologici che patologici, in grado di trasportare acidi nucleici, proteine e fattori immunoregolatori (18). Tra le nanoparticelle inorganiche, ricordiamo invece, ad esempio, quelle basate sui metalli (19). Dimensioni, forma, carica e chimica superficiali, resistenza meccanica, porosità e altre proprietà di questi materiali possono essere modificate per ottenere il *targeting* desiderato (17).

Un carrier, generalmente, riconosce il sito in cui rilasciare il farmaco tramite un'individuazione attiva o passiva dell'obiettivo (20). Nel primo caso, il carrier è munito di moduli superficiali di riconoscimento specifici per la cellula target, come ligandi o anticorpi verso recettori o proteine di membrana caratteristiche della cellula bersaglio; nel secondo caso, invece, il raggiungimento del target avviene per solubilizzazione, permeabilità e/o ritenzione del carrier nel tessuto. Esistono, ad esempio, carrier in grado di rilasciare il farmaco solo in presenza di un determinato pH o di una data temperatura, perché solo in tali condizioni il carrier subisce degradazione, consentendo il rilascio del farmaco presente al suo interno. Questo approccio è particolarmente utilizzato nel trattamento di masse tumorali, caratterizzate generalmente da alterati pH e temperatura rispetto al tessuto sano, ma non ha finora trovato applicazione nel *targeting* farmacologico per la terapia del diabete.

Per il trattamento del diabete, tuttavia, sono stati sviluppati diversi tipi di veicoli in grado di effettuare *targeting* attivo o passivo delle isole pancreatiche (Tab. 1).

Gosh K. e colleghi, hanno progettato nanoparticelle, costituite da un copolimero a blocchi di polietilenglicole- $\beta$ -poli(lattide-co-glicolide) (PLGA-b-PEG-COOH) coniugato ad un peptide in grado di raggiungere la microvascolatura delle isole, che incorporavano l'agente antinfiammatorio genisteina. Tali nanoparticelle legavano più facilmente le cellule endoteliali delle isole pancreatiche, determinando un aumento di 200 volte dell'effetto immunosoppressivo della genisteina (21).

Yamada Y et al. hanno, invece, targetizzato le beta-cellule pancreatiche tramite un carrier liposomico composto da sfingomielinina, etilfosfatidilcolina e colesterolo (*ratio* 3:4:3), veicolando tramite esso un RNA antisense verso il miR-375 ed ottenendo l'aumento della secrezione di insulina (22). Tuttavia, questi esperimenti sono stati condotti esclusivamente in vitro, in cellule murine MIN6 e non vi sono conferme della capacità del carrier di targetizzare selettivamente le beta-cellule mediante esperimenti in vivo in modelli animali o ex vivo su isole pancreatiche.

Nanoparticelle di ossido di ferro, somministrate per via intrapancreatica duttale, invece, sono state utilizzate per veicolare un analogo del miR-216a (induttore di proliferazione nelle beta-cellule) in isole di topi diabetici, così incrementando la proliferazione e migliorando la funzione beta-cellulare (23). In questo caso, è stato possibile verificare che le nanoparticelle di ossido di ferro raggiungevano il pancreas mediante risonanza magnetica.

Jeong J.H. e colleghi hanno sviluppato un veicolo mirato alle cellule insulari coniugando il frammento anticorpale Fab' anti-GAD alla polietilenimina (PEI) tramite un linker PEG (PEI-PEG-Fab'). Questa strategia ha consentito di mirare selettivamente alle beta-cellule e non a cellule non esprimenti GAD, in vitro. Tuttavia, non è stata testata la capacità del carrier di raggiungere selettivamente il pancreas e le beta-cellule, mediante esperimenti in vivo o ex vivo in isole (24).

Il polimero cationico poli(cistamina bisacrilamide-diamino esano) (p(CBA-DAH)), il PEG e un ligando di recettori della microvascolatura delle isole sono stati assemblati a formare un carrier per il trasporto di un plasmide codificante il gene RAE-1 (*retinoic acid early inducible gene-1*) solubile, per ridurre l'insulite e la infiltrazione di cellule T CD8+, quindi l'insorgenza di DMT1, in topi non obesi diabetici (NOD) (25-26).

Un altro studio descrive un metodo di *targeting* delle isole pancreatiche basato sull'incorporazione di plasmidi nel guscio fosfolipidico di microbolle piene di gas, che venivano poi infuse nel modello animale e distrutte all'interno della microcircolazione pancreatica mediante ultrasuoni. La somministrazione specifica di geni alle beta-cellule era ulteriormente ottenuta utilizzando un plasmide contenente un promotore dell'insulina (27). Similmente, in un altro lavoro, microbolle contenenti un plasmide codificante VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) sono state distrutte nel fegato di un modello murino mediante ultrasuoni, al fine di targetizzare le isole umane trapiantate proprio a livello epatico. Questo approccio ha permesso l'incremento della vascolarizzazione e della funzionalità del trapianto (28).

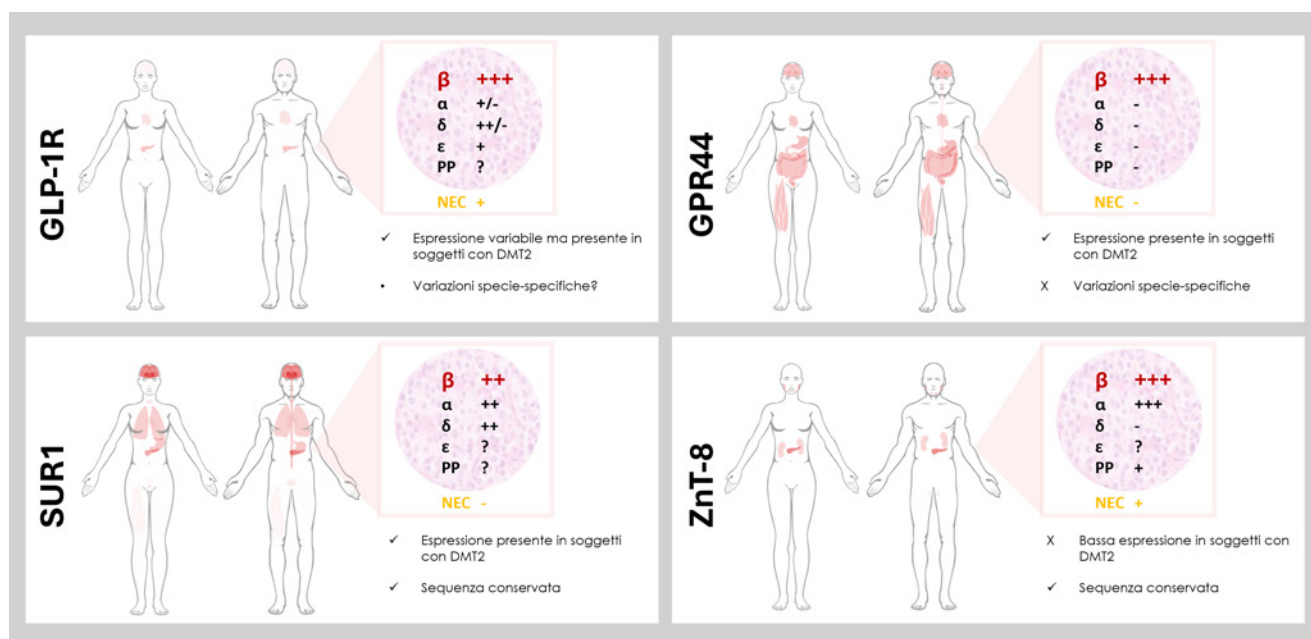
Per quanto concerne i carrier basati su nanoparticelle lipidiche (LNP), diversi studi dimostrano come specifiche formulazioni possano favorire il *targeting* pancreatico, sfavorendo il loro più probabile reclutamento a livello epatico. Le LNP contenenti lipidi cationici, ad esempio, possono favorire il *targeting* pancreatico sia dopo somministrazione endovenosa ma soprattutto con l'ausilio di una somministrazione intraperitoneale, più vicina al pancreas (29). In questo caso, un ruolo determinante per il trasferimento del carico a livello pancreatico è svolto anche dai macrofagi peritoneali, in grado essi stessi di inglobare LNP e di effettuare "trasferimento orizzontale" del contenuto delle nanoparticelle mediante secrezione di vescicole (29). Inoltre, dal momento che le isole pancreatiche sono separate dal tessuto esocrino circostante da una sottile membrana basale con componenti della matrice carichi negativamente (30), le LNP contenenti lipidi cationici possono interagire favorevolmente con la membrana peri-insulare, distribuendo l'agente farmacologico all'interno delle isole (29).

Uno studio recente ha valutato gli effetti di diverse formulazioni e dimensioni di LNP, somministrate per via sistemica, sul *targeting* delle isole pancreatiche in modelli murini, concludendo che le LNP che maggiormente arrivano nell'isola pancreatica sono quelle a base di 1,2-dioleoyl-sn-glicerolo-3-fosfolcolina (DOPC), di 160 nm di diametro, >40% di colesterolo e >3% di PEG (31).

Sebbene i nanocarrier offrano diversi potenziali vantaggi attraverso la somministrazione mirata di agenti terapeutici, l'applicazione di nanoparticelle può determinare effetti collaterali e tossicità, soprattutto in seguito alla loro aggregazione (32). Le informazioni sulla tossicità dei nanocarrier di nuova generazione sono limitate, per cui sono necessari ulteriori studi a riguardo.

Per quanto concerne invece le vescicole extracellulari, gli esosomi (piccole vescicole dal doppio strato fosfolipidico, che trasportano proteine funzionali e acidi nucleici regolatori) sono emersi come un nuovo possibile strumento terapeutico per la distribuzione di acidi nucleici, soprattutto per il trattamento del DMT1. È stato, infatti, dimostrato in diversi lavori che le cellule staminali mesenchimali sono in grado di trasferire fattori (fisiologicamente presenti o indotti) in esosomi e tramite essi, veicolarli ad isole pancreatiche trapiantate, promuovendone la funzione ed inibendo il rigetto immunitario (33-35). Gli esosomi derivati dalle stesse beta-cellule, inoltre, possono preservare l'architettura e la vascolarizzazione delle isole in modelli murini di DMT1 (36). Seppure questo argomento non sia stato approfondito, è possibile che gli esosomi derivati dalle beta-cellule (o da altre cellule dell'isola) possano effettuare *targeting* beta-cellulare. Nonostante gli esosomi sembrino agenti promettenti, bisognerebbe standardizzarne le procedure di isolamento e selezionare attentamente i donatori, dal momento che tali vescicole possono veicolare agenti infettivi, ormoni, miRNA e oncoproteine (37-38).

In conclusione, diversi tipi di veicoli sono stati utilizzati per il *targeting* attivo o passivo delle isole pancreatiche (Tab. 1). Tuttavia, il raggiungimento selettivo della beta-cellula pancreatica all'interno dell'isola non sembra essere stato ottenuto e dimostrato in maniera esaustiva con nessuno dei carrier descritti.

**Figura 1** ♦ Caratteristiche dei peptidi per il *targeting* attivo delle beta-cellule pancreatiche

Localizzazione e livelli di espressione genica (intensità del colore) di GLP-1R, GPR44, SUR1 e ZnT-8 in soggetti femminili o maschili. Box giallo: livelli di espressione nel pancreas. β, α, δ, ε, PP, NEC = livelli di espressione rispettivamente in cellule pancreatiche beta, alfa, delta, epsilon, PP e cellule non endocrine; «+++» = molto espresso; «++» = espresso; «+» = poco espresso; «-» = non espresso; «+/-» = espressione controversa; «?» = espressione non valutata; «✓» o «✗» = vantaggio o svantaggio ai fini del *targeting*. Immagini adattate da Human Protein Atlas ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org)); per altri riferimenti bibliografici, consultare il testo (paragrafo corrente).

## TARGETING ATTIVO MEDIANTE LEGAME DI PEPTIDI A MOLECOLE DI SUPERFICIE CHE CARATTERIZZANO LE BETA-CELLULE PANCREATICHE

Una delle strategie più sfruttate per indirizzare farmaci specificatamente ad un tipo cellulare è quella di complessare la molecola farmacologica (o il veicolo che la contiene) con anticorpi/ligandi in grado di legare specificatamente molecole di superficie che caratterizzano in maniera possibilmente esclusiva la cellula *target*.

Nel paragrafo precedente, sono stati citati esempi di veicoli complessati a peptidi in grado di riconoscere la microvascolatura dell'isola pancreatica (21, 25-26) o la beta-cellula esprimente GAD nel DMT1 (24).

Tuttavia, affinché questa strategia trovi applicazione nel *targeting* beta-cellulare finalizzato al trattamento del DMT2, le molecole di superficie da bersagliare dovrebbero avere necessariamente alcune caratteristiche: i.) essere abbondantemente espresse sulla superficie delle beta-cellule; ii.) non essere espresse sulla superficie di cellule/tessuti extra-pancreatici; iii.) non essere espresse in cellule pancreatiche esocrine o in cellule pancreatiche endocrine diverse dalle beta-cellule; iv.) essere espresse nel paziente con DMT2; v.) avere sequenza proteica ed espressione tissutale conservati in diverse specie (per facilitarne lo studio preclinico); vi.) quando legato da un anticorpo o ligando, non provocare alterazioni nella sopravvivenza o funzione delle beta-cellule.

Le molecole di superficie beta-cellulare che più rispecchiano queste caratteristiche sembrano essere il recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1R), il recettore accoppiato a proteina G 44 (GPR44), il recettore delle sulfoniluree 1 (SUR1) e il trasportatore dello zinco 8 (ZnT-8) (Fig. 1).

### GLP-1R

Il recettore del GLP-1 è già di per sé un bersaglio terapeutico nel trattamento del DMT2. Nelle beta-cellule, infatti, la sua attivazione incrementa il rilascio di insulina glucosio-dipendente ed induce numerosi altri effetti positivi su vitalità

e funzione beta-cellulare. In altri organi, l'attivazione del GLP-1R determina effetti pleiotropici che contribuiscono a determinare la sua azione ipoglicemizzante e benefica (39-43). Per questi motivi, oggi, diversi agonisti del GLP-1R sono in uso nella pratica clinica per il trattamento del DMT2 (43).

Oltre che come bersaglio terapeutico, il GLP-1R è stato anche ampiamente studiato ed utilizzato per il *targeting* delle isole pancreatiche finalizzato alla diagnostica per immagini (44-45). Tramite il legame del GLP-1R a marcatori, è stato infatti possibile visualizzare la massa endocrina a livello pancreatico in studi preclinici e clinici, suggerendo la possibilità di diagnosticare e seguire la progressione della patologia diabetica mediante misurazione della perdita di massa beta-cellulare.

Il GLP-1R ha un'espressione abbondante sulla superficie delle beta-cellule pancreatiche. Tuttavia, seppure in minore misura e seppure vi siano lavori contrastanti a riguardo, esso sembra essere anche espresso in altre cellule endocrine dell'isola pancreatica (alfa cellule, delta-cellule, cellule epsilon ecc.). Inoltre, il GLP-1R è presente anche sulla superficie di cellule esocrine del pancreas e di alcune cellule extrapancreatiche (46-49). Pertanto, eventuali ligandi del GLP-1R complessati a molecole farmacologiche libere o veicoli potrebbero indirizzare le stesse verso cellule e tessuti diversi dalle beta-cellule pancreatiche.

Un altro aspetto da considerare è che il GLP-1R può essere meno espresso in soggetti diabetici rispetto ai sani. Diversi lavori dimostrano, infatti, che i livelli di GLP-1R sono ridotti in beta-cellule esposte a glucotossicità e/o lipotossicità, che caratterizzano il milieu diabetico (50-51). Nonostante ciò, livelli di GLP-1R adeguati ad ottenere il *targeting* mediante utilizzo di opportuni ligandi sono stati riscontrati in modelli di obesità o diabete (44-45).

Sebbene la maggior parte degli studi preclinici siano effettuati in modelli di roditori, non è ancora chiaro se vi possano essere variazioni specie-specifiche legate alla struttura del GLP-1R e alla capacità di taluni anticorpi/ligandi di legarsi (46, 52).

In un lavoro del 2018, un oligonucleotide antisense (ASO) per un trascritto di RNA non codificante espresso in molti tessuti (trascritto 1 dell'adenocarcinoma polmonare associato alle metastasi, MALAT1) coniugato a un ligando del GLP-1R era in grado di giungere selettivamente alle beta-cellule pancreatiche sia *in vitro* che *in vivo*. L'ASO, inoltre, era in grado di silenziare il bersaglio nelle isole pancreatiche a dosi che non influenzavano l'espressione dello stesso nel fegato o in altri tessuti, indicando una buona specificità del *targeting* (53). Tuttavia, lo specifico raggiungimento della beta-cellula pancreatica rispetto alle altre cellule dell'isola è stato parzialmente dimostrato mediante un unico esperimento di *imaging*. La stessa strategia di coniugazione di un ASO ad un ligando del GLP-1R è stata applicata per ottenere la riduzione dell'espressione del polipeptide amiloide delle isole pancreatiche (IAPP), fattore proapoptotico, in isole di topi (54).

#### **GPR44**

Il GPR44 è anche noto come recettore 2 della prostaglandina D<sub>2</sub>. È un recettore transmembrana accoppiato a G, attivato dalla prostaglandina endogena D<sub>2</sub>, che agisce negativamente sulla produzione di cAMP (55-56).

Il GPR44 è espresso sulle cellule del sistema immunitario, in particolare cellule TH<sub>2</sub> ed eosinofili, ed è coinvolto nella chemiotassi (57). Difatti, sono stati sviluppati numerosi antagonisti del GPR44 per il trattamento dell'allergia e dell'asma e molti di essi sono già impiegati in studi clinici (58-59).

Il GPR44, inoltre, è espresso a livello dei follicoli piliferi, dove l'azione della prostaglandina endogena D<sub>2</sub> è stata collegata all'alopecia da caduta dei capelli, innescando la ricerca su un potenziale ruolo degli antagonisti del GPR44 come trattamento per la calvizie (60-61).

A livello pancreatico, il GPR44 è altamente espresso nelle beta-cellule ma non nel tessuto esocrino né in altre cellule endocrine del pancreas, sia in umani che in primati non umani e in maiali (62). Questa peculiare caratteristica del GPR44 può rappresentare un vantaggio da sfruttare ai fini del *targeting* selettivo delle beta-cellule nel pancreas.

Il GPR44 risulta assente nelle isole insulino-negative di soggetti con DMT1 ma presente nel pancreas di soggetti con DMT2 (62-63). Difatti, il GPR44 è stato anche utilizzato con successo come marcatore di massa beta-cellulare in tecniche di *imaging* (63-66).

Sebbene ci si aspetti che l'attivazione del signaling del GPR44 inibisca la secrezione di insulina (essendo il GPR44 un inibitore della produzione di cAMP), la somministrazione orale di un inibitore del GPR44 non ha portato ad un incremento della secrezione di insulina nei pazienti con DMT2 (67). Tuttavia, l'antagonismo del GPR44 è stato in grado di migliorare la funzione delle isole pancreatiche in condizioni di infiammazione e iperglicemia (68).

Infine, la struttura proteica del GPR44 ha un'identità dell'80% tra la specie murina ed umana e il GPR44 è 3 volte più presente nelle isole umane rispetto alle isole di topo e poco presente in linee cellulari di ratto (62, 69). Queste differenze specie-specifiche andrebbero considerate nel valutare la traslabilità all'uomo di risultati sperimentali ottenuti mediante modelli animali.

### **SUR1**

SUR1 è una subunità del canale del potassio ATP-dipendente delle beta-cellule pancreatiche e un regolatore del rilascio di insulina (70). Esso è target farmacologico della classe delle sulfaniluree, attualmente sul mercato per il trattamento del DMT2 (71).

È altamente espresso in beta-cellule ma anche in altre cellule pancreatiche endocrine (72), nel tessuto esocrino (73) e in cellule extrapancreatiche, come quelle cerebrali (74).

La sequenza e il pattern di espressione sono per lo più conservati in roditori e nell'uomo (72).

SUR1 è stato suggerito come potenziale biomarcatore per le isole pancreatiche (75) e il suo *targeting* ha dato risultati promettenti in studi finalizzati all'*imaging* della massa beta-cellulare (76-77).

Numerosi derivati delle sulfaniluree radiomarcati sono stati utilizzati per tali studi. Tuttavia, tali sonde non sono riuscite a raggiungere una specificità sufficiente per le beta-cellule, determinando invece poco accumulo del segnale specifico nel pancreas e segnali di fondo elevati (78-79). Sebbene un derivato della mitiglinide sia stato segnalato come potenziale sonda per l'*imaging* delle beta-cellule con specificità più elevata (77), nessuna delle sonde disponibili mirate a SUR1 è ancora attualmente in uso nella pratica clinica.

### **ZnT-8**

Zinc Transporter 8 (ZnT-8) è un trasportatore dello zinco, localizzato nella membrana dei granuli secretori e coinvolto nei meccanismi di secrezione insulinica delle beta-cellule pancreatiche (80). La localizzazione di ZnT-8 sulla superficie cellulare è favorita dalla fusione dei granuli secretori con la membrana plasmatica (81,82).

ZnT-8 ha un ruolo ancora controverso: sebbene sia stato dimostrato che la sua downregolazione possa provocare riduzione del contenuto insulinico e della secrezione insulinica glucosio-indotta (81, 83-84), in un recente lavoro emerge che la sua carenza migliora la secrezione insulinica in modelli murini (85).

Nonostante ciò, ZnT-8 è stato di recente identificato come autoantigene nel DMT1 (86) e polimorfismi del suo gene SL-C30A8 sono stati associati ad un aumento del rischio di DMT2 in studi di associazione *genome wide* (87).

Dello ZnT-8 vi sono ortologhi di mammiferi (ratto, topo, scimpanzé e cane), con proteine ZnT-8 molto simili (98% di amminoacidi conservati) alla ZnT-8 umana (80).

Nel considerare ZnT-8 come possibile target per il trasporto di farmaci alle beta-cellule, va considerato che la sua espressione, sebbene limitata a pochi tipi di cellule extrapancreatiche, è presente in cellule pancreatiche esocrine ed in cellule endocrine diverse dalle beta-cellule (88).

Seppure il *targeting* di ZnT-8 abbia dato risultati promettenti in studi di *imaging* di massa beta-cellulare (82, 89), la capacità di *targeting* è risultata inferiore rispetto ai ligandi del GLP-1R, probabilmente perché quest'ultimo è costitutivamente presente sulla superficie cellulare, mentre ZnT8 risiede più frequentemente nella sua posizione intracellulare (89).

Questo aspetto diventa particolarmente importante da considerare nel *targeting* di ZnT8 in condizioni di DMT2: l'espressione di ZnT-8 sulla superficie cellulare è, infatti, dipendente dalla secrezione insulinica, la quale è notoriamente compromessa in condizioni di diabete; pertanto, in tali condizioni, l'espressione di superficie di ZnT-8 potrebbe non essere sufficiente a dare segnale/contatto specifico e abbondante con la formulazione targettizzante (81-82).



## VIE DI SOMMINISTRAZIONE CHE FAVORISCONO IL TARGETING BETA-CELLULARE

### Somministrazione intra-arteriosa nell'arteria pancreatica

Sebbene le isole pancreatiche costituiscano solo l'1-2% della massa pancreatica, esse sono altamente vascolarizzate. Le isole ricevono il 5-10% del flusso sanguigno pancreatico e lo scambio di soluti è facilitato da un endotelio di tipo fenestrato (90). Il corpo e la coda del pancreas, che contengono la maggior parte delle isole, sono perfusi dall'arteria pancreatica dorsale e dalla grande arteria pancreatica.

Per la somministrazione diretta di farmaci al pancreas, è stata sviluppata una tecnica microchirurgica in modelli murini, che sfrutta l'apporto di sangue arterioso, senza indurre danni fisici (ad esempio, sanguinamento) o biochimici (ad esempio, pancreatite). Questa tecnica è stata utilizzata per comparare l'efficacia di una chemioterapia sistemica ad una intra-arteriosa in modelli murini di carcinoma pancreatico, risultando in esiti migliori (91).

In uno studio pilota, l'arteria pancreatica dorsale è stata infusa con cellule stromali mesenchimali del cordone ombelicale e cellule staminali autologhe mononucleate del midollo osseo, ottenendo un miglioramento dei profili metabolici in pazienti con DMT1 (92).

Questo approccio chirurgico richiede una sedazione profonda del paziente ed esperienza dell'operatore chirurgico, comportando rischi connessi alla puntura delle arterie e del pancreas. Pertanto, seppure promettente, esso presenta rischi intrinseci che andranno considerati e misurati ai benefici di una eventuale terapia del DMT2.

### Somministrazione intraperitoneale

L'iniezione intraperitoneale è una strategia efficace per la somministrazione di farmaci diretti ad organi nella cavità peritoneale. Sebbene generalmente poco praticata, viene utilizzata di routine in clinica per somministrare chemioterapici in pazienti con determinati tipi di tumori peritoneali (tra cui quelli pancreatici) (93).

Rispetto alla somministrazione endovenosa, quella intraperitoneale può ridurre la tossicità sistemica, fornire una maggiore biodisponibilità del farmaco e prolungare il contatto dello stesso con gli organi bersaglio (93). Questo accade soprattutto quando il farmaco è coniugato a nanoparticelle, dal momento che la ritenzione delle stesse all'interno della cavità peritoneale è elevata. Difatti, generalmente solo il farmaco libero o piccole nanoparticelle possono essere assorbite nella circolazione sistemica e negli organi circostanti la cavità peritoneale, mentre le particelle più grandi non possono essere trasportate attraverso il peritoneo o attraverso i vasi linfatici e l'assorbimento del farmaco può avvenire solo dopo il rilascio dalle particelle (93).

In un recente lavoro, è stata testata l'efficacia di varie formulazioni di nanoparticelle lipidiche nel rilasciare elevate quantità di mRNA specificatamente al pancreas. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione intraperitoneale (e non l'iniezione endovenosa) di nanoparticelle lipidiche contenenti lipidi helper cationici (più che anionici o zwitterionici) produceva un'espressione proteica del mRNA robusta e specifica nel pancreas (29). È interessante notare che la maggior parte dell'espressione proteica risultante si è verificata proprio all'interno delle beta-cellule pancreatiche. Inoltre, gli autori hanno scoperto che le LNP interagiscono nella cavità peritoneale con le cellule B, le cellule T e i macrofagi, e questi ultimi contribuiscono in modo apprezzabile alla somministrazione di mRNA pancreatico. Difatti, essi sono in grado di secernere vescicole extracellulari che trasferiscono il loro carico (non è chiaro se si tratti di LNP integre o di mRNA) alle cellule all'interno del pancreas, secondo un meccanismo definito di "trasferimento genico orizzontale" (29).

Sebbene promettente, è da considerare che l'uso clinico della terapia intraperitoneale è limitato dalla tossicità dovuta all'uso di cateteri permanenti o all'elevata esposizione al farmaco (93).

## CONCLUSIONI

Diverse strategie di *targeting* beta-cellulare sono state ad oggi esplorate. La maggior parte di esse riesce a raggiungere l'isola pancreatica in toto (non solo le beta-cellule) e nessuna di esse è stata ancora utilizzata per il trattamento del DMT2.

Le strategie più efficaci nel targetizzare le beta-cellule pancreatiche sembrano essere quelle che sfruttano l'espressione del farmaco controllata dal promotore per l'insulina e quelle che utilizzano come peptide targetizzante attivo il GLP-1R. Per quanto concerne le tipologie di veicolo dei farmaci, nanoparticelle lipidiche cariche positivamente sembrano essere efficaci nel raggiungere le beta-cellule pancreatiche in seguito a somministrazione intraperitoneale.

Tuttavia, a seconda delle caratteristiche del farmaco da somministrare, sarà necessario comprendere quali di queste strategie possa essere realmente utilizzata in maniera efficace e sicura.

Rimane da ottimizzare il *targeting* differenziale in vivo delle beta-cellule pancreatiche rispetto alle altre cellule dell'isola, punto cruciale per consentire ad un farmaco di agire selettivamente a livello beta-cellulare.

Inoltre, vi sono differenze fondamentali nella struttura del pancreas tra topo e uomo che dovrebbero essere studiate per validare la traslabilità all'uomo dei risultati ottenuti in studi preclinici.

In conclusione, il *targeting* farmacologico delle beta-cellule pancreatiche sembra essere una strategia promettente ai fini della prevenzione e/o del trattamento del DMT2. Ulteriori studi sono necessari al fine di identificare la strategia più efficace e sicura per raggiungere in maniera selettiva le beta-cellule pancreatiche dell'isola.

## RINGRAZIAMENTI

Articolo prodotto nell'ambito delle attività del Centro Nazionale di Ricerca - Sviluppo di Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a RNA, a valere sulle risorse del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR), Missione 4 "Istruzione e ricerca", Componente 2 "Dalla ricerca all'impresa", Linea di investimento 1.4 "Potenziamento strutture di ricerca e creazione di campioni nazionali di R&S su alcune Key Enabling Technologies", finanziato dall'Unione Europea - Next Generation EU, Progetto CN0000041, CUP B93D21010860004, Spoke n. 4 "Metabolic and cardiovascular diseases".

## BIBLIOGRAFIA

1. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, et al. Adipose tissue secretion pattern influences  $\beta$ -cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:5522.
2. Marrano N, Biondi G, Cignarelli A, et al. Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: How can we halt it? *Metabolism.* 2020; 110:154304.
3. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of  $\beta$ -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J Mol Biol.* 2020; 432:1514-1534.
4. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:S127-138.
5. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes.* 1995; 44:1249-1258.
6. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al.  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52:102-110.
7. Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, et al. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab.* 2017; 6:943-957.
8. Zeynaloo E, Stone LD, Dikici E, et al. Delivery of therapeutic agents and cells to pancreatic islets: Towards a new era in the treatment of diabetes. *Mol Aspects Med.* 2022; 83:101063.
9. Parhiz H, Atochina-Vasserman EN, Weissman D. mRNA-based therapeutics: looking beyond COVID-19 vaccines. *The Lancet.* 2024; 403:1192-1204.
10. Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA drugs and RNA targets for small molecules: Principles, progress, and challenges. *Pharmacol Rev.* 2020; 72:862-898.
11. Lee M, Han S oh, Ko KS, et al. Cell type specific and glucose responsive expression of interleukin-4 by using insulin promoter and water soluble lipopolymer. *J Controlled Release.* 2001; 75:421-429.
12. Lee M, Han SO, Ko KS, et al. Repression of GAD autoantigen expression in pancreas beta-Cells by delivery of antisense plasmid/PEG-g-PLL complex. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2001; 4:339-346.

13. Havrankova J, Schmechel D, Roth J, et al. Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci.* 1978; 75:5737-5741.
14. Csajbók ÉA, Tamás G. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia.* 2016; 59:1609-1615.
15. Rizvi SAA, Saleh AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharm J.* 2018; 26:64-70.
16. Coelho JF, Ferreira PC, Alves P, et al. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA J.* 2010; 1:164-209.
17. Prajapati SK, Jain A, Jain A, et al. Biodegradable polymers and constructs: A novel approach in drug delivery. *Eur Polym J.* 2019; 120:109191.
18. Yang C, Xue Y, Duan Y, et al. Extracellular vesicles and their engineering strategies, delivery systems, and biomedical applications. *J Controlled Release.* 2024; 365:1089-1123.
19. Behzadifar S, Barras A, Plaisance V, et al. Polymer-based nanostructures for pancreatic beta-cell imaging and non-invasive treatment of diabetes. *Pharmaceutics.* 2023; 15:1215.
20. Alshawwa SZ, Kassem AA, Farid RM, et al. Nanocarrier drug delivery systems: Characterization, limitations, future perspectives and implementation of artificial intelligence. *Pharmaceutics.* 2022; 14:883.
21. Ghosh K, Kanapathipillai M, Korin N, et al. Polymeric nanomaterials for islet targeting and immunotherapeutic delivery. *Nano Lett.* 2012; 12:203-208.
22. Yamada Y, Tabata M, Yasuzaki Y, et al. A nanocarrier system for the delivery of nucleic acids targeted to a pancreatic beta cell line. *Biomaterials.* 2014; 35:6430-6438.
23. Wang P, Liu Q, Zhao H, et al. miR-216a-targeting theranostic nanoparticles promote proliferation of insulin-secreting cells in type 1 diabetes animal model. *Sci Rep.* 2020; 10:5302.
24. Jeong JH, Lee M, Kim WJ, et al. Anti-GAD antibody targeted non-viral gene delivery to islet beta cells. *J Controlled Release.* 2005; 107:562-570.
25. Blevins KS, Jeong JH, Ou M, et al. EphA2 targeting peptide tethered bioreducible poly(cystamine bisacrylamide-diamino hexane) for the delivery of therapeutic pCMV-RAE-1 $\gamma$  to pancreatic islets. *J Controlled Release.* 2012; 158:115-122.
26. Joo WS, Jeong JH, Nam K, et al. Polymeric delivery of therapeutic RAE-1 plasmid to the pancreatic islets for the prevention of type 1 diabetes. *J Controlled Release.* 2012; 162:606-611.
27. Chen S, Ding J huan, Bekeredjian R, et al. Efficient gene delivery to pancreatic islets with ultrasonic microbubble destruction technology. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103:8469-8474.
28. Shimoda M, Chen S, Noguchi H, et al. In vivo non-viral gene delivery of human vascular endothelial growth factor improves revascularisation and restoration of euglycaemia after human islet transplantation into mouse liver. *Diabetologia.* 2010; 53:1669-1679.
29. Melamed JR, Yerneni SS, Arral ML, et al. Ionizable lipid nanoparticles deliver mRNA to pancreatic  $\beta$  cells via macrophage-mediated gene transfer. *Sci Adv.* 2023; 9:eade1444.
30. Irving-Rodgers HF, Ziolkowski AF, Parish CR, et al. Molecular composition of the peri-islet basement membrane in NOD mice: a barrier against destructive insulinitis. *Diabetologia.* 2008; 51:1680-1688.
31. Oguma T, Kanazawa T, Kaneko YK, et al. Effects of phospholipid type and particle size on lipid nanoparticle distribution in vivo and in pancreatic islets. *J Controlled Release.* 2024; 373:917-928.
32. Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology.* 2018; 16:71.
33. Wen D, Peng Y, Liu D, et al. Mesenchymal stem cell and derived exosome as small RNA carrier and immunomodulator to improve islet transplantation. *J Controlled Release.* 2016; 238:166-175.
34. Nie W, Ma X, Yang C, et al. Human mesenchymal-stem-cells-derived exosomes are important in enhancing porcine islet resistance to hypoxia. *Xenotransplantation.* 2018; 25: e12405.
35. Keshtkar S, Kaviani M, Sarvestani FS, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells preserve mouse islet survival and insulin secretion function. *EXCLI J.* 2020; 19:1064-1080.
36. Sun Y, Mao Q, Shen C, et al. Exosomes from  $\beta$ -cells alleviated hyperglycemia and enhanced angiogenesis in islets of streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019; 12:2053-2064.

37. Zhu W, Huang L, Li Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo. *Cancer Lett.* 2012; 315:28-37.
38. Andre F, Schartz NE, Movassagh M, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *The Lancet.* 2002; 360:295-305.
39. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, et al. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology.* 2012; 153:5770-5781.
40. Natalicchio A, Labarbuta R, Tortosa F, et al. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from palmitate-induced apoptosis by interfering with GPR40 and the MKK4/7 stress kinase signalling pathway. *Diabetologia.* 2013; 56:2456-2466.
41. Natalicchio A, De Stefano F, Orlando MR, et al. Exendin-4 prevents c-Jun N-terminal protein kinase activation by tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and inhibits TNF $\alpha$ -induced apoptosis in insulin-secreting cells. *Endocrinology.* 2010; 151:2019-2029.
42. Leonardini A, D'Oria R, Incalza MA, et al. GLP-1 receptor activation inhibits palmitate-induced apoptosis via ceramide in human cardiac progenitor cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:4136-4147.
43. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, et al. Glucometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonist-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2023; 64:102181.
44. Reiner T, Thurber G, Gaglia J, et al. Accurate measurement of pancreatic islet  $\beta$ -cell mass using a second-generation fluorescent exendin-4 analog. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108:12815-12820.
45. Wang P, Yoo B, Yang J, et al. GLP-1R-targeting magnetic nanoparticles for pancreatic islet imaging. *Diabetes.* 2014; 63:1465-1474.
46. Knudsen LB, Hastrup S, Underwood CR, et al. Functional importance of GLP-1 receptor species and expression levels in cell lines. *Regul Pept.* 2012; 175:21-29.
47. Khera E, Zhang L, Roberts S, et al. Blocking of glucagon like peptide-1 receptors in the exocrine pancreas improves specificity for  $\beta$ -cells in a mouse model of type 1 diabetes. *J Nucl Med.* 2019; 60:1635-1641.
48. Gray SM, Xin Y, Ross EC, et al. Discordance between GLP-1R gene and protein expression in mouse pancreatic islet cells. *J Biol Chem.* 2020; 295:11529-11541.
49. Zhang Y, Parajuli KR, Fava GE, et al. GLP-1 receptor in pancreatic  $\alpha$ -cells regulates glucagon secretion in a glucose-dependent bidirectional manner. *Diabetes.* 2019; 68:34-44.
50. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia. *Diabetes.* 2007; 56:1551-1558.
51. Natalicchio A, Biondi G, Marrano N, et al. Long-term exposure of pancreatic  $\beta$ -cells to palmitate results in SREBP-1C-dependent decreases in GLP-1 receptor signaling via CREB and AKT and insulin secretory response. *Endocrinology.* 2016; 157:2243-2258.
52. Eriksson O, Rosenström U, Selvaraju RK, et al. Species differences in pancreatic binding of DO<sub>3</sub>A-VS-Cys<sub>40</sub>-Exendin<sub>4</sub>. *Acta Diabetol.* 2017; 54:1039-1045.
53. Ämmälä C, Drury WJ, Knerr L, et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to pancreatic  $\beta$ -cells. *Sci Adv.* 2018; 4:eaat3386.
54. Knerr L, Prakash TP, Lee R, et al. Glucagon like peptide 1 receptor agonists for targeted delivery of antisense oligonucleotides to pancreatic beta cell. *J Am Chem Soc.* 2021; 143:3416-3429.
55. Hata AN, Zent R, Breyer MD, et al. Expression and molecular pharmacology of the mouse CRTH<sub>2</sub> receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306:463-470.
56. Wang L, Yao D, Deepak RNVK, et al. Structures of the human PGD<sub>2</sub> receptor CRTH<sub>2</sub> reveal novel mechanisms for ligand recognition. *Mol Cell.* 2018; 72:48-59.
57. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor Crth<sub>2</sub>. *J Exp Med.* 2001; 193:255-262.
58. Kupczyk M, Kuna P. Targeting the PGD<sub>2</sub>/CRTH<sub>2</sub>/DP<sub>1</sub> signaling pathway in asthma and allergic disease: Current status and future perspectives. *Drugs.* 2017; 77:1281-1294.

59. Xue L, Gyles SL, Wettley FR, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*. 2005; 175:6531-6536.
60. Nieves A, Garza LA. Does prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness? *Exp Dermatol*. 2014; 23:224-227.
61. Garza LA, Liu Y, Yang Z, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med*. 2012; 4:126.
62. Hellström-Lindahl E, Danielsson A, Ponten F, et al. GPR44 is a pancreatic protein restricted to the human beta cell. *Acta Diabetol*. 2016; 53:413-421.
63. Eriksson O. GPR44 as a Target for Imaging Pancreatic Beta-Cell Mass. *Curr Diab Rep*. 2019; 19:49.
64. Jahan M, Johnström P, Selvaraju RK, et al. The development of a GPR44 targeting radioligand [<sup>11</sup>C]AZ12204657 for in vivo assessment of beta cell mass. *EJNMMI Res*. 2018; 8:113.
65. Cheung P, Zhang B, Puuvuori E, et al. PET imaging of GPR44 by antagonist [<sup>11</sup>C]MK-7246 in pigs. *Biomedicines*. 2021; 9:434.
66. Lindskog C, Korsgren O, Pontén F, et al. Novel pancreatic beta cell-specific proteins: Antibody-based proteomics for identification of new biomarker candidates. *J Proteomics*. 2012; 75:2611-2620.
67. Skrtic S, Tyrberg B, Broberg M, et al. Exploring the insulin secretory properties of the PGD<sub>2</sub>-GPR44/DP2 axis in vitro and in a randomized phase-1 trial of type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2018; 13:e0208998.
68. Abadpour S, Tyrberg B, Schive SW, et al. Inhibition of the prostaglandin D<sub>2</sub>-GPR44/DP2 axis improves human islet survival and function. *Diabetologia*. 2020; 63:1355-1367.
69. Cheung P, Amin MA, Zhang B, et al. [<sup>18</sup>F]MK-7246 for positron emission tomography imaging of the beta-cell surface marker GPR44. *Pharmaceutics*. 2023; 15:499.
70. Ashcroft SJH, Ashcroft FM. The sulfonylurea receptor. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 1992; 1175:45-59.
71. Hansen J. Towards selective Kir6.2/SUR1 potassium channel openers, medicinal chemistry and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem*. 2006; 13:361-376.
72. Guiot Y, Stevens M, Marhfour I, et al. Morphological localisation of sulfonylurea receptor 1 in endocrine cells of human, mouse and rat pancreas. *Diabetologia*. 2007; 50:1889-1899.
73. Ladrière L, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ. Uptake of tritiated glibenclamide by endocrine and exocrine pancreas. *Endocrine*. 2000; 12:329-332.
74. Kaubisch N, Hammer R, Wollheim C, et al. Specific receptors for sulfonylureas in brain and in a B-cell tumor of the rat. *Biochem Pharmacol*. 1982; 31:1171-1174.
75. Nakamura Y, Bryan J. Targeting SUR1/Abcc8-type neuroendocrine KATP channels in pancreatic islet cells. *PLoS One*. 2014; 9:e91525.
76. Wängler B, Schneider S, Thews O, et al. Synthesis and evaluation of (S)-2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethoxy)-4-([3-methyl-1-(2-piperidin-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-methyl)-benzoic acid ([<sup>18</sup>F]repaglinide): a promising radioligand for quantification of pancreatic β-cell mass with positron emission tomography (PET). *Nucl Med Biol*. 2004; 31:639-647.
77. Kimura H, Matsuda H, Fujimoto H, et al. Synthesis and evaluation of <sup>18</sup>F-labeled mitiglinide derivatives as positron emission tomography tracers for β-cell imaging. *Bioorg Med Chem*. 2014; 22:3270-3278.
78. Oh CS, Kohanim S, Kong FL, et al. Sulfonylurea receptor as a target for molecular imaging of pancreas beta cells with <sup>99m</sup>Tc-DTPA-glipizide. *Ann Nucl Med*. 2012; 26:253-261.
79. Schneider S, Feilen P, Schreckenberger M, et al. In vitro and in vivo evaluation of novel glibenclamide derivatives as imaging agents for the non-invasive assessment of the pancreatic islet cell mass in animals and humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113:388-395.
80. Chimienti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, A pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *BioMetals*. 2005; 18:313-317.
81. Huang Q, Merriman C, Zhang H, et al. Coupling of insulin secretion and display of a granule-resident zinc transporter ZnT8 on the surface of pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 2017; 292:4034-4043.
82. Merriman C, Huang Q, Gu W, et al. A subclass of serum anti-ZnT8 antibodies directed to the surface of live pancreatic β-cells. *J Biol Chem*. 2018; 293:579-587.

83. Fu Y, Tian W, Pratt EB, et al. Down-regulation of ZnT8 expression in INS-1 rat pancreatic beta cells reduces insulin content and glucose-inducible insulin secretion. *PLoS One*. 2009; 4:e5679.
84. Wijesekara N, Dai FF, Hardy AB, et al. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia*. 2010; 53:1656-1668.
85. Piro A, Luo Y, Zhang Z, et al. Beta cell specific ZnT8 gene deficiency and resulting loss in zinc content significantly improve insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2024; 594:112376.
86. Wenzlau JM, Frisch LM, Gardner TJ, et al. Novel antigens in type 1 diabetes: The importance of ZnT8. *Curr Diab Rep*. 2009; 9:105-112.
87. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007; 445:881-885.
88. Tamaki M, Fujitani Y, Uchida T, et al. Downregulation of ZnT8 expression in pancreatic  $\beta$ -cells of diabetic mice. *Islets*. 2009; 1:124-128.
89. Eriksson O, Johnström P, Cselenyi Z, et al. In vivo visualization of  $\beta$ -cells by targeting of GPR44. *Diabetes*. 2018; 67:182-192.
90. Brissova M, Powers AC. Revascularization of transplanted islets. *Diabetes*. 2008; 57:2269-2271.
91. Rezaee M, Wang J, Razavi M, et al. A study comparing the effects of targeted intra-arterial and systemic chemotherapy in an orthotopic mouse model of pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2019; 9:15929.
92. Cai J, Wu Z, Xu X, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: A pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. *Diabetes Care*. 2016; 39:149-157.
93. Lu Z, Wang J, Wientjes MG, et al. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer. *Future Oncol*. 2010; 6:1625-1641.

## Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024

### CASE REPORT: UNA RARA VARIANTE DI MUTAZIONE DEL GENE PDX1 IN UN PAZIENTE MODY-4

Spagnolo L', Totaro M', Puocci G', Sentinelli F', Tonni C', Barbonetti A', Baroni MC'

*'Dipartimento di Medicina Clinica, Salute Pubblica, Vita e Scienze dell'Ambiente (MeSVA), Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila*

Il MODY-4 è una tipologia di diabete monogenico autosomico dominante causato da diverse mutazioni in eterozigosi, associato ad un esordio tipico del DM2 senza alcuna conseguenza extra-pancreatica. Il gene responsabile PDX1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) codifica per un fattore di trascrizione conosciuto anche come "Insulin promoter factor-1" (IPF-1), fondamentale per lo sviluppo e la funzione delle beta-cellule. Inoltre, tale gene è importante per il rilascio di insulina stimolato dal glucosio, soprattutto durante i picchi glicemici post-prandiali.

Alcuni studi hanno evidenziato che le mutazioni di tale gene portano ad un'inibizione dominante negativa sulla trascrizione del gene dell'insulina. Diversi farmaci anti-diabetici orali sono stati proposti come terapia: metformina, DPP-4i e sulfaniluree si sono dimostrati efficaci in alcuni case report.

La nostra giovane paziente si è rivolta al Centro Diabetologico dopo diagnosi di DM con livelli di HbA1c molto elevati (117.5 mmol/mol, 12.9%) e con una forte familiarità (padre, madre e fratello). Il medico di base aveva già prescritto metformina 500 mg per tre volte al giorno. Dopo

la visita diabetologica, è stato aggiunto in terapia anche empaglifozin per 12.5 mg al giorno (SGLT2i).

L'analisi genetica ha scoperto una variante di mutazione intra-genica in eterozigosi di PDX1 di significato incerto: c.670G>A p.(Glu224Lys); tale mutazione è stata precedentemente ritrovata in pochi altri casi, quindi sono stati analizzati anche i campioni genetici di tutti i parenti della paziente (esami ancora in corso). Dopo sei mesi di terapia, i livelli di HbA1c sono molto migliorati (61 mmol/mol, 7.7%). La nostra paziente è portatrice di una mutazione molto rara di PDX1, responsabile dell'insorgenza del MODY. La terapia con empaglifozin ha ridotto con successo i livelli di glicemia; la proteina codificata dal gene PDX1 mutato è un attivatore trascrizionale di GLUT2 e ciò giustifica il razionale farmacologico della terapia con SGLT2i. In conclusione, gli SGLT2i potrebbero rappresentare un'utile opzione terapeutica nei pazienti con MODY-4, indipendentemente dall'associazione con metformina.

### LA METFORMINA È ANCORA IL FARMACO DI PRIMA SCELTA NEL TRATTAMENTO DEL DM2?

Ponzi F, Spagnoli F, Bruno B

*NCP di Montereale ASL 1 Abruzzo*

Negli ultimi anni è cambiato radicalmente l'approccio al trattamento del Diabete Mellito tipo 2, grazie ai risultati di importanti trials clinici (CVOTS, LEADER, EMPAREG.

OUTCOME etc.) che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di due classi di farmaci, SGLT2i e GLP1a, nella riduzione delle complicanze cardiorenali nei pazienti con DM2. Le ultime LG ADA, EASD e ESC 2023 raccomandano come obiettivo principale non solo il controllo glicemico ma anche, e soprattutto, la riduzione del rischio cardiorenale.

Abbiamo analizzato il comportamento prescrittivo di 16 MMG della ASL 1 Abruzzo che aderiscono al programma "GPG Network". Su una popolazione di 23.578 assistiti over 18aa, 2.137, pari al 9.06%, avevano una diagnosi di DM2. Il 23.3% non erano in terapia con ipoglicemizzanti; il 22,5% soltanto con metformina; il 3,1% con sulfanilurea e il 51.1% con SGLT2i, GLP1a, DDP4 da soli o in associazione. I diabetici con alto rischio cardiovascolare (RCV) + danno renale + scompenso cardiaco erano 555 (26%) e di questi il 40% era in trattamento soltanto con metformina. Il solo trattamento con metformina era presente nel 12, 3% dei P. con danno renale (551); nel 11,7% dei P. con scompenso cardiaco (111) e nel 18% dei P. con alto RCV (1054).

La nota 100 AIFA prevede nel piano terapeutico la rimborsabilità degli SGLT2i e dei GLP1a soltanto nei P. che hanno avuto un precedente trattamento con metformina senza aver raggiunto il target per l'HbA1c. Questo perché la metformina è un farmaco sicuro, efficace e poco costoso e rimane la prima scelta terapeutica. Tuttavia, alla luce delle suddette evidenze scientifiche, nei diabetici con alto RCV, danno renale o scompenso cardiaco è consigliabile considerare gli SGLT2i o gli GLP1a come farmaci di prima scelta per ridurre il rischio cardiorenale e ridurre l'evoluzione delle complicanze già presenti.

### **DIABETE AUTOIMMUNE SECONDARIO AD INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI: UN APPROCCIO TECNOLOGICO**

Di Dalmazi G<sup>1</sup>, Coluzzi S<sup>1</sup>, Baldassarre MPA<sup>2</sup>, Carrieri F<sup>2</sup>, Febo F<sup>1</sup>, Milo M<sup>1</sup>, Consoli A<sup>1,2</sup>, Formoso G<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UOC Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL Pescara, Pescara; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

Il diabete secondario a inibitori dei checkpoint immunitari (ICI-DM) è un evento avverso raro (<1%), ma complesso da gestire. L'esordio è generalmente acuto con iperglicemia severa fino a gravi quadri di chetoacidosi. Si presenta

con maggior frequenza nei pazienti in terapia con anticorpi anti-PD1 e anti PDL-1 (tempo medio di insorgenza 12 settimane). I dati sulla gestione dell'ICI-DM sono limitati, in particolare sull'uso dei microinfusori. Presentiamo il caso di una donna di 66 anni normopeso, con familiarità per diabete tipo II. Ad agosto 2022 intervento di asportazione per melanoma invasivo in sede peri-malleolare destra. A luglio 2023 per comparsa di metastasi cutanee si avviava terapia con Nivolumab (anti-PD1, 240 mg ev ogni 14 giorni). Dopo cinque settimane, accedeva in pronto soccorso per dolore addominale e nausea. Agli esami ematochimici: iperglicemia severa (475 mg/dl), emoglobina glicata 7,8%, C-peptide 0,1 ng/mL, anticorpi anti-GAD 112 U/mL, anticorpi anti-IA2 negativi, livelli normali di amilasi e lipasi. Si poneva diagnosi di ICI-DM con indicazione a sospensione temporanea dell'immunoterapia e necessità di terapia insulinica multiniettiva; contestualmente si avviava a monitoraggio flash del glucosio. A settembre 2023, nonostante ottimizzazione della terapia insulinica, lo scarico dati mostrava un controllo inadeguato con time in range (TIR) 31%, time above range (TAR) 68%, time below range (TBR) 1%, coefficiente di variazione (CV) 39.8% e glicata stimata (GMI) 8.9%. A novembre 2023 si impiantava microinfusore con sistema integrato advanced hybrid closed loop (AHCL) Minimed 780G con visite di controllo settimanali per adeguamento delle impostazioni dell'algoritmo e progressivo miglioramento del controllo glicemico (dicembre 2023 TIR 61%, TAR 37%, TBR 2%, CV 37%, GMI 7.3%). A marzo 2024 la paziente raggiungeva un controllo adeguato (TIR 68%, TAR 28%, TBR 4%, CV stabile e HbA1c 7.1%). La paziente è in remissione di malattia e continua l'immunoterapia. L'utilizzo del sistema AHCL ha permesso un miglioramento del controllo glicemico. L'uso del microinfusore potrebbe rappresentare un approccio valido per la gestione di questa nuova entità di diabete autoimmune.

### **UTILIZZO DEL SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATIZZATA DI INSULINA IN GRAVIDANZA: UN CASE SERIES**

Russo P<sup>1,2</sup>, Carrieri F<sup>1,2</sup>, Coluzzi S<sup>1</sup>, Baldassarre MPA<sup>1,2</sup>, Centorame G<sup>2</sup>, Di Dalmazi G<sup>1</sup>, Consoli A<sup>1,2</sup>, Formoso G<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UOC Endocrinologia e Metabolismo, Pescara; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti



**Background:** la maggior parte dei sistemi di somministrazione automatizzata di insulina (AID) disponibili in commercio non è approvata per l'uso in gravidanza. Nel nostro centro, tuttavia, nove donne con diabete di tipo 1 (DM1) hanno utilizzato i sistemi AID (Tandem t:slim X2 o Minimed 780G) durante la gravidanza e il parto, previa firma del consenso informato. **Materiali e metodi:** sono stati valutati per ogni trimestre: time in range (TIR), time below range (TBR), time above range (TAR), tempo trascorso oltre 200 mg/dl (TAR200), glicemia media (ASG), coefficiente di variazione (CV), tempo di utilizzo del sistema AID, uso del sensore, dose totale giornaliera di insulina (TDD), HbA1c, dati antropometrici, di sicurezza e outcome materno-fetali. **Risultati:** nove donne con DM1 (età media  $33,8 \pm 4,1$  anni, durata del diabete  $14,2 \pm 6,1$  anni) hanno utilizzato il sistema AID per oltre il 96% del tempo durante la gravidanza. HbA1c, CV, TIR, TAR e TAR200 sono migliorati dal primo al terzo trimestre, sette pazienti hanno raggiunto un TIR superiore al 70% entro il terzo trimestre. Il TBR è rimasto stabile, mentre la TDD è aumentata progressivamente. Il parto è avvenuto in media alla trentasettesima settimana gestazionale, con TIR del  $69,7 \pm 15,7\%$  e profili glicemici stabili. I neonati alla nascita avevano un peso medio di  $3326 \pm 460$  g, lunghezza  $50,4 \pm 2,3$  cm, circonferenza cranica  $34,7 \pm 1,3$  cm, punteggio Apgar al 1' e al 5' di  $7,9 \pm 0,7$  e  $8,7 \pm 0,5$ , rispettivamente. Sono stati registrati un taglio cesareo d'emergenza e due parti pretermine. Non si sono verificati episodi di chetoacidosi diabetica materna o ipoglicemia grave. Tre bambini hanno presentato iperbilirubinemia neonatale, tre distress respiratorio e due ipoglicemie richiedenti trattamento. Sono stati segnalati un caso di ipertrofia del setto interventricolare e un difetto del setto ventricolare. **Conclusioni:** l'uso supervisionato dell'AID durante la gravidanza e il parto, sebbene non approvato in Italia, ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico, suggerendo pertanto potenziali benefici e incoraggiandone l'utilizzo in gravidanza.

## 30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia Bergamo 22-23 novembre 2024

### La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione

#### COMUNICAZIONI ORALI

##### ESISTE UN “SOTTOTRATTAMENTO” DELLE DONNE CON DIABETE RISPETTO AGLI UOMINI? I DATI DI UN’ANALISI DI MEDICINA DI GENERE NELLA DIABETOLOGIA DEL BASSINI DI CINISELLO BALSAMO

Galli P<sup>1</sup>, Ghelfi DA<sup>1</sup>, Magistro A<sup>1</sup>, Squicciarro G<sup>1</sup>, De Felice G<sup>1</sup>, Rocca A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche “G. Segalini”, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI) – ASST Nord Milano; <sup>2</sup>Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD

Il “Gruppo Donna AMD” si occupa dal 2010 di approfondire le tematiche relative alle differenze di genere in diabetologia (l’ultima monografia degli Annali sul tema risale al 2021: [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/04/1\\_MONO\\_OK5-prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/04/1_MONO_OK5-prot.pdf)).

Per valutare in ottica di genere la popolazione della nostra Diabetologia, abbiamo effettuato un’analisi mirata sul Report Indicatori relativo all’anno 2023 (dati in tabelle).

L’analisi dei dati mostra che non ci sono differenze significative di monitoraggio fra uomini e donne negli indicatori di processo (accesso a P.V., determinazione di HbA<sub>1c</sub>, lipidi, creatinina e albuminuria, controllo PA e fundus oculi); vi è maggior utilizzo di tecnologie nelle donne DM1 (micro 36.5 vs 31.1%), ma peggior compenso metabolico rispetto agli uomini. Le donne sono

decisamente più anziane sia per DM1 che DM2 ed hanno BMI maggiore; nel DM1 sono meno trattate con ipolipemizzanti rispetto agli uomini, ma più trattate per IA; nel DM2 hanno peggior controllo lipidico e pressorio (a parità di frequenza di trattamento); nelle donne il filtrato glomerulare è peggiore sia per DM1 che DM2, mentre l’albuminuria è maggiore nelle donne DM1 e negli uomini DM2; il compenso metabolico è analogo nel DM2, nonostante un netto minor utilizzo di GLP1 RA e soprattutto di SGLT2i nelle donne, in cui vi è maggior impiego di insulina (33.4 vs 30.6%). Nelle donne DM2 è però decisamente meno frequente la presenza di eventi CV (IMA/Ictus) e di ulcerazione del piede (0.4 vs 1.8%); nelle donne DM1 è invece più presente retinopatia (33.3 vs 23.3%). I dati riportati confermano quindi che non vi è minor monitoraggio nel genere femminile, mentre si evidenzia un possibile sottotrattamento per l’impiego dei farmaci innovativi nel DM2, in particolare SGLT2i (per inerzia/maggior frequenza di effetti collaterali genito-urinari?). Nonostante il peggior profilo di rischio CV nelle donne DM2, gli indicatori di esito finale sono peggiori negli uomini, che hanno abitudine al fumo più diffusa. Altre analisi mirate alle differenze di genere tra i due sessi (terapia ipolipemizzante/anti-ipertensiva impiegata; analisi da glucometria/tipologia di sistemi infusivi; influenza di età/BMI) potranno fornire ipotesi interpretative più significative.

BASSINI 2023	PZ	PRIME VISITE	NEO DIAGN	ETÀ >65	DETER. HBA1C	DETER. LIPIDI	DETER. PA	DETER. ALBUM	DETER. CREAT.	VALUT. PIEDE	FUNDUS OCULI	HBA1C MEDIA	MICRO/BASAL BOLUS
DM1 F	52 (5.8%)	11.5%	0%	21.1%	98.1%	96.2%	100%	96.2%	100%	78.8%	57.7%	7.7%	7.3/8.0
DM1 M	74 (6.1%)	10.8%	5.4%	12.2%	98.6%	89.2%	98.6%	86.5%	93.2%	81.1%	58.1%	7.3%	6.9/7.5
DM2 F	808 (90.1%)	14.1%	5.2%	76.6%	96.7%	92.2%	98.9%	94.9%	95.9%	73.4%	43.4%	6.9%	/
DM2 M	1.116 (92%)	14.3%	5.3%	67.0%	97.7%	93.0%	98.7%	85.5%	96.9%	65.3%	48.3%	6.9%	/

BASSINI 2023	FUMO	GLP1 RA	SGLT2 INIB.	HBA1C <7%	LDL <70	BMI >30	PA< 140/90	GFR <60	ALBUM.	T. IPOL.	T. IA	NO ARB ALB. +	IMA	ICT-US
DM1 F	17.2%	0%	1.9%	26.9%	32%	19.2%	80.8%	11.5%	14.0%	46.2%	34.6%	42.9%	3.8%	0%
DM1 M	21.5%	1.4%	1.4%	44.6%	31.8%	12.2%	82.2%	1.4%	3.1%	55.4%	29.7%	0%	0%	1.4%
DM2 F	14.0%	42.4%	32.8%	63.2%	48.2%	41%	69.6%	39.0%	20.1%	83.7%	78.8%	39.9%	5.3%	2.8%
DM2 M	22.4%	52.5%	51.5%	63.5%	56.6%	35.6%	74.7%	35.1%	27%	84.2%	78.8%	40.3%	16.7%	4.7%

### L'ELEVATA VARIABILITÀ ORARIA NOTTURNA DEL FABBISOGNO INSULINICO COME POSSIBILE SPIEGAZIONE DELLA SUPERIORITÀ DELLA TERAPIA CON SISTEMA IBRIDO AVANZATO

Castagna G<sup>1,2</sup>, Borella ND<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Trevisan R<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ASST Papa Giovanni XXIII, Unità di Malattie Endocrine 1 - Diabetologia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

**Introduzione:** i sistemi Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) rappresentano ad oggi la più avanzata modalità di somministrazione insulinica. Ad oggi, solamente due studi hanno valutato la variabilità del fabbisogno insulinico in adulti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) in terapia con AHCL. **Scopo:** valutare la variabilità oraria del fabbisogno insulinico durante il periodo notturno (00.00 - 07.00) in pazienti adulti trattati con AHCL. **Materiali e metodi:** sono stati retrospettivamente raccolti i dati di 55 adulti affetti da DMT1 in terapia con AHCL da almeno 6 mesi (M/F 22/33; età 41.2±15.6 anni; BMI 24.1±4.1 kg/m<sup>2</sup>; durata di diabete 19.4±11.4 anni; fabbisogno insulinico giornaliero 0.6±0.3 U/kg). Ventidue partecipanti erano in terapia con Minimed 780G system, 18 con Tandem t:slim X2 con Control-IQ e 15 con DBLG1.

Il criterio di inclusione era un Glucose Management Index (GMI) 7.0-7.4% nel precedente trimestre. Durante le 14 notti di osservazione i partecipanti dovevano aver cenato prima delle 21.00 e aver fatto colazione successivamente alle 07.00. **Risultati:** tutti i partecipanti hanno raggiunto i target glicemici raccomandati (TIR 73.4±11.1%, TBR 1±2.6%, CV 31.7±7.1%). I CV dei valori glicemici orari sono risultati bassi e non statisticamente differenti durante tutte le ore notturne (da 29.1±9% a 00.00 a 25.2±9.4% alle 07:00). La media del fabbisogno insulinico notturno è stata 0.13±0.08 U/Kg (range 0.04-0.28 U/Kg). Il CV del fabbisogno insulinico orario individuale è risultato molto più elevato rispetto al CV dei valori glicemici ed era >63% durante tutte le ore notturne. **Conclusioni:** l'elevata variabilità del fabbisogno insulinico durante il periodo notturno, dove non intervengono particolari fattori esterni come i pasti e l'attività fisica, aiuta a comprendere la superiorità dei sistemi AHCL nel raggiungere le metriche glicemiche raccomandate in comparazione con la terapia insulinica basal-bolus: ad oggi i sistemi AHCL rappresentano la miglior opzione terapeutica per ottimizzare il controllo glicemico notturno nei pazienti con DMT1.

## CORRELAZIONE TRA METABOLISMO DEL GLUCOSIO, BMI E MAFLD IN UNA POPOLAZIONE RAPPRESENTATIVA DEL NORD ITALIA

Bignotto M<sup>1</sup>, Centofanti L<sup>1</sup>, Bifari F<sup>2</sup>, Dei Cas M<sup>1</sup>, Bianco E<sup>1,3</sup>, Zermiani P<sup>1</sup>, Morano C<sup>1</sup>, Mortola U<sup>1,3</sup>, Berra C<sup>4</sup>, Zuin M<sup>1,3</sup>, Paroni R<sup>1</sup>, Battezzati PM<sup>1,3</sup>, Folli F<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>3</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; <sup>4</sup>Dipartimento Endocrino-Metabolico, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni

**Introduzione:** il progetto CA.ME.LI.A (CArdiovascular risks, MEtabolic syndrome, Liver, and Autoimmune disease) è uno studio epidemiologico con l'obiettivo d'individuare i fattori di rischio per malattie cardiovascolari, epatiche e metaboliche, in una popolazione rappresentativa del Nord Italia (Abbiategrosso). La presenza di MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease), VAT (visceral adipose tissue) e SAT (subcutaneous adipose tissue) è stata valutata in relazione al BMI e alla glicemia. **Materiali e metodi:** la popolazione (2545, 1251 uomini e 1254 donne) è stata stratificata in 6 categorie in base alla glicemia a digiuno (FG) e al BMI: (1) normale glicemia a digiuno (NFG, FG<100 mg/dL)/NBW (peso normale, BMI<25 kg/m<sup>2</sup>); (2) NFG/BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso/obeso, OWO); (3) alterata glicemia a digiuno (IFG, FG 100-125 mg/dL)/NBW; (4) IFG/OWO; (5) diabete (DM, FG≥126 mg/dL)/NBW; (6) DM/OWO. **Risultati:** la prevalenza di MAFLD è diversa nelle sei classi di stratificazione. Nei soggetti NBW, la percentuale aumenta considerevolmente dalla classe NFG a quella DM (dal 10,3% al 48%); l'aumento è simile nei soggetti OWO (50,3% in NFG fino a 83% in DM) (p <0.0001). Le femmine, indipendentemente dal BMI, hanno una minore incidenza di MAFLD rispetto ai maschi nei gruppi NFG e IFG (p<0.0001), mentre nel gruppo DM hanno un'incidenza maggiore (50,0% vs 46,1% in NBW, e 79,4% vs 88,1% in OWO). I maschi, in tutti i gruppi, hanno valori maggiori di SAT, ma minori di VAT, rispetto alle femmine. Sia il BMI che la glicemia hanno effetto nell'aumentare VAT e SAT (entrambi, p<0.0001). **Conclusioni:** VAT, SAT e MAFLD hanno mostrato trend simili alle variazioni del BMI e della glicemia a digiuno, confermando la loro connessione.

## SEMAGLUTIDE ORALE E SOTTOCUTANEA PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: PERSISTENZA ED EFFICACIA TERAPEUTICA NELLA REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

Conti M<sup>1</sup>, Pontiggia L<sup>1</sup>, Perra S<sup>2</sup>, Vergani M<sup>1</sup>, Muraca E<sup>2</sup>, Cannistraci R<sup>2</sup>, Perseghin G<sup>1</sup>, Lattuada G<sup>2</sup>, Ciardullo S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, e Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; <sup>2</sup>Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza

Semaglutide è il primo agonista recettoriale del glucagon-like-peptide 1 disponibile sia come iniezione sottocutanea settimanale che come compressa orale giornaliera per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Essendo limitate le evidenze sull'argomento nella pratica clinica, l'obiettivo del presente studio è stato quello di confrontare le due formulazioni in termini di efficacia e persistenza terapeutica.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico che ha riguardato pazienti con DMT2 che hanno iniziato il trattamento con semaglutide tra il 1° gennaio 2019 e il 31 luglio 2023 e che hanno effettuato almeno una visita di controllo a sei mesi. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con semaglutide sottocutanea per motivi non clinici sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati inclusi 242 pazienti totali, equamente distribuiti tra semaglutide orale ed iniettiva. Al basale, i pazienti del gruppo semaglutide orale erano significativamente più anziani (età media: 67±11 vs 63±11 anni, p=0.002) e avevano un indice di massa corporea inferiore (BMI: 30,5±5,6 vs 33,9±7,1 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001). La percentuale di pazienti persistenti al trattamento è risultata significativamente più bassa nel gruppo orale rispetto a quello sottocutaneo a 6, 12 e 18 mesi (46,0% vs 83,8%; log-rank test p<0.001). In un modello di Cox aggiustato per età e BMI, i pazienti in semaglutide sottocutanea avevano un rischio minore di interrompere il trattamento (HR 0.30, 95% CI 0.16-0.57, p<0.001). Le cause più frequenti di interruzione sono stati gli effetti avversi gastrointestinali. Al termine del follow-up, la distribuzione dei dosaggi raggiunti è risultata simile nei due gruppi, con una ripartizione equivalente tra dosaggio intermedio e massimo. Aggiustati per età e BMI, la riduzione del peso corporeo (orale: -5.2 kg; iniettivo: -3.6 kg; p=0.314) e la riduzione dell'HbA1c (-1.07 vs -1.15%) non erano diverse tra i due gruppi. Una percentuale maggiore di pazienti

in trattamento iniettivo ha raggiunto una HbA<sub>1c</sub> <7.0% (71.9% vs. 55.4%; p=0,011) almeno una volta durante il follow-up.

In conclusione, il presente studio ha evidenziato un'efficacia paragonabile ma una persistenza significativamente più bassa quando semaglutide viene somministrato oralmente una volta al giorno rispetto a un'iniezione settimanale.

### OFF-LABEL ADVANCED HYBRID CLOSED-LOOP VS APPROCCIO NON-ALGORITMICO NELLE DONNE CON DIABETE DI TIPO 1 IN GRAVIDANZA

Pigotskaya Y, Gaglio A, Grancini V, Orsi E, Resi V  
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Introduzione:** i sistemi ibridi ad ansa chiusa (aHCL) sono considerati come standard di cura per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1D). Tuttavia, gli obiettivi glicemici della maggior parte dei sistemi ibridi ad ansa chiusa sono generalmente più alti di quelli desiderati in gravidanza. Solo il sistema HCL (CamAPS FX), a seguito dello studio AiDAPT, è stato approvato in Europa per l'uso in gravidanza complicata da T1D. **Obiettivo:** studio osservazionale monocentrico mirato a valutare il controllo glicemico e gli esiti materno-fetali nelle donne con T1D in gravidanza che utilizzano sistemi aHCL off-label rispetto a quelle con pompe insuliniche non-aHCL e terapia insulinica multiniettiva (MDI). **Metodi:** analisi retrospettiva del compenso metabolico e degli esiti neonatali di 55 donne con T1D in gravidanza (16,4% con aHCL off-label, 38,2% con non-aHCL, 45,4% con MDI). **Risultati:** le pazienti con sistemi infusivi non-aHCL iniziavano la gravidanza con livelli di HbA<sub>1c</sub> più elevati nel primo trimestre (6,9±0,8% vs 6,3±0,7% vs 6,5±1,4%), senza raggiungere il target glicemico specifico per la gravidanza (ps-TIR 63-140 mg/dL) (60±15% vs 71±12% vs 74±11%, p=0,029) con TBR più alto (12±11% vs 5±4% vs 7±6%, p=0,09) e peggior coefficiente di variazione (CV) rispetto agli altri gruppi (36,6±5% vs 32,4±4% vs 33,7±4%). Mentre le pazienti in MDI e aHCL hanno raggiunto i livelli di ps-TIR nel I trimestre, nel gruppo non-aHCL il ps-TIR non è stato raggiunto neppure nel III trimestre (67,8±11% vs 76,1±10% vs 70,5±14%). È stata osservata un'incidenza maggiore di neonati grandi per età gestazionale (LGA) nelle donne trattate con pom-

pe insuliniche non-aHCL rispetto alle donne in aHCL e MDI (47,4% vs 22,2% vs 10%, p=0,03). **Conclusioni:** nella nostra esperienza real-world, le donne in off-label aHCL e le donne MDI hanno raggiunto un controllo glicemico simile in termini di ps-TIR e HbA<sub>1c</sub> e outcome neonatali sovrapponibili. Le donne in non-aHCL non hanno raggiunto il ps-target desiderato con un numero maggiore di neonati LGA, in linea con la letteratura. Ulteriori studi con casistica più ampia e confronto head-to-head potranno sostenere questi dati.

### UNA PROFILAZIONE MULTI-OMICA DELLA FASE DI LUNA DI MIELE ESTESA RIVELA NUOVI BERSAGLI TERAPEUTICI

Zocchi M<sup>1</sup>, Loretelli C<sup>1</sup>, Abdelsalam A<sup>1</sup>, Ben Nasr M<sup>1,2</sup>, Usuelli V<sup>1</sup>, Assi E<sup>1</sup>, Petrazzuolo A<sup>1</sup>, Maestroni A<sup>1</sup>, Nardini M<sup>1</sup>, Lodovichi S<sup>1</sup>, Khalefa S<sup>1</sup>, Yerra P<sup>1</sup>, Petitti A<sup>3</sup>, Cannalire G<sup>4</sup>, D'Addio F<sup>1,5</sup>, Mameli C<sup>3</sup>, Zuccotti G<sup>3</sup>, Fiorina P<sup>1,2,5</sup>  
<sup>1</sup>Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>Boston Children's Hospital, Boston, USA; <sup>3</sup>Pediatria Ospedale V. Buzzi, Milano; <sup>4</sup>Pediatria Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; <sup>5</sup>Endocrinologia Ospedale FBF-Sacco, Milano

Circa il 50% dei pazienti con esordio recente di Diabete di Tipo 1 (T1D) sperimenta un recupero temporaneo della funzione delle cellule β-pancreatiche, noto come "luna di miele" (HoneyMoon, HM), che dura mediamente 7-9 mesi, con rare estensioni a diversi anni. Questa fase rappresenta una finestra cruciale per interventi mirati a preservare la secrezione di insulina, benché i fattori che ne determinano l'insorgenza siano ancora poco chiari. Questo studio presenta il primo profilo multi-omico completo di giovani pazienti con esordio recente di T1D in una fase di luna di miele prolungata (ExMoon), rivelando nuovi potenziali bersagli molecolari per la preservazione della funzione delle cellule β. I pazienti in fase ExMoon sono stati identificati mediante un valore IDAA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> aggiustata per fabbisogno insulinico) inferiore a 9 e un valore di C-peptide superiore a 300 pmol/l, entrambi mantenuti per almeno 9 mesi. Sono state effettuate analisi dell'immunofenotipo delle PBMC, dell'immunoreattività agli autoantigeni insulari, del secretoma, del proteoma/metaboloma/lipidoma sierico e del trascrittoma delle PBMC utilizzando, rispettivamente, citofluorimetria, ELISpot, separazione

immunomagnetica, spettrometria di massa ed RNA-seq. I profili dei pazienti ExMoon sono stati confrontati con quelli di pazienti T1D non in fase HM, di età e genere corrispondenti (n=10 per gruppo). Altri 10 soggetti non diabetici sono stati inclusi quali controlli aggiuntivi. Nel siero dei pazienti in ExMoon sono stati osservati livelli differenziali di alcuni fattori immunitari, proteine, metaboliti e lipidi rispetto a quelli del gruppo T1D. Inoltre, le PBMC ottenute dai pazienti dei due gruppi hanno mostrato distinti pattern di espressione di alcuni mRNA e miRNA. Non sono state rilevate differenze nelle sottopopolazioni di cellule immunitarie e nella loro risposta auto-reattiva agli antigeni delle isole pancreatiche. In conclusione, il nostro approccio multi-omico ha permesso di identificare diversi fattori immunitari e non immunitari come potenziali nuovi candidati molecolari per terapie mirate alla preservazione della massa e della funzione delle cellule  $\beta$ -pancreatiche.

## POSTER DISCUSSION

### TMEM219 REGOLA L'ESPRESSIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE E LA PROLIFERAZIONE DELLE BETA CELLULE

Assi E<sup>1</sup>, D'Addio F<sup>1,2</sup>, Maestroni A<sup>1</sup>, Rossi G<sup>1</sup>, Usuelli V<sup>1</sup>, Petrazzuolo A<sup>1</sup>, Nardini <sup>1,3</sup>, Loretelli C<sup>1</sup>, Ben Nasr M<sup>1,3</sup>, and Fiorina P<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>International Center for Type 1 Diabetes, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università di Milano, Milan, Italy; <sup>2</sup>Division of Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy; <sup>3</sup>Nephrology Division, Boston Children's Hospital and Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

La rigenerazione delle beta cellule pancreatiche è considerata la prossima strategia terapeutica per il diabete di tipo 1; mentre la stimolazione della proliferazione delle cellule beta endogene, è considerata il "Santo Graal" per i pazienti con una massa beta cellulare residua. In questo studio abbiamo dimostrato che il recettore di morte TMEM219 è espresso nel pancreas fetale, nei precursori beta cellulari e nei progenitori endocrini derivati da cellule embrionali *in vitro*. Il signaling di TMEM219 induce morte mediata da caspasi 8 negli stadi iniziali

di sviluppo delle beta cellule. Nelle isole pancreatiche e nei progenitori endocrini *in vitro*, il blocco farmacologico di TMEM219 stimola la proliferazione e l'espressione di marcatori di precursori beta cellulari e riduce la morte cellulare permettendo di preservare le beta cellule. Al fine di studiare la regolazione dell'espressione di MEM219, abbiamo definito il TMEM219- miRNet. Tra i miRNA identificati, miR-129-2 è molto espresso nelle isole umane, in particolare nei pazienti a rischio o con diabete di tipo 1 conclamato. L'utilizzo di miR-129-2 diminuisce l'espressione di TMEM219 nelle isole, nei progenitori endocrini derivati da cellule embrionali *in vitro* e nelle cellule altamente proliferanti derivanti da insulinoma. Inoltre, l'inibitore del miR-129-2 induce l'over-espressione di TMEM219 nelle cellule di insulinoma regolandone la proliferazione e i marcatori funzionali e agendo, così, come regolatore endogeno dell'espressione di TMEM219. Possiamo, quindi, concludere che miR-129-2, regolando l'espressione di TMEM219, controlla il destino dei precursori beta cellulari e potrebbe stimolare il loro potenziale rigenerativo aumentando la riserva di cellule beta nel diabete di tipo 1.

### UTILIZZO DI UN SISTEMA AVANZATO DI EROGAZIONE AUTOMATICA DI INSULINA (AHCL) IN DONNE CON DIABETE TIPO 1 (T1D) IN GRAVIDANZA: ESPERIENZA REAL WORD AL PAPA GIOVANNI XXIII BERGAMO

Bonfadini S<sup>1</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Scaranna C<sup>1</sup>, Bellante R<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Dodesini AR<sup>1</sup>, Trevisan R<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SC Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Per prevenire complicanze materno-fetali nelle donne T1D in gravidanza è importante un ottimale controllo glicemico. I sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) in gravidanza aiutano a raggiungere i target glicemici (63-140 mg/dl) ma solo una minoranza di donne ottiene l'obiettivo raccomandato [Time In Range (TIR) >70%]. I sistemi AHCL permettono un miglioramento significativo del controllo glicemico e sempre più donne iniziano la gravidanza con tali sistemi. Scopo del nostro studio (monocentrico retrospettivo) è stato valutare le principali metriche [concentrazione media di glucosio (MGC), deviazione standard (SD), TIR, tempo

sotto (TBR) e sopra l'intervallo (TAR), coefficiente di variazione (CV)] in 14 gravidanze di donne T1D (età media 33,3±4 anni, durata malattia 19,6±4,5 anni, BMI 23,7±3,3 Kg/m<sup>2</sup> e HbA1c 48,6±8,9 mmol/mol) trattate con il sistema AHCL Minimed 780G e seguite dal team multidisciplinare dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Dodici donne utilizzavano già prima della gravidanza il sistema AHCL e tutte le donne hanno mantenuto il CGM >90% per ogni trimestre. Il target glicemico era impostato a 100 mg/dl e il tempo di insulina attiva a 2 ore. Le pazienti hanno inoltre ricevuto una dieta personalizzata e terapia educativa sul conteggio dei carboidrati. Durante la gravidanza MGC è migliorata significativamente dal primo al secondo trimestre (135±9 mg/dl vs 126±9 mg/dl; p<0,001), il TIR è aumentato (58,5% nel primo, 64,4% nel secondo e 67,6% nel terzo trimestre; p<0,05), il TAR è diminuito (39,5% nel primo, 33,1% nel secondo e 30% nel terzo trimestre; p<0,05) così come il CV (32,7±3% nel secondo, 30,5±3% nel terzo trimestre; p<0,001). L'uso di un sistema AHCL nelle donne T1D in gravidanza è sicuro ed efficace e ha migliorato il TIR specifico per la gravidanza di più del 9%. L'esiguità del campione non ha permesso di valutare gli outcomes fetali ma è plausibile ipotizzare, così come suggeriscono i dati in letteratura per un miglioramento del TIR del 5%, che il risultato ottenuto sia sufficiente per migliorare gli esiti della gravidanza.

#### SISTEMI AHCL PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE SECONDARIO A FIBROSI CISTICA

Cogliati I, Gaglio A, Resi V, Orsi E, Grancini V  
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Il diabete secondario a fibrosi cistica (CFRD) è determinato da un deficit da completo a parziale di insulina con conseguente iperglicemia, perdita di massa muscolare e stato catabolico. L'insulina è l'unica opzione terapeutica raccomandata e, negli ultimi anni, si sono via via consolidate le evidenze circa l'utilizzo dei microinfusori (CSII) come opzione terapeutica, grazie alla possibilità di raggiungere un miglior controllo glicemico, con le conseguenti ricadute a livello anabolico sulla massa magra. Attualmente, non sono disponibili solide evidenze circa l'utilizzo dei microinfusori con sistema

AHCL nella gestione del CFRD. **Scopo:** valutare gli effetti della terapia insulinica tramite microinfusori con sistema AHCL sul controllo glicemico in persone con CFRD, già in terapia con CSII o schema multiniettivo (MDI), già educati alla gestione della terapia insulinica e al conteggio dei carboidrati. **Metodi:** sono stati arruolati 14 pazienti (7F/7M). Alla valutazione basale, 7 erano in terapia con CSII, 7 con MDI. Tutti i soggetti indossavano un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (CGM). Sono stati valutati il compenso e la variabilità glicemica tramite prelievo venoso e scarico dati AGP dal CGM. I pazienti hanno quindi intrapreso una terapia tramite microinfusore con sistema AHCL e, dopo 6 mesi, sono stati sottoposti alla medesima valutazione. È stata infine effettuata una valutazione intermedia dei parametri AGP a 4 settimane.

**Risultati:** è emerso un miglioramento significativo del controllo glicemico a 6 mesi (HbA1c 7.1±0.9→6.2±0.6%, p<0.01; glicemia 142.2±54.0→113.4±50.4 mg/dL, ns; glicemia media - AG 156.6±30.6→151.2±21.6 mg/dL, ns; GMI 7.5±0.9→6.9±0.5%, p<0.05; TIR 58.2±22.3→77.0±15.0%, p<0.01; CV: 35.5±8.0→30.3±4.8%, ns). **Conclusioni:** i dati del nostro studio confermano l'efficacia dei sistemi AHCL nella gestione del CFRD, suggerendo che essi vengano proposti come terapia di prima scelta, anche alla luce dell'impatto di un migliorato compenso glicemico sulla composizione corporea e sugli outcomes a lungo termine in questa popolazione.

#### GLYCATED HAEMOGLOBIN AS MARKER FOR STEATOTIC LIVER DISEASE AND PHYSICAL PERFORMANCE IN INDIVIDUALS WITH MORBID OBESITY

Mambrini SP<sup>1,2</sup>, Amodeo G<sup>1</sup>, Bertoli S<sup>1,2</sup>, Brunani A<sup>1</sup>, Colosimo S<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB); <sup>2</sup>DEFENS, Università degli Studi di Milano, Milano

**Introduction and aim:** glycated haemoglobin (HbA1c) is an emerging as relevant factor in the staging of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. We aimed to study the association of HbA1c and liver steatosis by means of surrogate markers in a population of individuals with obesity. **Methods:** in this observational retrospective study, we included 842 consecutive patients admitted to IRCCS Istituto Auxologico Italiano for the

treatment of obesity aimed at weight loss and management of comorbidities. Anthropometric data, alongside clinical and lab data were registered at the time of admission and before discharge (average 4 weeks). Screening of liver steatosis was performed through fatty liver index (FLI). **Results:** at baseline HbA1c correlated with fatty liver index after adjustment for confounders and independently from diagnosis of diabetes ( $r=0.244$ ,  $p<0.001$ ). Also, HbA1c inversely correlated with 6-min walking distance, and it was independent from BMI ( $r=0.187$ ,  $p=0.002$ ). **Conclusions:** this data suggests that HbA1c, independently from diagnosis of type 2 diabetes and BMI, should be considered a marker of physical performance and liver health in patients undergoing obesity treatment.

#### PREVALENZA, INCIDENZA E REMISSIONE DELLA DISFUNZIONE ERETTILE E LORO PREDITTORI IN SOGGETTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 DI NUOVA DIAGNOSI E SENZA APPARENTI COMPLICANZE

Coppola A<sup>1</sup>, Chuquitaype M<sup>1</sup>, Gallotti P<sup>1</sup>, Falcone C<sup>2</sup>, Ferrulli A<sup>3,4</sup>, Luzi L<sup>3,4</sup>, Gazzaruso C<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Istituto Clinico Beato Matteo del Gruppo San Donato, Vigevano; <sup>2</sup>Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia; <sup>3</sup>Endocrinologia, IRCCS Multimedica, Milano; <sup>4</sup>Università degli Studi di Milano, Milano

La disfunzione erettile (DE) è una frequente complicanza del diabete, ma non è nota la sua reale prevalenza in diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi senza complicanze. Inoltre, in tale tipologia di pazienti non si conosce quale sia la incidenza e la remissione della DE. Scopo di questo studio prospettico è di valutare la prevalenza della DE, nonché la sua incidenza e remissione. Sono stati reclutati consecutivamente 549 maschi diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi e senza complicanze (età media:  $57.0\pm 8.7$  anni). Con il questionario IIEF-5 è stato evidenziato che i pazienti con DE al baseline erano il 24.2%. Essi erano più anziani ( $59.0\pm 8.6$  vs  $56.4\pm 8.7$  anni;  $p=0.002$ ), avevano l'HbA1c ( $8.0\pm 1.4$  vs  $.8\pm 1.3\%$ ;  $p=0.044$ ) e l'acido urico ( $6.1\pm 1.3$  vs  $5.3\pm 1.3$ ;  $p<0.001$ ) significativamente maggiori e il testosterone ( $3.3\pm 1.3$  vs  $4.7\pm 1.9$  ng/ml) significativamente minore rispetto ai pazienti senza DE. L'analisi multivariata ha dimostrato che età <60 anni, l'acido urico >6 mg/dl e il testosterone <2.8 ng/

ml erano predittori significativamente associati alla presenza di DE. Durante il lungo follow-up di  $64.2\pm 22.1$  mesi, tra i pazienti senza DE al baseline l'incidenza di DE è stata del 12%, mentre tra quelli con DE la remissione è stata del 9.6%. Alla fine del follow-up percentuale di pazienti con DE era del 30.4%. All'analisi multivariata predittori di incidenza di DE sono risultati età elevata e testosterone basso, mentre erano variabili protettive la terapia educativa e la terapia ipouricemizzante. Questo studio per la prima volta dimostra su una vasta casistica quali siano prevalenza, incidenza e remissione della DE in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi senza complicanze.

#### DIETARY FAT QUALITY INDICES AND METABOLIC PROFILE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY. PRELIMINARY RESULTS FROM A MULTI-CENTER ITALIAN COHORT

Milanta C<sup>1</sup>, Fiore G<sup>1,2</sup>, Tosi M<sup>1,2</sup>, Agostinelli M<sup>1</sup>, Vizzuso S<sup>1</sup>, Andreassi A<sup>3</sup>, Mancini M<sup>3</sup>, Zuccotti G<sup>1,4</sup>, Verduci E<sup>1,2</sup>, Folli F<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Vittore Buzzi Children's Hospital, University of Milan, Milan, Italy; <sup>2</sup>Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy; <sup>3</sup>Pediatric and Adolescent Andrological Unit, Department of Pediatrics, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan; <sup>4</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy; <sup>5</sup>Departmental Unit of Diabetes and Metabolic Diseases, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milan, Italy

**Introduction and aim:** the low-grade chronic inflammation linked to obesity significantly increases the risk of cardiometabolic alterations growing the short- and long-term risk of developing non-communicable diseases. It is important to identify possible predictors on the onset of lipid and glycemetic alteration in pediatric patients with obesity. Dietary fat quality indices are already widely used in the assessment of cardiovascular risk in adults. The aim of this work is to investigate the possible correlation between these indices and metabolic alterations in a pediatric population with obesity. **Methods:** these are the preliminary analyses of a retrospective descriptive study. In two Italian centres, we collected data on children aged 6-18 years with obesity, defined as >+2 BMI-for-age SDS according to WHO reference



curves. Biochemical analysis (glycaemia, insulin, total cholesterol [TC], LDL, HDL, triglycerides), associated indices of metabolic risk (HOMA-IR, QUICKI, triglyceride index, AIP index) and anthropometric assessments were collected for each patient. Food intake was evaluated using a Food Frequency Questionnaire (FFQ). The atherogenic index (AI) and the thrombogenic index (TI), two dietary fat quality indices, were calculated to explore the relation between saturated over monounsaturated and polyunsaturated fatty acid intakes. **Results:** we enrolled a total of 204 patients (69% males, 11.64 mean age and +2.54 mean BMI SDS). An Ordinary Least Square Regression Analysis was performed and the AI index resulted directly correlated with TC (coeff: 0,007, [0,001 - 0,013],  $p=0.017$ ) and inversely correlated with HDL (coeff: -0,002, [-0,013 - 0,009],  $p=0.72$ ), although without significance. Similarly, the TI index showed a direct correlation with TC (coeff: 0,007, [0,001 - 0,014],  $p=0.03$ ). It is also interesting to note that both indices are directly correlated with higher glucose after Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) (AI: coeff: 0,003, [0,001 - 0,007],  $p=0.016$ ; TI: coeff: 0,003, [0 - 0,007],  $p=0.035$ ) although there is no statistically significant correlation of both indices with fasting blood glucose. **Conclusion:** the dietary fat quality indices AI and TI might be associated with dyslipidemia and reduced glucose tolerance among children and adolescents with obesity, but more studies are needed to confirm the usefulness of these promising dietary scores.

#### GLYCATED HAEMOGLOBIN IS A PREDICTOR OF MASLD SEVERITY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETES

Colosimo S<sup>1,2,3</sup>, Bertoli S<sup>1,2</sup>, Tomlinson JW<sup>3</sup>

<sup>1</sup>DEFENS, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB); <sup>3</sup>Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, UK

**Objectives:** current validated non-invasive scoring systems for staging the severity of Metabolic Dysfunction-Associated steatotic liver disease (MASLD) do not consider markers of glucose control, such as glycated haemoglobin (HbA1c). This study aimed to define the relationship between HbA1c and NAFLD severity in patients with and without type 2 diabetes. **Research**

**design and methods:** data were obtained from 857 patients with liver biopsy-staged MASLD. Generalized-linear models and binomial regression analysis were used to define the relationships between histological MASLD severity, age, HbA1c, and body mass index (BMI). **Results:** in the discovery cohort (n=687), the risk of severe steatosis, MASH, and advanced fibrosis correlated positively with HbA1c, after adjustment for obesity and age. These data were validated in a separate cohort (n=170). Predictive modelling using HbA1c, and age was non-inferior to the established non-invasive biomarker, Fib-4, and allowed the generation of HbA1c, age, and BMI-adjusted risk charts to predict MASLD severity. **Conclusions:** HbA1c is highly informative in predicting MASLD severity and contributes more than BMI. Assessments of HbA1c must be a fundamental part of the holistic assessment of patients with MASLD and, alongside age, can be used to identify patients at the highest risk of advanced disease.

#### PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DI STEATOSI E FIBROSI EPATICA NEI PAZIENTI CON DIABETE AUTOIMMUNE

Vergani M<sup>1</sup>, Rizzo M<sup>1</sup>, Conti M<sup>1</sup>, Bianconi M<sup>2</sup>, Perra S<sup>2</sup>, Perseghin G<sup>1</sup>, Ciardullo S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Metabolica, Policlinico di Monza e Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza; <sup>2</sup>Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza

**Obiettivo:** valutare la prevalenza di steatosi e fibrosi epatica definite tramite l'elastografia transiente controllata da vibrazioni (VCTE) nei pazienti con diabete e la loro associazione con parametri metabolici. **Metodi:** si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo ed eseguito in un singolo centro. Sono stati sottoposti a VCTE pazienti con diabete di tipo 1 o LADA che utilizzavano sensori per il monitoraggio della glicemia sia in continuo che a intermittenza (is-CGM o rt-CGM) e che disponevano del report glicemico relativo alle due settimane precedenti al VCTE. La steatosi era definita con un controlled attenuation parameter (CAP) mediano  $\geq 248$  dB/m, mentre la fibrosi con un valore di liver stiffness mediano  $\geq 8.0$  kPa. **Risultati:** complessivamente, sono stati inclusi 85 pazienti (età media 51.5 anni, 53.5% i maschi, Body Mass Index (BMI) medio 25.8 kg/m<sup>2</sup>). La prevalenza di steatosi

era del 28.6%, mentre solo 2 pazienti (2.4%) avevano una fibrosi epatica significativa. Tra i pazienti con e senza steatosi, non sono state identificate differenze di HbA<sub>1c</sub>, time in range 70-180, time above range, time below range o di coefficiente di variazione. I pazienti con steatosi avevano un BMI più alto (28.9 vs 24.3,  $p < 0.001$ ), un minor glucose disposal rate (eGDR: 6.2 vs 7.8 mg/kg/min,  $p = 0.008$ ) e usavano una maggiore dose di insulina basale, anche dopo aggiustamento per il peso. La prevalenza per le complicanze micro- e macro-vascolari era simile. **Conclusioni:** questo studio valuta per la prima volta l'associazione tra i dati del CGM e la VTCE nei pazienti con diabete autoimmune. La prevalenza di steatosi era relativamente comune, mentre quella di fibrosi era bassa. La steatosi epatica era associata all'eccesso di adiposità e all'insulino-resistenza, piuttosto che con caratteristiche del controllo glicemico.

#### IL FOLLOW-UP AD 1 ANNO DAL PARTO NELLA DONNA CON PREGRESSO DMG È UTILE NELL'INDIVIDUARE PATTERN GLICEMICI ALTERATI?

Gaglio A, Pigotskaya Y, Grancini V, Orsi E e Resi V  
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Introduzione:** le donne con una storia di DMG hanno un rischio maggiore di 10 volte di sviluppare il diabete mellito tipo 2 rispetto alle donne NGT. Il rischio di sviluppo varia dal 2 al 12.5% ad 1 anno dal parto. Ad oggi, le linee guida italiane non raccomandano il follow-up ad 1 anno dal parto. **Scopo:** valutare cambiamenti glicometabolici ad 1 anno dal parto in donne con un pregresso DMG. **Metodi:** 77 donne sono state valutate a 6-12 settimane e ad 1 anno parto (37±5 aa, 83.1% Caucasiche, 36.4% trattate con insulina). È stata richiesta la compilazione del questionario IPAQ (attività fisica) e PRE-DIMED sulle abitudini alimentari ed è stato eseguito l'OgTT. **Risultati:** le donne presentavano un normopeso corporeo (BMI: 24.5±5.2 vs 24.2±5.9 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.96$ ) sia al basale sia ad 1 anno, con una circonferenza vita >80 cm (87.7±13.4 vs 82.7±13.8 cm,  $p = 0.04$ ). L'aderenza alla dieta era adeguata (7.6±1.4 vs 7.7±1.8,  $p = 0.82$ ), mentre lo score IPAQ mostra una diminuzione (586±125 vs 496±223 Mets,  $p = 0.13$ ). Al basale, 22.1% mostrava AGT (IFG, IGT o entrambi), 5.2% DMT2 e 72.7% NGT. Ad 1 anno, 36.5%

aveva AGT, 6.5% DMT2 and 57% NGT. 19 donne con NGT al basale mostrava un peggioramento del quadro glicometabolico (73.7% IFG, 15.8% IGT, 10.5% IFG e IGT). Queste donne erano sovrappeso (BMI: 25.9±7.0 vs 26.5±8.8 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.83$ ), mostravano un incremento ponderale nel tempo (68.8±18.5 vs 70.2±18.9 kg,  $p = 0.78$ ) e non erano fisicamente attive. Inoltre, la circonferenza vita ad 1 anno era associata ad un peggioramento del controllo glicemico [90.1±18.6 cm, OR 1.06 (1.0-1.1),  $p = 0.01$ ] anche dopo aggiustamenti per età ed etnia. **Conclusioni:** lo sviluppo di alterazioni glicemiche o di diabete in queste donne aumenta nel tempo, con il 43% delle donne che mostra alterazioni glicemiche già a 1 anno di follow-up. È importante rivalutare queste donne con un follow-up ad 1 anno, intensificando l'intervento sullo stile di vita per ridurre il peso corporeo, il grasso viscerale e il peggioramento del compenso glicemico e del rischio cardiovascolare associato.

#### FARMACI INNOVATIVI ED APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA: UN PERCORSO PER IL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI CURA NELLE PERSONE CON DM2

Galli P<sup>1</sup>, Ghelfi DA<sup>1</sup>, Magistro A<sup>1</sup>, Squicciarro G<sup>1</sup>, De Felice G<sup>1</sup>, Rocca A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche "G. Segalini", Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI) – ASST Nord Milano; <sup>2</sup>Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD

Dal 2006 presso la Diabetologia dell'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo utilizziamo, per l'attività clinica quotidiana, la cartella specialistica informatizzata più diffusa in Italia, che ci permette di elaborare periodicamente i dati di qualità dell'assistenza fornita ai nostri pazienti e di partecipare, da allora, alla raccolta nazionale Annali AMD.

Abbiamo pertanto deciso di valutare quale sia il livello di appropriatezza prescrittiva messo in atto, dopo l'introduzione di Nota 100, in relazione alla disponibilità dei farmaci "innovativi", e quali cambiamenti siano documentabili, negli esiti della nostra pratica clinica, attraverso l'elaborazione e l'analisi del "Report Indicatori" della cartella per i pazienti diabetici tipo 2 (DM2).

Abbiamo quindi confrontato i principali dati di attività dal 2019 al 2023, concentrandoci sugli anni "non pandemici", che riportiamo nella tabella seguente:

Bassini	Pz DM2	GLP1 RA	SGLT2 inib.	HbA1c <7%	LDL <70	BMI >30	PA< 140/90	GFR <60	Album.	Ter. Ipol.	Ter. Anti-IA	NO ARB Album+	IMA	Ictus
2019	1.715	11.2%	10.1%	45.8%	31.6%	46.4%	68.9%	32.1%	27.8%	71.5	81	27.4%	13.4	3.8
2022	1.754	44.5%	38.9%	61.4%	46.3%	41.6%	68.0%	35.4%	24.3%	82.5	79.8	37.2%	11.8	3.6
2023	1.918	48.3%	43.4%	63.5%	53.2%	37.9%	72.4%	36.9%	24.1%	84.0	78.8	39.7%	11.8	3.9

In questi anni è notevolmente incrementato, secondo LG, l'impiego di farmaci innovativi (21.3 vs 91.7%), con notevole miglioramento metabolico (HbA1c<7%: +17.7%) e del BMI (-8.5%). Intensificata la terapia ipolipemizzante, con incremento dei pz a target (LDL<70: +21,6%). Si conferma, come da dati nazionali, il prevalente fenotipo di IRC normoalbuminurica, con progressiva riduzione di GFR (+4,8%) e minor frequenza di microalbuminuria (-4,7%). Dato da richiamare invece all'attenzione la progressiva riduzione dell'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi, in particolare per quanto riguarda l'impiego di ace/sartani nei pazienti albuminurici (-12,3%), indicatore di inappropriata.

L'attenzione all'utilizzo di SGLT2i, nonostante i noti effetti di protezione renale, non deve distogliere dall'impiego più adeguato di inibitori del RAS nei pazienti con albuminuria.

L'analisi puntuale della propria attività può permettere di identificare e mettere in atto le necessarie azioni di miglioramento della qualità assistenziale.

#### MODIFICAZIONI DELLO SFINGOLIPIDOMA IN RELAZIONE A GLICEMIA A DIGIUNO E BMI

Centofanti L<sup>1</sup>, Dei Cas M<sup>1</sup>, Bignotto M<sup>1</sup>, Penati S<sup>1</sup>, Bianco E<sup>1</sup>, Morano C<sup>1</sup>, Mortola U<sup>1,2</sup>, Berra C<sup>2</sup>, Zermiani P<sup>1</sup>, Paroni R<sup>1</sup>, Battezzati PM<sup>1,2</sup>, Follii F<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Milano; <sup>2</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

**Introduzione:** lo studio epidemiologico CA.ME.LI.A., condotto ad Abbiategrasso (Milano, Italia), ha analizzato i fattori di rischio per malattie metaboliche e cardiovascolari in una popolazione apparentemente sana. Sono stati caratterizzati gli sfingolipidi plasmatici per correlarli retrospettivamente con la glicemia a digiuno e l'indice di massa corporea (BMI). **Metodi:** la popolazione (n=367, 217 maschi, 150 femmine) è stata stratificata

in base al BMI (NBW <25 kg/m<sup>2</sup>, OWO ≥25 kg/m<sup>2</sup>) e alla glicemia a digiuno (NFG <100 mg/dL, IFG 100-125 mg/dL, DM ≥126 mg/dL). Combinando le due variabili, sono stati creati sei gruppi: NFG/NBW, NFG/OWO, IFG/NBW, IFG/OWO, DM/NBW e DM/OWO. Gli sfingolipidi circolanti sono stati valutati tramite cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa. La differenza fra i gruppi è stata valutata con il test di Kruskal-Wallis. **Risultati:** i diidroceramidi sono risultati significativamente aumentati nei pazienti IFG/OWO e DM/OWO rispetto agli altri gruppi (p<0,05). I livelli di esosilceramidi e lattosilceramidi sono apparsi ridotti, indipendentemente dal BMI, nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti NFG e IFG. Nei pazienti OWO, le sfingomieline sono apparse più elevate nel gruppo IFG, rispetto ai gruppi NFG e DM, e i livelli di sfingosina-1-fosfato (S1P) sono risultati ridotti sia nel gruppo IGF che nel gruppo DM, rispetto al gruppo NFG. **Conclusioni:** questi risultati mostrano modificazioni degli sfingolipidi plasmatici sia in presenza di diabete che di alterata glicemia a digiuno, con variazioni correlate al sovrappeso e all'obesità. L'accumulo di diidroceramidi nel plasma dei pazienti OWO potrebbe servire come marcatore di alterazioni della glicemia.

#### UTILIZZO DEI GLP1RAS PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE IN SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO: ANALISI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI FOLLOW-UP DI 24 MESI

Giacchetti F, Cogliati I, Gaglio A, Resi V, Orsi E, Grancini V  
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Introduzione:** i GLP1ra rappresentano una terapia di prima scelta nel trattamento DM2. Nonostante ciò, le evidenze circa il loro utilizzo nei soggetti con DM sottoposti a trapianto di fegato (LT) sono ancora scarse. Scopo:

valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci GLP1Ra in soggetti con DM sottoposti a LT in un periodo di 24 mesi.

**Metodi:** 52 pazienti con DM e sottoposti a LT sono stati arruolati e, dopo aver intrapreso una terapia con GLP1ra in add on a metformina o insulina, sono stati sottoposti a visite di follow-up a 6, 12 e 24 mesi. Ad ogni accesso è stato valutato il compenso glicemico, la composizione corporea, il grado di fibrosi e steatosi epatica, i livelli di amilasi e lipasi e sono state registrate le terapie concomitanti. È stato infine fornito ai soggetti un contatto mail per la comunicazione di eventuali eventi avversi (AE). All'analisi preliminare dei dati, tutti i pazienti arruolati erano stati sottoposti alla prima visita di follow-up, 29 pazienti avevano completato lo studio. Risultati: abbiamo osservato una riduzione di glicemia a digiuno (BG - da  $144.0 \pm 39.6$  a  $122.4 \pm 26.1$  a  $133.2 \pm 30.6$  mg/dl) e di HbA1c (da  $7.1 \pm 0.9$  a  $6.5 \pm 1.0$  a  $6.4 \pm 0.6\%$ ),  $p < 0.01$ . BMI, massa grassa a massa magra hanno dimostrato un lieve miglioramento, anche se non significativo. Non sono state dimostrate modifiche nei parametri elastografici. 3 soggetti hanno interrotto il trattamento per AE maggiori (2 episodi di pancreatite, 1 rialzo di lipasi  $>3$  volte rispetto ai valori di normalità). Tutti e 3 i pazienti hanno subito ripetuti interventi di chirurgia addominale in passato. Al follow-up a 6 mesi, il miglioramento di glicemia e HbA1c era già presente ( $p < 0.01$ ). 14 soggetti (26.9%) hanno riferito nausea, ma solo in 3 pazienti (5.8%) si è reso necessario ridurre le dosi del farmaco. Dei 30 pazienti in terapia insulinica, 15 (50%) e 5 (16.6%) hanno rispettivamente ridotto o sospeso il farmaco nei primi 6 mesi di follow up. **Conclusioni:** è possibile considerare i farmaci GLP1RAs efficaci nel trattamento del DM nei soggetti sottoposti a LT. Ulteriori studi sono necessari per valutare se ripetuti interventi di chirurgia addominale possano essere una potenziale controindicazione al loro utilizzo.

### MIDD: UN CASO DI DIABETE, SORDITÀ E PROTEINURIA

Indovina FS, Meregalli G

SSD Malattie Endocrine Centro Regionale Diabete Mellito - ASST Bergamo Ovest - Treviglio (BG)

**Introduzione:** la MIDD (Mitochondrial Diabetes and Deafness) è una rara malattia genetica, possibile causa di diabete mellito. Può simulare il diabete di tipo 2, ma

a differenza di quest'ultimo, la metformina non è indicata a causa del rischio aumentato di acidosi lattica. Può associarsi inoltre a sordità neurosensoriale. Anche il coinvolgimento renale è frequente, presentandosi come glomerulosclerosi segmentale focale (FSGS) con risposta limitata al trattamento. Una diagnosi precoce è fondamentale per evitare terapie inappropriate. **Caso clinico:** è giunta alla nostra attenzione una donna di 36 anni con storia di poliabortività, sottoposta a test da carico orale di glucosio (OGTT) che è risultato diagnostico di diabete (glicemia a digiuno: 104 mg/dl, dopo 60 min: 200 mg/dl, dopo 120 min: 218 mg/dl). La paziente presentava inoltre ipoacusia neurosensoriale bilaterale e proteinuria (3102 mg/24 ore). La biopsia renale ha mostrato FSGS. **Risultati:** all'esordio la glicemia a digiuno era 102 mg/dl e l'HbA1c era 39 mmol/mol. Sulla base dei dati disponibili, si è sospettata la MIDD ed è stato effettuato un test genetico che ha rivelato una mutazione (m.3243A>G) nel gene tRNA-Leu dell'mtDNA (DNA mitocondriale), confermando così la diagnosi. **Conclusioni:** questo caso sottolinea l'importanza di considerare la MIDD nei giovani pazienti diabetici con sordità neurosensoriale e proteinuria. La diagnosi precoce consente una gestione adeguata, evitando farmaci non necessari come la metformina e gli immunosoppressori usati nella FSGS idiopatica.

### IL BLOCCO DI NBL1 (NEUROBLASTOMA SUPPRESSOR OF TUMORIGENICITY 1) PREVIENE LA MORTE DEI PODOCITI NELLA MALATTIA RENALE DIABETICA

Petrazzuolo A<sup>1</sup>, Assi E<sup>1</sup>, Nardini M<sup>1</sup>, Maestroni A<sup>1</sup>, Usuelli V<sup>1</sup>, Abdelsalam A<sup>1</sup>, Zocchi M<sup>1</sup>, Rossi G<sup>1</sup>, Pastore I<sup>1,2</sup>, Ben Nasr M<sup>1</sup>, D'Addio F<sup>1,2</sup> e Fiorina P<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>International Centre for T1D, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; <sup>2</sup>Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy

I livelli sierici di NBL1 (neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1) predicano lo sviluppo di ESKD (end stage kidney disease) nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Infatti, livelli elevati di NBL1 si associano ad un numero inferiore di podociti per glomerulo, perché ne causano la morte. Lo scopo del nostro studio è stato quello di sviluppare degli anticorpi bloccanti anti-NBL1 e valutarne la capacità di prevenire la morte dei podociti in vitro così

come di ritardare lo sviluppo della malattia renale diabetica in vivo. Siamo partiti da una libreria di anticorpi monoclonali anti-NBL1 che abbiamo inizialmente testato in un saggio di morte cellulare che quantifica l'apoptosi di podociti umani immortalizzati in presenza di NBL1. Poi, un ulteriore screening è stato effettuato utilizzando organoidi renali umani. I candidati più promettenti sono stati, infine, testati in vivo in due modelli murini di diabete: topi trattati con la streptozotocina e topi deficienti per il recettore della leptina (Db/Db). Il danno renale è stato stimato quantificando l'espansione mesangiale, l'espressione di marker profibrotici e di morte cellulare e misurando la creatinina e albumina urinaria. Il nostro studio dimostra che gli anticorpi anti-NBL1 riducono in maniera significativa la morte dei podociti in vitro e impediscono la riduzione di espressione di marker podocitari, causata da NBL1, negli organoidi renali umani. In vivo, la somministrazione di anti-NBL1 limita l'espansione mesangiale e la deposizione di collagene e di conseguenza previene l'incremento di creatinina e albumina nelle urine, sintomi conclamati della malattia renale diabetica. Infine, il blocco di NBL1 migliora la risposta fibrotica e di morte cellulare. Terapie in grado di prevenire l'insorgenza delle complicanze renali nei pazienti diabetici sono sempre più necessarie. NBL1 contribuisce e/o accelera la progressione della malattia renale diabetica e la terapia bloccante protegge i podociti dalla morte in vitro e i topi diabetici dallo sviluppo del danno renale, confermando così la sua rilevanza clinica.

### GLP-1R È UNA MOLECOLA COSTIMOLATORIA NEGATIVA PER LE CELLULE T

Uselli V<sup>1</sup>, Ben Nasr M<sup>1</sup>, D'Addio F<sup>1</sup>, Loretelli C<sup>1</sup>, Khalefa S<sup>1</sup>, Zuccotti GV<sup>1</sup>, Folli F<sup>2</sup>, Fiorina P<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università di Milano, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Milano; <sup>3</sup>Divisione di Endocrinologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

**Background e obiettivi:** il Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) regola il metabolismo del glucosio attivando il suo recettore (GLP-1R). Un numero crescente di evidenze suggeriscono che GLP-1R potrebbe avere un ruolo nella regolazione del sistema immunitario. In questo studio

abbiamo cercato di chiarire il ruolo di GLP-1R nei linfociti T poiché ipotizziamo che possa agire come una molecola costimolatoria negativa. **Materiali e metodi:** l'allograft cardiaco di topi BALB/c in topi C57BL/6 o GLP-1R KO è stato eseguito per via intra-addominale. Le Isole pancreatiche di topi BALB/c sono state inoculate sotto la capsula renale di topi C57BL/6, resi diabetici con la streptozotocina. I topi trapiantati sono stati iniettati intraperitonealmente con l'agonista di GLP-1R, Exendin-4, o soluzione salina. **Risultati:** i topi C57BL/6 sottoposti a trapianto presentano un aumento di cellule T GLP-1R positive sia nella milza che nell'allograft. Il trattamento con l'agonista di GLP-1R prolunga in modo significativo la sopravvivenza dell'allograft cardiaco che di isole pancreatiche, riducendo l'infiltrazione dei linfociti T. La modulazione farmacologica e genetica di GLP-1R conferma che l'attivazione del recettore ha un effetto immunoregolatorio, mentre l'assenza del recettore accelera il rigetto, in un modello di trapianto cardiaco cronico. L'espressione e la funzione di GLP-1R sono simili a quelle di PD-1; infatti, l'antagonismo di GLP-1R, Exendin-9-39, in un modello murino di cancro del colon retto genera una risposta immunitaria antitumorale. **Conclusioni:** GLP-1R agisce come una molecola costimolatoria negativa sulle cellule T, gli agonisti del recettore possono facilitare la regolazione immunitaria e i suoi antagonisti possono stimolare l'immunità tumorale.

## Congresso Regionale SID-AMD Lazio Roma, 29-30 novembre 2024

### Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche

#### POSTER DISCUSSION

##### **MECCANISMO DELL'EFFICACIA DELLA CHIRURGIA METABOLICA NELL'OBESITÀ E NEL DIABETE DI TIPO 2: UN PUZZLE CON ALCUNE TESSERE GIÀ NOTE**

Blasi C

*Centro diabetologico ASL RMB, Roma*

La chirurgia metabolica è attualmente il trattamento più efficace disponibile per l'obesità e il diabete di tipo 2 ad essa correlato. Tuttavia, non può essere praticata su larga scala, poiché alcuni pazienti ad essa candidati non hanno accesso a questa procedura, principalmente perché è costosa, richiede esperienza da parte degli operatori e richiede strutture ospedaliere adeguate. Inoltre, gli effetti collaterali, sebbene rari, rimangono un problema.

Pertanto, un approccio ideale sarebbe quello di riprodurre il meccanismo d'azione della chirurgia metabolica attraverso un trattamento farmacologico non invasivo. Per raggiungere questo obiettivo, è necessario scoprire tale meccanismo. Tuttavia, nonostante numerosi studi in questo campo, non è stata ancora raggiunta una conclusione definitiva. Alcuni degli effetti della chirurgia metabolica sugli organismi sono già noti. Ad un esame più approfondito tutto è riconducibile ad una modificazione funzionale dell'asse GI-cervello, mediata dalle fibre vagali afferenti, che stabiliscono un rapporto costante con

i centri cerebrali deputati al controllo dell'assunzione di cibo. Questi meccanismi agiscono attraverso i recettori postsinaptici di alcuni neurotrasmettitori. Una strada percorribile per realizzare una terapia farmacologica dell'obesità e del suo diabete potrebbe quindi essere quella di identificare farmaci che agiscano su questi recettori per ottenere risposte terapeutiche adeguate. I possibili candidati includono sostanze che modulano vari sottotipi di recettori del glutammato NMDA o recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA).

In conclusione, le modificazioni funzionali provocate dalla chirurgia metabolica, finora evidenziate, rappresentano le tessere di un puzzle che, messe insieme, permettono di ipotizzare nella modificazione funzionale dell'asse vagale apparato GI-diencefalo la causa primaria dell'efficacia di questo trattamento, suggerendo la plausibilità di un meccanismo farmacologico alternativo.

##### **INCIDENZA E CAUSE DI AMPUTAZIONE MAGGIORE DEGLI ARTI INFERIORI NEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE**

Bonanni FR<sup>1,2</sup>, Ruotolo V<sup>1,2</sup>, Andreadi A<sup>1,2</sup>, Bellizzi E<sup>1,2</sup>, Bellia A<sup>1,2</sup>, Uccioli L<sup>3</sup>, Lauro D<sup>1,2</sup>, Meloni M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup>Divisione di Endocrinologia e Diabetologia, Dipar-

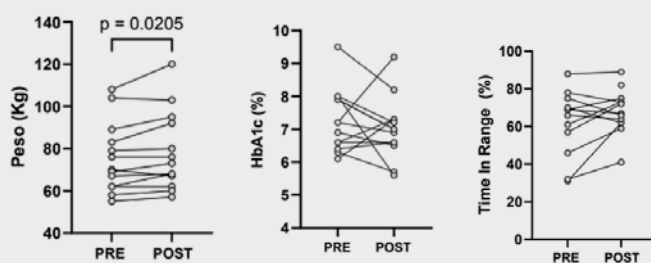
timento di Scienze Mediche, Fondazione Policlinico “Tor Vergata”, Roma; <sup>3</sup>CTO Ospedale Andrea Alesini, Divisione di Endocrinologia e Diabete, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma “Tor Vergata”, Roma

**Obiettivo:** lo studio ha mirato a definire l’incidenza e le cause di amputazione maggiore degli arti inferiori nei pazienti affetti da piede diabetico. **Materiali e metodi:** lo studio descritto è uno studio retrospettivo osservazionale su una serie di pazienti diabetici afferenti a un Centro di Piede Diabetico di terzo livello da giugno 2021 a giugno 2024 per un nuovo problema acuto al piede. Sono stati così selezionati i pazienti sottoposti ad amputazione maggiore dopo fallimento del tentativo di salvataggio d’arto. Sono stati invece esclusi i pazienti che avevano al momento della prima visita indicazione all’amputazione maggiore per impossibilità di salvataggio chirurgico dell’arto. Sono state inoltre registrate le cause che hanno determinato l’amputazione ed è stato riportato il tasso di mortalità ospedaliera. **Risultati:** su 1512 pazienti valutati, 30 (2%) pazienti sono stati sottoposti ad amputazione maggiore e hanno costituito il campione oggetto dello studio. I pazienti amputati avevano un’età avanzata ( $76 \pm 11$ anni), prevalentemente di sesso maschile (73.3%), con diabete mellito di tipo 2 (96.7%) e con lunga durata di malattia ( $24 \pm 8$  anni); l’86.7% presentava una storia di cardiopatia ischemica cronica e il 26.7% un’insufficienza renale cronica in trattamento dialitico. Le cause di amputazione maggiore sono risultate: ischemia critica cronica dell’arto inferiore con fallimento della rivascularizzazione (19/1512) (1.26%), fascite necrotizzante (4/1512) (0.26%), osteomielite calcaneare (3/1512) (0.20%), ischemia critica acuta (2/1512) (0.13%), osteomielite tarsale (1/1512) (0.07%) e osteomielite di caviglia in esiti di Piede di Charcot (1/1512) (0.07%). Complessivamente 5/30 pazienti sottoposti ad amputazione maggiore sono deceduti durante l’ospedalizzazione. **Conclusioni:** l’incidenza di amputazione maggiore nei pazienti inclusi in questo studio è risultata complessivamente bassa. L’ischemia critica cronica non trattabile sembra essere la causa principale di amputazione maggiore. I pazienti amputati presentavano un alto tasso di mortalità ospedaliera.

**IMPATTO DEI SISTEMI IBRIDI DI EROGAZIONE INSULINICA AD ANSA CHIUSA SUL PESO: ESPERIENZA DELLA FONDAZIONE CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA**  
Briganti SI<sup>1</sup>, Da Re G<sup>2</sup>, Lanza<sup>2</sup>, Maggi D<sup>2</sup>, Strollo R<sup>1</sup>, Manfredini S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università Telematica San Raffaele, Roma; <sup>2</sup>Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico di Roma, Roma

**Background:** i sistemi ibridi a circuito chiuso (HCL) sono dispositivi in grado di regolare in aumento o in diminuzione l’infusione insulinica in relazione all’andamento della glicemia. La maggiore flessibilità alimentare conseguente all’erogazione automatica dell’insulina può influenzare il peso del paziente. **Scopo:** valutare se l’impiego di HCL possa determinare variazioni significative del peso di pazienti con diabete tipo 1. **Materiali e metodi:** sono stati arruolati 13 pazienti di sesso maschile (età media 45 anni,  $dv$  15.9) presso la Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico di Roma tra Gennaio e Giugno 2023. Per tutti i pazienti arruolati sono stati registrati peso (in Kg), HbA1c (in %) e parametri CGM (Time in Range TIR, Time Above Range TAR e Time Below Range TBR) in occasione dell’ultima visita con device “manuale” e a distanza di sei mesi dall’avvio della terapia HCL. **Risultati e discussione:** i pazienti hanno mostrato un incremento medio di circa 3 Kg dopo l’avvio della terapia HCL. Non sono state osservate variazioni significative per HbA1c e TIR (Fig. 1). È verosimile che tale incremento sia la conseguenza della maggiore introduzione di carboidrati secondaria all’erogazione automatica della terapia insulinica correlata alla variazione glicemica post-prandiale.



## METABOLIC PROFILE OF SUBJECTS WITH INTERMEDIATE HYPERGLYCAEMIA AND TYPE 2 DIABETES IDENTIFIED BY 1-HOUR PLASMA GLUCOSE DURING AN OGTT ACCORDING TO 2024 IDF CRITERIA

Cefalo CMA<sup>1</sup>, Riccio A<sup>1</sup>, Fiorentino TV<sup>2</sup>, Succurro E<sup>2</sup>, Sciacqua A<sup>2</sup>, Andreozzi F<sup>2</sup>, Sesti G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Molecular Medicine, University of Rome-Sapienza, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro, Italy

**Background and aims:** we aim to investigate whether the cardiometabolic characteristics of individuals with intermediate hyperglycaemia (IH), defined as for 1-hour plasma glucose (1-h PG) during an oral glucose tolerance test (OGTT)  $\geq 155$  mg/dL, differ from those of diabetic individuals diagnosed according to the new IDF 1-h PG cutoff  $\geq 209$  mg/dL. **Methods:** metabolic characteristics, including insulin sensitivity and insulin secretion measured by validated OGTT-derived indexes, were assessed in 3086 individuals, stratified in four glucose tolerance classes on the basis of fasting, 1-hour and 2-hour post-load glucose levels during an OGTT: 1) 1266 subjects with normal glucose tolerance (NGT), 2) 158 individuals with isolated impaired fasting glucose (iIFG), 3) 1132 subjects with IH, and 4) 530 individuals with newly diagnosed T2D. Disposition index was calculated as the product of the insulinogenic index of insulin secretion and the Matsuda index of insulin sensitivity. **Results:** after adjusting for age, and sex, subjects with IH and T2D exhibited higher BMI, waist circumference, blood pressure, fasting insulin, triglycerides, uric acid, hCRP, white blood cell count, and lower HDL cholesterol levels as compared with the NGT group. Individuals with IH and T2D exhibited a progressive reduction in Matsuda index of insulin sensitivity, insulinogenic index ( $\Delta\text{Ins}_{30}/\Delta\text{Gluc}_{30}$ ) of insulin secretion, and disposition index as compared with the NGT group, after adjusting for age, and sex. Moreover, subjects with IH and T2D exhibited lower values of Matsuda, insulinogenic, and disposition indexes as compared with the isolated IFG group, after adjusting for age, and sex. **Conclusion:** 1-h PG-based criteria for diagnosis of IH and T2D identify individuals characterized by an unfavourable cardiovascular risk profile and by progressive reduction in insulin sensitivity associated with an impaired capability of pancreatic beta-cells to compensate for the enhanced insulin demand,

the two main pathophysiological defects responsible for the development of T2D.

## DIABETE E OBESITÀ: GLI EFFETTI RENALI DEGLI ANALOGHI DEL GLP-1

Milani I, Guarisco G, Chinucci M, Gaita C, Leonetti F e Capoccia D

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Facoltà di Farmacia e Medicina, Sapienza Università di Roma, sede di Latina

**Introduzione:** il termine “diabesità” definisce l’associazione tra obesità e diabete mellito di tipo 2 (T2D), due condizioni che condividono la malattia renale cronica come una delle principali complicanze. Sia la glomerulopatia associata all’obesità, sia la nefropatia diabetica, possono evolvere verso la malattia renale terminale (end stage kidney disease ESKD). **Metodi:** sono stati reclutati 78 pazienti con BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, suddivisi in due gruppi. Il gruppo “Diabesità” (n=50), comprendeva 25 pazienti con T2D e rapporto albuminuria/creatininuria (ACR)  $\geq 30$  mg/g, trattati con analoghi del GLP-1 e 25 pazienti di controllo trattati con sola metformina e/o insulina. Il gruppo “Obesità” (n=28) comprendeva pazienti in trattamento con liraglutide 3 mg. In entrambi i gruppi sono stati valutati i parametri antropometrici, metabolici e renali al baseline e dopo 14 e 9 mesi di follow-up, rispettivamente. **Risultati:** nel gruppo “Diabesità”, il trattamento con GLP-1 ha determinato, dopo 14 mesi, un miglioramento significativo di tutti i parametri rispetto agli altri farmaci ipoglicemizzanti (HbA<sub>1c</sub> -0,85% vs -0,072%; glicemia -40,5 vs -3,7 mg/dl; ACR -122,2 vs +236,2 mg/g; eGFR +2,4 vs +1,5 ml/min; BMI -0,87 vs -0,47 kg/m<sup>2</sup>; peso -3 vs -2,6 kg). Nel gruppo “Obesità”, liraglutide ha determinato, dopo 9 mesi, una significativa riduzione di peso, BMI (-12,4 kg; -4,5 kg/m<sup>2</sup>), e creatininemia, con un miglioramento dell’eGFR (-0,03 mg/dl; +2,91 ml/min). **Conclusioni:** questo studio dimostra che l’efficacia degli analoghi del GLP-1 non solo offrono protezione cardiovascolare, ma riducono anche il danno renale e ne rallentano la progressione verso l’ESKD, in pazienti con obesità e/o T2D.



## EFFETTO DELLA DIETA AD ALTO CONTENUTO DI FIBRE SUL CONTROLLO DEL GLUCOSIO E SULLA SALUTE DELLE OSSA IN UN MODELLO MURINO DI DIABETE DI TIPO 2

Faraj M<sup>1</sup>, Emini L<sup>2</sup>, Li R<sup>3</sup>, Rivadeneira F<sup>3</sup>, Medina-Gomez C<sup>3</sup>, Hofbauer L<sup>2</sup>, Napoli N<sup>1</sup>, Rauner M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Endocrinology and Diabetes, Campus Bio-Medico University of Rome, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Medicine III and Center for Healthy Aging, Technische Universität Dresden Medical Center, Dresden, Germany; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

La fragilità ossea è una complicanza del diabete di tipo 2 (T2D), che aumenta la morbilità e la mortalità dei pazienti. Di conseguenza, vi è un'urgente necessità di interventi efficaci per prevenire la fragilità ossea nei pazienti diabetici. Sebbene gli studi abbiano dimostrato un effetto benefico delle fibre alimentari nella gestione del T2D, il loro effetto sulla salute delle ossa rimane poco chiaro. Abbiamo quindi studiato l'impatto di una dieta ad alto contenuto di fibre (HFbD) sulla salute ossea e il controllo glicemico in un modello murino di T2D, il topo TALLYHO/JngJ (TH). Topi TH maschi di 6 settimane hanno ricevuto o una dieta standard contenente il 3,1% di fibre (gruppo di controllo, n=12) o una HFbD contenente il 20% di fibra fermentabile pectina (n=9) per otto settimane. A 14 settimane, la HFbD non ha comportato alterazioni del peso corporeo ma ha determinato una riduzione dei livelli di glucosio nel sangue ( $p=0,016$ ) e un miglioramento della tolleranza glicemica ( $p=0,009$ ). Inoltre, è interessante notare che la HFbD ha determinato un aumento dell'espressione dei geni legati al grasso bruno, Prdm16 ( $p=0,0002$ ) e Ucp1 ( $p=0,041$ ). La microCT ossea ha rivelato una perdita di osso trabecolare nelle vertebre del gruppo HFbD rispetto al controllo, mentre i parametri dell'osso corticale e trabecolare nel femore sono rimasti invariati. I test meccanici del femore e delle vertebre non hanno mostrato cambiamenti significativi in entrambi i gruppi. Relativamente ai meccanismi di regolazione, l'HFbD ha portato all'upregolazione del gene inibitore della via canonica di Wnt (Sost,  $p=0,040$ ) e alla downregolazione dei geni marcatori della formazione ossea (Runx2,  $p=0,013$ ; Alp,  $p=0,057$ ) e della mineralizzazione (Phex,  $p=0,0005$ ; Mepe,  $p=0,017$ ). Complessivamente, questi risultati dimostrano che l'HFbD migliora il metabolismo del gluco-

sio e l'attività metabolica del tessuto adiposo bruno, ma potrebbe indurre una perdita ossea nel T2D.

## DIFFERENCES IN CARDIAC ORGAN DAMAGE IN INDIVIDUALS WITH INTERMEDIATE HYPERGLYCEMIA AND TYPE 2 DIABETES IDENTIFIED BY 1-HOUR PLASMA GLUCOSE (1-H PG) DURING AN OGTT ACCORDING TO THE IDF CRITERIA

Riccio A<sup>1</sup>, Cefalo CMA<sup>1</sup>, Fiorentino TV<sup>2</sup>, Succurro E<sup>2</sup>, Perticone M<sup>2</sup>, Sciacqua A<sup>2</sup>, Andreozzi F<sup>2</sup>, Sesti G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Molecular Medicine, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro, Italy

**Background and aims:** the IDF has recently released a position statement recommending the use of 1-hour plasma glucose (1-h PG) during an OGTT to diagnose intermediate hyperglycemia (IH) and type 2 diabetes (T2D). While increasing evidence suggests that individuals with 1-h PG HI exhibit cardiac organ damage evaluating left ventricular mass normalized by body surface area (LVM index [LVMI]) and myocardial mechano-energetic efficiency normalized by LV mass (MEEi), the question of whether subjects with T2D identified by 1-h PG levels have cardiac organ damage is still unsettled.

**Materials and methods:** to clarify this issue, LVMI and MEEi, measured by validated echocardiography-derived measures, were assessed in 1848 adults participating in the CATAnzaro MEtabolic RIsk factors (CATAMERI) study. The study population was stratified into three groups based on 1-h PG during an OGTT according to the IDF recommendations: normal group (1-h PG  $\leq 155$  mg/dL); IH group (1-h PG from 155 to 208 mg/dL); T2D group (1-h PG  $> 209$  mg/dL). **Results:** of the whole population, 908 (356 men and 552 women) subjects were in the normal group, 644 (339 men and 305 women) in the IH group, and 296 (182 men and 114 women) subjects had T2D. As compared with the normal group, individuals with either IH or T2D exhibited significantly higher values of LVMI ( $99.1 \pm 28$ ,  $110.1 \pm 30$ , and  $115.0 \pm 29$  g/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ , respectively), and a decrease in MEEi ( $0.41 \pm 0.11$ ,  $0.37 \pm 0.11$ , and  $0.34 \pm 0.10$  ml/sec<sup>\*</sup>g<sup>-1</sup>,  $p < 0.001$ , respectively) after adjustment for age, and sex. In a logistic regression analysis, both individuals with IH and T2D by 1-h PG criterion exhibited a significant age-adjusted increased risk of

having LV hypertrophy (OR 1.24, 95% CI 1.01-1.55, and OR 1.43, 95% CI 1.08-1.19, respectively) than normal group.

**Conclusion:** these data suggest that 1-h PG-based criteria for diagnosis of IH and T2D are equally able to capture individuals with cardiac organ damage as other criteria based on fasting plasma glucose and/or HbA1c.

### L'AUMENTO DELL'INFIAMMAZIONE OSSEA NEL DIABETE DI TIPO 2 E NELL'OBESITÀ, CORRELA CON UNA DOWN REGULATION DELLA VIA DI SEGNALAZIONE CANONICA DI WNT E CON LA RIDUZIONE DELLA RESISTENZA OSSEA

Pellegrini N, Faraj M, Cannata F, Viola V, Tramontana F, Piccoli A, Pedone C, Strollo R, Vadalà G, Civitelli R, Pappalà R, Napoli N, Leanza G

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Ricerca di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma*

Il diabete di tipo 2 (T2D) e l'obesità (OB) sono malattie metaboliche associate a infiammazione cronica e ad un incrementato rischio di fratture. Abbiamo precedentemente dimostrato che i soggetti con T2D hanno una ridotta resistenza ossea e una down regulation della via di segnalazione canonica di Wnt nell'osso. Inoltre, dati in vitro hanno mostrato come trattamenti con TNF- $\alpha$  promuovevano l'erosione, inibivano la formazione ossea attraverso l'aumento dei principali inibitori della via canonica del Wnt. Tuttavia, non sono presenti dati sul contributo dell'infiammazione sull'osso di soggetti affetti da T2D e OB, e se questo si associa a una disregolazione della via di segnalazione del Wnt nonché a una ridotta resistenza ossea. A tale scopo, abbiamo arruolato 63 donne in postmenopausa (età >65 anni) sottoposte a intervento di sostituzione dell'anca per osteoartrite. Tra queste, 19 erano affette da T2D e OB (HbA1c  $6,8 \pm 0,79\%$ ; BMI  $29,9 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>), 17 erano OB normoglicemiche (BMI  $32,5 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>) e 27 erano controlli (BMI  $23,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>). La quantificazione delle citochine infiammatorie, mediante immunodosaggio automatizzato (ELLA), ha mostrato livelli incrementati di TNF- $\alpha$  nei T2D ( $p=0,0084$ ) e livelli incrementati di IL-6 ( $p=0,0003$ ) in OB rispetto ai controlli. L'analisi dell'espressione genica ha evidenziato un aumento delle citochine infiammatorie anche nell'osso trabecolare e una down regolazione dei principali componenti della via canonica del Wnt, in T2D ed in OB. Analisi di corre-

lazione inoltre hanno mostrato che l'espressione genica di SOST correlava positivamente con l'espressione genica di TNF- $\alpha$  ( $r=0,51$ ,  $p=0,0002$ ), ma era inversamente correlata a IL-10 ( $r=-0,31$ ,  $p=0,0457$ ) e ADIPOQ ( $r=-0,38$ ,  $p=0,0105$ ). L'espressione genica di WNT5A correlava con l'espressione genica di TNF- $\alpha$  ( $r=0,32$ ,  $p=0,0396$ ) e negativamente con ADIPOQ ( $r=-0,30$ ,  $p=0,0155$ ). Infine, i livelli sierici di TNF- $\alpha$  ( $r=-0,35$ ,  $p=0,0352$ ) e IL-6 ( $r=-0,34$ ,  $p=0,0560$ ) correlavano negativamente con l'indice di resistenza ossea (Young's Modulus). Questi risultati dimostrano per la prima volta un aumento dell'infiammazione nell'osso di soggetti con T2D e obesità, facendo luce sulla fisiopatologia della fragilità ossea in queste malattie metaboliche.

### EVALUATION OF THE UTILITY AND THE EFFECTIVENESS OF THE BODY COMPOSITION TELEMONITORING IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY DURING A LIFESTYLE INTERVENTION

Russo B<sup>1</sup>, Simonelli I<sup>2</sup>, Maiorino A<sup>3</sup>, De Taddeo S<sup>4</sup>, Menduni M<sup>1</sup>, Picconi F<sup>1</sup>, Frontoni S<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unit of Endocrinology and Diabetology, Isola Tiberina Hospital-Gemelli Isola, Rome, Italy; <sup>2</sup>Research Center, Isola Tiberina Hospital-Gemelli Isola, Rome, Italy; <sup>3</sup>Diabetology Center, Cavalieri di Malta Hospital, Rome, Italy; <sup>4</sup>Unit of Internal Medicine, Santa Maria Goretti Hospital, Latina, Italy; <sup>5</sup>Department of Systems Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

**Introduction:** the widely used method to evaluate body composition (BC) in clinical practice is bioelectrical impedance analysis (BIA). In the last years, remote visits have been activated and the need to implement remote monitoring systems through new technologies of telemedicine emerged. In this regard, a new BIA device that allows remote monitoring of BC has been developed. The study aims to evaluate the utility and the effectiveness of the BC telemonitoring in patients with overweight or obesity during a lifestyle intervention. **Methods:** 40 adults with overweight or obesity ( $\geq 18$  years and BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) were enrolled. All patients were divided in 2 groups: 20 patients with remote BC monitoring (BIA-R) through the use of TeleBIA-Meteda device and 20 patients with ambulatorial monitoring of BC (BIA-A). At the baseline (Vo) both groups have undergone an ambulatorial nutritional visit, during which metabolic investigations, anthropometric and BC assessments and evaluations of quality of life, eating hab-

its and physical activity have been performed and low caloric diet and physical activity have been prescribed. Over the 6 months follow-up (V1-V6), the anthropometric values, BC, food diary and physical activity were evaluated in all groups during remote or ambulatorial nutritional visits. At the end of V6, metabolic parameters and quality of life (QoL) were also re-evaluated. **Results:** at the V6, a significant ( $p < 0.001$ ) and similar reduction of BMI, waist circumference (CV) and fat mass (FM) were observed in both groups. A significant ( $p < 0.001$ ) and similar increase in % of free-fat mass (FFM) and QoL were also observed in the two groups at the V6. Moreover, similar improvements of metabolic parameters were observed in the two groups. **Conclusion:** patients with overweight or obesity treated with nutritional and physical activity intervention, who were followed with remote BC monitoring, showed clinically significant weight loss and improvement of BC and QoL. Therefore, this study highlights the utility and the effectiveness of the BC telemonitoring in the management of overweight and obesity.

#### **EFFICACIA DELLA TERAPIA CON CELLULE MONONUCLEATE AUTOLOGHE IN PAZIENTI DIABETICI CON ULCERE ISCHEMICHE DEL PIEDE TRATTATI CON RIVASCOLARIZZAZIONE PERIFERICA INDIRECTA**

Salvi M<sup>1,2</sup>, Uccioli L<sup>3</sup>, Ruotolo V<sup>1,2</sup>, Bellizzi E<sup>1,2</sup>, Andreadi A<sup>1,2</sup>, Bellia A<sup>1,2</sup>, Lauro D<sup>1,2</sup>, Meloni M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup>Divisione di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione Policlinico "Tor Vergata", Roma; <sup>3</sup>Ospedale CTO Andrea Alesini, Divisione di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

**Obiettivo:** valutare l'efficacia della terapia con cellule mononucleate autologhe prelevate da sangue periferico (PB-MNCs) in pazienti con ulcere diabetiche ischemiche del piede (DFUs) trattati con rivascolarizzazione indiretta. **Materiali e metodi:** questa ricerca è uno studio osservazionale prospettico non controllato che ha incluso pazienti con DFUs ischemiche e vasculopatia periferica, trattati con rivascolarizzazione indiretta e che presentavano persistenza di ischemia nell'angiosoma dell'ulcera (definita dall'assenza di vasi collaterali all'esame angiografico e da valori di TcPO<sub>2</sub> <30 mmHg). Tutti i pazienti hanno ricevuto

to 3 cicli di terapia con PB-MNCs con somministrazione lungo l'arteria diretta all'angiosoma sede di lesione. Gli outcomes primari sono stati guarigione, amputazione maggiore e sopravvivenza ad un anno. Gli outcomes secondari includevano la valutazione della perfusione tissutale mediante TcPO<sub>2</sub> e del dolore al piede (numerical rating scale, NRS). **Risultati:** sono stati arruolati 52 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (84,6%), con età media >70 anni e storia di diabete mellito di tipo 2 da oltre 20 anni. Quasi l'80% dei pazienti era classificato come grado 2D-3D secondo la classificazione dell'Università del Texas; 44 (84,6%) pazienti sono guariti e sopravvissuti, 2 (3,8%) sono guariti ma deceduti, 2 (3,8%) non sono guariti e sono deceduti, e 4 (7,6%) non sono guariti. Non sono state registrate amputazioni maggiori. I valori di TcPO<sub>2</sub> nell'angiosoma dell'ulcera sono aumentati significativamente dopo la terapia con PB-MNCs rispetto ai valori basali (43±9 vs 18±8 mmHg,  $p < 0,0001$ ), con una concomitante riduzione del dolore al piede (1,8±1,2 vs 6,2±2,1,  $p < 0,0001$ ). **Conclusioni:** la terapia PB-MNCs si è dimostrata efficace nel promuovere la guarigione delle ferite e nel salvataggio dell'arto in pazienti diabetici con DFUs ischemiche trattati con rivascolarizzazione indiretta che hanno mostrato persistenza di ischemia nell'angiosoma dell'ulcera.

#### **LA SOVRAESPRESSIONE DELLA DIACILGLICEROLO CHINASI DELTA MIGLIORA LA CLEARANCE DEL GLUCOSIO E PROTEGGE DALLO SVILUPPO DELL'OBESITÀ**

Tramontana F<sup>1,2</sup>, Jollet M<sup>3</sup>, Jiang LQ<sup>2</sup>, Borg ML<sup>2</sup>, Savikj M<sup>3</sup>, Kuefner MS<sup>3</sup>, Massart J<sup>3</sup>, De Castro Barbosa T<sup>2</sup>, Mannerås-Holm L<sup>2</sup>, Checa A<sup>4</sup>, Pillon NJ<sup>2</sup>, Chibalin AV<sup>3</sup>, Björnholm M<sup>3</sup>, and Zierath JR<sup>2,3</sup>

\*Uguale contributo

<sup>1</sup>Unità di Ricerca di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma, Italy; <sup>2</sup>Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**Background:** la riduzione della diacilglicerolo chinasi delta (DGK $\delta$ ) causa resistenza all'insulina, inflessibilità metabolica e obesità. In questo studio, abbiamo valutato se la sovraespressione della DGK $\delta$  previene queste compromissioni metaboliche. **Metodi:** abbiamo utilizzato un mo-

dello di topo transgenico che sovraesprime la DGK $\delta$  (DGK $\delta$  TG) e abbiamo caratterizzato l'andamento metabolico in risposta a una dieta ricca di grassi (HFD). Ai topi è stato anche fornito libero accesso alle ruote da corsa per esaminare gli effetti della sovraespressione della DGK $\delta$  sui risultati metabolici indotti dall'esercizio fisico. **Risultati:** i topi DGK $\delta$  TG erano più magri dei topi wild-type, con una migliore tolleranza al glucosio. La sovraespressione di DGK $\delta$  proteggeva i topi TG dall'intolleranza al glucosio e dall'obesità indotte da HFD. I topi DGK $\delta$  TG avevano un grasso epididimale ridotto e una ipolisi migliorata. La sovraespressione di DGK $\delta$  mimava gli effetti benefici dell'esercizio sui risultati metabolici. Inoltre, la sovraespressione di DGK $\delta$  e l'esercizio avevano un effetto sinergico sulla riduzione del peso corporeo. L'analisi del microarray del muscolo scheletrico ha rivelato caratteristiche comuni dell'ontologia genetica dell'esercizio e della sovraespressione di DGK $\delta$  che erano correlate all'accumulo di lipidi, alla matrice extracellulare e alle vie di biosintesi dei glicerofosfolipidi. **Conclusioni:** la sovraespressione di DGK $\delta$  induce cambiamenti adattativi sia nel muscolo scheletrico che nel tessuto adiposo, con conseguente protezione dall'obesità indotta da una dieta ricca di grassi. La sovraespressione di DGK $\delta$  mima gli adattamenti indotti dall'esercizio fisico sull'omeostasi energetica e sui profili di espressione genica del muscolo scheletrico.

#### STUDIO DELLA NEUROTENSINA COME PREDITTORE DI ALTERATA MINERALIZZAZIONE OSSEA IN DONNE AFFETTE DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Cimini FA<sup>1</sup>, Barchetta I<sup>1</sup>, Dule S<sup>1</sup>, Sentinelli F<sup>1</sup>, Oldani A<sup>1</sup>, Passarella G<sup>1</sup>, Filardi T<sup>1</sup>, Venditti V<sup>1</sup>, Bleve E<sup>1</sup>, Romagnoli E<sup>1</sup>, Morano S<sup>1</sup>, Lenzi A<sup>1</sup>, Melander O<sup>2</sup>, Baroni MG<sup>3</sup>, Cavallo MG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Lund University, Malmö, Sweden; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica e Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila, L'Aquila, Italia

**Razionale:** meccanismi alla base della fragilità ossea e dell'aumento del rischio di fratture nei soggetti con diabete di tipo 2 (DT2) non sono ancora completamente chiariti. Studi precedenti hanno suggerito un ruolo dei neuropeptidi nella regolazione del metabolismo osseo;

tuttavia, il contributo del neuropeptide Neurotensina (NT), ampiamente implicato nel DT2 e nelle malattie cardiovascolari, non è mai stato esplorato in questo contesto.

**Scopo:** valutare l'associazione tra i livelli circolanti del precursore stabile della NT, proneurotensina (proNT), e la mineralizzazione ossea nelle donne con DT2. **Metodi:** studio trasversale con una fase longitudinale prospettica, che ha coinvolto 126 donne con DT2 sottoposte a DXA, dosaggio dei livelli plasmatici di proNT e di un pattern di marcatori del metabolismo osseo e di infiammazione. In una sottopopolazione di 49 pazienti la densità minerale ossea (BMD) è stata rivalutata dopo 12 mesi. **Risultati:** il 32% della popolazione di studio presentava osteopenia/osteoporosi e mostrava livelli circolanti di proNT aumentati rispetto ai soggetti con BMD normale ( $200,8 \pm 113,7$  vs  $161,6 \pm 108,8$  pg/ml;  $p=0,013$ ). I livelli di proNT correlavano inversamente con il BMD e con il T-score del femore ( $p<0,01$ ), si associavano ad un'architettura ossea degradata (TBS,  $p=0,02$ ) e a livelli elevati di OPN, P1NP, TNF-alfa e IL-1 beta. I livelli di pro-NT basale si associavano inoltre ad una riduzione del BMD al follow-up di 12 mesi, indipendentemente da potenziali fattori di confondimento ( $p=0,02$ ). **Conclusioni:** nelle donne con DT2, più elevati livelli di proNT sono associati a una mineralizzazione ossea compromessa e predicono un declino della densità minerale nel tempo. Questi dati suggeriscono un ruolo della proNT come strumento diagnostico per identificare pazienti a maggiore rischio di osteopenia/osteoporosi.

#### IMPATTO DELL'ANOMALA ONDATA DI CALORE SUL CONTROLLO GLICEMICO IN INDIVIDUI ADULTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO A ROMA, ITALIA

Barchetta I, Passarella G, Oldani A, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG

Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Questo studio va ad indagare l'impatto dell'anomala ondata di calore che ha investito Roma nel mese di luglio 2023, sul controllo glicemico di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

Abbiamo scoperto che ridotti picchi glicemici e un maggior utilizzo dei sensori per il monitoraggio glicemico erano predittori indipendenti di un maggiore tempo nell'intervallo durante l'ondata di calore, evidenziando l'importanza della gestione delle variazioni glicemiche e

del monitoraggio per una cura ottimale del diabete durante eventi climatici estremi.

### **PATTERN DIFFERENZIALI DI METILAZIONE DEL DNA NEGLI INDIVIDUI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 E FIBROSI EPATICA ASSOCIATA A MASLD**

Dule S<sup>1</sup>, Barchetta I<sup>1</sup>, Cimini FA<sup>1</sup>, Sentinelli F<sup>1</sup>, Passarella G<sup>1</sup>, Oldani A<sup>1</sup>, Karpach K<sup>1</sup>, Bacalini MG<sup>2</sup>, Zampieri M<sup>1</sup>, Reale A<sup>1</sup>, Cavallo MG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sapienza Università di Roma, Roma; <sup>2</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

**Background e obiettivi:** la malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) è comune nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), contribuendo al rischio cardiovascolare. Le modificazioni epigenetiche, inclusa la metilazione del DNA, possono influenzare la suscettibilità e la progressione di malattia. Questo studio mira a indagare i pattern di metilazione del DNA a livello globale e di specifici geni in pazienti con DMT2 e fibrosi epatica associata a MASLD, oltre ai livelli di espressione dei geni candidati. **Materiali e metodi:** gli intermedi di demetilazione globale (5-idrossimetilcitosina [5hmC], 5-formilcitosina [5fC]) e il poli ADP-ribosio (PAR) sono stati misurati nelle cellule del sangue periferico (PBMC). La metilazione del DNA dei geni candidati associati a infiammazione e metabolismo (SOCS3, SREBF1 e TXNIP) è stata profilata tramite spettrometria di massa. I livelli di espressione degli mRNA di SOCS3, CD68, IL-6 e MCP-1 sono stati valutati con RT-PCR. La fibrosi epatica è stata stimata calcolando l'indice Fibrotic NASH Index (FNI). **Risultati:** i pazienti con DMT2 a rischio moderato-alto di fibrosi (FNI  $\geq 0.33$ ) mostravano livelli maggiori di intermedi di demetilazione globale e minor metilazione di specifici siti CpG nel gene SOCS3 rispetto ai soggetti con DMT2 a rischio inferiore di fibrosi epatica (tutti  $p < 0.05$ ). L'FNI correlava positivamente con il livello di intermedi di demetilazione (5hmC:  $r = 0.72$ ,  $p < 0.001$ ; 5fC:  $r = 0.57$ ,  $p = 0.006$ ) e inversamente con la metilazione di diversi siti CpG nel gene SOCS3 (tutti  $p < 0.05$ ). Inoltre, l'FNI era associato con il livello di PAR ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ) e mRNA di SOCS3 ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.032$ ), IL-6 ( $r = 0.49$ ,  $p = 0.007$ ) e MCP1 ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.001$ ). **Conclusioni:** i pazienti con DMT2 e fibrosi epatica correlata a MASLD mostrano pattern di metilazione diversi sia a livello globale, che del gene SOCS3, associato a infiamma-

zione e fibrosi. Questi cambiamenti epigenetici possono servire come potenziali biomarcatori per la progressione della MASLD e contribuire alla comprensione dell'aumentato rischio cardiovascolare in questi pazienti.

### **ATTENZIONE ALL'OCCHIO**

Bonato V<sup>1</sup>, Bongiovanni M<sup>1</sup>, Borrello E, Braucci S<sup>1</sup>, Condorelli E<sup>1</sup>, Napoli A<sup>1</sup>, Gattegna R<sup>2</sup>, Meconi S<sup>2</sup>, Coen S<sup>2</sup>, Ventura C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uos Endocrinopatie e Malattie del Metabolismo, Roma; <sup>2</sup>Ambulatorio Retina Ospedale Israelitico, Roma

**Background:** la retinopatia diabetica (DR) è un'importante complicanza microvascolare del diabete mellito (DM), con una prevalenza del 30-40%. La DR è una delle principali cause di riduzione del visus e di cecità prevenibili in soggetti adulti. Nel 2045 avremo 161 milioni affetti da RD e 29 milioni da Edema maculare. Negli annali AMD 2022 solo nel 22.1% dei soggetti è stata registrato lo screening di RD, e di questi il 12.9% presentava RD. Negli ultimi anni sono stati fatti grandi progressi in diagnostica, tecnologie e trattamento della RD, fondamentale lo screening per selezionare chi sottoporre ad esami di II livello e a trattamento che modificherà la storia naturale della patologia. **Scopo:** impatto dello screening e valutazione prevalenza di RD in un centro diabetologico ospedaliero. **Materiali e metodi:** a partire dal 30/04/2024 abbiamo attivato un percorso ambulatoriale che prevede in occasione degli esami ematici screening oculare (retinografia refertata da remoto), elettrocardiogramma basale. Abbiamo effettuato estrapolazione di dati da cartella clinica informatizzata per il periodo dal 30/10/2023 al 29/04/2024, da confrontare con i risultati dello screening per il periodo 30/04/2024-30/10/2024. **Risultati:** 874 pazienti "ATTIVI AMD", di cui 60 DM1 e 686 DM2; Il monitoraggio della RD è stato effettuato nel 25% dei DM1 e nel 19.2% dei DM2. Dei soggetti affetti da DM1 l'80% non presentava RD, il 13% RD non proliferante, nessun caso di RD pre-proliferante, proliferante, laser-trattata, cecità o oftalmopatia diabetica, mentre nel 6.7% dei casi non veniva specificato il grado di RD. Dei soggetti affetti da DM2 l'87.2% non presentava RD, il 4.5% presentava RD non proliferante, l'1.5% RD pre-proliferante, l'0.8% cecità, 1.5% di oftalmopatia diabetica e nessun caso di retinopatia proliferante o laser trattata, mentre nel 4.5% dei casi non veniva specificato il grado di RD.