

DOCUMENTO DI CONSENSO

Raccomandazioni sulla gestione dei disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica, oncologica e a trapianto d'organo in età pediatrica

Recommendations on the management of glycemic homeostasis disorders secondary to haematological disease, oncological disease and organ transplantation in the pediatric age

Stefano Zucchini e Gruppo di Studio di Diabetologia della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)* con la collaborazione della Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Corresponding author: angela.zanfardino@unicampania.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Zanfardino. Raccomandazioni sulla gestione dei disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica, oncologica e a trapianto d'organo in età pediatrica. JAMD 26:157-172, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2023

Accepted July, 2023

Published September, 2023

Copyright © 2023. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Premessa

Queste raccomandazioni sono state redatte da un gruppo di esperti della Società Italiana di Diabetologia ed Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e dell'Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica (AIEOP) e comprendono le indicazioni evidence-based per la classificazione, la diagnosi e il trattamento delle iperglicemie transitorie e del diabete secondario a malattia ematologica, oncologica e nel post-trapiantato in età evolutiva.

Negli ultimi decenni le prospettive di sopravvivenza nelle malattie ematologiche, oncologiche e nei trapiantati d'organo in età pediatrica sono significativamente migliorate e ogni sforzo viene ora compiuto anche per garantire un'adeguata qualità di vita, sia durante il trattamento che nelle cure che a lungo termine. La progressiva intensificazione del trattamento e la complessità dei percorsi terapeutici per tali patologie ha fatto emergere la necessità di gestire in maniera efficace una serie di aspetti, in passato considerati secondari. Tra questi aspetti, sono senz'altro da annoverare i disturbi dell'omeostasi glicemica. Le indicazioni e linee guida da parte di società scientifiche circa la loro gestione sono scarse. Da queste osservazioni, nasce la necessità di redigere le seguenti raccomandazioni scarsamente presenti nella letteratura.

Per uniformare i criteri di valutazione dell'evidenza, gli autori si sono basati sulle indicazioni del metodo ADA evidence-grading system

*Coordinatore: Stefano Zucchini. Componenti: Angela Zanfardino, Emanuela Laudani, Gianluca Tornese, Michela Trada, Federica Ortolani, Gianluca Piccolo, Patrizia Bruzzi, Novella Rapini, Lorena Matonti, Tiziana Timpanaro, Maria Alessandra Saltarelli, Giuseppe D'Annunzio, Barbara Predieri, Francesca Rossi, Rossella Mura, Veronica Barat.

for “Standard Medical Care in Diabetes”, doi.org/10.2337/dc22-Sint (Figura 1). Nel testo la definizione “Livello di Evidenza” è stata ridotta a “Evidenza” per esigenze editoriali.

Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica non oncologica

Le patologie ematologiche non oncologiche, ad esordio in età pediatrica, sono un ampio gruppo di patologie che possono coinvolgere sia gli elementi cellulari del sangue che i componenti della cascata coagulativa.

Anche se non per tutte le malattie ematologiche non oncologiche esiste una diretta correlazione con l'insorgenza di iperglicemia o di un franco diabete mellito, le condizioni di stress alle quali questi pazienti sono sottoposti, così come l'utilizzo di farmaci iperglicemizzanti (cortisone in primis), possono causare il rialzo glicemico.

Eziopatogenesi dell'iperglicemia e del diabete mellito in corso di talassemia

Le emoglobinopatie sono la causa più comune di anemia ereditaria e, soprattutto nei paesi mediterranei, la talassemia rappresenta la forma con tasso più elevato di incidenza.

I pazienti con talassemia major trasfusione-dipendente (TDT), e più in generale i pazienti affetti da anemia severa cronica, necessitano di un regime trasfusionale cronico. L'emocromatosi secondaria a questo regime è responsabile di un'importante tossicità multiorgano (cuore, fegato, osso, pancreas, ghiandole endocrine) che richiede una precoce ed adeguata terapia ferrochelante.

Nelle emoglobinopatie non sottoposte a regime trasfusionale regolare, come le talassemie non trasfusione-dipendenti (NTDT) e l'anemia a cellule falciformi (sickle cell disease SCD), i dati di prevalenza delle complicanze endocrinologiche non sono definitivi e le indicazioni sulla modalità di screening e monitoraggio non chiaramente stabiliti. È comunque evidente che la prevalenza di queste complicanze sia maggiore rispetto alla popolazione generale, con un

Level of evidence	Description
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience

Figura 1 | Criteri di valutazione dell'evidenza, secondo metodo ADA evidence-grading system for “Standard Medical Care in Diabetes” (ADA, 2021).

ulteriore incremento all'avanzare dell'età (Evidenza C; Taher 2010; Evidenza E; Taher 2013).

Il diabete mellito (DM) è una complicanza endocrina comune, complessa e multifattoriale della TDT. Le alterazioni del metabolismo glucidico esordiscono in genere nella seconda decade e la loro incidenza aumenta progressivamente con l'età. La ridotta tolleranza glucidica è comune, e interessa dal 17 al 24.1% dei pazienti (Evidenza E; De Sanctis 2016). Il diabete viene riportato con un'incidenza variabile dallo 0 al 10.5%. Questa ampia variabilità è probabilmente legata alla differenza di età dei pazienti studiati, alle diverse possibilità di accedere a una terapia chelante nei paesi di provenienza e, soprattutto, alle diverse modalità di screening e diagnosi dei disturbi del metabolismo glucidico (Evidenza A; De Sanctis 2004; Evidenza B; Gamberini 2004).

L'utilizzo del continuous glucose monitoring (CGM) ha evidenziato in TDT un'incidenza nettamente superiore di prediabete nella seconda/terza decade di vita (Evidenza E; Soliman 2014).

In una recente review si è osservato un lieve incremento di prevalenza rispetto al passato (Evidenza A; He 2019). IGT e DM sono condizioni osservate anche in pazienti ben trasfusi e regolarmente chelati (Evidenza E; De Sanctis 2013, De Sanctis 2004).

Nelle NTDT, le complicanze endocrinologiche si distribuiscono in maniera simile tra i soggetti che richiedono trasfusioni solo occasionali e tra quelli che seguono un regime trasfusionale regolare. Il DM è riportato nel 2.5% dei pazienti NTDT che ricevono trasfusioni regolari e nell'1.5% dei pazienti che effettuano solo trasfusioni occasionali. È evidente che anche altri fattori abbiano un ruolo nella patogenesi delle endocrinopatie, come l'eritropoiesi inefficace, la splenectomia e il basso valore di emoglobina fetale (Evidenza C; Taher 2010).

Il meccanismo fisiopatologico che porta al DM non è stato ancora completamente definito. La citotossicità pancreatica indotta da sovraccarico di ferro viene considerata la causa principale, tuttavia, una nuova ipotesi suggerisce che l'esaurimento delle cellule beta pancreatiche dopo un periodo cronico di iperinsulinismo sia coinvolto nello sviluppo del DM. Elevati valori di ferritina e una pregressa infezione da epatite C sono fattori fortemente associati con lo sviluppo di ridotta tolleranza al glucosio nella talassemia major (Evidenza E; De Sanctis 2016; Evidenza C; Farmaki 2006, Mowla 2004).

La presenza di accumulo di ferro a livello cardiaco è un buon indicatore di aumentato rischio di esordio

di DM ma perde di priorità in caso di IGT (Evidenza C; Noetzli 2009). L'accumulo di ferro a livello muscolare aumenta l'insulino-resistenza (Evidenza E; De Sanctis 2016). La combinazione tra gli effetti avversi della pubertà (seconda decade di vita) e della terapia trasfusionale potrebbe spiegare il progressivo incremento dell'IR negli adolescenti con talassemici.

Il DM correlato all'accumulo di ferro pur condividendo alcune caratteristiche sia con il DM di tipo 1 (DM1) che col DM di tipo 2 (DM2) appare un'entità a sé, con una fisiopatologia specifica. Come nel DM1, l'insulino-deficienza è il problema principale, anche se tale carenza è relativa e non assoluta. Come nel DM2, l'esordio della patologia è in genere graduale ed insidioso ed è frequente la IR (Evidenza E; De Sanctis 2013; Evidenza C; Tzoulis 2014). Diagnosticare precocemente un'alterazione del metabolismo glucidico è fondamentale perché nelle fasi iniziali la disglucemia può potenzialmente regredire con una terapia chelante ottimale (Evidenza C; Hafez 2009, De Sanctis 2014). La velocità di progressione da IGT a DM conclamato non è ancora conosciuta (Evidenza C; Soliman 2013). I pazienti che presentano disturbi di lieve entità come IFG e IGT possono essere asintomatici. Tali condizioni sono, del resto, rischi addizionali per la loro funzionalità cardiaca (Evidenza A; Pepe 2013).

Disturbi dell'omeostasi glicemica nelle malattie immunitarie congenite

Esistono più di 400 disordini immunitari, provocati da difetti genetici, nei quali il sistema immune, compresi i linfociti, i neutrofilo, i macrofagi e il complemento non funzionano correttamente (Evidenza E; Takasawa 2021). Il sistema endocrino è frequentemente coinvolto in queste condizioni ereditarie.

Il DM si associa spesso ad alcuni di questi difetti immunitari ed è determinato da una condizione di insulino-deficienza di origine autoimmune. Le β -cellule vengono distrutte sia per azione dei linfociti T che B. Esempi di condizioni associate a DM autoimmune sono la sindrome autoimmune poliendocrina di tipo 1 (gene AIRE), la poliendocrinopatia ed enteropatia legata al cromosoma X - IPEX (gene FOXP3), il disordine immunitario dovuto a deficit di CTLA4, l'immunodeficienza combinata dovuta a deficit di LRBA, la sindrome da mutazione gain of function di STAT1 (Evidenza C; Bennett 2001, Uzel 2013, Nisticò 1996, Johnson 2017). Una caratteristica distintiva del DM autoimmune associato a queste condizioni è l'età di esordio. Infatti, nel DM1, l'età di

insorgenza è circa 9-10 anni ed è raro sotto i sei mesi di età. In queste condizioni invece l'esordio clinico del DM è frequente al di sotto dei sei mesi di vita (Evidenza C; Baud 2001), ma ha eziopatogenesi completamente diversa dal diabete neonatale (autoimmunità vs malfunzionamento congenito delle β -cellule) (Evidenza E; Beltrand 2020). In alcuni pazienti il DM rappresenta la prima manifestazione clinica, seguita poi da quelle conseguenti all'immunodeficienza. In altri disordini congeniti, come nell'Atassia-Teleangiectasia e nella sindrome di Bloom, sembra che l'IR sia alla base dello sviluppo del DM (Evidenza B; Takagi 2015).

Rischio cardiovascolare nel paziente affetto da malattie emorragiche congenite (MEC)

L'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da emofilia ereditaria li espone a numerosi fattori di rischio cardiovascolare (Evidenza C; Yildiz 2019). Anche se viene riportata una diminuzione della mortalità cardiovascolare in questi pazienti dovuta al basso valore dei Fattori VIII o IX della coagulazione (Evidenza B; Rosendaal 1989; Darby 2007), esiste una crescente evidenza che questi deficit non proteggano dalle malattie cardiovascolari (Evidenza B; Biere-Riafi 2012). Inoltre, è stata dimostrata una minore funzionalità dell'endotelio a livello microvascolare nei pazienti emofilici rispetto ai controlli (Evidenza B; Sun 2017). I fattori di rischio associati ad aumento di morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari sono: obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, DM, familiarità per malattie cardiovascolari (Evidenza B; Biere-Riafi 2010).

L'emofilia è caratterizzata da una progressiva artropatia, che riduce notevolmente la mobilità dei giovani pazienti. Pertanto, l'obesità è di frequente riscontro (Evidenza E; Rosendaal 2006, Kahan 2017). I fattori di rischio cardiovascolare sono stati studiati in 48 giovani affetti da emofilia (A e B), di età compresa tra i 6 e i 40 anni, e confrontati con un gruppo di controlli sani (35 controlli). Sebbene in questa popolazione nessun paziente sia risultato affetto da DM, è stato riscontrato un valore più elevato di glicemia a digiuno rispetto ai controlli e un aumento della frequenza di sindrome metabolica nei pazienti di età compresa tra i 10 e 18 anni rispetto al dato noto nella popolazione turca. Lo studio, sebbene presenti alcune limitazioni, mette in luce la necessità di approfondimento diagnostico per la valutazione del rischio cardiovascolare, sin dalla giovane età, in questi pazienti (Evidenza E; Yildiz 2019).

Percorso diagnostico

Lo screening per DM deve essere effettuato in tutti i pazienti con sovraccarico di ferro, sia correlato alla diseritropoiesi per ipoepcidinemia (emocromatosi ereditaria) che a trasfusioni multiple (talassemia, anemia aplastica, mielodisplasia, trapianto di cellule staminali ematopoietiche), per una diagnosi precoce e un intervento attivo. Riteniamo opportuno che i pazienti considerati a rischio di sviluppare alterazioni dell'omeostasi glicemica, oltre che quelli che possiedono già una diagnosi di IGT/IFG o di DM, devono essere regolarmente seguiti presso l'ambulatorio di diabetologia pediatrica.

• Criteri diagnostici

I criteri diagnostici non dovrebbero differire da altri tipi di DM. Tuttavia, la chetoacidosi è un quadro clinico raro di esordio, soprattutto se sono effettuati programmi di screening del metabolismo glicemico (De Sanctis 1988, Chern 2011) e i dati dell'HbA1c devono essere interpretati con estrema cautela: in questi pazienti, infatti, risultano non affidabili a causa della ridotta durata della vita dei globuli rossi, dell'emopoiesi inefficace e delle frequenti trasfusioni di sangue, con un'alta probabilità di falsi negativi (Al-Futaisi 2009) ma anche di falsi positivi (Choudhary 2013).

L'HbA1c non deve essere utilizzata come criterio diagnostico
Evidenza C

• Età di screening

La IGT e il DM generalmente si verificano durante l'adolescenza o successivamente (Kattamis 2004).

Lo screening dovrebbe essere effettuato
in tutti i pazienti dai 10 anni in poi
Evidenza B

• Tempistica dello screening

La progressione da IR a IGT a DM – sebbene sempre relativamente lenta – non è né costante né prevedibile (la progressione da IGT a DM avviene nel 12.4% degli adolescenti talassemici entro un periodo di 10 anni) (Kattamis 2004).

Lo screening dovrebbe essere effettuato a cadenza annuale
salvo comparsa di sintomi di iperglicemia
(poliuria, polidipsia, calo ponderale)
Evidenza E

• Modalità di screening

Lo screening deve comprendere il dosaggio plasmatico della glicemia e insulinemia a digiuno e OGTT (Cappellini 2014, McClain 2006), che presenta il vantaggio di poter valutare la presenza di insulino-resistenza nei primi stadi (Zhang 2021).

Lo screening dovrebbe essere effettuato con glicemia e insulinemia a digiuno e OGTT

Evidenza B

L'OGTT, oltre ad avere una scarsa riproducibilità (Libman 2008), può non evidenziare precocemente le anomalie glicemiche (Rijks 2016).

I sensori glicemici indossati per 3-5 giorni rilevano le anomalie glicemiche più precocemente e in maniera più sensibile rispetto ad altri metodi (incluso OGTT)

Evidenza B

I sensori glicemici – sebbene non rientrano nei criteri per la diagnosi del DM – hanno la possibilità di rilevare più anomalie glicemiche durante le condizioni basali e post-prandiali rispetto alla glicemia a digiuno e all'OGTT, permettendo una diagnosi precoce (Soliman 2013, El-Samahy 2018).

Trattamento

Le indicazioni terapeutiche attuali (de Sanctis 2014-2016) sono supportate da studi con piccole coorti di pazienti con talassemia major e fanno riferimento a soggetti adulti, trattandosi di complicanze che insorgono tipicamente nella seconda-terza decade di vita.

Nei pazienti esposti a sovraccarico di ferro le anomalie del metabolismo glucidico sono caratterizzate da un esordio insidioso ed una IR periferica, tipiche del DM2, a cui si associa successivamente un deficit di insulina. In questi pazienti è necessario, pertanto, porre attenzione alla prevenzione dei fattori di rischio e al trattamento tempestivo delle alterazioni glucidiche, quando queste emergono dallo screening.

In considerazione dei fattori di rischio e delle basi fisiopatologiche, il trattamento deve essere precoce, personalizzato ed effettuato a step:

- 1) Terapia chelante
- 2) Terapia dietetico-comportamentale
- 3) Terapia ipoglicemizzante (orale, insulina, mista)

I primi due approcci hanno una funzione preventiva sulla progressione delle alterazioni glucidiche.

Terapia chelante

L'obiettivo primario della terapia ferro chelante è mantenere i livelli di ferro nell'organismo al di sotto della soglia di tossicità. Nei pazienti in cui la monoterapia non riesce a garantire una risposta adeguata, l'intensità della chelazione può essere ottenuta agendo sulla durata dell'esposizione al farmaco, sul dosaggio o attraverso la combinazione di due chelanti. La terapia combinata con Deferoxamina e Deferiprone si è mostrata in diversi studi efficace nel migliorare la tolleranza glucidica (Farmaki 2006, 2009) senza un concomitante incremento degli eventi avversi (Lal 2013). È stato osservato che il passaggio dalla chelazione in monoterapia alla chelazione intensiva è in grado di determinare una riduzione della glicemia dopo OGTT ($p < 0.001$), un aumento della secrezione insulinica e della sensibilità insulinica ($p < 0.001$) (Farmaki 2009), una normalizzazione della tolleranza glucidica (Farmaki 2006), un miglioramento del profilo glicemico nei pazienti con DM conclamato (Farmaki 2006) e mancata comparsa di una alterazione glucidica se non presente al momento di inizio della chelazione intensiva (Farmaki 2009).

Considerare il trattamento chelante combinato nei pazienti con sovraccarico severo di ferro e con alterazione dell'omeostasi glucidica

Evidenza C

Integrazione con Zinco

Lo zinco gioca un ruolo importante nella formazione dei cristalli di insulina, nel loro rilascio, nel trasporto e nel legame con le cellule (Mousa 2021) e può influenzare la sensibilità insulinica attivando una cascata di segnali intracellulari (Pompano 2021); inoltre è noto l'effetto diabetogeno del deficit di Zinco nei pazienti non talassemici (Fukunaka 2018).

Nei pazienti con TDT, l'aumentato consumo di Zinco da stress ossidativo, la maggiore perdita urinaria, il ridotto assorbimento a livello intestinale e la terapia chelante, possono portare a bassi livelli sierici di questo oligoelemento sia in età adulta che pediatrica (Mousa 2021, Fung 2015).

In studi condotti su pazienti pediatriche e adulti con TDT e bassi livelli plasmatici di zinco (Mousa 2021, Fung 2015), è stata riscontrata una maggiore frequenza di alterazione della tolleranza glucidica, una

maggiore IR (HOMA-IR), una riduzione della secrezione insulinica ed un peggioramento della glicemia a digiuno.

Da una metanalisi condotta su 27 studi per valutare l'effetto sui fattori di rischio per DM2, in relazione a dose e durata della supplementazione di Zinco, è emerso che la terapia con basse dosi di Zinco (<25 mg/die) e per periodi prolungati (>12 settimane) riduce il rischio di DM2 ed eventi cardiovascolari, agendo sul glucosio plasmatico a digiuno, sull'IR (HOMA-IR) e sull'assetto lipidico (Pompano 2021).

In un trial randomizzato controllato condotto su 80 pazienti pediatriche con TDT, è stata dimostrata una riduzione della glicemia a digiuno e dell'HOMA-IR ($p < 0.05$) ed un incremento del Peptide C a digiuno ($p = 0.002$) nel gruppo che ha ricevuto una integrazione con zinco per os (40 mg per 12 settimane) rispetto al gruppo placebo (Mousa 2021).

Nei pazienti con TDT e bassi livelli sierici di Zinco effettuare supplementazione con Zinco 25 mg/die per almeno 12 settimane
Evidenza B

Ipoglicemizzanti orali

Esistono pochissimi dati sulla efficacia e sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti orali per il trattamento dell'alterazione dell'omeostasi glucidica nei pazienti con TDT. Possiamo, tuttavia, fare riferimento alle indicazioni presenti per la gestione del DM2 che, nelle fasi iniziali, condivide caratteristiche simili con queste alterazioni. Anche le Raccomandazioni e la Survey dell'ICET- A (De Sanctis 2016), oltre che una Review del 2015 (De Sanctis 2015) identificano nella metformina il primo farmaco da somministrare precocemente nei pazienti con TDT. L'inizio della terapia ipoglicemizzante è indicato in presenza di alterata glicemia a digiuno o di alterata tolleranza ai carboidrati con un HOMA-IR >2.5, sempre in associazione a dieta, esercizio fisico e terapia chelante, al fine di ritardare la comparsa del DM.

In caso di mancata risposta alla terapia con metformina è possibile associare la metformina ad una sulfonilurea (De Sanctis 2015).

Anche l'acarbiosio è stato indicato come primo farmaco da utilizzare nei pazienti con TDT ed alterazione del metabolismo glucidico (De Sanctis 2015; Møelands 2018). Nonostante il buon profilo di sicurezza di questo farmaco e l'efficacia nel ridurre la progressione verso il DM2 sono necessari ulteriori studi per indicarne l'utilizzo nei pazienti adulti con TDT ed alterazione della tolleranza glucidica.

La metformina rappresenta il trattamento farmacologico di prima scelta nei pazienti metabolicamente stabili e con alterazioni del metabolismo glucidico (HbA1c < 8.5% e/o HOMA-IR >2.5 in assenza di sintomi)

Evidenza E

Una controindicazione all'utilizzo della metformina, come da scheda tecnica, è la presenza di insufficienza epatica.

Alcuni farmaci utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2, quali il *pioglitazone* (Glitazone), la *liraglutide* e la *semaglutide* (analoghi del GLP-1) hanno mostrato un'azione protettiva sulla funzionalità epatica. Il *pioglitazone* è un ipoglicemizzante orale, dotato di ottimo effetto insulino-sensibilizzante, indicato nei pazienti di età superiore ai 18 anni. Per questo farmaco è stata dimostrata la capacità di ridurre i livelli di AST ed ALT e di migliorare gli altri indici di funzionalità epatica; tuttavia, esso non sembra avere un effetto antifibrotico sul fegato. (J. Lian 2021). Anche per la *liraglutide* e la *semaglutide*, è stata dimostrata la capacità di ridurre i livelli di ALT e di Proteina C Reattiva in pazienti con DM2 ed obesità a rischio di steatosi epatica non alcolica (S. Harrison et al. 2019). Nonostante i dati riportati dalla letteratura, al momento per questi farmaci non sono presenti evidenze che possano giustificare l'utilizzo in pazienti con TDT e grave compromissione della funzionalità epatica.

Terapia insulinica

Nelle raccomandazioni attualmente disponibili viene indicata la necessità di iniziare la somministrazione di insulina quando tutte le altre strategie terapeutiche non sono state efficaci (De Sanctis 2015, De Sanctis 2016). Lo schema terapeutico consigliato è il basal-bolus, con analogo lento e analogo rapido (Diabetes Care 2021).

Volendo ispirarsi alla gestione del DM2 in età adolescenziale, l'inizio della terapia insulinica dovrebbe essere preso in considerazione quando non viene raggiunto un adeguato target metabolico (emoglobina glicata < 7%) dopo almeno 4 mesi di terapia con metformina al dosaggio massimale (ISPAD 2022). Purtroppo, la valutazione dell'emoglobina glicata in questi pazienti potrebbe essere fuorviante e per decidere il passaggio all'insulina potrebbe essere indicata la valutazione della media glicemica (da sensore o dalle misurazioni delle glicemie capillari), utilizzando le tabelle di conversione dell'emoglobina glicata.

Nei pazienti con DM in cui sono necessarie più di 4 somministrazioni di insulina al giorno deve essere

presa in considerazione l'utilizzo di microinfusori o sistemi integrati al fine di migliorare la qualità della vita ed il controllo glicemico (ISPAD 2022).

L'inizio della terapia insulinica deve essere preso in considerazione quando le altre strategie terapeutiche non consentono il raggiungimento del target metabolico (HbA1c <7%)

Evidenza A

In caso di mancato raggiungimento del target metabolico con metformina e insulina basale valutare l'introduzione di una terapia insulinica basal-bolus

Evidenza E

Nel caso in cui vengano effettuate più di 4 somministrazioni di insulina al giorno valutare l'utilizzo di microinfusori o sistemi integrati

Evidenza E

Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia oncologica e a trapianto di cellule staminali emopoietiche

È noto da tempo il potenziale prognostico negativo delle iperglicemie in ambito oncologico (Evidenza B; Lu 2018); già nel 1924 Otto Warburg aveva osservato come le cellule tumorali proliferano molto più rapidamente in ambienti ricchi in glucosio. L'iperglicemia non trattata si associa ad importanti effetti negativi nei pazienti oncologici quali ricoveri ospedalieri più lunghi, peggioramento della prognosi e della sopravvivenza. L'iperglicemia correla anche con una riduzione dell'efficacia della terapia oncologica, con un aumento del tasso di infezioni e sepsi (soprattutto nei pazienti immunodepressi), favorisce uno stato pro-infiammatorio stimolando la proliferazione cellulare, può indurre resistenza ai chemioterapici. Dal punto di vista clinico, l'iperglicemia è risultata essere un fattore di rischio per le recidive tumorali e tassi di mortalità più elevati (Evidenza E; August 2009).

Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

La LLA è la leucemia più frequente nei bambini, con picco tra i 2 e i 6 anni di età, e la maggior parte della letteratura scientifica sulle disglucemie correlate ai tumori in età infantile riguarda questa patologia. Ciononostante, la reale prevalenza delle iperglicemie durante chemioterapia non è nota a causa delle

differenti metodiche, cut-off e tipi di monitoraggio glicemico utilizzati.

L'insorgenza di iperglicemia in corso di terapia con steroide e L-asparaginasi è stata associata ai seguenti fattori di predisposizione e di rischio:

- età ≥ 10 anni (Evidenza C; Pui 1981);
- obesità (BMI > 95°centile);
- stadio sec. Tanner di 2 o superiore;
- dimostrata resistenza ai corticosteroidi in corso di terapia;
- necessità di trattamento "high-risk";
- sviluppo di pancreatite acuta (complicanza saltuaria della asparaginasi, si verifica nel 2 - 18% dei pazienti a seconda degli studi) (Evidenza C; Sonabend 2009 e Welsch 2021; Evidenza E; Raja 2012,);
- etnia (maggiore frequenza in neri ed ispanici, verosimilmente per l'appartenenza a classi socioeconomiche più svantaggiate) (Evidenza B; Savage 2021).

Disglucemie e farmaci

Nei pazienti in trattamento per malattia linfoproliferativa, l'incidenza di iperglicemia e DM è massima nel primo mese di cure (fase di induzione) (Evidenza C; Welsch 2022).

Tra le terapie antineoplastiche responsabili di disglucemia, si annoverano:

- i glucocorticoidi, che causano inulinioresistenza (IR) tramite la riduzione dell'attività dei recettori per l'insulina e dei trasportatori del glucosio, la redistribuzione viscerale del grasso corporeo, l'alterazione del metabolismo degli acidi grassi. I glucocorticoidi hanno un effetto iperglicemizzante diretto dose-dipendente e un effetto indiretto (aumento dell'appetito) proporzionale alla dose utilizzata e alla durata del trattamento (Evidenza E; Gallo 2018, Brady 2014).
- L-asparaginasi, inibisce la sintesi di insulina (per deplezione dell'aminoacido asparagina) e può causare danno diretto alle cellule beta pancreatiche e pancreatite acuta (Evidenza C; Flores-Calderón 2009); quando somministrata in combinazione con lo steroide in fase di induzione, è descritta iperglicemia nel 9,7- 56% dei pazienti (Evidenza C; Aisyi 2019).
- anticorpi inibitori dei checkpoint (anti-CTLA4, anti-PD1), rara causa di diabete per distruzione immuno-mediata delle beta-cellule (Evidenza C; Hofmann 2016); questo, come i due seguenti, sono approcci terapeutici non usuali in età evolutiva;

- inibitori delle tirosin-chinasi (es. nilotinib), causano iperglicemia per inibizione del pathway di sintesi del recettore insulinico (Evidenza E; Arians 2015);
- inibitori di mTOR; in uno studio del 2013 l'everolimus ha determinato iperglicemia nel 13% dei pazienti (non pediatrici) trattati (Evidenza E; Paplomata 2013).

Disglicemie e chirurgia

Iperglicemie sono descritte nelle ore subito successive ad interventi chirurgici e neurochirurgici, effettuati per *debulking*, asportazione parziale o biopsia a scopo diagnostico di masse tumorali. Alla base si ipotizza un meccanismo principalmente correlato allo stress post-chirurgico. I tumori cerebrali sono spesso trattati in prima linea con interventi neurochirurgici e possono presentarsi all'esordio con quadri di idrocefalo acuto; quest'ultimo può determinare un danno a livello ipotalamico e/o ipofisario che determina deficit nella regolazione endocrina e, nel lungo periodo, sindrome metabolica/DM.

Il verificarsi di iperglicemie dopo chirurgia maggiore è utilizzato in alcuni tumori come una misura di outcome a lungo termine; ad esempio, in pazienti adulti con glioblastoma sottoposti a chirurgia, valori di glicemia media maggiore di 167 mg/dl nelle 48 ore successive all'intervento si associano a maggior incidenza e gravità di complicanze e riammissione in ricovero nei 30 giorni successivi (Evidenza C; Decker 2019). Da una recente meta-analisi è emerso un *trend* peggiore della prognosi in tutti i casi di glioblastoma trattati chirurgicamente in cui era stata rilevata iperglicemia, con una riduzione della sopravvivenza (OS) da 16.7 a 8.8 mesi (Evidenza B; Lu, 2018).

Disglicemie e radioterapia

La radioterapia addominale (abdRT) è un elemento fondamentale nel controllo locale di malattia nel trattamento del neuroblastoma, tumore di Wilms e alcuni sarcomi. Da uno studio eseguito su 8599 CCS sottoposti a RT a confronto con i loro fratelli non irradiati, essi hanno manifestato un rischio di DM di 3.4 volte superiore, incrementato di ben 6,9 volte nei sopravvissuti al neuroblastoma. Tra coloro che hanno ricevuto irradiazione della coda del pancreas con dosi superiori a 10 Gy, questo rischio è incrementato fino a 11.5 volte (Evidenza B; Meacham 2009). È stato ipotizzato che l'irradiazione dell'addome possa danneggiare il tessuto adiposo

sottocutaneo e portare ad un accumulo preferenziale di grasso a livello viscerale, con conseguente stato di cronica infiammazione di basso grado e alterazione del metabolismo. Recentemente, Friedman e colleghi (Evidenza B; Friedman 2018) hanno valutato l'associazione tra rischio di sviluppare DM e dose e volume d'esposizione alla abdRT in una popolazione di 20762 *long-term survivors* di cui 4568 avevano ricevuto abdRT: il rischio negli esposti ad abdRT è risultato 2.9 volte maggiore rispetto ai controlli e 1.6 volte maggiore rispetto ad altri *long-term survivors* non esposti a abdRT. L'analisi multivariata ha permesso di identificare i seguenti significativi fattori predittivi per l'aumentato rischio di sviluppare DM: la giovane età al momento dell'esposizione, l'elevato BMI al tempo di studio (dato controverso in letteratura) e la maggiore dose di esposizione della coda pancreatica (>10 Gy).

Disglicemie e trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Il rischio di diabete aumenta di 2.0-3.6 volte nei bambini sottoposti a TCSE rispetto ai fratelli, con un picco di incidenza del 30% nei due anni successivi a trapianto allogenico (popolazione mista sia pediatrica che adulta) (Evidenza B; Majhail 2009).

In una popolazione pediatrica di 74 pazienti, il DM è stato riportato nel 5% dei riceventi di TCSE a una mediana di 11 anni dopo la procedura, fattori di rischio associati con DM2 erano la diagnosi di leucemia, etnia, storia familiare di diabete e pregressa tossicità da asparaginasi (Evidenza C; Hoffmeister 2004). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la ciclosporina A (nonché il tacrolimus) è utilizzata nella prevenzione della *graft-versus-host-disease* (GVHD); inibitore della calcineurina, essa regola positivamente gli agonisti dei recettori dei perossisomi (PPAR). Dato che i PPAR sono coinvolti nella regolazione della sensibilità periferica all'insulina, si ipotizza che la ciclosporina induca IR a prescindere dall'utilizzo concomitante di glucocorticoidi (Evidenza E; Annaloro 2012).

Nei pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale (TBI), utilizzata solitamente come regime di pre-condizionamento in pazienti con malignità ematologiche ad alto rischio e prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, il rischio di diabete secondario è stimato essere 12.6 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Evidenza B; Meacham 2009).

Childhood Cancer Survivors (CCS)

Negli ultimi decenni si è assistito ad un progressivo incremento della sopravvivenza dei pazienti che hanno contratto tumore in età pediatrica e i deficit persistenti in questa categoria di pazienti, definita anche *childhood cancer survivors* (CCS), rappresentano un campo di studio in grande espansione.

In Italia circa l'80% di bambini trattati per cancro diventa lungo-sopravvivevole (assenza di malattia a 5 anni dallo stop delle terapie). Sebbene l'aumento della sopravvivenza sia un risultato estremamente incoraggiante, i CCS manifestano spesso una compromissione dello stato di salute come "effetto tardivo" dei trattamenti chemio e radioterapici a cui sono stati sottoposti. Tali "effetti tardivi" interferiscono con i normali processi di invecchiamento, comportando un aumento del rischio di comparsa di patologie croniche correlate all'età, di ospedalizzazioni frequenti e di mortalità precoce. La chemioterapia e la radioterapia causano, infatti, l'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico di basso grado a cui segue un processo di invecchiamento accelerato, definito "inflammaging". L'inflammaging è responsabile della comparsa di fragilità, caratterizzata da insufficienza di organi vitali, processi di invecchiamento precoce e insorgenza di malattie secondarie, come malattie cardiovascolari, obesità, diabete, osteoporosi ed infertilità (Evidenza E; Rossi 2021).

È noto che lo stato infiammatorio cronico di basso grado è strettamente coinvolto nella patogenesi del DM, in particolare del DM2. L'attivazione a lungo termine del sistema immunitario causa infiammazione cronica che scatena il DM2. I pazienti con DM2 mostrano, infatti, elevati livelli di citochine pro-infiammatorie circolanti, quali fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , interleuchina (IL)-1 ed IL-6 (Evidenza B; Friend 2018). I CCS richiedono un follow-up per il resto della vita per il rischio decisamente più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare diglicemia, DM, ipertensione e dislipidemia (Evidenza B; Kero 2015).

Un nuovo tipo di diabete?

Numerosi studi sul rischio di sviluppare diabete dopo terapia oncologica concludono che il rischio maggiore a lungo termine in questi pazienti sia correlato allo sviluppo di DM2. Tuttavia, se consideriamo le classiche definizioni di diabete, quello "post-oncologico" non si adatta completamente né al DM1 né al DM2.

Nella popolazione adulta il rischio di sviluppare DM2 correla direttamente con uno stato di eccesso ponderale/obesità, mentre nei pazienti pediatrici persiste un aumentato rischio di DM2 dopo la fine della terapia oncologica anche quando il BMI si è normalizzato, suggerendo come la sua misurazione non sia parametro attendibile di adiposità. Inoltre, nei CCS, il rischio di sviluppare diabete persiste anche dopo aver corretto i dati per il BMI (Evidenza B; Friedman, 2018).

Pertanto, nei pazienti in stop terapia e soprattutto se sottoposti a trattamento radiante addominale, si potrebbe ipotizzare un nuovo tipo di diabete, per cui occorre sviluppare specifici accorgimenti diagnostici e valutare le possibili opzioni terapeutiche.

Percorso diagnostico

1) In tutti i pazienti con nuova diagnosi di patologia oncologica.

Si raccomanda di:

A. Eseguire dosaggio glicemia, insulinemia plasmatica a digiuno e HbA1c (Evidenza E; N.J. Hogan 2021) In caso di alterazioni dell'omeostasi glucidica è indispensabile valutazione diabetologica pediatrica.

B. Indagare durante la raccolta anamnestica:

- anamnesi familiare per DM
- comorbidità, nello specifico patologie autoimmunitarie (celiachia, tiroidite, ecc)
- patologie genetiche associate (S. di Down, Prader-Willi, ecc)
- anamnesi gravidica (poli-idramnios, diabete gestazionale)
- inquadramento auxologico alla nascita (AGA, SGA, LGA),
- inquadramento auxologico attuale (storia di sovrappeso/obesità)
- pregresso riscontro di iperglicemie occasionali

C. Il diabetologo pediatrico:

- valuterà esecuzione di: OGTT, insulinemia, C-peptide, esame chimico-fisico urine autoimmunità pancreatica (anti-GAD, anti-ICA, anti-IA2, anti-ZnT8), (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)
- istruirà il paziente sui potenziali sintomi correlati all'iperglicemia (poliuria, nicturia, polidipsia, calo ponderale)
- valuterà l'avvio del monitoraggio glicemico capillare nei pazienti a rischio di sviluppare diabete
- valuterà l'utilizzo di *flash glucose monitoring* (FGM)/CGM in determinate circostanze

D. Si raccomanda di non interrompere la terapia steroidea o antineoplastica, se non in caso di specifiche indicazioni previste dal protocollo terapeutico.

2) All'inizio e in corso di terapia steroidea, chemioterapia/radioterapia.

La maggior escursione glicemica si verifica dopo 6-8 ore dalla somministrazione dello steroide, seppur questi pazienti presentino una notevole variabilità glicemica nel corso della giornata, a seconda del tipo di glucocorticoide utilizzato e della sua durata d'azione. Si raccomanda di:

- Informare la famiglia sul potenziale rischio di sviluppare iperglicemia/DM e istruirla al riconoscimento dei sintomi iperglicemia-correlati.
- Nei pazienti a rischio di alterata omeostasi glucidica, utile eseguire un consulto col diabetologo pediatra, che provvederà a istruire il paziente circa l'automonitoraggio glicemico capillare, valutando anche l'utilizzo di FGM/CGM.
- Eseguire prelievo venoso per glicemia, insulinemia, HbA1c in occasione di ogni valutazione dei parametri ematochimici presso l'Ambulatorio/Reparto di Oncologia Pediatrica (almeno una volta al mese), e in caso di comparsa di sintomi correlati a iperglicemia (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)
- Monitoraggio glicemico capillare almeno una volta al giorno e in diversi momenti della giornata (glicemia pre- e post-prandiale) (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)
- Nonostante ci siano opinioni diverse sulla soglia glicemica oltre la quale intervenire terapeutica-mente, riteniamo doverosa una valutazione del diabetologo pediatra per glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl in due determinazioni a distanza di almeno 24 ore e per glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (paziente in terapia con steroidi a lunga durata d'azione o durata d'azione intermedia con dose suddivisa in più somministrazioni giornaliere).
- In caso di glicemia plasmatica ≥ 200 mg/dl e/o sintomi di iperglicemia va comunque esclusa una condizione di DKA e valutato l'inizio della terapia insulinica (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)

3) Nei pazienti dopo la fine della terapia e in quelli sottoposti a trapianto di cellule staminali.

Si raccomanda:

- Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia steroidea prolungata/chemioterapia/ra-

dioterapia che presentano una concomitante e persistente alterazione del metabolismo glucidico è auspicabile una presa in carico c/o Ambulatorio di Diabetologia Pediatrica e monitoraggio glicemia, insulinemia plasmatica e HbA1c. Va comunque escluso un DM1 (valutazione pannello autoimmunità pancreatica, insulinemia, C-peptide) e, laddove sia presente una storia familiare suggestiva, si suggerisce esecuzione di analisi genetica per sospetto MODY.

- In tutti quei pazienti con normale tolleranza glucidica, ma esposti a radioterapia, si raccomanda dosaggio HbA1c o esecuzione di OGTT ogni 2 anni (oppure più frequentemente se clinicamente indicato e/o in presenza di fattori di rischio quali terapia steroidea protratta, obesità, sindrome metabolica, familiarità per iperglicemia/DM) (Evidenza E; COG Guidelines 2018).
- Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali, il dosaggio di HbA1c potrebbe non essere attendibile. Si raccomanda pertanto l'esecuzione di OGTT in caso di sospetta alterazione del metabolismo glucidico (Evidenza E; Friedman, 2019).

Commenti sulla validità degli esami utilizzati per lo screening dei disturbi dell'omeostasi glucidica in corso di malattia oncologica

Si consiglia di sottoporre ad adeguato screening per valutazione dei disturbi dell'omeostasi glucidica ciascun paziente pretrattamento e in corso di terapia oncologica.

Evidenza B

Lo screening dovrebbe essere effettuato con glicemia, insulinemia a digiuno e OGTT.

Evidenza B

L'HbA1c, seppur utile, non deve essere utilizzata come criterio diagnostico.

Evidenza C

I sensori glicemici (CGM/FGM), indossati per almeno 3-5 giorni, rilevano le anomalie glicemiche più precocemente e in maniera più sensibile rispetto ad altri metodi (incluso OGTT).

Evidenza B

Trattamento

Iperglicemia e diabete da cortisonici

L'inizio della terapia ipoglicemizzante è raccomandato in caso di riscontro di glicemia pre-prandiale >140 mg/dl o glicemia post-prandiale >200 mg/dl

(Evidenza E; Aberer 2021). Tale controllo glicemico può essere interrotto quando la glicemia è stabilmente <140 mg/dl per almeno 24-48 ore dopo la fine della terapia ipoglicemizzante (Evidenza A; Um-pierrez 2012).

In età evolutiva, in considerazione dell'elevata sopravvivenza attualmente garantita nella maggior parte delle diverse patologie oncologiche e al fine di minimizzare gli eventi avversi a breve e a lungo-termini, i goals terapeutici devono essere quelli condivisi con il trattamento di altre forme di iperglicemie e/o diabete (Wolfsdorf 2018; Bonfanti 2015). Nonostante l'elevata prevalenza di iperglicemia e diabete meta-steroideo e la loro nota associazione con l'aumento del rischio di mortalità e complicanze, pochi sono gli studi in letteratura che confrontano l'efficacia di diversi schemi terapeutici (Perez 2014). La terapia insulinica sembra essere necessaria in circa il 50% dei casi (Fattorusso 2018). Considerando che la terapia corticosteroidica antitumorale non può essere ridotta o sospesa in caso di iperglicemia, anche quando questa sia persistente, è quindi necessario intraprendere un trattamento specifico (Evidenza B; Gregoriou 2020). La terapia insulinica è generalmente preferita perché efficace, flessibile e sicura, soprattutto in fase acuta in corso di terapia oncologica: la scelta tra i diversi possibili schemi terapeutici deve essere caso-specifica (Evidenza E; Gallo 2016). La dose insulinica iniziale deve seguire le indicazioni internazionali utilizzate nei casi di DM1 e deve essere incrementata gradualmente in base al controllo metabolico raggiunto (Evidenza A; Danne T 2018). In questo contesto, alcuni autori descrivono casi di pazienti con estrema IR e fabbisogno insulinico che può raggiungere anche dosi quali 5 UI/kg/die (Evidenza C; Gregoriou 2020). L'utilizzo esclusivo di analoghi insulinici lenti al mattino (*basal analog only*) può essere conveniente per limitare il numero di iniezioni, mentre l'uso di boli di analoghi rapidi ai pasti, può essere più flessibile [*basal-plus (with the addition of 1-3 injections of a rapid-acting insulin analog to a basal insulin); basal-bolus*]. Lo schema insulinico deve essere personalizzato in base all'andamento metabolico, al dosaggio steroideo, alla via di somministrazione [orale vs. endovenosa (EV)], all'emivita dello steroide utilizzato, alla durata della terapia, all'ora di assunzione e al frazionamento della dose dello steroide (Evidenza E; Aberer 2021). In età evolutiva, nei protocolli per patologie tumorali ematologiche e no, sono perlopiù utilizzati cortisonici a durata intermedia. In questi casi, l'iper-

glicemia è ad esordio lento ed è prolungata nell'arco della giornata. In età adulta, sono raccomandate insuline con profilo d'azione intermedio quali detemir o NPH alla dose iniziale di 0.1-0.4 UI/kg (Evidenza E; Aberer 2021). Solo 2 studi condotti in pazienti in età adulta (in prevalenza con DM2) hanno dimostrato la non-inferiorità della glargine U100 (dose iniziale 0.3-0.5 UI/kg) rispetto a NPH, in termini di efficacia e sicurezza, compresa la frequenza di episodi notturni di ipoglicemia (Evidenza C; Radhakutty 2017, Ruiz de Adana 2015). In caso di mancato controllo metabolico, è necessario introdurre insuline regolari o analoghi rapidi in modalità *basal-plus* o *basal-bolus*. Analogo approccio è consigliato in caso di somministrazione di desametasone. In questo caso, è possibile programmare due somministrazioni di analoghi intermedi o utilizzare insuline basali quali analoghi ultra-lenti (glargine U100/U300 o degludec) alla dose iniziale di 0.2 UI/kg (Evidenza E; Aberer 2021). Quando è indicata una terapia insulinica con analogo rapido, si deve eseguire prima di ogni somministrazione dello steroide, alla dose iniziale di 0.1 IU/kg (Evidenza E; Aberer 2021). La tempistica della somministrazione dell'analogo rapido dovrebbe anche considerare il pasto e quindi l'appetito del paziente, la presenza di nausea e/o l'abilità di masticare e/o deglutire: in presenza di complicanze, la somministrazione di analoghi rapidi può essere posticipata immediatamente dopo il pasto, modulando la dose insulinica anche in base ai livelli glicemici pre-prandiali (Evidenza E; Gallo 2016). In letteratura non esistono evidenze in merito in età evolutiva.

La rivalutazione della dose insulinica deve essere frequente e adeguata alle modifiche terapeutiche dei cortisonici: una loro riduzione comporta un rapido miglioramento dell'andamento glicemico e quindi la necessità di una preventiva e proporzionata riduzione insulinica (Evidenza E; Aberer 2021).

In età evolutiva, il ruolo degli ipoglicemizzanti orali sembra marginale: l'utilizzo di metformina può essere proseguito in caso di DM2 preesistente (Evidenza E; Aberer 2021). Inoltre, l'azione terapeutica degli ipoglicemizzanti orali è spesso di lenta insorgenza, con ridotta efficacia e limitata possibilità di frazionare la dose (Evidenza C; Gregoriou 2020).

Alla risoluzione del quadro acuto, tutti i bambini con iperglicemie transitorie (trattate e non) in corso di terapia corticosteroidica e/o altre chemio- o immuno-terapie, dovrebbero essere valutati annualmente presso gli ambulatori specialistici di diabetologia pediatrica al fine di indagare la presenza di condi-

zioni predisponenti futuri squilibri glicemici quali: fattori di rischio per DM2 (e.g. obesità), familiarità per diabete (e.g. escludere forme diabete monogenico) e autoimmunità per DM1, e, quindi, al fine di monitorare e prevenire eventuali complicanze a lungo-termine (Evidenza C; Fattorusso 2018, Williams 2020).

Iperglicemia e diabete dopo chirurgia

Trattamenti chirurgici a livello pancreatico, quale pancreasectomia parziale in caso di formazioni neoplastiche locali avanzate ma in assenza di metastasi, riducono la produzione insulinica endogena, con successive frequenti iperglicemie, non solo nel periodo post-chirurgico (determinate anche da stress ed eventuale concomitante utilizzo di farmaci somatostatina-analoghi), ma anche a lungo termine; il rischio di sviluppare diabete è infatti stimato pari a 20-50% (Evidenza B; Hiestand 2019). Il trattamento elettivo è la terapia insulinica. In caso di pancreasectomia totale, la chirurgia determina la comparsa acuta di DM1: per tale motivo, il paziente e la famiglia e/o i *caregivers* devono essere educati alla gestione del diabete prima della chirurgia e devono affiancare il personale ospedaliero nella gestione del diabete fin dalle prime ore post-intervento (Evidenza B; Hiestand 2019).

Iperglicemia e diabete in corso di TMO

In fase acuta e post-acuta, pazienti sottoposti a TMO hanno un rischio aggiuntivo di presentare alterazioni glicemiche, soprattutto quando sottoposti a TBI (Evidenza C; Nakagawa 2018) e in caso di GVHD (Evidenza C; Healy 2015). Se la GVHD acuta di 1 grado viene trattata con steroide topico o locale (budesonide orale e beclometasone dipropionato), già nelle forme di secondo grado è prevista la somministrazione di metilprednisolone o prednisone ad una dose di 1-2 mg/kg/die per almeno 1-2 settimane, con successivo lento *decalage* (anche più di 8 settimane) in base alla risposta clinica. Nella profilassi di GVHD, il tacrolimus può essere associato a iperglicemia, a causa di un suo effetto diretto sulla sintesi e sul rilascio insulinico, e può determinare apoptosi delle cellule insulari (Healy 2015).

Dopo la fase acuta, è noto che pazienti adulti trattati in età evolutiva con TBI e/o TMO abbiano un rischio 7.2 volte maggiore di presentare diabete rispetto ai non-esposti e la precedente esposizione ad agenti alchilanti aumenta ulteriormente il rischio (OR=1.7; 95% CI, 1.2–2.3; p<0.01) (Evidenza C; Meachan 2009,

Healy 2015). Pertanto, in questa categoria di pazienti, l'educazione ad uno stile di vita attivo, alla prevenzione dell'obesità e ad una corretta alimentazione, è da proporre ed iniziare già durante il ricovero in oncologia pediatrica (Evidenza C; DeFilipp 2017, Salchow 2020, Schindera 2021).

Iperglicemia e diabete da nutrizione parenterale ed enterale

Nei pazienti con patologia oncologica, l'aspetto nutrizionale è cruciale perché, quando adeguato, permette un miglioramento dell'*outcome* della patologia a breve e lungo termine (Evidenza B; August 2009). Nella pratica clinica, è frequente l'utilizzo di supporti nutrizionali per via enterale (EN) o parenterale (PN) che possono però determinare alterazioni glicemiche: si stima che più del 50% dei pazienti con PN e il 30% dei pazienti con EN sperimentino iperglicemia. La patogenesi è complessa: (1) eccessiva quota di carboidrati somministrati, (2) diminuita sensibilità all'insulina, (3) aumento della produzione di glucosio epatico e riduzione del suo utilizzo da parte dei tessuti periferici, (4) presenza di comorbidità e/o effetto sinergico di terapie concomitanti (ad esempio glucocorticoidi), (5) disfunzione beta-cellulare (Yim 2021). Inoltre, nei pazienti totalmente dipendenti dalla PN, questi fattori sono aggravati dalla perdita dell'effetto dell'incertina sul rilascio insulinico, evento che si verifica quando si bypassa il tratto gastrointestinale (Laesser 2019).

Attualmente non esistono Linee Guida specifiche che raccomandino obiettivi glicemici e strategie terapeutiche condivise per la gestione dell'iperglicemia e/o diabete durante il supporto nutrizionale specializzato, soprattutto in età evolutiva: in primis, è ipotizzabile consigliare modifiche del contenuto delle preparazioni, ma in caso di mancata risposta metabolica, è necessario l'avvio di terapie farmacologiche specifiche. Wei-Hsu e colleghi hanno proposto un protocollo rivolto agli adulti per la modulazione dell'insulina EV in funzione delle glicemie in pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva (Evidenza E Wei-Hsu 2012).

La gestione complessa di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga oncologo, diabetologo e nutrizionista. È stato proposto l'utilizzo di piattaforme di condivisione dei dati online: questo sistema potrebbe facilitare l'intervento del diabetologo, migliorare la consapevolezza della gestione glicemica dei medici nel reparto oncologico, promuovere la standardizzazione del processo di

gestione delle glicemie, migliorare l'efficienza della gestione della glicemia, la qualità della vita, ridurre i rischi legati al cattivo controllo metabolico, e ridurre la durata media di ricovero (Evidenza E; Jiang 2021). Una metanalisi che include 17 studi ha analizzato differenti schemi di terapia insulinica in corso di EN, PN, e nutrizione mista, concludendo che gli approcci terapeutici sono eterogenei. Il migliore risultato in termini di riduzione della media glicemica è documentato in corso di NPH in EN e di insulina rapida regolare nella nutrizione mista, ma in assenza di una rilevanza clinica (Evidenza C; Viana 2017).

Trattamento del “fine vita”

Il trattamento dell'iperglicemia e del diabete deve considerare la reale aspettativa di vita del paziente. In stadi avanzati della patologia tumorale, la cachessia può associarsi e/o essere peggiorata da uno scarso controllo glico-metabolico. Nonostante un ampio utilizzo dei corticosteroidi nella medicina palliativa (ad esempio nel trattamento sintomatico di edema cerebrale, nausea, dispnea, anoressia, ecc), mancano linee-guida e dati “robusti” di letteratura (Lindskog 2014). In presenza di iperglicemie e/o diabete, autori raccomandano il mantenimento in età adulta di livelli glicemici tra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre i sintomi correlati all'iperglicemia ed evitare episodi sintomatici di ipoglicemia (Evidenza E; McCoubrie 2005). Nonostante ciò, range glicemici più stringenti, quali 120-250 mg/dl, sono considerati ottimali al fine di ridurre la comparsa di ulteriori complicanze e/o sintomi quali infezioni e disidratazione da stati iperosmolari (Evidenza E; Gallo 2019). L'esperienza clinica è estremamente variabile: alcuni autori propongono addirittura il proseguimento dell'utilizzo di dispositivi quali CGM e CSII, anche con ansa chiusa, in pazienti adulti con diabete durante il fine vita (Evidenza C; Boughton 2019). In assenza di linee-guida e di studi prospettici, soprattutto in età evolutiva, il management di eventuali alterazioni glicemiche, inteso come frequenza dei controlli glicemici e terapia, deve prevedere una discussione multidisciplinare, che coinvolga anche gli stessi caregiver, ed avere l'obiettivo di limitare l'invasività e, contemporaneamente, ridurre le possibili complicanze acute (Evidenza E; Hershey 2017).

Ruolo della tecnologia

Non esistono ad oggi forti evidenze che supportino l'utilizzo di CGM e CSII in questa categoria di pazienti e l'utilizzo di tali tecnologie non è attualmente co-

mune pratica clinica: il loro utilizzo è prevalentemente riportato in *case-reports* che coinvolgono soprattutto pazienti adulti (Evidenza C; Godwin 2017; Evidenza B; Hiestand 2019) e in uno studio prospettico osservazionale condotto in una popolazione di 29 pazienti di età mediana 13.1 anni sottoposti a TMO (Evidenza C; Sopfe 2020). In quest'ultimo studio è stato utilizzato il sistema FGM, inserito 7 giorni prima del TMO e circa 2 mesi dopo, in regime di ricovero (esclusi periodi di radioterapia e/o infusione di thiotepa, responsabili di possibili rash cutanei desquamanti). Lo studio supporta l'utilizzo di CGM in questa categoria di pazienti perché ben tollerato e sicuro (solo il 2.4% dei casi ha presentato sanguinamenti e/o lividi nel sito d'inserzione e solo 6 sono i *drop out*), ma documenta una precisione del sistema inferiore rispetto a quella desiderata (MARD 20-14%; nel 75% dei casi, FGM misurava 16 mg/dl in meno rispetto al valore glicemico capillare) (Evidenza C; Sopfe 2020). Due pubblicazioni precedenti, di cui una è un *case-report* (Visavachaipan 2013), avevano utilizzato CGM per valutare il rischio di ipoglicemie in bambini con diagnosi di LLA in corso di terapia di mantenimento (con analoghi della purina) ma la valutazione dell'affidabilità e/o la tollerabilità di tali sistemi non rientrava negli obiettivi di questi papers ma solo nei metodi (Evidenze C; Trelinska 2011, Visavachaipan 2013).

Ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di tali presidi in questa categoria di pazienti.

Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a trapianto d'organo

Il trapianto di organi solidi (SOT) è il trattamento più utilizzato per la maggior parte dei bambini con insufficienza d'organo allo stadio terminale (Magee JC 2008). I progressi degli ultimi anni sia nell'approccio chirurgico che nei regimi terapeutici utilizzati per l'immunosoppressione hanno contribuito ad un marcato miglioramento della sopravvivenza del paziente trapiantato. Più dell'80% dei pazienti pediatrici che ricevono un trapianto d'organo sopravvive fino all'età adulta, ma molti sviluppano le complicanze correlate al trapianto stesso. L'insorgenza del DM post trapianto (PTDM) è associata ad un aumento del rischio di complicanze a lungo termine, comprese le malattie cardiovascolari, lo sviluppo di infezioni, il rigetto del trapianto, fino ad un aumento della mortalità (La Rosa C 2008). Nei riceventi SOT in età evolutiva è stato evidenziato un aumento di 3

volte del rischio di morte nei bambini che sviluppano PTDM rispetto a bambini sani (Koshy SM 2009). Il PTDM si verifica nel 3-20% dei pazienti pediatrici trapiantati ed è correlato al tipo di organo trapiantato, all'età in cui viene effettuato il trapianto, al regime immunosoppressivo utilizzato, alla familiarità per diabete e allo stile di vita (Al-Uzri A 2001, Prokai A 2008; Greig F 2013; Hathout E 2009). In una recente pubblicazione condotta in una popolazione di pazienti pediatrici trapiantati di organi solidi, il tasso di incidenza del diabete è risultato pari al 18,8 (95% intervallo di confidenza [CI], da 14,9 a 23,8) per 1.000 anni-persona (Chanchlani R 2019).

Percorso diagnostico

La diagnosi di PDMT dovrebbe essere posta in un periodo clinico stabile, quindi dopo almeno 6 settimane dopo il trapianto (Sharif A 2014) (Evidenza B). L'esecuzione dell'OGTT è stata identificata come il *gold standard* per la diagnosi di PTDM nelle Linee guida internazionali del 2003 (Davidson J 2003).

La FPG >126 mg/dL da sola non è considerata un parametro affidabile in quanto la terapia con glucocorticoidi, comunemente usata nei pazienti con SOT, tende a causare un peggioramento dell'iperglicemia (Werzowa J 2015).

Il valore di HbA1c può sottostimare o sovrastimare la concentrazione media di glucosio nel sangue, soprattutto nel primo anno dopo il trapianto (Pimentel A 2017). Una recente metanalisi in pazienti adulti sottoposti a trapianto renale ha mostrato come la sensibilità per la diagnosi di PTDM tramite l'utilizzo di HbA1c rispetto all'OGTT sia rispettivamente del 50% e del 75%, quando la soglia di HbA1c è fissata a 6,5% (48 mmol/mol) e 6,2% (44 mmol/mol), rispettivamente, mentre le specificità sono 96% e 89%. (Pimentel A 2017) (Evidenza C).

Evitare la diagnosi di PTDM nelle prime 6 settimane dopo l'intervento, quando l'iperglicemia transitoria è estremamente comune

Evidenza B

Una diagnosi formale di PTDM può essere fatta a partire da 6 settimane dopo il trapianto utilizzando OGTT

Evidenza B

L'OGTT è il gold standard per la diagnosi di PTDM.

Evidenza B

I sensori glicemici (CGM/FGM), indossati per almeno 3-5 giorni, rilevano le anomalie glicemiche più precocemente e in maniera più sensibile rispetto ad altri metodi (incluso OGTT).

Evidenza B

Si deve usare cautela nell'uso dell'HbA1c come marker diagnostico in presenza di fattori che possono comprometterne un'interpretazione accurata

Evidenza A

I pazienti in attesa di trapianto devono essere sottoposti a test glicemico annuale con dosaggio FPG e HbA1c. I pazienti identificati come alto rischio dovrebbero quindi eseguire l'OGTT per confermare la diagnosi di diabete

Evidenza E

Fattori di rischio

Corticosteroidi

Il ruolo dei corticosteroidi sullo sviluppo di PTDM è ancora controverso e pochi sono i dati che riguardano la popolazione pediatrica. In uno studio retrospettivo su 2.726 pazienti pediatrici trapiantati di rene è stato evidenziato come l'uso di steroidi sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di PTDM (HR 3,573, p = 0,03) (Hung-Tien Kuo 2020) (Evidenza C). Studi controllati randomizzati in doppio cieco a lungo termine negli adulti hanno mostrato come la sospensione precoce dei corticosteroidi abbia avuto un impatto limitato sulla riduzione del PTDM rispetto all'utilizzo di prednisone a basso dosaggio (5 mg/die) (Woodle ES 2008) (Evidenza A).

Inibitori della calcineurina

Gli inibitori della calcineurina, inclusi Tacrolimus e Ciclosporina, determinano una diminuzione della sintesi e della secrezione di insulina. L'analisi dei dati di 214 bambini sottoposti a trapianto di fegato (SPLIT) e seguiti in 44 centri negli Stati Uniti e Canada, ha dimostrato come il 14,2% di coloro che hanno poi sviluppato PTDM era in trattamento con tacrolimus rispetto al 5,5% di coloro in terapia con ciclosporina (Hathout E 2009). Uno studio randomizzato-prospettivo condotto su 196 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale e trattati con Tacrolimus vs Ciclosporina, non ha evidenziato differenze significative nell'insorgenza di PTDM nei due trattamenti (Evidenza B) (Trompeter R, 2002). Uno studio condotto su una popolazione pediatrica sottoposta a trapianto renale ha analizzato la risposta dopo carico endovenoso di glucosio (*Intra Venous Glucose Tolerance Test, IVGTT*) confrontando 15 pz trattati con tacrolimus e 14 pz trattati con ciclosporina. Il gruppo trattato con tacrolimus ha

mostrato una ridotta secrezione insulinica nella first phase e un ridotto valore di c-peptide, rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina (Filler 2009) (Evidenza D). Un ulteriore studio retrospettivo condotto su 142 pazienti pediatriche sottoposti a trapianto di rene ha evidenziato una correlazione tra il trattamento con ciclosporina nei 30 giorni successivi al trapianto e l'insorgenza di PTDM nel primo anno post trapianto (Alejandra A 2021) (Evidenza C). Inoltre, uno studio condotto su 1365 pazienti pediatriche sottoposti a trapianto renale ha evidenziato una forte correlazione tra terapia con Tacrolimus e incidenza di PTDM nel primo anno post trapianto (Al-Uzri A2001).

Ipomagnesemia

Sia la letteratura sui trapianti in adulti che quella pediatrica indicano come l'ipomagnesemia conferisca un rischio aumentato per lo sviluppo di PTDM (Hayes W 2017) (Evidenza D). Una metanalisi condotta in pazienti adulti sottoposti a SOT supplementati con magnesio ha mostrato miglioramenti nel controllo glicemico (Simental-Mend LE 2016).

Screening pre-trapianto

Prima del trapianto, i pazienti che presentano fattori di rischio per PTDM (storia familiare di diabete, presenza di alterata glicemia a digiuno o valori di HbA1c patologici) dovrebbero essere sottoposti a screening tramite OGTT. Una consulenza pre-trapianto sulle modifiche dello stile di vita, compreso il mantenimento di un peso corporeo sano, dieta corretta ed esercizio fisico è indicata per i pazienti adulti con SOT ed è probabile che possa essere applicata anche ai pazienti pediatriche.

Le Linee guida del 2003 affermano che la glicemia a digiuno dovrebbe essere controllata almeno settimanalmente per le prime 4 settimane dopo il trapianto, a 3 e 6 mesi, e poi annualmente. I livelli di glucosio plasmatico devono essere monitorati a intervalli regolari di follow-up.

Trattamento

Ad oggi, non esistono studi che valutino una terapia farmacologica ottimale nel PTDM. Se nell'adulto sono stati studiati farmaci comunemente impiegati nel DM 2 quali metformina, insulina e liraglutide (Ahmed S 2020) nel bambino il loro utilizzo per il trattamento del PTDM rimane *off-label*. Tuttavia, uno dei limiti è l'esistenza di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali additivi tra i farmaci immunosoppressori assunti dal paziente trapiantato e quelli utilizzati nel PTDM. La maggior parte di esse interessano il citocromo P450 3A4 (CYP3A4), che svolge un ruolo importante nel metabolizzare gli inibitori della calcineurina (Christians U 2002), il più potente e frequente immunosoppressore utilizzato nel trapianto d'organo.

Distinguiamo due tipologie di trattamento dell'iperglicemia post-trapianto: iperglicemia acuta ed il trattamento a lungo termine (Chowdhury 2021). Nella Tabella 1 sono schematizzate le indicazioni alla diagnosi e al trattamento delle iperglicemie nel post trapianto d'organo.

Metformina

La metformina ha il vantaggio di non necessitare del citocromo CYP3A4 per il suo metabolismo; pertanto,

Tabella 1 | Indicazioni diagnostiche e terapeutiche per la diagnosi e il trattamento dei disturbi dell'omeostasi glicemica nel post trapianto d'organo.

Valutazione diabete post-trapianto d'organo (giorni)		
Giorno 0-45	Giorno 46-365	Giorno > 365
ESAMI DEL SANGUE DI ROUTINE Presenza di iperglicemia (non diagnostico di PTDM)	TEST DI SCREENING 1. OGTT ² 2. Glicemia a digiuno/glicemia random 3. HbA1c ³	TEST DI SCREENING 1. OGTT1 2. HbA1c 3. Glicemia a digiuno/ glicemia random
GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA POST-TRAPIANTO • Giorno 0-7: insulina (ev/sc)1 • Giorno 8-45: insulina (ev/sc)1, ipoglicemizzanti orali	GESTIONE DEL DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO • Modifiche dello stile di vita • Ipoglicemizzanti orali • Insulina	

¹ In base alle condizioni cliniche del paziente. ² OGTT identificata come il gold standard per la diagnosi di PTDM nelle Linee guida internazionali del 2003. ³ HbA1c non può essere utilizzato come unico test di OGTT nei primi 3 mesi in quanto patologie sottostanti quali anemia e alterazioni della funzionalità immunitaria potrebbero alterarne il dosaggio.

non interagisce con i farmaci immunosoppressivi utilizzati dal paziente trapiantato ed è generalmente ben tollerata. Tuttavia, in considerazione della sua escrezione renale, è necessario adeguare la dose in caso di eGFR <45 ml/min/1.73 mq) ed interrompere il trattamento in caso di eventi intercorrenti, di esami radiologici con mezzo di contrasto o procedure che richiedano anestesia generale per il rischio di acidosi lattica, soprattutto se eGFR <30 ml/min/1.73 mq (Ahmed S 2019). Ad oggi la metformina è suggerita come un potenziale farmaco di prima linea per il trattamento della PTDM nell'adulto (Chowdhury TA 2021, Evidenza E).

Insulina

Il trattamento insulinico deve essere preso in considerazione non solo nell'iperglicemia dell'immediato post-trapianto, ma anche quando la terapia con ipoglicemizzanti orali non trova la sua indicazione (Chowdhury T A2021). Non sono definiti protocolli di dose, i quali devono essere personalizzati in base alle caratteristiche del paziente. Considerando che nel PTDM i livelli glicemici sembrano essere elevarsi tra le 14:00 e le 20:00 e ridursi tra le 2:00 e le 8:00, è consigliabile utilizzare un'insulina bifasica, somministrata preferibilmente al mattino (Yates CJ 2021). Gli effetti benefici del trattamento con insulina nell'immediato post-trapianto sono stati indagati dal gruppo di ricerca del Professor Hecking che ha dimostrato come nei pazienti con

iperglicemia post-trapianto di rene, trattati con insulina ad azione lenta, rispetto ai pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o con insulina ad azione rapida, si verifici una minore incidenza di PTDM. Questo studio suggerisce che l'inizio precoce della terapia insulinica possa avere un effetto protettivo sulla funzionalità della beta-cellula (Hecking M 2012) (Evidenza B). È opportuno ricordare che in considerazione del metabolismo renale dell'insulina, nei pazienti con eGFR <60 mL/min/1,73 mq è necessario rimodulare la dose per evitare episodi di ipoglicemia.

Si ringraziano: Angela Mastronuzzi, Cristina Pizzato, Chiara Gorio, Angelica Barone, Ilaria Liguoro, Monica Cellini, Alessandro Cattoni, Laura Battisti, Maddalena Casale, Elena Mastrodicasa, Paola Coccia, Francesco Gigliotti, Tommaso Casini, Federico Verzegnassi, Veronica Maria Folsi, Letizia Pomoncia Brescia, Patrizia Bertolini, Cristina Piera Meazza, Giuseppina Aloj, Nicole Santoro, Eulalia Galea, Delia Russo, Arianna Panigari, Fraia Melchionda, Valentina Kiren, Sabrina Zanardi, Francesca Trevisan.

Il documento integrale è consultabile all'indirizzo <http://www.siedp.it/pagina/1507/raccomandazioni+sulla+gestione+dei+disturbi+dell%27omeostasi+glicemica+secondari+a+malattia+ematologica%2C+oncologica+e+a+trapianto+d%27organo+in+eta+pediatrica>.