





THE JOURNAL OF AMD

## Rivista trimestrale

### Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

J AMD - The Journal of AMD  
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

### Editor in Chief

Luca Monge  
amd-to.monge@alma.it

### Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

### Editors

Fabio Baccetti  
Andrea Da Porto  
Paolo Di Bartolo  
Maurizio Di Mauro  
Marco Gallo  
Basilio Pintaudi  
Giuseppina Russo

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
c.ferrero@aemmedi.it  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito  
journal@jamd.it

### Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Fondatore

Sandro Gentile

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

## Consiglio direttivo AMD

### Presidente

Graziano Di Cianni

### Vice-Presidente

Riccardo Candido

### Consiglieri

Stefano De Riu  
Maurizio Di Mauro  
Marco Gallo  
Annalisa Giancaterini  
Giacomo Guaita  
Elisa Manicardi  
Lelio Morviducci  
Paola Ponzani  
Elisabetta Torlone

### Segretario

Maria Calabrese

### Tesoriere

Fabio Baccetti

## Presidenti regionali

**Abruzzo** D. Antenucci

**Calabria** E.F. Alessi

**Campania** S. Masi

**Emilia Romagna** M. Monesi

**Friuli-Venezia Giulia** B. Brunato

**Lazio** E. Forte

**Liguria** M.R. Falivene

**Lombardia** I. Mangone

**Marche** N. Busciantella Ricci

**Molise** A. Aiello

**Piemonte-Valle d'Aosta** A. Clerico

**Puglia-Basilicata** R. Serra

**Delegato Basilicata** P.S. Bellitti

**Sardegna** A. Lai

**Sicilia** D. Greco

**Toscana** G. Gregori

**Umbria** C. Di Loreto

**Veneto-Trentino Alto Adige** V. Frison

## Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare  
nel mese di ottobre 2023**

## Indice

- 72** **EDITORIALE**  
**Catturare l'unicorno - Chasing a unicorn**  
L. Monge
- 74** **ARTICOLI ORIGINALI**  
**Etichettatura front of pack e salute – Front of pack labelling and health**  
A. Devecchi, S. Barbero, L. De Carli, A. Pezzana
- 80** **Revisione critica dei dati Annali AMD 2021 sulla popolazione anziana con diabete di tipo 2 - Critical review of 2021 AMD Annals data on the elderly population with type 2 diabetes**  
V. Fiore, N.C. Aricò, B. Aiello, A. Carboni, P. Falasca, A. Aiello, M.A. Pellegrini, V. Manicardi, G. Russo, M. Di Mauro
- 94** **SIMPOSIO**  
**L'altro diabete – The other diabetes**  
G. Beccuti
- 96** **Il diabete mellito post-trapianto – Post Transplantation Diabetes Mellitus**  
O. Lamacchia, C. Corsano, S. Annese
- 107** **Il LADA, un diabete di tipo 1.5? – LADA, a type 1.5 diabetes?**  
L. Patti, A. Caretto, E. Pedone, A. Laurenzi
- 119** **Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia - Secondary diabetes mellitus: focusing on type 3c diabetes and post-immunotherapy new onset diabetes**  
A. Ragni
- 128** **Medicina di precisione: il diabete monogenico - Precision medicine: monogenic diabetes**  
I. Rabbone, V. Mancioffi, E. Pozzi, S. Savastio
- 140** **SURVEY**  
**Cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere? I risultati della survey “Farmaci e Genere” - What do we know about drug functioning according to gender? The results of the “Drugs and Gender” survey**  
Elisabetta Brun, Chiara Giuliani, Anna Bogazzi, Maria Rosaria Cristofaro, Annalisa Giancaterini, Annalisa Giandalia, Riccardo Candido, Graziano Di Cianni, Patrizia Ruggeri, Angela Napoli, per conto del gruppo di studio AMD “Donna e genere”

- 157** **CONSENSUS DOCUMENT**  
**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**  
S. 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)

## **Temi**

**Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence**

EDITORIAL/EDITORIALE

## Catturare l'unicorno

### Chasing a unicorn

**Luca Monge<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

Corresponding author: [amd-to.monge@alma.it](mailto:amd-to.monge@alma.it)

Non sono un cultore del fantasy, ma ha attirato la mia attenzione la maglietta di un ragazzino su cui era stampato un simpatico colorato unicorno e un esplicito riferimento al diabete. Sono andato a curiosare in rete e ho scoperto che quel riferimento non era casuale: nella social community delle persone con diabete “catturare l'unicorno” è un'espressione, un'emoji, un'immagine che si riferisce a quel momento “magico” e raro in cui raggiungi la glicemia di 100, numero tondo e “perfetto” anche per il controllo glicemico, che è ciò che desideri veramente! Ma mi sorge spontanea una domanda: che cosa significherà per noi diabetologi catturare l'unicorno? Qual è per noi la situazione “perfetta” che ci rende felici e paghi del nostro lavoro? Lascio ad ognuno di voi la sua personale risposta.

Abbiamo pensato di dedicare a chi cerca l'unicorno, anche nella sua accezione ineffabile, un po' sognante, la copertina di questo numero di fine estate; un numero ricco, molto eterogeneo nei contributi, che accoglie due articoli originali, un simposio, una survey e un documento di consenso.

L'articolo originale a primo nome Andrea Devecchi è dedicato all'etichettatura degli alimenti e alle prospettive di una prossima regolamentazione europea che integri (e superi) il concetto di suddivisione per nutrienti fornendo un'informazione qualitativa “più educativa” nei confronti delle scelte dei nostri acquisti alimentari. Un argomento, molto rilevante per tutti non solo per chi ha il diabete, che è stato sempre a cuore ad AMD e che abbiamo spesso condiviso e dibattuto in incontri con gli amici di Slow Food e della facoltà di Scienze Gastronomiche di Pollenzo, e che è, come si coglie, in vivace e continua evoluzione.

L'articolo originale a primo nome Vincenzo Fiore completa la serie di interventi monografici derivati dagli annali AMD 2021 con una rilevante puntualizzazione sulla popolazione anziana. È fuori di ogni dubbio che questa rappresenti ormai da tempo la popolazione principale dei nostri ambulatori e che sia in progressivo incremento numerico. Tra i numerosi dati, mi ha colpito favorevolmente quello che descrive negli over 65 uno score Q, indicatore della qualità della cura, decisamente elevato, di cui possiamo andare fieri. Si configura, inoltre, una nuova situazione clinica che è quella del “grande anziano” con differenti esigenze di cura e spesso con necessità deprescrittive, tema, anche questo, caro a JAMD.



**Citation** Monge L. Catturare l'unicorno. JAMD 26:72–73, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd26.23.2.1

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 L. Monge. 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.

Sono particolarmente orgoglioso di presentare il simposio dedicato all'“Altro diabete”, ovvero a quella fetta di diabete che fa fatica a conquistarsi uno spazio perché schiacciato da una classificazione – a mio parere massimalista – che nei nostri ambulatori spesso inquadra il tutto solo in termini di DMT2 e DMT1. L'estrema eterogeneità della sindrome diabete e in parallelo le sempre maggiori conoscenze dei meccanismi eziopatogenetici, invece, richiedono e rendono possibile una superiore precisione diagnostica e, conseguentemente, una sempre più efficace “precisione” terapeutica. Quindi immergetevi nelle specificità del diabete monogenico, del LADA, del Tipo 3C, del PINOD, del PTDM, etc. che i nostri esperti hanno affrontato con particolare dedizione e competenza, sono certo che ne trarrete nuove informazioni e ne ricaverete spunti per la cura dei nostri pazienti.

La Survey su cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere è un nuovo contributo del gruppo di studio Donna e genere che, rilevata la necessità di informare e formare i diabetologi sulle differenti risposte ai farmaci nei due sessi con un approccio molto pragmatico, fornisce a corredo del testo della survey, anche l'analisi della letteratura relativa ai singoli farmaci esaminati nell'indagine. Infine, accogliamo con piacere un documento che proviene dall'area pediatrica, un congiunto tra SIEDP e AIEOP. Si tratta dell'executive summary delle “Raccomandazioni sulla gestione dei disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica, oncologica e a trapianto d'organo in età pediatrica”.

Con l'augurio di una buona lettura.

ARTICOLO ORIGINALE

## Etichettatura *front of pack* e salute *Front of pack labelling and health*

Andrea Devecchi<sup>1</sup>, Silvio Barbero<sup>1</sup>, Luca De Carli<sup>2</sup>, Andrea Pezzana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Università di Scienze Gastronomiche di Pollenzo, Bra, Italia. <sup>2</sup> Azienda Ospedaliera Locale Città di Torino, Torino, Italia.

Corresponding author: [a.devecchi@unisg.it](mailto:a.devecchi@unisg.it)

### Abstract

In Europe, more than half of the resident adult population is overweight or obese. Obesity is also one of the major causes of the development of diseases such as diabetes, cardiovascular disease, and some types of cancer. Among the strategies promoted to counteract obesity and related diseases, some ideas are growing, aimed at developing a further form of labeling on the front of the pack (hence the term Front of Pack or FoP), which directs the consumer immediately and effectively towards conscious and healthy nutritional choices. Numerous front labeling systems have been proposed in recent years. As far as the European debate is concerned, the main front-of-pack labeling proposals are the Nutri-Score and the NutriInform Battery, tools that have sparked debate both at an academic and political level. Both systems have strengths and weaknesses, but they were born with the same purpose of helping the consumer to make balanced and informed choices. Choosing a FoP system capable of helping consumers to orient themselves in the world of the food market is certainly complex. It would be desirable to have a tool capable of providing synthetically complete information, easy to read and quick to interpret, considering the country of reference, and socio-cultural characteristics.

**KEY WORDS** nutrition; health; labelling; front of pack; Europe.

### Riassunto

In Europa più della metà della popolazione adulta residente è in sovrappeso o obesa. L'obesità è una delle maggiori cause dello sviluppo di patologie come diabete, malattie cardiovascolari e alcune tipologie di tumori. Tra le strategie promosse al fine di contrastare l'obesità e le patologie ad essa connesse, vi sono idee volte allo sviluppo di una ulteriore forma di etichettatura nella parte anteriore dell'imballaggio (da qui il termine Front of Pack o FoP) dei prodotti alimentari, che indirizzi il consumatore in modo immediato ed efficace verso scelte nutrizionali consapevoli e salutari. Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi sistemi di etichettatura frontale. Per quanto riguarda il dibattito europeo, le principali proposte di etichettatura front of pack, sono il *Nutri-Score*



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Devecchi A, Barbero S, De Carli L, Pezzana A. Etichettatura *front of pack* e salute. JAMD 26:74-79, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.2

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2023

**Accepted** July, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 A. Devecchi. 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.

e il *NutriInform Battery*, strumenti che hanno suscitato dibattito sia a livello accademico che politico. Entrambi i sistemi presentano punti di forza e di debolezza, ma nascono con il medesimo scopo di aiutare il consumatore ad effettuare scelte equilibrate e consapevoli. La scelta di un sistema FoP in grado di aiutare i consumatori ad orientarsi nel mondo del mercato alimentare è certamente complessa. Sarebbe auspicabile disporre di uno strumento in grado di fornire informazioni sinteticamente complete, di facile lettura e rapida interpretazione, che preveda la contestualizzazione nel paese di riferimento, tenendo conto delle sue caratteristiche socio-culturali ed infine delle prerogative ambientali.

**PAROLE CHIAVE** nutrizione; salute; etichettatura; front of pack; Europa.

## Introduzione

Guardando ai numeri dell'obesità e delle patologie ad essa correlate, come diabete mellito, ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari e alcune tipologie di tumore, è evidente che la ricerca di strategie efficaci a contrastarle sia una sfida prioritaria. In Europa più della metà della popolazione adulta residente è in eccesso ponderale: il 36% è affetto da sovrappeso e il 17% circa da obesità.<sup>(1)</sup> Per quanto riguarda l'Italia, la situazione attuale, seppur allarmante, non è tra le peggiori in Europa. L'Italia, infatti, si colloca agli ultimi posti nella classifica dei paesi europei rispetto al tasso di sovrappeso o obesità<sup>(1)</sup>, con tuttavia un coinvolgimento di circa il 44% della popolazione adulta.<sup>(2)</sup> Di maggior preoccupazione è sicuramente il quadro riguardante l'infanzia: l'Italia è infatti uno dei paesi europei con il più alto tasso di sovrappeso (20,4%) ed obesità (9,4%) nella popolazione pediatrica.<sup>(3)</sup> L'obesità è una patologia che coinvolge l'essere umano su molteplici piani: psicologico, fisiologico, sociale, economico. Tale complessità si traduce nella necessità di coinvolgere una grande varietà di figure negli interventi di prevenzione e cura della patologia (decisori politici, sanitari, accademici, associazioni, insegnanti etc.) e di agire simultaneamente in differenti campi come quello tecnologico, della formazione, dell'innovazione e dell'etichettatura.<sup>(4)</sup> Uno dei pilastri fondamentali nel contrasto all'obesità è rappresentato dalla dieta, intesa nella sua accezione più ampia: il termine dieta non si limita a considerare gli aspetti legati a calorie e macronutrienti, ma comprende nel suo significato

più articolato l'attività fisica, il rispetto delle tradizioni, l'adeguato riposo, il rispetto dell'ambiente, etc.<sup>(5)</sup> I cambiamenti climatici che stanno caratterizzando la nostra epoca, infatti, impongono la necessità di integrare gli aspetti nutrizionali a quelli ambientali, in una visione della dieta che sia, oltre che sana, anche sostenibile.<sup>(6)</sup> Tra le azioni maggiormente impiegate e con maggiore potenziale, l'etichettatura nutrizionale ha un ruolo di primo piano. Una metanalisi, che ha preso in considerazione 60 studi di intervento, ha concluso che l'etichettatura stimola i consumatori a ridurre l'introito calorico e modulare l'*intake* di alcuni alimenti/nutrienti (riduzione consumo di grassi e aumento consumo vegetali) e induce le industrie a diminuire il contenuto di sodio e di acidi grassi trans nei prodotti alimentari.<sup>(7)</sup>

Con le leggi attualmente in vigore, in base al regolamento UE n. 1169/2011<sup>(8)</sup> e la successiva modifica degli allegati II e III con regolamento delegato (UE) n. 78/2014<sup>(9)</sup>, anche la dichiarazione nutrizionale del prodotto deve essere riportata tra le varie informazioni obbligatorie. In particolare, è mandatorio riportare per 100 grammi di prodotto: il valore energetico, la quantità di grassi, acidi grassi saturi, carboidrati, zuccheri, proteine e sale.<sup>(10)</sup>

Inoltre, negli ultimi anni l'Europa sta promuovendo idee volte allo sviluppo di una ulteriore forma di etichettatura nella parte anteriore dell'imballaggio (da qui il termine *Front of Pack* o *FoP*), che indirizzi il consumatore in modo più immediato ed efficace verso scelte nutrizionali consapevoli e salutari.

## Etichettatura front of pack

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi sistemi di etichettatura frontale ed in alcuni paesi, come gli Stati Uniti, il Regno Unito e la Nuova Zelanda, è ormai obbligatoria la presenza di questa informazione sui prodotti confezionati. Per quanto riguarda il dibattito europeo, le principali proposte di etichettatura *front of pack*, sono il Nutri-Score e il NutriInform Battery, strumenti che hanno suscitato dibattito sia a livello accademico che politico.

Il Nutri-Score (Figura 1) è stato elaborato da ricercatori francesi e mediante un algoritmo classifica i prodotti alimentari con lettere (dalla A alla E), riportate su uno sfondo colorato (dal verde all'arancione intenso). L'assegnazione della lettera e del corrispondente colore avviene in virtù della qualità nutrizionale di quel determinato prodotto: la qualità viene per-

tanto misurata in ordine crescente, da un basso valore nutrizionale (Lettera E, colore arancione intenso) ad un alto valore nutrizionale (lettera A, colore verde). Nel dettaglio, l'algoritmo calcola il punteggio utilizzando i punti sfavorevoli e favorevoli del prodotto, desunti dalle caratteristiche nutrizionali per 100 g di prodotto riportate nella tabella nutrizionale obbligatoria sulla confezione.<sup>(11)</sup>



**Figura 1** | Etichettatura degli alimenti: Nutri-Score.

In particolare, alla determinazione dei punti sfavorevoli (punteggio massimo: 40) contribuiscono il quantitativo di calorie, acidi grassi saturi, zuccheri e sodio, mentre per i punti favorevoli (punteggio massimo: 15) vengono presi in considerazione i quantitativi di proteine, di fibre e la percentuale in peso di frutta, verdura, legumi, frutta a guscio e oli di colza/noci/oliva.

Tale operazione è presentata in forma generale, poiché ad essa si applicano varie modifiche del calcolo, a seconda della natura del prodotto e delle caratteristiche specifiche di quest'ultimo. Ad esempio, il quantitativo di frutta e verdura viene considerato solamente se esso rappresenta almeno il 40% del contenuto totale. Inoltre, è bene ricordare che il Nutri-Score non si applica, o non è previsto, per molteplici categorie di alimenti, come bevande alcoliche con contenuto di alcol superiore al 1.2%, alimenti per bambini da 0 a 3 anni, prodotti destinati alla nutrizione sportiva, prodotti non trasformati che comprendono un singolo ingrediente o categoria di ingredienti, sale e sostituti del sale, additivi alimentari etc. Infine, è bene menzionare che sono state attuate recenti modifiche all'algoritmo: nel 2022 è stato riformulato lo score dell'olio di oliva e nel 2023 è stato rivisto il punteggio delle bevande, dal latte in tutte le sue forme fino alle bibite dolcificate con edulcoranti non calorici.

Il Nutri-Score non è obbligatorio, ma è già diffusamente utilizzato in Germania, Francia, Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo, Spagna, e Svizzera.

Il NutriInform Battery (Figura 2) è l'etichettatura *front of pack* nata da un'iniziativa coordinata dal Ministe-

ro dello Sviluppo Economico in collaborazione con altri Ministeri, sotto la guida CREA Alimenti e Nutrizione e dell'Istituto Superiore di Sanità e condivisa con altri Paesi UE.<sup>(12)</sup> Il NutriInform Battery usa il simbolo di una batteria per rappresentare graficamente il contenuto di energia, grassi, grassi saturi, zuccheri e sale forniti dalla porzione di consumo dell'alimento considerato, nonché il suo apporto percentuale al fabbisogno giornaliero raccomandato.<sup>(13)</sup> Il contenuto energetico è espresso sia in Joule che in Calorie, mentre il contenuto di grassi, grassi saturi, zuccheri e sale è espresso in grammi. Inoltre, al di sotto della batteria vengono indicate le calorie per 100 grammi di prodotto.

Da un punto di vista grafico, il NutriInform Battery si differenzia dal Nutri-Score in quanto la rappresentazione è monocromatica, interamente blu, non utilizzando il codice colore a scopo comunicativo. Sul piano del contenuto, il NutriInform Battery basa la propria comunicazione sulla porzione dell'alimento e non su 100 grammi. Inoltre, tale etichettatura concentra la propria attenzione su quegli elementi nutrizionali che la letteratura suggerisce abbiano potenzialmente un impatto negativo sulla salute.



**Figura 2** | Etichettatura degli alimenti: NutriInform battery.

Da: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5509&area=nutrizione&menu=etichettatura>.

## Discussione

Numerosi studi di letteratura dimostrano che l'etichettatura frontale può essere un valido strumento per la lotta alla malnutrizione per eccesso.<sup>(14,15)</sup> In particolare, l'utilizzo del Nutri-Score ha permesso ai consumatori di orientare la propria spesa verso prodotti più salutari<sup>(16)</sup>, con una riduzione del consumo di zuccheri semplici, acidi grassi saturi e sale.<sup>(17)</sup> Sono aumentati, invece, gli acquisti di prodotti meno raffinati ed a maggior contenuto di fibra.<sup>(18)</sup> Da

un punto di vista clinico, questi cambiamenti nelle abitudini alimentari determinano una riduzione del rischio di mortalità e morbilità per patologie non trasmissibili come quelle oncologiche, metaboliche, cardiovascolari, e respiratorie.<sup>(19)</sup> Questi risultati hanno fatto sì che alcune società scientifiche europee, come l'European Public Health Association<sup>(20)</sup> e la International Agency for Research on Cancer<sup>(21)</sup>, abbiano raccomandato all'UE di rendere obbligatorio l'utilizzo del Nutri-Score.

Sono ancora pochi, invece, i lavori sull'efficacia del NutriInform Battery, conseguenza del minor utilizzo di quest'ultimo strumento da parte dell'industria alimentare.

Gli studi comparativi tra le due etichettature sono quasi unanimi nel rilevare una maggior efficacia del Nutri-Score per il suo forte impatto positivo sulle scelte dei consumatori.<sup>(22,23,24)</sup> Alcune analisi sottolineano il potenziale del NutriInform Battery nel guidare i soggetti alla comprensione della composizione del prodotto.<sup>(25)</sup>

La differenza sostanziale tra i due strumenti di etichettatura in esame è di natura filosofica ed educativa:

- il Nutri-Score è un Summary-system, ovvero un metodo che, partendo dall'analisi bromatologica del prodotto, restituisce un punteggio di adeguatezza nutrizionale di facile interpretazione. Le informazioni alla base dell'algoritmo non sono disponibili per il consumatore finale, se non quelle rese obbligatorie dal regolamento UE n. 1169/2011.<sup>(6)</sup> Il Nutri-Score è quindi uno strumento semplice e diretto, ma poco informativo.<sup>(26)</sup>
- il NutriInform Battery appartiene alla categoria dei Nutrient-based systems, fornisce in maniera esaustiva al consumatore le caratteristiche del prodotto, ma non esprime una valutazione complessiva dello stesso. Alcuni dati sono già presenti nella classica etichetta nutrizionale, ma nel NutriInform Battery sono espressi per porzione e non per 100 grammi, consentendo una maggior semplicità di lettura. Il NutriInform Battery è dunque un metodo più informativo, ma meno immediato del Nutri-Score.<sup>(27)</sup>

Entrambi i sistemi presentano punti di forza e di debolezza, ma nascono con il medesimo scopo di aiutare il consumatore ad effettuare scelte equilibrate e consapevoli.

Nel Nutri-Score l'assegnazione di punteggi abbinati ad un codice colore consente un'immediatezza nella trasmissione dell'informazione, ma può determinare una distorsione in termini di salute. Alimenti con

score meno favorevoli, ad esempio l'olio extravergine d'oliva (inizialmente Score C, dopo l'ultima revisione dell'algoritmo passato a Score B), rischiano di essere eliminati dalla dieta, nonostante i noti effetti favorevoli in termini di salute. L'obiettivo del Nutri-Score è, però, quello di paragonare il singolo punteggio all'interno della categoria di alimenti a cui appartiene il prodotto:<sup>(28)</sup> l'olio extravergine d'oliva è il migliore dei grassi da condimento, meglio di burro (Score E), strutto (Score E), margarina (Score D) e di ogni altro olio vegetale. D'altra parte, le bevande edulcorate (Score B, il medesimo dell'olio extravergine d'oliva!) rischiano di essere percepite come alimenti sani ed addirittura raccomandati. Anche in questo caso è da notare, però, la differenza con le alternative zuccherate (Score E). Infine, la natura riassuntiva del Nutri-Score fornisce una valutazione complessiva del prodotto alimentare, non evidenziando le caratteristiche di ogni singolo nutriente, che invece potrebbero risultare dirimenti per persone con specifiche situazioni patologiche (ad esempio, contenuto di sale e soggetto iperteso).<sup>(12)</sup>

Il colore è determinante nella percezione di salubrità del consumatore ed influenza la percezione finale del prodotto<sup>(29)</sup>, per cui il monocromatico NutriInform Battery può risultare poco incisivo dal punto di vista grafico. L'interpretazione e l'uso corretto dei dati presentati dal NutriInform Battery richiede un più elevato livello di educazione alimentare generale. Ad esempio, i livelli di riferimento indicati (Tabella 1) sono quelli raccomandati dalla regolamentazione UE<sup>(6)</sup>, ma non possono essere adeguati indistintamente per tutti i consumatori. Questo può essere un elemento confondente e portare i soggetti con fabbisogni ridotti, come bambini ed

**Tabella 1** | Consumi di riferimento di elementi energetici e di determinati elementi nutritivi diversi dalle vitamine e dai sali minerali nei soggetti adulti.

Elementi nutritivi o energetici	Consumo di riferimento
Energia	8400kJ/2000 kcal
Grassi totali	70 g
Acidi grassi saturi	20 g
Carboidrati	260 g
Zuccheri	90 g
Proteine	50 g
Sale	6 g

Adattata da: Regolamento (UE) N. 1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2011.

anziani, a sovrastimare le proprie necessità nutrizionali. Inoltre, i valori di riferimento normativi presentano alcune criticità, indipendentemente dal sistema di etichettatura: 90 g di zuccheri giornalieri sono un'indicazione potenzialmente pericolosa per la popolazione generale e in particolar modo per le persone con diabete o ridotta tolleranza ai glucidi. Tale valore di riferimento è stato messo in discussione dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare<sup>(30)</sup>, ma l'indicazione non è ancora stata recepita in tema di etichettatura.

In conclusione, la scelta di un sistema FoP in grado di aiutare i consumatori ad orientarsi nel mondo del mercato alimentare compiendo scelte informate, consapevoli e sane è certamente complessa. Sarebbe auspicabile disporre di uno strumento in grado di fornire informazioni sinteticamente complete, di facile lettura e rapida interpretazione, che preveda la contestualizzazione nel paese di riferimento, tenendo conto delle sue caratteristiche socio-culturali. Inoltre, per comprendere il valore di un alimento sul piano ambientale sarebbe utile che i consumatori disponessero anche di un'etichetta che racconti dei produttori, del territorio in cui è nato un determinato cibo, delle modalità di coltivazione, elaborazione, allevamento, ecc. Ciò si identifica, ad esempio, nella scelta di *Slow Food* di ideare e promuovere un'etichetta, definita narrante, che non ha l'obiettivo di sostituire le indicazioni nutrizionali previste dalla legge, ma di completarle. Un'etichetta con la quale contribuire alla consapevolezza che la salute dell'uomo, degli animali e del nostro pianeta sono strettamente interconnesse, in una visione definita a livello internazionale "*One Health*", e che pertanto devono essere difese e promosse con costante impegno da ognuno di noi.

#### Punti chiave

- L'Europa sta promuovendo negli ultimi anni l'adozione di un'etichettatura front of pack per migliorare le scelte nutrizionali dei consumatori: le due proposte principali sono il Nutri-Score e il NutriInform battery.
- Il Nutri-Score, che si basa su un algoritmo, ha dimostrato di migliorare le scelte alimentari soprattutto di alcune fasce della popolazione.
- Il NutriInform Battery, che basa la propria grafica sul concetto di porzione, è un sistema più educativo ed informativo, ma meno immediato.

#### Key points

- In recent years, Europe has promoted the adoption of front-of-pack labeling to improve consumers' nutritional choices: the two main proposals at European level are the Nutri-Score and the NutriInform battery.
- The Nutri-Score, based on an algorithm, having been shown to improve the food choices especially of some segments of the population.
- The NutriInform Battery bases its graphics on the concept of portion. It's a more educational and informative system, but less immediate.

## Bibliografia

1. Eurostat. Overweight and obesity - BMI statistics. 2021 (ultima modifica 21 luglio 2021). Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://ec.europa.eu/eurostat>.
2. Eurostat. Body mass index (BMI) by sex, age and educational attainment level. 2022 (Ultima modifica 24/10/2022). Ultima visualizzazione: 23 aprile, 2023. Disponibile su: <https://ec.europa.eu/eurostat/>.
3. Ministero della Salute. Stili di vita e obesità nei bambini, l'indagine OKkio alla salute 2019. 2020. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/>.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Overweight & Obesity. Ultima modifica 27 settembre, 2022. Ultima visualizzazione: 08 maggio 2023. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/obesity/index.html>.
5. Diolintzi A, Panagiotakos DB, Sidossis LS. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: a narrative review. *Public Health Nutr* 22:2703-2713. doi:10.1017/S1368980019000612, 2019.
6. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health* 17:8758. Published 2020 Nov 25. doi:10.3390/ijerph17238758, 2020.
7. Shangguan S, Afshin A, Shulkin M, et al. A Meta-Analysis of Food Labeling Effects on Consumer Diet Behaviors and Industry Practices. *Am J Prev Med* 56:300-314. doi:10.1016/j.amepre.2018.09.024, 2019.
8. Unione Europea, Regolamento (UE) N. 1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2011. Ottobre 25, 2011. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:it:PDF>.
9. Unione Europea, Regolamento delegato (UE) N. 78/2014 della Commissione del novembre 22, 2013. 22 novembre 2013. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0078&from=RO>.
10. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Etichettatura alimentare e nutrizionale. 2018 (ultimo aggiornamento 2020). Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://www.issalute.it/>.

11. Santé Publique France. Nutri-Score frequently asked questions scientific & technical faq. Ultima revisione: 27 aprile 2022. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://www.santepubliquefrance.fr/>.
12. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). L'etichettatura nutrizionale "front-of-pack": posizione della Società Italiana di Nutrizione Umana. 2021. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: [www.sinu.it](http://www.sinu.it).
13. Ministero della Salute. NutriInform battery. 2022. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/>.
14. Ducrot P, Julia C, Méjean C, et al. Impact of Different Front-of-Pack Nutrition Labels on Consumer Purchasing Intentions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Prev Med* 50:627-636. doi:10.1016/j.amepre.2015.10.020, 2016.
15. Crosetto P, Lacroix A, Muller L, Ruffieux B. Nutritional and economic impact of five alternative front-of-pack nutritional labels: experimental evidence. *European Review of Agricultural Economics* 785-818, 2020.
16. Sarda B, Julia C, Serry AJ, Ducrot P. Appropriation of the Front-of-Pack Nutrition Label Nutri-Score across the French Population: Evolution of Awareness, Support, and Purchasing Behaviors between 2018 and 2019. *Nutrients* 12:2887. Published 2020 Sep 22. doi:10.3390/nu12092887, 2020.
17. Julia C, Arnault N, Agaësse C, et al. Impact of the Front-of-Pack Label Nutri-Score on the Nutritional Quality of Food Choices in a Quasi-Experimental Trial in Catering. *Nutrients* 13:4530. Published 2021 Dec 17. doi:10.3390/nu13124530, 2021.
18. van den Akker K, Bartelet D, Brouwer L, Luijpers S, Nap T, Havermans R. The impact of the nutri-score on food choice: A choice experiment in a Dutch supermarket. *Appetite* 168:105664. doi:10.1016/j.appet.2021.105664, 2022.
- Andreeva VA, Egnell M, Touvier M, Galan P, Julia C, Hercberg S. International evidence for the effectiveness of the front-of-package nutrition label called Nutri-Score. *Cent Eur J Public Health* 29:76-79. doi:10.21101/cejph.a6239, 2021.
20. EUPHA. Statement on front-of-pack nutrition labelling in the European Union. 2023. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: <https://eupha.org/repository/advocacy/2023/EUPHA%20Statement%20on%20FoPNL%20FINAL.pdf>.
21. IARC. The Nutri-Score: a science-based front-of-pack nutrition label. Helping consumers make healthier food choices. Settembre 2021. Ultima visualizzazione: 08 maggio, 2023. Disponibile su: [https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2021/09/IARC\\_Evidence\\_Summary\\_Brief\\_2.pdf](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2021/09/IARC_Evidence_Summary_Brief_2.pdf).
22. Fialon M, Babio N, Salas-Salvadó J, et al. Comparative understanding and preference of Nutri-Score and NutriInform Battery in a sample of Spanish consumers. *Eur J Public Health* 33:293-298. doi:10.1093/eurpub/ckad002, 2023.
23. Savov E, Tkac F, Cheben J, Kozakova J, Bercik J. Impact of different FOPL Systems (Nutri-Score vs NutriInform) on consumer behaviour: case study of the slovak republic. *Amfiteatru Economic* 797-816, 2023.
24. Fialon M, Serafini M, Galan P, et al. Nutri-Score and NutriInform Battery: Effects on Performance and Preference in Italian Consumers. *Nutrients* 14:3511. Published 2022 Aug 26. doi:10.3390/nu14173511, 2022.
25. Mazzù MF, Romani S, Gambicorti A. Effects on consumers' subjective understanding of a new front-of-pack nutritional label: a study on Italian consumers. *Int J Food Sci Nutr* 72:357-366. doi:10.1080/09637486.2020.1796932, 2021.
26. Temple NJ. Front-of-package food labels: A narrative review. *Appetite*. 2020;144:104485. doi:10.1016/j.appet.2019.104485.
27. Carruba MO, Caretto A, De Lorenzo A, et al. Front-of-pack (FOP) labelling systems to improve the quality of nutrition information to prevent obesity: NutriInform Battery vs Nutri-Score. *Eat Weight Disord* 27:1575-1584. doi:10.1007/s40519-021-01316-z, 2022.
28. Julia C, Fialon M, Galan P, et al. Are foods 'healthy' or 'healthier'? Front-of-pack labelling and the concept of healthiness applied to foods. *Br J Nutr* 127:948-952. doi:10.1017/S0007114521001458, 2022.
29. Song J, Brown MK, Tan M, et al. Impact of color-coded and warning nutrition labelling schemes: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med* 18:e1003765. Published 2021 Oct 5. doi:10.1371/journal.pmed.1003765, 2021.
30. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, et al. Tolerable upper intake level for dietary sugars. *EFSA J* 20:e07074. Published 2022 Feb 28. doi:10.2903/j.efsa.2022.7074, 2022.

ARTICOLO ORIGINALE

## Revisione critica dei dati Annali AMD 2021 sulla popolazione anziana con diabete di tipo 2

Critical review of 2021 AMD Annals data on the elderly population with type 2 diabetes

Vincenzo Fiore<sup>1</sup>, Concetta Nadia Aricò<sup>1</sup>, Barbara Aiello<sup>1</sup>, Antonello Carboni<sup>1</sup>, Paolo Falasca<sup>1</sup>, Antimo Aiello<sup>1</sup>, Maria Antonietta Pellegrini<sup>1</sup>, Valeria Manicardi<sup>2</sup>, Giuseppina Russo<sup>3</sup>, Maurizio Di Mauro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gruppo Nazionale AMD "Diabete nell'Anziano". <sup>2</sup> Consigliere Nazionale Fondazione AMD. <sup>3</sup> Coordinatore nazionale Annali AMD.

Corresponding author: [vincenzo.fiore@fastwebnet.it](mailto:vincenzo.fiore@fastwebnet.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

### Abstract

The AMD Annals 2021 "Diabetes in the Elderly" aim to show how assistance to elderly patients with type 2 diabetes mellitus has evolved, evaluating data related to AMD indicators.

**DESIGN AND METHODS** 531,732 patients with T2DM were evaluated, data divided by age groups (<65 years, between 65 and 74, >75 years) followed in 2019, regarding clinical characteristics and activity volume. The selection of indicators is based on a large number of the current AMD Indicator List (June 2019). The evaluation of overall care quality was carried out through the Q score.

**RESULTS** The 2021 AMD Annals show that among the 531,732 registered diabetes patients in 2019, 33.4% were over 75 years old. 3.8% of new diagnoses were over 75 years old and 5.2% were between 65 and 74 years old. HbA1c, lipid profile, blood pressure profile, microalbuminuria monitoring, foot inspection, and fundus control were considered. Overall, the areas related to glycemic-metabolic control do not show significant differences in the different age groups. Attention to HbA1c monitoring is very high, at 96.4%. Microalbuminuria is less evaluated, where registration is insufficient in all age groups. Creatinine determination is highly regarded, mainly registered in those over 75. Just under 50% of the DM2 diabetic population, especially the elderly, is not monitored (or only not recorded) in the comprehensive cardiovascular risk profile, including lipid profile, HbA1c, microalbuminuria, creatinine, and blood pressure. Foot evaluation always represents a serious issue in diabetes care: the data is only present in 19.1% of patients. Finally, the analysis of retinopathy highlights another critical aspect of care, with 65% of patients over 65 not undergoing (or the data not being recorded) specific screening; the problem is even more evident among those over 75, where the lack of information affected 69% of patients. The overall care quality indicators expressed by the Q score also show very good

**Citation** Fiore V, Aricò CN, Aiello B, Carboni A, Falasca P, Aiello A, Pellegrini MA, Manicardi V, Russo G, Di Mauro M. Revisione critica dei dati Annali AMD 2021 sulla popolazione anziana con diabete di tipo 2. JAMD 26:80-93, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2023

**Accepted** July, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 V. Fiore. 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.

values in the elderly population, even in the population aged between 65 and 75 years, where 64.1% of patients have a Q score >25, higher than patients under 65 years old (60.7%).

**CONCLUSIONS** The analysis of data collected in the context of the AMD Annals is always an important moment of reflection for diabetes care. The growing trend of the elderly population accessing diabetes services is confirmed, and the prevalence of patients over 75 is significantly higher than ten years ago. The care of elderly diabetic patients, especially the very elderly with a long history of disease, complications, and comorbidities, requires constant review of therapeutic and diagnostic approaches by the clinical diabetologist.

**KEY WORDS** T2DM (type 2 diabetes); HbA1c (glycated hemoglobin); SBP (systolic blood pressure); DBP (diastolic blood pressure); BP (blood pressure).

## Riassunto

Gli Annali AMD 2021 “Diabete nell’Anziano” hanno lo scopo di mostrare come si è evoluta l’assistenza ai soggetti anziani affetti da diabete mellito tipo 2, valutando i dati relativi agli indicatori AMD.

**DISEGNO E METODI** Sono stati valutati 531.732 pazienti con T2DM, i dati divisi per classi di età (< 65 anni, tra 65 e 74, > a 75 anni) seguiti nell’anno 2019, riguardanti caratteristiche cliniche e di volume di attività. La selezione degli indicatori è basata su un numero consistente dell’attuale Lista Indicatori AMD (Giugno 2019). La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q.

**RISULTATI** Gli Annali AMD del 2021 hanno evidenziato che tra i 531.732 pazienti con diabete registrati nel 2019, il 33,4% presentava una età superiore ai 75 anni. Il 3,8% delle nuove diagnosi aveva più di 75 anni e il 5,2% aveva tra i 65 e i 74 anni.

Sono stati considerati l’HbA1c, profilo lipidico, profilo pressorio, monitoraggio della microalbuminuria, ispezione del piede e controllo del fondo oculare.

Complessivamente le aree relative al controllo glico-metabolico non hanno mostrato significative differenze nelle diverse fasce di età. L’attenzione al monitoraggio dell’HbA1c è risultata molto elevata (96,4%). Meno valutata la microalbuminuria dove la registrazione è risultata insufficiente in tutte le fasce d’età. Alta l’attenzione, invece, per la determinazione della creatinina, maggiormente registrata nei >75 anni di età.

Poco meno del 50% della popolazione diabetica

T2DM e soprattutto quella più anziana, non viene monitorata (o forse non registrata) nel profilo di rischio cardiovascolare comprensivo di profilo lipidico, HbA1c, microalbuminuria, creatinina e pressione arteriosa.

La valutazione del piede rappresenta sempre una grave criticità dell’assistenza diabetologica: la registrazione del dato era presente solo nel 19,1% dei pazienti.

Infine, L’analisi della retinopatia ha evidenziato un’altra criticità dell’assistenza, con il 65% dei pazienti > 65 anni non sottoposto (o il dato non è stato registrato) a screening specifico; la problematica emerge in modo ancora più evidente tra i >75 anni (69% dei pazienti).

Gli Indicatori di qualità di cura complessiva espressi dallo Score Q, mostrano anche nella popolazione anziana, valori molto buoni, addirittura nella popolazione di età compresa tra 65 e 75 anni ben il 64,1% dei pazienti ha un valore di Score Q > 25, maggiore rispetto ai pazienti con età < 65 anni (60,7%).

**CONCLUSIONI** L’analisi dei dati raccolti nell’ambito degli Annali AMD è sempre un momento di riflessione importante per l’assistenza in campo diabetologico. Si conferma il trend in crescita della popolazione anziana che afferisce ai servizi di diabetologia e la prevalenza di pazienti con età maggiore di 75 anni è significativamente maggiore a quella di dieci anni fa (Annali 2012).

La cura del paziente anziano con diabete ed in modo particolare del grande anziano, spesso con lunga storia di malattia, complicità e comorbidità, richiede costante revisione degli approcci terapeutici e diagnostici per il diabetologo clinico.

**PAROLE CHIAVE** T2DM (diabete tipo 2); HbA1c (emoglobina glicosilata) PAS (pressione arteriosa sistolica); PAD (pressione arteriosa diastolica); PA (pressione arteriosa).

## Introduzione

Il diabete è la prima causa di malattie cardiovascolari, renali ed oculari.

Il 15% delle persone con diabete soffre di coronaropatia con rischio di infarto, il 22% di retinopatia con rischio di cecità, il 38% di disfunzioni renali che possono portare alla dialisi. Infine il 3% delle persone diabetiche presenta problematiche agli arti inferiori con conseguente rischio di amputazione.

Secondo i dati ISTAT 2020, la prevalenza del diabete in Italia è di circa il 5,9% pari a oltre 3,5 milioni di persone, con un *trend* in aumento negli ultimi anni.

Tale prevalenza aumenta progressivamente al crescere dell'età fino al 21% nella classe >75 anni.<sup>(1)</sup> In quest'ultimo contesto gli Annali AMD 2021 con i dati relativi al "Diabete nell'Anziano" attivi nel 2019 (epoca prima della pandemia Covid) forniscono una fotografia dell'assistenza agli anziani, assistiti nei Servizi di Diabetologia del nostro Paese.

## Obiettivi

Il focus su "Diabete nell'Anziano" oggetto della monografia degli Annali AMD 2021 descrive i profili assistenziali del diabete di tipo 2 (T2DM) nelle tre classi di età: <65 anni (<65 o adulti), tra 65 e 74 (65-74) e oltre i 75 anni (≥75) mettendo a confronto gli Indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno immediatamente precedente la pandemia da virus SARS-COV 19, evidenziandone i punti di forza e le criticità.

## Materiali e Metodi

### Selezione dei Centri

Premessa essenziale alla raccolta dati era che i Centri che hanno partecipato allo studio dovevano essere tutti dotati della cartella clinica informatizzata Smart Digital Clinic in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata degli indicatori considerati e le query richieste atte alla costituzione del File Dati AMD.

### Selezione della popolazione

Sono stati presi in considerazione pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM) "attivi" nell'anno 2019 e 2020 (visita in presenza), vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri:

- Peso
- Pressione arteriosa

Nel 2020, anno della pandemia COVID-19 (contatto a distanza), è stata anche valutata la popolazione contraddistinta dalla presenza di almeno una prescrizione di farmaci per il diabete, ma senza registrazione di peso e pressione arteriosa.

### Dati descrittivi generali

I dati analizzati hanno riguardato caratteristiche socio-demografiche, cliniche e di volume di attività.

L'emoglobina glicata non ha subito alcun processo di normalizzazione, vista l'ormai omogeneità dei metodi di analisi.

I valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald e quindi solo se nella cartella erano presenti i valori di Colesterolo totale, HDL e Trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di quest'ultimi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (e-GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

### Selezione degli indicatori

Questo rapporto è stato basato su un numero consistente dell'attuale Lista Indicatori adottata – Revisione 8 del 19 Giugno 2019, disponibile sul sito web degli Annali AMD.

La lista ha incluso i seguenti indicatori:

*Indicatori descrittivi generali*

*Indicatori di volume di attività*

*Indicatori di processo*

*Indicatori di outcome intermedio*

*Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico*

*Indicatori di esito*

*Indicatori di qualità di cura complessiva*

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q, sviluppato nell'ambito dello studio QuED<sup>(2,3)</sup>; consiste in un punteggio sintetico calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal File Dati AMD, relative a HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria (misurazione negli ultimi 12 mesi e raggiungimento di specifici target e prescrizione di trattamenti adeguati).

Per ogni paziente è stato calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità.

Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come *misura continua* (punteggio medio e deviazione standard) che come *misura categorica* (<15, 15-25, >25), Tabella 1.

## Rappresentazione dei dati

Gli Indicatori di qualità della cura per il 2019 sono stati riportati separatamente per le tre classi d'età (<65, 65-74, ≥ 75) ed espressi come media e deviazione standard (DS) o percentuale (%).

**Tabella 1** | Componenti dello score Q.

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno	5
HbA1c ≥ 8,0%	0
HbA1c < 8,0%	10
Valutazione della pressione arteriosa < 1 volta/anno	5
PA ≥ 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del profilo lipidico < 1 volta/anno	5
LDL-C ≥ 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
LDL-C < 130 mg/dl	10
Valutazione dell'albuminuria < 1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA	0
Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA oppure MA assente	10
Score range	0-40
PA = pressione arteriosa; MA = micro/macroalbuminuria	

Per consentire un rapido confronto delle performance i risultati sono stati riportati graficamente. Il confronto tra gli Indicatori di qualità della cura 2019-2020 nella classe ≥ 75 anni sono riportati in forma tabellare ed espressi come media e deviazione standard o percentuale <sup>(2)</sup>.

## Risultati

### Indicatori descrittivi generali e di volume di attività

Gli Annali AMD 2021 ci mostrano come i Servizi di Diabetologia italiani abbiano accolto nel 2019 531.732 pazienti T2DM, di cui il 33,4% presentava una età superiore ai 75 anni rispetto al 25,2% osservato nel 2011.

Tra i pazienti che per la prima volta accedevano ai Servizi di Diabetologia, il 5,8% aveva più di 75 anni

con un aumento al 12,9% quando inclusi gli ultrasessantacinquenni.

Per quanto concerne le nuove diagnosi, è stata osservata un'incidenza del 3,8% tra gli ultrasessantacinquenni e il 5,2% nella classe 65-74; complessivamente il 9%, vs il 10,7% della classe <65.

Il 12,9% (fascia 65-74 anni) e il 10,7% (fascia >75 anni), presentava una durata di malattia inferiore ai 2 anni.

Infine Tra i pazienti di età <65, circa 2/3 erano di sesso maschile, mentre fra quelli di età >75 i due sessi erano distribuiti in egual misura.

### Indicatori di processo

Sono stati considerati l'HbA1c, il profilo lipidico e pressorio, la microalbuminuria, l'ispezione del piede e il fondo oculare.

Il monitoraggio dell'HbA1c è stato "puntuale": infatti nel 96,4% dei casi c'è almeno una misurazione/anno anche nella classe di età >75 anni (Figura 1A).

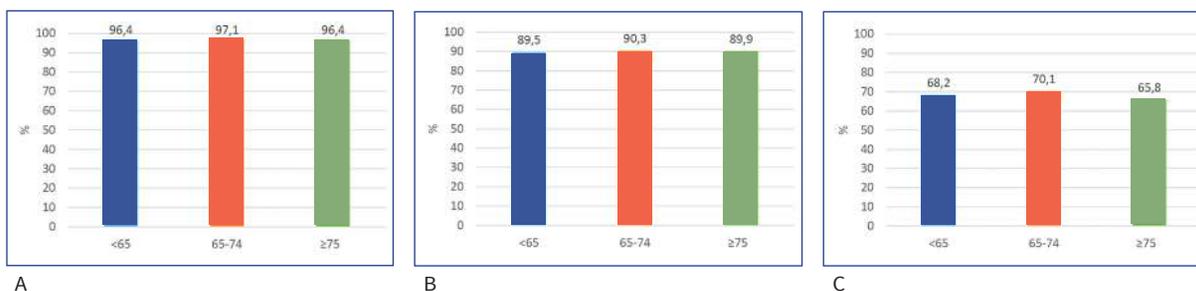
La registrazione del dato sul profilo lipidico si mantiene quasi costante fino a 74 anni di età (79,5% <65, 80,2% 65-74) con una lieve riduzione dopo i 75 anni (75,6%). Parimenti per il controllo pressorio non sono state osservate significative differenze nelle diverse fasce di età; anche dopo i 75 anni risultava almeno una misurazione/anno nel 89,9% dei casi (Figura 1B).

La microalbuminuria, invece è stata valutata meno frequentemente (circa 2/3 della popolazione, in tutte le classi d'età (Figura 1C).

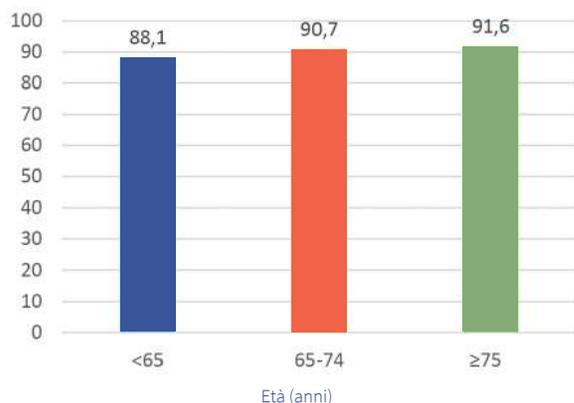
Viceversa, è stata privilegiata la determinazione della creatinina: 88,1% degli adulti fino al 91,6% nei >75 anni (Figura 2).

Quasi il 50% della popolazione T2DM (soprattutto quella più anziana), non è stata monitorata per il profilo di rischio cardiovascolare "globale" (controllo del pattern lipidico, HbA1c, microalbuminuria, creatinina e pressione arteriosa) mancando spesso di uno o più dei parametri considerati (Figura 3).

Il monitoraggio del piede è stato effettuato in un paziente su cinque in tutte e tre le fasce di età considerate.



**Figura 1** | Soggetti monitorati per HbA1c (A), pressione arteriosa (B), MicroA (C).



**Figura 2** | Soggetti monitorati per creatininemia (%).

L'analisi della retinopatia ha evidenziato un'altra criticità: il 65% dei > 65 non è stato sottoposto a screening specifico. La problematica emerge in modo ancora più evidente per i pazienti >75 anni: assenza dell'informazione nel 69% dei pazienti.

**Indicatori di esito intermedio**

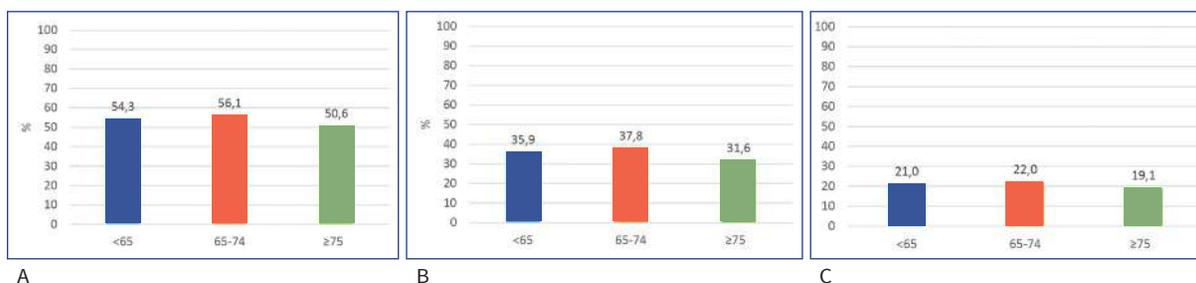
*HbA1c*

I livelli di HbA1c sono risultati sovrapponibili nelle diverse fasce di età (valore medio di poco superiore al 7%); i più anziani, concentravano i valori fra 7,1% e 8,0% e meno frequentemente agli estremi inferiore e superiore (HbA1c <6,0% oppure >9,0%) (Tabella 2).

I livelli di HbA1c aumentavano se messi in relazione alla tipologia di trattamento, all'aumentare della complessità terapeutica e in tutte le popolazioni osservate; erano meno elevati fra gli anziani trattati con insulina (sia da sola che combinata con farmaci orali). Fra le diverse classi di età, non sono state documentate differenze di controllo metabolico per i pazienti in sola dieta o in terapia con ipoglicemizzanti orali. Circa il 50% dei pazienti presentava valori di HbA1c <7,0%: 54.5% (65-74) e 49.6% (>75). I pazienti con valori di HbA1c insoddisfacenti (>8,0%) erano invece maggiormente rappresentati tra gli adulti (21.6%) rispetto agli anziani (16% e 18.4% rispettivamente per la classe 65-74 e per quella >75).

*Profilo lipidico*

I valori medi del profilo lipidico miglioravano con l'avanzare dell'età, con evidente differenza fra gli anziani (65-74 e ≥75) rispetto alla fascia d'età <65 anni. L'analisi dell'andamento per 5 classi del colesterolo LDL mostra come 1/3 dei soggetti più anziani aveva valori di LDL <70 mg/dl e poco più dei 2/3 aveva nell'insieme valori di LDL <100 mg/dl; solo il 9% degli ultrasessantacinquenni aveva valori particolarmente elevati (LDL > 130 mg/dl) (Tabella 3). Il trend di miglior profilo lipidico e rischio cardiovascolare nei >65 ha tenuto conto dell'indicatore ipertrigliceridemia e del più basso colesterolo HDL.



**Figura 3** | (A) Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c, del profilo lipidico, della microalbuminuria e della PA nel periodo (%). (B) Soggetti monitorati per il piede (%). (C) Soggetti monitorati per retinopatia diabetica.

**Tabella 2** | Andamento per 8 classi dell'HbA1c (%).

Classi HbA1c (%)	<65	65-74	≥75
≤6,0	13,6	11,7	10,1
6,1-6,5	18,2	19,8	17,6
6,6-7,0	20,1	23,0	21,9
7,1-7,5	16,2	18,4	19,4
7,6-8,0	10,3	11,1	12,7
8,1-8,5	7,0	6,7	8,1
8,6-9,0	4,5	3,8	4,6
>9,0	10,0	5,5	5,6

**Tabella 3** | Livelli medi dei parametri del profilo lipidico (ultimo valore).

Classi LDL (mg/dl)	<65	65-74	≥75
<70,0	21,3	30	30,9
70,0-99,9	35,3	38,4	38,7
100,0-129,9	27,3	21,8	21,2
130,0-159,9	11,8	7,4	7,0
≥160	4,3	2,4	2,1

### Pressione arteriosa

Per quanto riguarda l'indicatore Pressione arteriosa (Tabella 4), è emblematico che al crescere dell'età siano aumentati i valori medi di PAS mentre quelli di PAD sono diminuiti.

Il target di PAS <130 mmHg è stato più facilmente raggiunto dagli adulti (56,7) mentre quello di PAS >140 mmHg era maggiormente rappresentato negli anziani (oltre il 30%). Fortunatamente la quota di quelli con valori elevati (>160 mmHg) era esigua (circa il 15%). La percentuale di soggetti con PAD <80 mmHg cresceva con l'età, mentre la quota di pazienti con valori elevati di PAD >100 mmHg è risultata molto bassa in tutte le fasce d'età (Tabella 4).

### Filtrato glomerulare

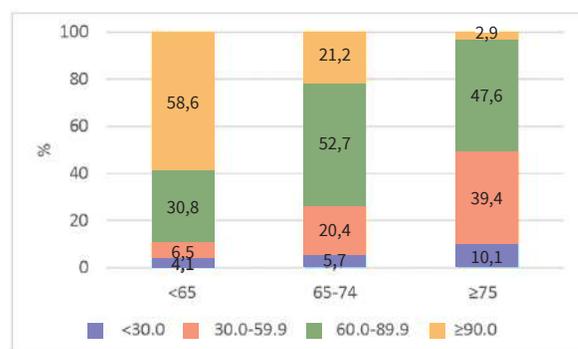
**Tabella 4 |** (A) Andamento per 7 classi della pressione arteriosa sistolica (%). (B) Andamento per 6 classi della pressione arteriosa diastolica (%).

Classi PAS (mmHg)	<65	65-74	≥75
≤130	56,7	47,8	46,9
131-135	4,3	4,1	3,9
136-139	1,3	1,2	1,1
140-150	26,4	30,9	30,7
151-160	6,6	8,9	9,3
161-199	4,5	6,7	7,7
≥200	0,2	0,3	0,4

A

Classi PAD (mmHg)	<65	65-74	≥75
≤80	72,8	81,6	87,1
81-85	7,7	6,2	4,5
86-89	2,0	1,4	1,0
90-100	16,4	10,3	7,0
101-109	0,5	0,2	0,1
≥110	0,6	0,3	0,2

B



A

I livelli di filtrato glomerulare sono stati fortemente influenzati dall'età.

Circa la metà dei pazienti delle classi 65-74 e >75 presentava un valore di e-GFR tra 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Fra gli ultrasessantacinquenni, uno su due aveva un e-GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mentre il 10% aveva un valore < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La prevalenza di albuminuria è aumentata con l'età (Figura 4).

### Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento

L'analisi relativa alle singole classi di farmaci ipoglicemizzanti ha evidenziato come tra i più anziani sia minore l'uso di metformina, SGLT2i e GLP1-RA mentre è più elevato l'utilizzo di secretagoghi, DPPiVi e insulina. Quest'ultima prevaleva fra gli anziani (37,9% dei >75 e 31,4% dei 65-74) associata o meno ad altri farmaci.

L'uso di sulfoniluree e glinidi era sorprendentemente maggiormente rappresentato negli anziani, per ogni classe di HbA1c, in particolare per quelle più elevate, nei pazienti con eGFR < 60 ml/m e soprattutto nei pazienti >75 di età.

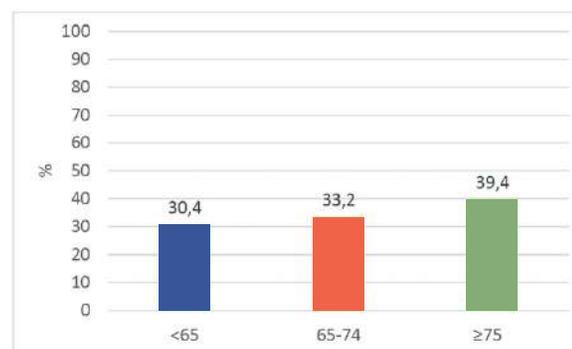
I soggetti in scompenso glicemico (HbA1c >9,0%) non trattato con insulina sono prevalsi tra gli adulti (33,3% nei <65 rispetto al 22,6% nei >75).

Tra i pazienti in terapia insulinica il 24,6% dei <65 aveva valori di HbA1c >9,0% rispetto al 14,1% e 12,6% rispettivamente delle classi 65-74 e >75. Ciò sembra dimostrare che vi sia un peggior approccio terapeutico degli adulti rispetto agli anziani (Figura 5).

Il 66,4% di pazienti in trattamento con ipolipemizzanti è stato riscontrato nella classe 65-74 anni rispetto al 62,1% dei >75 e 55,1% dei <65.

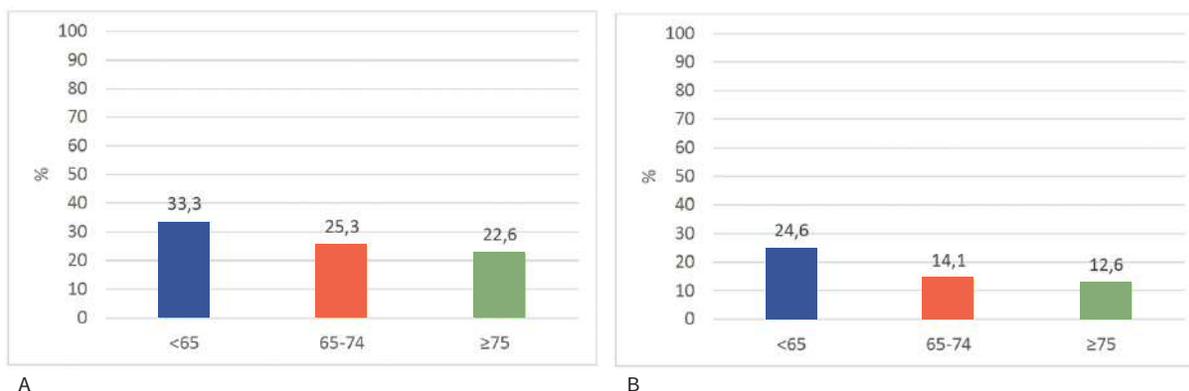
Il trattamento con statine prevaleva rispetto alle altre molecole e in tutte le fasce d'età soprattutto tra i >75.

Tra i pazienti con valori di LDL >130 mg/dl, quasi la



B

**Figura 4 |** (A) Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%), (B) Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).



**Figura 5 I** (A) Soggetti con valori di HbA1c  $\geq 9,0$  (%) non trattati con insulina. (B) Soggetti con HbA1c  $\geq 9,0$  nonostante il trattamento con insulina (%).

metà (48.2% vs 48.1%), tra adulti e anziani, non risultava trattata con ipolipemizzanti; nei trattati, valori di LDL  $>130$  mg/dl si riscontravano nel 14,4% dei  $<65$  e 7,4% dei  $\geq 75$ . (Figura 6).

La percentuale di soggetti trattati con farmaci antiipertensivi è cresciuta con l'età: nei  $>75$ , il 79% risultava farmaco-trattata, prevalendo l'uso di diuretici e beta-bloccanti con incremento dei calcio antagonisti rispetto agli adulti; meno prescritti gli ACE-inibitori.

Tra i soggetti con valori pressori  $>140/90$  mmHg, oltre un terzo degli adulti non era in trattamento antiipertensivo (37,8%) con una percentuale dimezzata nei  $>75$  (19,7%).

Comunque in tutte le fasce di età, nonostante la terapia, una quota vicina al 50% presentava valori pressori  $>140/90$  mmHg.

Tra i soggetti con albuminuria, il 44,6% dei  $<65$  e il 36,0% dei  $>75$  non era in trattamento con ACE-inibitori o sartani.

Circa tre quarti dei pazienti con pregresso evento cardiovascolare assumeva antiaggreganti con una percentuale paradossalmente maggiore tra i  $<65$  (79,2%) rispetto ai  $\geq 75$  (71,6%).

## Discussione

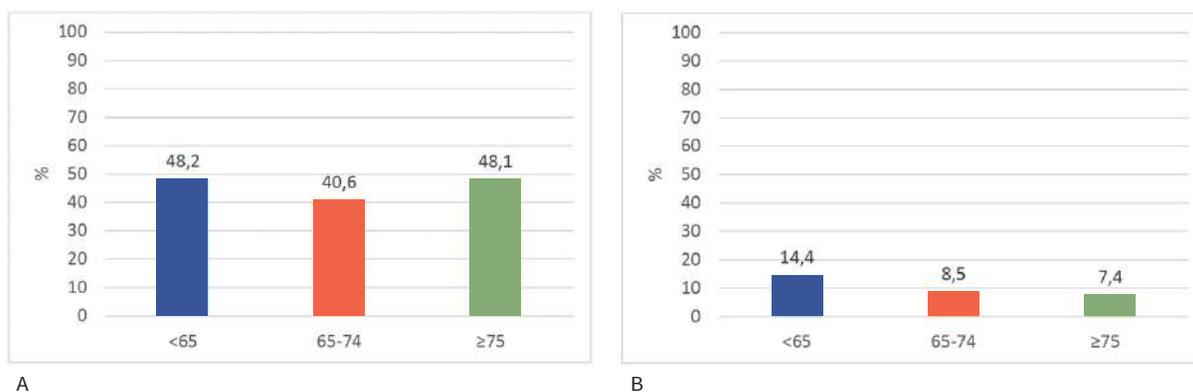
Gli anziani, soprattutto se  $>75$  anni, sono caratterizzati da un'estrema variabilità clinica che può generare limitazione dell'autonomia funzionale e cognitiva; diventa pertanto necessaria la fenotipizzazione dell'anziano, stabilendo specifici obiettivi di cura mediante opportuna valutazione multidimensionale anche "short" per l'adeguata scelta terapeutica<sup>(3)</sup>.

### Indicatori di processo

Gli *Indicatori di processo* (HbA1c, profilo lipidico e pressorio) sono ampiamente rappresentati nelle diverse fasce di età; in particolare, per il controllo pressorio c'è almeno una misurazione/anno nella maggior parte dei casi, anche nella fascia dei più anziani ( $>75$ ), probabilmente in relazione al maggior uso di farmaci specifici per questa popolazione<sup>(4)</sup>.

Quanto questo *trend* sia l'effetto dell'attività specialistica diabetologica e/o cardiologica è impossibile definirlo.

Sorprendentemente, la proporzione di soggetti con registrazione simultanea degli Indicatori di processo si verifica solo nella metà dei casi della popolazione anziana.



**Figura 6 I** (A) Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dl (%). (B) Soggetti con colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%).

venendo meno la “visione globale” del rischio cardiovascolare (nella popolazione a maggior rischio e in buona parte in prevenzione secondaria). L'osservazione è condizionata dall'indicatore microalbuminuria, poco registrato.

Questo atteggiamento assume una connotazione dicotomica rispetto alle evidenze scientifiche in cui è ormai chiaro e assodato che il raggiungimento dei target lipidici e pressori risulta efficace nel ridurre gli eventi cardio-cerebrovascolari<sup>(5)</sup>.

La valutazione del “piede” rappresenta ancora una grave criticità dell'assistenza diabetologica per tutte le classi d'età e in particolare per quella  $\geq 75$  giacché i diabetici andrebbero sottoposti a screening annuale<sup>(6)</sup>. Altra area fortemente critica è quella della retinopatia, non monitorata in gran parte dei  $>75$  sebbene le alterazioni della capacità visiva siano invalidanti anche per l'autonomia terapeutica.

In definitiva, l'analisi complessiva degli Indicatori di processo non evidenzia grandi differenze tra l'assistenza agli adulti e quella offerta ai diabetici anziani. Dovremmo riflettere sulle modalità gestionali della visita diabetologica: è necessario identificare un format diverso a cui fare riferimento per valorizzare la visita specialistica?

#### *Indicatori di esito intermedio e controllo glicemico*

Tra gli *Indicatori di esito intermedio*, i dati relativi a livello medio di HbA1c non mostrano differenze sostanziali tra anziani e adulti.

Nel 2021, si è osservato un maggior incremento nel raggiungimento di un controllo metabolico adeguato (HbA1c  $<7\%$ ) soprattutto tra gli anziani “fit” rispetto agli Annali 2011.

Livelli di HbA1c  $>8\%$  si osservano più frequentemente tra gli adulti rispetto agli anziani; questo trend si conferma anche per valori di HbA1c  $>9\%$ .

L'incremento dei valori di glicata è proporzionale all'aumentare della complessità terapeutica e all'eventuale introduzione della terapia insulinica, in tutte le fasce d'età; tuttavia, nonostante l'aumento della complessità clinico/terapeutica, con l'avanzare dell'età, si assiste a una maggiore aderenza terapeutica<sup>(7)</sup>: è una questione di maggior tempo per visite e attività fisica? Prevale la paura della malattia? Questi risultati potrebbero sottintendere che erroneamente si perseguono gli stessi obiettivi di cura tra fasce di popolazione diverse senza una chiara fenotipizzazione.

È possibile che in futuro sia necessario delineare uno spazio anamnestico a fattori di rischio non tradizionali che potrebbero incidere sui nostri comportamenti.

#### *Farmaci ipoglicemizzanti*

Dall'analisi relativa alle singole classi di farmaci ipoglicemizzanti emergono sostanziali differenze legate alle varie fasce di età; fra i soggetti più anziani, diminuisce la percentuale di utilizzo di metformina, SGLT2i e GLP1-RA, mentre è più alta la percentuale di utilizzo di farmaci secretagoghi, DPPIV-i e insulina (Tabella 5).

Il dato più sorprendente riguarda i secretagoghi. In oltre i 2/3 degli anziani (classe 65-74 e  $>75$ ) si registra la prescrizione di sulfaniluree/glinidi che aumenta all'aumentare dell'età, per ogni classe di HbA1c e per le percentuali più elevate di questa.

Comportamento da stigmatizzare, ancorché pericoloso, è la loro prescrizione con valori di HbA1c  $<6.5\%$  e  $6\%$  nei  $>75$ <sup>(3,5)</sup> e in anziani con eGFR ridotto.

Poiché questi dati sono il frutto delle prescrizioni di specialisti diabetologi c'è da chiedersi quali siano le motivazioni prescrittive.

Se queste scelte avevano qualche possibile giustificazione prima della disponibilità delle nuove classi di ipoglicemizzanti, oggi possiamo definirle inappropriate e se ne dovrebbe contemplare la de-prescrizione.

Sicuramente il ridotto tempo effettivo di una visita diabetologica (gravato da molteplici attività burocratiche) depaupera l'atto medico, condizionando le scelte terapeutiche. Non ultimo, per alcune ristrette tipologie di anziano, eventuali effetti collaterali possono rappresentare un “alibi deterrente” che conduce alla non prescrizione/sospensione delle nuove molecole a favore dei secretagoghi.

**Tabella 5 |** Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco anti-iperglicemizzante (%).

Trattamento	<65	65-74	$\geq 75$
Iporali (%)	88,3	84,8	75,4
Metformina (%)	81,9	74,6	56,7
Sulfanilurea (%)	10,1	14,5	17,3
Glinide (%)	1,1	2,4	4,6
Glitazone (%)	4,8	5,2	3,4
Acarbose (%)	1,2	1,9	2,9
DPPiVi (%)	14,4	22,1	28,9
SGLT2i (%)	20,2	12,8	3,4
GLP1-RA (%)	16,8	11,8	4,3
Insulina (%)	28,9	31,4	38,0
Rapida (%)	15,0	18,1	24,3
Intermedia (%)	0,0	0,0	0,0
Interrapid (%)	0,4	0,8	1,7
Lenta (%)	24,7	26,9	32,8

È possibile che l'anziano sia ancora troppo legato all'obiettivo "glicemia" (appannaggio di un retaggio popolare dell'"*avere una glicemia buona*") favorendo, di conseguenza, un atteggiamento medico di acccondiscendenza che relega la protezione del danno d'organo ai soggetti adulti.

Merita una considerazione particolare la prescrizione di metformina presente in oltre la metà degli anziani diminuendo sensibilmente nei  $\geq 75$  con e-GFR  $< 30$  ml/min; il dato è in parte legato alla riduzione età-dipendente del filtrato glomerulare (e-GFR).

Non possiamo escludere però altre motivazioni:

- peggioramento clinico da multi-morbilità nei più vecchi;
- viraggio a regimi terapeutici più complessi con relativa de-prescrizione;
- possibilità di effetti collaterali e interazioni farmacologiche;
- frequente mutare del e-GFR nei più anziani in rapporto all'assunzione dei liquidi e al variare del clima.

Sicuramente la cultura sull'uso di DPPIV-i nella persona anziana con diabete, ampiamente diffuso nel decennio precedente, ha favorito il dato sulla prescrizione di queste molecole che aumenta in modo considerevole progressivamente con l'età.

L'eccellente profilo di sicurezza e i minimi rischi di ipoglicemie ne fanno una classe di "ancoraggio"/riserva sicura, nel trattamento della persona con diabete vecchia o fragile.

Nella popolazione  $\geq 75$  anni si assiste ad una brusca riduzione della prescrizione di SGLT2i e dei GLP1-RA su cui è opportuno fare alcune considerazioni.

I dati degli Annali 2021 dimostrano che la prescrizione di SGLT2i decresce progressivamente con l'invecchiamento; tuttavia, la rilevazione dei dati è relativa a un periodo in cui la prescrivibilità di SGLT2i era fortemente condizionata dai livelli di eGFR, tipicamente ridotti nei vecchi. Una lettura inclusiva anche della classe 65-74 oltre che dei  $\geq 75$ , stima la quota prescrittiva a valori decisamente superiori.

Negli ultimi anni, i dati della letteratura sui benefici in corso di scompenso cardiaco e nel rallentamento dell'evoluzione della malattia renale in tutte le fasce d'età ne hanno ridimensionato le remore prescrittive proponendole come farmaci prioritari nell'intensificazione terapeutica<sup>(8-11)</sup>.

Per quanto riguarda i GLP1-RA, le perplessità iniziali e i timori legate alla somministrazione per via iniettiva sottocutanea che richiede autonomia funzionale e cognitiva, non sempre presenti nei più anziani o nei fragili, sono state fugate. La manegevolezza dei

device e l'uso settimanale rappresentano ormai una soluzione gradita anche ai caregivers.

La possibile nausea e diminuzione dell'appetito consigliano cautela solo nei sarcopenici o inappetenti. Tuttavia, esistono dati interessanti sulla possibile azione positiva di queste molecole nel deterioramento cognitivo e nella neuro-degenerazione in genere.<sup>(12-15)</sup>; inoltre, in associazione con l'insulina ne permettono la de-intensificazione (riduzione del fabbisogno insulिनico giornaliero) o addirittura la sua sospensione.

Anche per questa classe di farmaci vale l'importanza dell'accurata fenotipizzazione e della valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Così come per gli SGLT-2i, la quota prescrittiva inclusiva anche della classe 65-74 sale a valori decisamente superiori.

Infine, un particolare da non sottovalutare è il fatto che durante il periodo Covid, la difficoltà di accesso alle cure ha ridimensionato la possibilità di prescrizione/rinnovo di farmaci a piano terapeutico.

Con l'aumentare dell'età cresce la percentuale di soggetti in terapia insulinica, associata o meno ad altri farmaci, diventando l'opzione terapeutica più prescritta nella popolazione  $\geq 75$  anni. Fra i  $> 65$  anni, circa la metà dei pazienti è in terapia con insulina lenta e poco meno della metà con insulina rapida, come negli Annali Anziani 2012<sup>(16)</sup>.

Probabilmente, la scelta della terapia insulinica deriva da situazioni cliniche che ostacolano l'utilizzo di altre molecole come nei pazienti con e-GFR  $< 30$  ml/min. Quasi la metà degli anziani non è trattato con insulina nonostante valori di HbA1c  $\geq 9,0\%$  e fra quelli in terapia insulinica circa 1 su 4 presenta valori di HbA1c  $> 9,0\%$ .

Quest'ultimo dato ha ragion d'essere solo in caso di pazienti gravemente fragili o a fine vita, istituzionalizzati in lungodegenze/RSA e verosimilmente non registrati nella cartella digitale diabetologica<sup>(17)</sup>.

È una condizione di "inerzia terapeutica" visto che il dato riguarda pazienti che regolarmente accedono alle strutture diabetologiche.

D'altro canto vi è l'inaffidabilità nel seguire un regime nutrizionale corretto e l'effetto di terapie concomitanti (cortisonici, immunoterapici, antitumorali), soprattutto in assenza di un'analisi glucometrica (monitoraggio glicemico scaricato da glucometro) con dati spesso derivabili dall'obsoleto diario glicemico<sup>(3)</sup>.

#### Metabolismo lipidico

Apparentemente paradossale è il miglioramento del pattern del colesterolo totale e LDL con l'avanzare dell'età. È possibile che a questo risultato contribu-

isca l'uso di statine tra i più anziani (in virtù di un maggior numero di pazienti in prevenzione secondaria). A dimostrazione di ciò, la quota di adulti con LDL  $\geq 130$  mg/dl è quasi il doppio rispetto a quella degli anziani (>65).

A completare questo trend di peggior profilo lipidico e aumentato profilo di rischio cardiovascolare nei <65 concorrono anche l'ipertrigliceridemia e il più basso valore di colesterolo HDL.

Va ricordato che nei più anziani vi può essere una minore produzione di colesterolo endogeno o un'alterata sintesi proteica (minore produzione di apo-proteine: l'associazione tra colesterolo totale e mortalità può assumere la forma di una curva a "J" per cui bassi livelli di colesterolo rappresentano un indicatore di comorbidità, fragilità e aumentato rischio di mortalità)<sup>(18-20)</sup>.

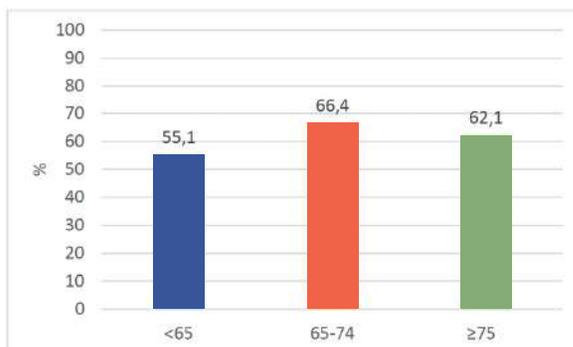
Negli anziani è stato riportato un progressivo declino del rischio relativo di mortalità per malattia coronarica, legata al colesterolo totale, che probabilmente maschera la diminuzione dell'effetto protettivo del colesterolo HDL<sup>(20-22)</sup>.

Alcuni lavori mostrano come una diminuzione di 10 mg/dL di colesterolo HDL sia associata a un aumento del rischio di eventi coronarici, di 1,70 negli uomini e di 1,95 nelle donne, mentre un aumento di 10 mg/dL di colesterolo LDL aumenta tale fattore di 1,28<sup>(21,22)</sup>.

Negli anziani è stato ipotizzato che l'effetto di livelli ridotti di colesterolo HDL sul rischio coronarico sarebbe maggiore di un aumento dei livelli di colesterolo LDL<sup>(22)</sup>.

Il miglior profilo lipidico e la conseguente riduzione del rischio cardiovascolare è maggiore tra i T2DM anziani che assumono farmaci ipolipemizzanti. (Figura 7, Tabella 6).

Nella fascia  $\geq 75$  anni, dove prevalgono i pazienti in prevenzione secondaria, si osserva il maggior uso di statine mentre sono meno utilizzate altre categorie di farmaci ipolipemizzanti: i fibrati sono in disuso



**Figura 7** | Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%).

per le interazioni farmacologiche e gli omega-3 hanno un "peso" economico.

Secondo le linee guida ESC/EAS 2019 sul management della dislipidemia, la decisione di iniziare la terapia con statine in prevenzione primaria, nei  $\geq 75$  andrebbe personalizzata oltre che al profilo di rischio del paziente anche in rapporto al livello di complessità. Altre linee guida europee e americane sulla dislipidemia supportano l'approccio "paziente-centrico" negli anziani<sup>(23-25)</sup>.

Una recente metanalisi<sup>(26)</sup> ha analizzato i risultati di 28 RCT relativi al trattamento con statine in prevenzione secondaria: l'uso di queste determinava una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari per ogni diminuzione di 1.0 mmol/L (circa 40 mg/dl) dei valori di colesterolo LDL in tutti i gruppi di età; l'entità di questo beneficio si attenuava con l'invecchiamento.

#### Albuminuria

La percentuale dei soggetti con micro/macroalbuminuria aumenta con l'età ma è rilevata in meno dei 2/3 della popolazione diabetica (adulta e anziana). L'albuminuria è predittore di nefropatia diabetica e di eventi cardiovascolari, pertanto il dato suscita perplessità; viene vanificata la possibilità di monitorare la progressione nel tempo del danno d'organo renale, delegandolo alla sola determinazione della creatinemia<sup>(27,28)</sup>. Questo risultato può essere espressione della non prescrizione/non registrazione ma anche di una scarsa compliance del paziente a eseguire l'esame. Non si può escludere che la misurazione della microalbuminuria, in caso di e-GFR ridotto oltre un certo valore, sia ritenuta superflua.

#### Pressione arteriosa

L'aumento cronico della pressione arteriosa in età avanzata è un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare ma anche di declino cognitivo e perdita di autonomia.

Quasi la metà dei >65 afferenti alle nostre Diabetologie è iperteso con valori di PA  $\geq 140/90$  mmHg.

Nella popolazione >65, i target pressori sono in re-

**Tabella 6** | Distribuzione dei pazienti per classe di farmaco ipolipemizzante (%).

	<65	65-74	$\geq 75$
Statine	89,7	92,8	94,5
Fibrati	8,9	4,9	3,0
Omega 3	12,9	10,7	8,3
Ezetimibe	15,2	15,5	12,0

lazione al complessivo stato di salute del paziente: per l'anziano "Fit" e grado intermedio di complessità clinica, i valori pressori target sono: <130/80 mmHg che diventano meno stringenti (<140/90 mmHg) se aumenta il livello di complessità (complicanze, comorbilità e grave limitazione dell'autonomia cognitivo/funzionale)<sup>(3)</sup>. Ancora una volta si ribadisce la necessità della fenotipizzazione.

I dati degli Annali dimostrano che i livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica hanno un andamento opposto; all'aumentare dell'età, si innalzano i valori di PAS e diminuiscono quelli della PAD. Circa 1/3 degli ultrasessantacinquenni ha valori di PAS tra 140-150 mmHg così come la maggior parte degli anziani diabetici ha valori di PAD <80 mmHg riconfermando che il soggetto con diabete è un iperteso prevalentemente sistolico<sup>(29)</sup>.

La rigidità arteriosa è la causa principale dell'elevata PAS e della PAD più bassa negli anziani<sup>(29,30)</sup>.

Mentre la PAD nei pazienti giovani è un riflesso principalmente della resistenza periferica, nei soggetti più anziani, una bassa PAD dipende soprattutto da un'elevata rigidità arteriosa (tra le principali manifestazioni dell'invecchiamento arterioso)<sup>(29-31)</sup>.

Nelle persone di età superiore ai 55-60 anni, la PAS è un fattore di rischio CVD più importante della PAD e tutte le linee guida recenti evidenziano che, negli anziani, la PAS sembra essere un migliore predittore di eventi rispetto alla PAD<sup>(31-33)</sup>.

È indiscusso che il trattamento farmacologico dell'ipertensione sistolica isolata (ISH) (PAS > 140 mm Hg e PAD <90 mm Hg) riduca gli eventi cardiovascolari (ictus e insufficienza cardiaca) e prolunghi la longevità negli anziani sebbene quest'ultima osservazione sia meno evidente negli ultraottantenni<sup>(34)</sup>.

Gran parte degli anziani diabetici sono trattati con farmaci antiipertensivi ma circa la metà di essi non è a target (PA:>140/90 mmHg) sebbene solo una esigua quota ha valori di PA >160/90-100 mmHg. Tra gli antiipertensivi, i più usati nell'anziano sono i diuretici, seguiti da ACE-inibitori e  $\beta$ -bloccanti.

#### Indicatori finali di esito

Gli *Indicatori di esito finale* relativi agli Annali 2021 consentono di verificare gli effetti dell'assistenza diabetologica italiana sugli outcomes clinici in termini di qualità e aspettativa di vita di pazienti con diabete.

Fra i diabetici che nel corso del 2019 sono stati sottoposti ad esame del fondo dell'occhio, la presenza di retinopatia diabetica è più frequente tra gli anziani dove prevale la "non proliferante"; tuttavia la maggior parte dei diabetici non presenta tale complicanza.

Le forme più severe di danno oculare, come la maculopatia, sono state registrate in percentuali esigue di pazienti in tutte le fasce di età anche se superiori negli ultrasessantacinquenni.

Parimenti, le registrazioni e le relative quote di pazienti con complicanze severe del piede e amputazioni, nel periodo di riferimento, sono risultate poco frequenti; così come quelle dei soggetti in dialisi (in tutte le fasce di età).

La prevalenza di pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica aumenta con l'età, ricalcando l'andamento degli studi sulla prevalenza epidemiologica dell'infarto nella popolazione italiana affetta da DM2. Analogamente, il reperto anamnestico di ictus cerebrale aumenta proporzionalmente all'età dei diabetici; quindi la registrazione del dato aggregato di storia di malattia cardiovascolare (infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/by pass coronarico o periferico) mostra una prevalenza crescente in funzione dell'età (Figura 8).

Gli Indicatori di qualità di cura complessivi espressi dallo Score Q, mostrano nella popolazione anziana valori soddisfacenti (Figura 9); considerando il significato prognostico dello Score Q in campo cardiovascolare, i risultati sono confortanti, e potrebbero

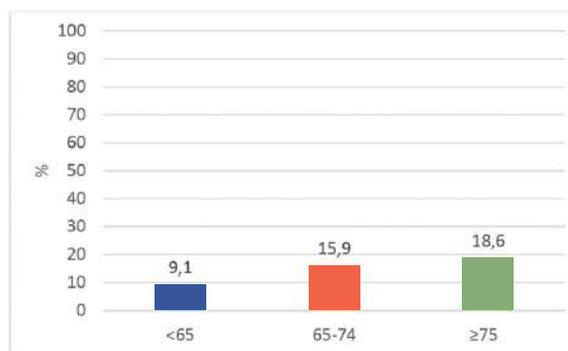


Figura 8 | Soggetti con storia di malattia cardiovascolare (%).

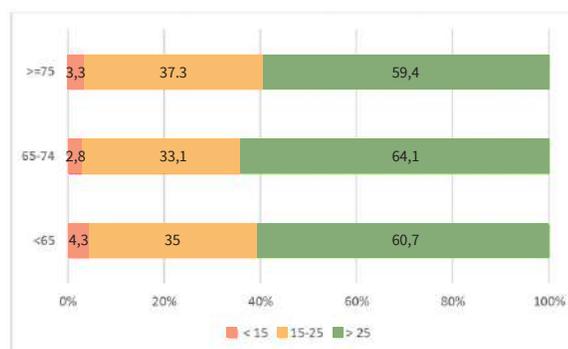


Figura 9 | Indicatori di qualità di cura complessivi: Score Q.

ulteriormente migliorare con l'utilizzo di farmaci ad alta valenza di protezione cardiovascolare che anche nelle fasce di età maggiori si stanno rivelando sicuri ed efficaci.

## Conclusioni

Gli Annali 2021 dimostrano come la popolazione di diabetici "attivi"  $\geq 75$  che afferisce ai Servizi di Diabetologia, rappresenta 1/3 dei diabetici T2 e 2/3 se includiamo i  $>65$ <sup>(35)</sup>.

Sono pazienti in gran parte complessi, multimorbili, spesso con lunga storia di malattia e quindi a maggior rischio di complicanze che ne aumentano il livello di fragilità.

Il controllo metabolico tende a migliorare, negli anziani rispetto agli adulti, soprattutto nella fascia intermedia (65-74), dove si concentrano la gran parte di pazienti con glicata  $<7\%$  sebbene questa aumenti con la complessità terapeutica.

C'è una maggiore attenzione al rischio cardiovascolare (pressione arteriosa e assetto lipidico) mentre è minore l'intervento relativo alla microalbuminuria; deficitaria la valutazione del piede e della retinopatia.

La cura del paziente anziano con diabete e in particolare del grande anziano, richiede una puntuale fenotipizzazione, completa di screening delle complicanze e valutazioni delle comorbidità. Strumento indispensabile per la stratificazione del grado di complessità clinica è la valutazione multidimensionale geriatrica anche sintetica "short" al fine di stabilire obiettivi di cura e strategie terapeutiche personalizzate<sup>(36,37)</sup>.

Le "nuove classi di farmaci"<sup>(38-42)</sup> anche nell'anziano hanno un buon profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia in termini di protezione cardiovascolare, renale e altri effetti extra-glicemici che possono migliorare la qualità e l'aspettativa di vita.

### Punti chiave

- Aumento della popolazione anziana afferente ai Servizi di Diabetologia.
- Livello di Assistenza buono (Score Q > 25) in oltre la metà degli anziani
- Necessaria l'implementazione dello screening per le complicanze croniche
- Valutazione Multidimensionale Geriatrica anche "sintetica" per fenotipizzare e stabilire gli obiettivi di cura e le strategie terapeutiche
- De-prescrizione di farmaci a rischio ipoglicemico

### Key points

- Increase in the elderly population belonging to the Diabetology Services
- Good level of assistance (Score Q > 25) in more than half of the elderly
- Implementation of screening for chronic complications is required
- Multidimensional Geriatric Evaluation also "synthetic" to phenotype and establish the goals of care and therapeutic strategies
- De-prescribing of drugs with a hypoglycaemic risk

## Bibliografia

1. Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito, elaborata dal Ministero della Salute e trasmessa al Parlamento il 21 aprile 2022.
2. Monografia Annali 2021: Valutazione degli indicatori AMD di qualità e assistenza al diabete di tipo 1 e di tipo 2 in Italia. 1-49. 2021.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Jeffrie Seley J, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. Diabetes Care 1;46 (Suppl 1):S216-S229. doi: 10.2337/dc23-S013, 2023.
4. Karayiannis CC. Hypertension in the older person: is age just a number? Intern Med J 52:1877-1883. doi: 10.1111/imj.15949. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326489, 2022.
5. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, Consoli A, Giaccari A, Maggi S, Paolisso G, Purrello F, Vendemiale G, Ferrara N. Management of diabetes in older adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis 28(3):206-218. doi: 10.1016/j.numecd.2017.11.007. Epub 2017 Dec 7. PMID: 2933701, 2018.
6. AMD-SID Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 288-305, 2018.
7. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. Anesthesiol Clin 33(3):447-56. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.003. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26315630, 2015.
8. Da Porto A, Albin D, Casarsa V, Felice G, Pellegrini MA, Candido R, Fiore V. SGLT2-inhibitors in frail older people with type 2 diabetes. JAMD 25(3):164-166 https://doi.org/10.36171/jamd22.25.3.4, 2022.
9. Silva Custódio Jr J, Roriz-Filho J, Addobbati Jordão Cavalcanti C, Martins A, Nunes Salles JE. Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. Drugs Aging 37(6):399-409. doi: 10.1007/s40266-020-00757-y, 2020.
10. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, Trevisan M, Montefusco L, Pastore I, Pace C, Betella N, Favacchio G, Bulgheroni M, Biciarelli L, Massari G, Mascardi C, Girelli A, Morpurgo PS, Folli F, Luzi L, Mirani M, Pintaudi B, Bertuzzi F, Berra C, Fiorina P. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. Pharmacol Res 183:106396. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106396. Epub 2022 Aug 12, 2022.

11. Varshney N, Billups SJ, Saseen JJ, Fixen CW. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older adults with type 2 diabetes. *Ther Adv Drug Saf*. 12:2042098621997703. doi: 10.1177/2042098621997703. eCollection 2021. PMID: 33854754, 2021.
12. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities - A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J Diabetes Complications*. 34(9):107639. doi: 10.1016/j.jdiacomp. 2020. 107639. Epub 2020 May 26, 2020.
13. Grajower MM, LeRoith D. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Very Elderly: One Practice's Experience. *Endocr Pract*. 23:S1530-891X(23)00334-8. doi: 10.1016/j.eprac.2023.03.271. Online ahead of print. PMID: 36965656, 2023.
14. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Shibata H. The Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition in Elderly Obese Diabetic Patients: A Pilot Study. *Medicines (Basel)* 16;9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047. PMID: 36135828, 2022.
15. Fiore V, De Rosa A, Falasca P, Marci M, Gastamacchia E, Licchelli B, Giagulli VA, De Pergola G, Poggi A, Triggiani V. Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19(5):571-579. doi: 10.2174/1871530319666190311141855, 2019.
16. Boemi M, Candido R, Felace G, Giorda GB, Nicolucci A, Pellegri MA, Perrelli A, Rossi MC. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su: Anziani con Diabete. 1-96: 2011.
17. Da Porto A, Coracina A, Fiore V, Masi S, Fontana L, Marnini P, Felace G. Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey.; AMD Italian Study Group "Diabetes care in older people". *Eur Geriatr Med* 11(5):753-759. doi: 10.1007/s41999-020-00329-8. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32504422, 2020.
18. Félix-Redondo FJ, Grau, Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. *Facts and gaps. Aging Dis* 1;4(3):154-69. Print 2013 Jun, 2013.
19. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 350:1119-23, 1997.
20. Aronow WS, Frishman WH. Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 18:132-40, 2010.
21. Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 77:864-6, 1996.
22. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med*, 163:1549-54, 2003.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidayer A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter D J, Sabatine MS, Taskinen MR, Patel RS. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111-188, 2019.
24. Stoll F, Eidam A, Bauer JM, Haefeli WE. Management of dyslipidaemia in the elderly, *e-Journal of Cardiology Practice* Vol. 19, N° 5 - 18, 2020.
25. Fiore V, Barucca A, Barraco S, Triggiani D, Tragni D, Piazzolla G, Triggiani V, Carbotta G, Lisco G. Dyslipidemia and cardiovascular prevention in the elderly: a balance between benefits and risks of statin treatment in a specific population. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Apr 28. doi: 10.2174/18715303236662304280 92828. Online ahead of print. PMID: 37132306, 2023.
26. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, Bowman L, Braunwald E, Byington R, Canno C, Clearfield M, Colhoun H, Collin R, Dahlö B, Davies K, Davis B, de Lemos J, Downs JR, Durrington P, Zannad, F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*, 393(10170), 407-415, 2019.
27. Valmadrid CT, Klein R. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 160(8):1093-100. doi:10.1001/archinte. 160.8.1093. PMID: 10789601, 2000.
28. Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, Heckbert SR, Cao JJ, Blaum C, Tracy RP, Klein R, Herrington DM. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis* 44(1):25-34. doi: 10.1053/j.ajkd. 2004.03.022. PMID: 15211434, 2004.
29. Mitchell GF, Lacourcière Y, Ouellet JP, Izzo JL, Neutel J, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation* 108:1592-1598. doi: 10.1161/01. CIR.0000093435.04334.1F, 2003.
30. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107:2864-2869. doi: 10.1161/01. CIR.0000069826.36125.B4 Crossref. PubMed, 2003.
31. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107:490-497, 2003.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206-1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2, 2003.
33. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96:308-315, 1997.
34. Franklin SS. Hypertension in older people: part 2. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8(7):521-5. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05116.x. PMID: 16849907, 2006.
35. Manicardi V. et al. *Annali AMD* 2020: diabete d tipo 2. 1-86, 2020.
36. Fiore V, Boemi M. Riconoscere la fragilità: gli strumenti della valutazione multidimensionale. *Il Giornale di AMD* 16; S1: 11-14, 2013.

37. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models *J Am Geriatr Soc* 62(4):721-6. doi: 10.1111/jgs.12735. Epub 2014 Mar 17, 2014.
38. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, Diaz R, García-Pérez LE, Lakshmanan M, Bethel A, Xavier D, Probstfield J, Riddle MC, Rydén L, Atisso CM, Hall S, Rao-Melacini P, Basile J, Cushman WC, Franek E, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 19(7):582-590. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3, 2020.
39. Victorino DB, Nejm M, Guimarães-Marques M, Scorza FA, Scorza CA. Repurposing GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease: Current Evidence and Future Opportunities. *Pharmaceut Med* 35(1):11-19. doi: 10.1007/s40290-020-00374-5. Epub 2021 Jan 7, 2021.
40. Wang Y, Hu H, Liu X, Guo X. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: Pathophysiological links between AD and glucose metabolism. *Front Pharmacol* 14:1138499. doi: 10.3389/fphar.2023.1138499. eCollection 2023, 2023.
41. Rizza S, Piciucchi G, Mavilio M, Longo S, Montagna M, Tatonetti R, Nucera A, Federici M. Effect of deprescribing in elderly patients with type 2 diabetes: iDegLira might improve quality of life. *Biomed Pharmacother* 144:112341. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112341. Epub 2021 Oct 19, 2021.
42. Lingvay I, Handelsman Y, Linjawi S, Vilsbøll T, Halladin N, Ranc K, Liebl A. Efficacy and safety of ideglira in older patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 25(2):144-155. doi: 10.4158/EP-2018-0284. Epub 2018 Nov 1, 2019.

SIMPOSIO

## L'altro diabete

### The other diabetes

**G. Beccuti**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino.

Corresponding author: [guglielmo.beccuti@unito.it](mailto:guglielmo.beccuti@unito.it)

La forma di diabete mellito più frequente è rappresentata dal tipo 2 (DMT2), che interessa approssimativamente il 90% delle persone con diabete, mentre il diabete mellito tipo 1 (DMT1) costituisce circa il 5-10%, a seconda delle casistiche. La restante percentuale, non quantificabile con precisione per errori di classificazione o mancata diagnosi, è considerata “l'altro diabete”, un microcosmo complesso e variegato, su cui il presente simposio JAMD cercherà di far luce. Occorre premettere che oggettivamente le stime del DMT2 e T1 sono imprecise, a fronte della significativa misclassificazione di alcune forme di diabete, in particolare il diabete autoimmune nell'età adulta e il diabete monogenico, frequentemente etichettati come DMT2 in maniera errata. Sulla base di queste premesse, è verosimile immaginare che le reali percentuali siano diverse rispetto a quanto riportato dai manuali di medicina: 80% DMT2, 15% diabete autoimmune e 1-5% diabete monogenico e altre forme.

Con l'obiettivo di fornire aggiornamenti in ambito diagnostico-terapeutico sulle forme meno note di diabete mellito, la rassegna “altro diabete” raccoglierà i seguenti interventi: diabete mellito post-trapianto (PTDM), diabete autoimmune latente negli adulti (LADA), diabete secondario a malattie pancreatiche e diabete monogenico.

Il confronto si apre sulla tematica del PTDM, che offre un interessante spunto di riflessione sul trattamento non-insulinico off-label. Segue l'intervento sul LADA, che sottolinea la grande eterogeneità nella definizione e diagnosi, ma allo stesso tempo l'elevata sottostima di tale forma (GADA e/o IA-2 Ab positivi nel 5% di pazienti italiani con presunto DMT2, con conseguente riclassificazione della tipologia di diabete). Anche in questo caso, al pari del PTDM, si affrontano le terapie non-insuliniche con cui la comunità diabetologica è tenuta a confrontarsi, non solo per i validi presupposti fisiopatologici e il grado variabile di efficacia, ma soprattutto con l'obiettivo di semplificazione degli schemi insulinici e/o dei potenziali benefici extra-glicemici. In queste forme di diabete, l'impiego di DPP4i / GPL-1 RA / SGLT2i risulterebbe off-label, in quanto ancora privo di indicazione autorizzata in RCP, con conseguente onere economico a carico dell'assistito in accordo con la Legge 94/98. Si segnala, peraltro, che l'utilizzo off-label a carico del SSN o SSR, senza il consenso della Direzione Sanitaria aziendale, esporrebbe il medico alla responsabilità di danno erariale ai sensi dell'art. 1, comma 796 della Legge Finanziaria del 2006. Sarebbe auspicabile un dibattito all'interno della comunità diabetologica su questi aspetti normativi,



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Beccuti G. L'altro diabete. JAMD 26:94-95, 2023

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.5

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2023

**Accepted** June, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 G. Beccuti. 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.

al fine di identificare le modalità più appropriate di utilizzo dei farmaci “off-label”, ad esempio a carico del SSR e non del paziente, secondo i principi di efficacia terapeutica, essenzialità, e sostenibilità per il SSR, cercando di garantire un’uniformità di cura tra le varie Regioni.

Il contributo sul diabete secondario a malattie pancreatiche porta in discussione due forme di diabete estremamente rilevanti dal punto di vista clinico: il diabete pancreatogenico 3c (con particolare attenzione al new onset diabetes – NOD, campanello di allarme per l’associazione con il carcinoma duttale pancreatico) e il diabete secondario a immunoterapia (post-immunotherapy new onset diabetes – PINOD), evento avverso raro, ma da tenere in considerazione a fronte dell’impiego crescente dell’immunoterapia oncologica.

L’ultimo intervento propone una panoramica sul diabete monogenico (fino al 5% di tutte le forme di

DM), probabilmente di maggiore prerogativa degli specialisti in pediatria e ginecologia. In questo interessante capitolo si celebra la risurrezione delle sulfaniluree, che sul panorama italiano sono state escluse dalle Linee Guida SID/AMD per la gestione del DMT2, ma mantengono ancora uno spazio di utilizzo all’interno del diabete monogenico (in particolare diabete neonatale e MODY). In virtù delle indicazioni delle Linee Guida Italiane, ipotizzo che la progressiva deprescrizione delle sulfaniluree possa coinvolgere teoricamente anche casi di diabete monogenico misconosciuto, che andrebbero comunque considerati sulla base della storia clinica e della mancata risposta terapeutica ad altre classi farmacologiche.

Ringraziamo coloro che hanno partecipato al simposio contribuendo ad ampliare i nostri orizzonti nel mondo del diabete e ricordandoci che possiamo fare diagnosi solamente di ciò che conosciamo.

SIMPOSIO

## Il diabete mellito post-trapianto

### Post Transplantation Diabetes Mellitus

**Olga Lamacchia<sup>1</sup>, Chiara Corsano<sup>1</sup>, Stefania Annese<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UOC Endocrinologia Universitaria, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Corresponding author: [olga.lamacchia@unifg.it](mailto:olga.lamacchia@unifg.it)

### Abstract

With increasing success in overcoming the immunological and infectious challenges associated with solid organ transplantation, the susceptibility to post-transplant diabetes (PTDM) has gained increasing importance. There is general agreement that both insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction contribute to the development and manifestation of post-transplant diabetes, but controversy remains as to which is most important. The risk factors for PTDM are well established and include both general and transplant-specific factors. The clinical significance of PTDM is as a significant risk factor for cardiovascular and chronic kidney disease after solid organ transplantation. Considering all these important factors and the potential cardio- and renoprotective effects of the new antidiabetic agents, it is necessary to evaluate these new therapeutic strategies in PTDM.

**KEY WORDS** post transplantation diabetes mellitus; immunosuppression; organ transplant.

### Riassunto

Con il crescente successo nel superare le sfide immunologiche e infettive che accompagnano il trapianto di organi solidi, la suscettibilità al PTDM (diabete mellito post-trapianto) ha assunto un'importanza sempre maggiore. Sia l'insulino-resistenza che la disfunzione delle cellule  $\beta$  sono generalmente ritenute in grado di contribuire allo sviluppo e alla manifestazione del diabete post-trapianto, ma continuano le controversie su quale sia la più importante. I fattori di rischio per il PTDM sono ben definiti e comprendono sia fattori generali che specifici del trapianto. L'importanza clinica del PTDM risiede nel suo impatto come fattore di rischio significativo per la malattia cardiovascolare e la malattia renale cronica dopo il trapianto di organi solidi. Considerati tutti questi fattori e i potenziali effetti cardio e nefroprotettivi dei nuovi agenti antidiabetici, è necessario valutare queste nuove strategie terapeutiche anche per il trattamento del PTDM.

**PAROLE CHIAVE** diabete post-trapianto; immunosoppressione; trapianto d'organo.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Lamacchia O, Corsano C, Annese S. Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia. JAMD 26:96-106, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.6

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** March, 2023

**Accepted** March, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 O. Lamacchia. 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.

## Introduzione

L'avvento di nuovi farmaci che hanno reso possibile il superamento delle problematiche infettive ed immunologiche strettamente correlate al trapianto di organi solidi, ha determinato un notevole incremento del numero di trapianti e di conseguenza di alcune complicanze ad essi associate. Prime fra tutte, per incidenza, è il diabete mellito post-trapianto (PTDM) che può insorgere dopo trapianto di organi solidi ed è correlato ad un aumentato rischio di mortalità e infezioni.<sup>(1)</sup>

Il diabete mellito, insorto come complicanza di trapianto d'organo in pazienti precedentemente euglicemici, è stato per lungo tempo definito come "New Onset Diabetes After Transplantation" (NODAT). Tale definizione si è rivelata nel tempo inappropriata per la possibilità che la condizione di diabete potesse essere antecedente al trapianto d'organo e mai diagnosticata. Pertanto la nomenclatura di questa malattia è stata modificata dopo il 2013 quando venne proposta la sostituzione del termine NODAT con la definizione più appropriata di "Post Transplantation Diabetes Mellitus" (PTDM) che descrive la presenza di diabete nel setting post-trapianto indipendentemente dal momento di insorgenza del diabete<sup>(2)</sup>. Il termine PTDM riconosce l'eterogeneità della genesi della disglucemia tra i trapiantati, con alcuni pazienti con diabete pre-trapianto e altri destinati a sviluppare il diabete indipendentemente da eventuali fattori associati al trapianto.

### Epidemiologia: incidenza ed evoluzione clinica del PTDM

L'incidenza del PTDM varia nelle diverse casistiche a seconda della età, del BMI, della etnia, della terapia immunosoppressiva in atto e di eventuali fattori di rischio già presenti. Nello specifico è stata riportata un'incidenza di PTDM del 10-20% nel trapianto di rene<sup>(3)</sup>, del 20-30% nel trapianto di cuore<sup>(4)</sup>, del 7-30% nel trapianto di fegato<sup>(5)</sup>, del 20-40% nel trapianto di polmone.<sup>(6)</sup> È bene ricordare che la condizione di iperglicemia è molto comune soprattutto nelle fasi più precoci post-trapianto: circa il 90% di soggetti che ricevono un trapianto di rene sviluppa una condizione di iperglicemia nelle primissime settimane successive al trapianto. Nella maggior parte dei casi l'iperglicemia stress indotta o steroide indotta si risolve alla dimissione. La maggior parte dei casi di PTDM (circa il 70-80%) insorge subito dopo il trapianto, cioè dopo 3-6 mesi "PTDM precoce"men-

tre i rimanenti casi si sviluppano durante il follow-up "PTDM tardivo" (dai 12 mesi in poi). Questa evoluzione è bimodale: il 20-30% del PTDM precoce può tornare alla normalità o al prediabete nei mesi successivi.<sup>(7)</sup> La reversibilità del PTDM si osserva principalmente durante i primi 24 mesi. Infine, l'incidenza annuale del PTDM tardivo è simile a quella osservata nei pazienti con prediabete nella popolazione generale, cioè circa il ~7%. Durante il follow-up, le condizioni di alterata glicemia a digiuno (IFG) e di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) possono persistere nel 40% dei casi, normalizzarsi nel 40% dei casi o evolvere verso il PTDM (PTDM tardivo) nel 20% dei casi.<sup>(7)</sup> Pertanto, sia il prediabete che il PTDM sono condizioni instabili. Ciò indica una plasticità rilevante della cellula  $\beta$  che consente il recupero dopo il danno.

### Fattori di rischio del PTDM

I fattori di rischio per lo sviluppo di PTDM possono essere molteplici e tradizionalmente vengono classificati in fattori di rischio "modificabili" e "non modificabili" o "pre-trapianto" e "post-trapianto" come riassunto in tabella 1.

I fattori di rischio non modificabili sono rappresentati dall'età (più frequente nei pazienti più anziani per il progressivo declino della funzione  $\beta$  cellulare), dalla familiarità per diabete, dall'etnia nera/ispanica (verosimilmente per la diversa farmacocinetica dei farmaci immunosoppressivi, ma anche, in minima parte, per le differenze culturali e dello stile di vita), dal genere maschile, dalla causa di insufficienza renale in caso di trapianto di rene, da alcuni polimorfismi genetici<sup>(8)</sup>, dalla immunità innata, dalle caratteristiche del donatore.

I fattori di rischio modificabili sono invece rappresentati dal tipo di terapia immunosoppressiva<sup>(9)</sup>, dalla presenza di episodi di rigetto, da precedente iperglicemia da stress, dalla possibile insorgenza di ipomagnesiemia<sup>(10)</sup> o di iperuricemia, dall'uso di farmaci antipertensivi (es. beta bloccanti o diuretici tiazidici), dall'eventuale infezione da citomegalovirus (CMV)<sup>(11)</sup>, dall'eziologia virale dell'epatopatia, con particolare riferimento al virus dell'epatite C (HCV) e dall'eventuale presenza di steatosi nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, dalla patologia di base come la fibrosi cistica in caso di trapianto di polmone o la sindrome del rene policistico (PCKD) nel trapianto di rene, dalla obesità o sindrome metabolica (SM)<sup>(12)</sup> pre-trapianto e dalla presenza di ipertrigliceridemia pre-trapianto.

**Tabella 1** | Fattori di rischio del PTDM.

Fattori di rischio non modificabili	Fattori di rischio modificabili
Età	Immunosoppressione*
Etnia	Episodi di rigetto*
Storia familiare di diabete	Pregressa iperglicemia da stress
Genere maschile	Obesità
Polimorfismi genetici	Sindrome metabolica
Causa dell'insufficienza renale*	Ipertrigliceridemia pre trapianto
Immunità innata*	Infezione da citomegalovirus*
Caratteristiche del donatore?	Infezione da virus dell'epatite C*
Non concordanza HLA*?	Utilizzo di farmaci antipertensivi ( $\beta$ bloccanti, tiazidici)
	Alterazioni ematochimiche (ipomagnesemia, iperuricemia)
*Fattore di rischio correlato al trapianto ? Caratteristica che potrebbe rappresentare un fattore di rischio	

Adattata da: Sharif A. Lancet Diabetes Endocrinol 4(4):337-49, 2016.

### Fattori di rischio pre-trapianto: identificazione precoce di pazienti a rischio

Molti dei fattori di rischio pre-trapianto sono comuni a quelli del diabete mellito tipo 2 (T2DM). Questi includono l'età, l'etnia non caucasica, la storia familiare di diabete e fattori di rischio metabolici come l'obesità, la dislipidemia e le alterazioni del metabolismo glucidico (IFG e IGT) che nel complesso costituiscono la SM, un classico fattore di rischio per lo sviluppo del T2DM.

La SM e il Prediabete sono fattori di rischio modificabili, la cui identificazione può aiutare a ridurre l'incidenza di PTDM applicando interventi pre-trapianto o selezionando una terapia immunosoppressiva a minore capacità diabetogena. L'identificazione dei fattori di rischio pre-trapianto è fondamentale per selezionare pazienti realmente a rischio di PTDM.

### Fattori di rischio post-trapianto: il ruolo dell'immunosoppressione

Gli immunosoppressori hanno una diabetogenicità estremamente variabile. I farmaci più comunemente utilizzati come i glucocorticoidi (GC), gli inibitori delle calcineurine (CNIs) e gli inibitori del mammalian Target of Rapamycin (mTOR) giocano un ruolo di primo piano nel favorire l'insorgenza di PTDM.

I GC, ampiamente utilizzati nella fase immediata post-trapianto e in caso di rigetto acuto, interferiscono con il metabolismo glucidico aumentando la resistenza insulinica che si manifesta attraverso un aumento della gluconeogenesi epatica e una ridotta azione insulinica nel muscolo, nel tessuto adiposo

e negli altri tessuti periferici.<sup>(13)</sup> Inoltre i GC determinano un aumento dei livelli glicemici anche a causa di un aumento dell'appetito, con conseguente incremento ponderale. L'alto dosaggio di steroidi frequentemente utilizzato nei protocolli nell'immediato post-trapianto è più diabetogeno rispetto alla terapia cronica a bassa dose dimostrando un effetto diabetogeno dose-dipendente.

Ad alte dosi, lo steroide sembra in grado anche di aumentare l'apoptosi delle  $\beta$ -cellule pancreatiche. L'azione dello steroide viene potenziata dalla scarsa attività fisica, da una ridotta funzione renale, dall'obesità, dall'età avanzata, dall'HCV e dal CMV.

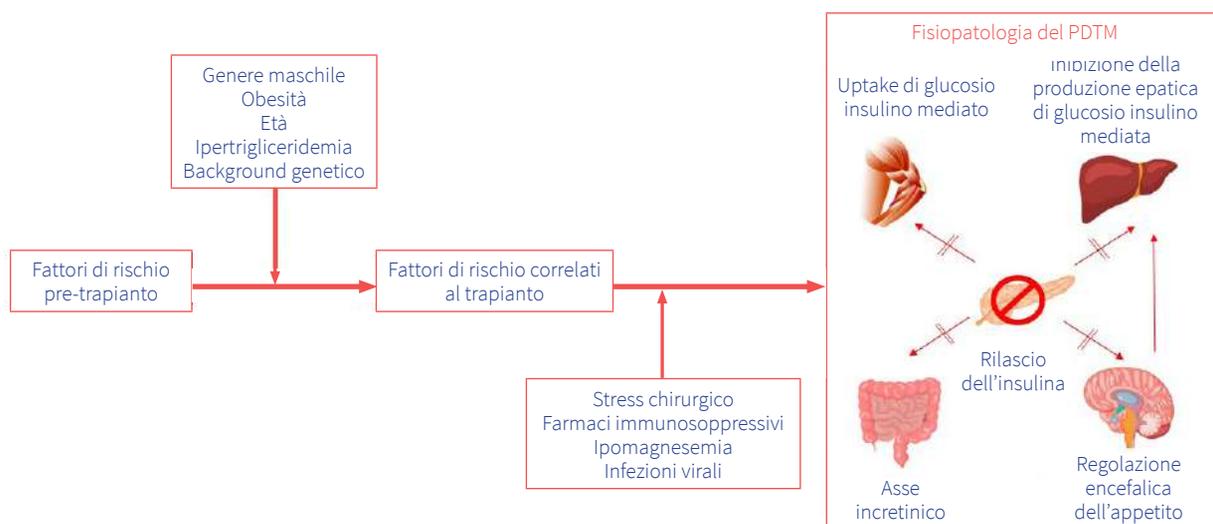
Gli inibitori delle calcineurine agiscono con effetto diretto sulla  $\beta$ -cellula diminuendone la capacità secretoria. L'inibizione delle calcineurine impedisce la trascrizione genica dell'insulina a livello nucleare bloccandone la sintesi e la secrezione.<sup>(14)</sup> Il Tacrolimus causa particolari alterazioni morfologiche nelle  $\beta$  cellule: aumenta la vacuolizzazione citoplasmatica e riduce la presenza di granuli citoplasmatici (espressione di sofferenza cellulare e di ridotta sintesi di insulina, rispettivamente). La diabetogenicità del Tacrolimus è però dose dipendente e reversibile, infatti questi aspetti regrediscono con la riduzione o sospensione del farmaco. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete in terapia con Tacrolimus sono legati agli elevati dosaggi con alte concentrazioni plasmatiche di farmaco, alla concomitante terapia steroidea ad alte dosi e all'obesità. Meno evidente è l'effetto di tali molecole sulla sensibilità insulinica.

L'azione diabetogena degli inibitori mTOR si esplica attraverso molteplici meccanismi, come la diminuzione della sintesi e secrezione di insulina, la ridotta crescita delle cellule  $\beta$ , la diminuzione della sintesi del glicogeno, l'interferenza con il trasporto intracellulare del glucosio e la ridotta attività mitocondriale<sup>(15)</sup> Il Sirolimus risulta associato ad un aumento del rischio di PTDM simile a quello osservato con Tacrolimus. I meccanismi suggeriti includono la compromissione della soppressione della glicogenolisi mediata dall'insulina, la insulino-resistenza indotta dalla ipertrigliceridemia e la tossicità cellulare.<sup>(16)</sup>

### Fisiopatologia del PTDM

Il PTDM è una malattia complessa e multifattoriale che in diversi aspetti è simile al T2DM.<sup>(17,18)</sup> La sua patogenesi coinvolge fattori genetici, ambientali e fisiologici. Su questo background, la terapia con gli immunosoppressori innesca la comparsa di PTDM. L'interazione tra tutti questi fattori è fondamentale per comprendere la patogenesi del PTDM. La fisiopatologia del PTDM è correlata al danno  $\beta$  cellulare e quindi al rilascio disfunzionale di insulina; alla compromessa captazione del glucosio insulino-mediata nel tessuto periferico; alla disfunzione dell'asse incretinico; alla compromissione della regolazione cerebrale dell'appetito (Figura 1). Non sono ad oggi disponibili studi che evidenzino il ruolo di eventuali alterazioni nella secrezione di glucagone o il ruolo del metabolismo glucidico a livello renale nei soggetti riceventi trapianto. Sebbene sia

chiaro il contributo della disfunzione  $\beta$ -cellulare<sup>(19)</sup> e dalla insulino-resistenza<sup>(20)</sup> è ancora ampiamente dibattuto quanto entrambe influenzino la fisiopatologia di questa forma di diabete e se il PTDM costituisca una entità a sé distinta dal T2DM. I meccanismi fisiopatologici e i loro relativi contributi variano nel tempo e in risposta agli eventi dopo il trapianto non solo tra pazienti, ma anche nello stesso soggetto. Il peso relativo dei diversi fattori patogenetici può subire infatti modifiche nel corso del tempo, essendo verosimilmente la disfunzione  $\beta$ -cellulare il difetto patogenetico predominante nelle fasi precoci post-trapianto e l'insulino-resistenza il meccanismo patogenetico che si instaura gradualmente con il progredire dell'età, dell'aumento di peso e al possibile sviluppo di SM. Una caratteristica unica per il diabete post-trapianto è sicuramente rappresentata dalla variazione dinamica del metabolismo del glucosio, per lo più correlata a modifiche nella posologia della terapia con immunosoppressori che generalmente si verificano nei primi sei mesi o all'effetto di corticosteroidi aggiuntivi per il rigetto. Non trascurabile l'interazione della terapia immunosoppressiva con fattori di rischio pre-trapianto. È noto infatti che il PTDM indotto da Tacrolimus o Ciclosporina A o dagli CNIs sia particolarmente comune tra i pazienti con fattori di rischio pre-trapianto come obesità, dislipidemia e SM. Pertanto, la individuazione di alcuni tratti della SM può essere utile per discriminare il diverso effetto tossico di alcuni farmaci immunosoppressivi rispetto ad altri.



**Figura 1** | Fisiopatologia del PTDM. Adattato da Nuria Montero et al. *Clinical Kidney Journal*, 1:5-13, 2022.

## Diagnosi

È fondamentale una corretta e tempestiva diagnosi al fine di garantire un buon compenso glicometabolico ed evitare l'insorgenza di complicanze associate al PTDM.

La scelta degli strumenti più idonei ed il momento migliore per la diagnosi di PTDM rimangono ancora oggi oggetto di discussione.

I criteri diagnostici per il PTDM sono stati revisionati in una consensus del 2013<sup>1</sup> e si basano su quelli utilizzati per la diagnosi del T2DM nella popolazione generale (ADA)<sup>(21)</sup>:

- glicemia a digiuno (FGP)  $\geq 126$  mg/dL in più di un'occasione;
- glicemia random  $\geq 200$  mg/dL con sintomi;
- glicemia a due ore dal carico orale di 75 g di glucosio  $\geq 200$  mg/dL;
- emoglobina A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

### Alcune considerazioni sono però fondamentali

- L'iperglicemia post-operatoria transitoria non è diagnostica di PTDM. Circa l'80% dei pazienti può manifestare iperglicemia transitoria, comunemente correlata allo stress perioperatorio, subito dopo l'intervento chirurgico.<sup>(22)</sup> Questa condizione non dovrebbe essere confusa per PTDM ma neanche sottovalutata in quanto verosimilmente associata con lo sviluppo della malattia. Quindi, la diagnosi di PTDM dovrebbe essere posta su pazienti clinicamente stabili e soprattutto in un periodo distante da quello perioperatorio.

- La condizione di iperglicemia nelle settimane successive al trapianto è meglio valutata attraverso un monitoraggio glicemico capillare (BGM) dei pazienti ospedalizzati. Sebbene la FPG sia il test più utilizzato per lo screening del PTDM, la sua sensibilità è estremamente bassa<sup>(23,24)</sup>, specialmente nei primi mesi dopo il trapianto. Inoltre dal momento che l'effetto massimo iperglicemico della terapia steroidea (solitamente somministrata in singola dose al mattino) si verifica 7-8 ore dopo l'assunzione, lo stesso OGTT eseguito a digiuno potrebbe non consentire di diagnosticare un quadro di PTDM nell'immediato post-trapianto.<sup>(25)</sup> Inoltre, indipendentemente dagli outcomes a lungo termine, è importante riconoscere eventuali rialzi acuti della glicemia al fine di poter prontamente riconoscere e gestire sintomi neurologici e situazioni patologiche legate alla deplezione di volume ed un eventuale peggioramento acuto della funzione renale. Pertanto, il BGM potrebbe

essere usato nei primi due-tre mesi dal trapianto preferenzialmente al posto dell'OGTT per ricercare la possibile presenza di PTDM da confermare con prelievo su sangue venoso.

- Il valore di HbA1c non dovrebbe essere utilizzato come criterio diagnostico isolato in particolare durante i primi mesi post-trapianto: numerosi, infatti, potrebbero essere i falsi negativi, causati, per esempio, dalle alterazioni nell'emocromo frequentemente riscontrate nel periodo post-trapianto (anemizzazione, necessità di terapia trasfusionale)<sup>(26-28)</sup> e dalle fluttuazioni della funzione renale. Tuttavia, valori di HbA1c pari a 5,7-6,4% o maggiori in questo primo periodo potrebbero indicare la necessità di follow-up, mentre un valore di HbA1c superiore al 6,5% difficilmente potrebbe indicare un falso positivo. Una volta raggiunta la stabilità della funzione renale e dei dosaggi di terapia immunosoppressiva, a 3 mesi circa dall'intervento, l'HbA1c acquista maggiore affidabilità come test diagnostico. Infatti lo studio di Shabir<sup>(29)</sup> ha dimostrato che, se pur tenendo conto del fatto che FPG, HbA1c e OGTT esaminino aspetti diversi del metabolismo glucidico, a 3 mesi dal trapianto di rene tali test dimostrano una concordanza dell'88,9 % nel diagnosticare il PTDM.

Pertanto, una strategia diagnostica appropriata può essere quella di affidarsi nei primi 3 mesi al BGM per lo screening del PTDM, quindi dopo 3 mesi dal trapianto utilizzare l'FPG e l'HbA1c, riservando l'OGTT ai pazienti con IFG o con valori di HbA1c compresi tra 5,7% e 6,4%.

È ancora discusso anche il momento migliore per la valutazione del metabolismo glucidico nella fase post-trapianto, dal momento che nel periodo immediatamente successivo all'intervento numerose condizioni possono determinare transitorie iperglicemie che tendono a risolversi con la stabilizzazione del quadro clinico. Per tale motivo la Consensus<sup>2</sup> propone di effettuare la valutazione ai pazienti con i seguenti criteri:

- funzione renale stabile,
- terapia immunosoppressiva mantenuta a dosaggi costanti,
- assenza di rigetto, concomitanti acuzie o infezioni.

### Complicanze associate al PTDM

Numerosi lavori riportano un'aumentata incidenza di eventi avversi nei pazienti con PTDM rispetto ai pazienti con euglicemia. Tra le cause di aumentata morbilità e mortalità gli incidenti cardiovascolari ri-

vestono un ruolo di primo piano.<sup>(30)</sup> Nei trapianti di cuore è stata dimostrata una correlazione con una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, rigetto, infezioni e insufficienza renale post-trapianto.<sup>(31,32)</sup> Nei trapiantati di fegato è stato osservato un maggior rischio di sepsi, insufficienza renale cronica e ridotta sopravvivenza nei pazienti affetti da PTDM<sup>(33)</sup> La presenza di diabete aumenta inoltre il rischio di recidiva di infezione da HCV: in questi casi il miglioramento del compenso glicemico può ridurre la severità della fibrosi HCV-correlata. D'altra parte, il rapporto tra PTDM e altre complicanze come il cancro rimane controverso. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale una importante causa di morbidità è rappresentata dalla malattia neoplastica. Non sono disponibili studi che forniscano informazioni sulla possibile relazione tra PTDM e cancro in questa popolazione. Nella popolazione generale, il T2DM si associa ad un aumentato rischio del 20-25% di cancro tra cui le neoplasie del colon-retto, della mammella, dell'endometrio, del fegato, della vescica, il carcinoma pancreatico, ed il linfoma non-Hodgkin sono tra le più rilevanti.<sup>(34,35)</sup> Inoltre, alcuni tumori sono più severi nei pazienti con diabete, con una maggiore mortalità precoce e tardiva rispetto a pazienti non-diabetici con cancro. Condizioni cliniche come il prediabete, l'obesità e la SM sono anch'essi associati con un aumento della incidenza del cancro.<sup>(36)</sup> Quindi, è plausibile ipotizzare che il PTDM e l'obesità possano essere associati, almeno in parte, con l'aumentata incidenza di cancro che si osserva nella popolazione sottoposta a trapianto renale.

## Terapia

L'importanza clinica del PTDM risiede nel suo indiscutibile impatto come fattore di rischio significativo per le malattie cardiovascolari e la malattia renale cronica nel trapianto di organi solidi. Nel primo periodo post-trapianto, la terapia insulinica rappresenta la terapia di scelta per la gestione dell'iperglicemia, del PTDM e del diabete preesistente durante il periodo di ospedalizzazione e si basa sull'utilizzo degli analoghi dell'insulina. Questo trattamento di solito è impegnativo, poiché le condizioni cambiano rapidamente [cambiamenti nella funzionalità renale, gestione della nutrizione, disturbi della motilità gastrointestinale o aggiustamento dei farmaci immunosoppressori]. In questi pazienti, è richiesto un monitoraggio intensivo della glicemia e l'uso di algoritmi di trattamento sicuri. Il possibile incremento

ponderale che consegue all'utilizzo in cronico dei GC è una criticità nella gestione del rischio di insorgenza di obesità e SM.

Dato il potenziale effetto cardio e nefroprotettivo dei nuovi farmaci antiperglicemici, è necessario valutare la possibilità di utilizzo delle nuove classi di farmaci per la gestione del PTDM nei pazienti trapiantati. Le azioni metaboliche, cardiovascolari e nefrologiche degli agonisti del GLP1-R, degli inibitori della DPP-IV e degli inibitori degli SGLT2 sono riassunte nella figura 2.

### Agonisti del GLP1-R

Gli agonisti del GLP1-R sono strutturalmente simili al GLP-1 endogeno rilasciato dalle cellule enteroendocrine ma resistenti alla degradazione da parte dell'enzima DPP-IV.<sup>(37)</sup> Gli agonisti del GLP1-R esercitano il loro effetto principale attraverso: a) la secrezione di insulina da parte delle cellule  $\beta$ ; b) la inibizione della secrezione inappropriata di glucagone post-pasto, c) la soppressione della produzione epatica di glucosio; d) il rallentamento dello svuotamento gastrico e e) la soppressione dell'appetito a livello centrale. Gli agonisti del GLP1-R determinano una maggiore riduzione della HbA1c (dall'1 all'1.5%) rispetto agli inibitori dell'enzima DPP-IV (DPP-IVI),<sup>(38)</sup> pertanto nei pazienti con PTDM potrebbero garantire i seguenti benefici.

- Effetti metabolici positivi: gli agonisti del GLP1-R aumentano la secrezione di insulina e riducono la secrezione di glucagone. Questo effetto è stato osservato in diversi studi anche nei pazienti trapiantati con un simile beneficio metabolico tra le diverse molecole con una riduzione della richiesta insulinica più pronunciata nei pazienti che utilizzavano dulaglutide rispetto a liraglutide verosimilmente per la maggiore durata di azione.<sup>(39-42)</sup>
- Effetti cardiovascolari: riduzione degli eventi cardiovascolari. Nella popolazione di trapiantati, solo due studi retrospettivi hanno riportato il numero di eventi cardiovascolari, ma senza poter giungere ad alcuna conclusione.<sup>(41,42)</sup>
- Effetti renali: aumento della nefroprotezione. Questi effetti sono stati ampiamente dimostrati negli studi condotti nel T2DM.<sup>(43,44)</sup> In uno studio retrospettivo su 63 pazienti trapiantati, l'uso di dulaglutide non ha prodotto risultati significativi sulle variazioni di Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) dopo 24 mesi di follow-up.<sup>(41)</sup>

	 <b>Nefroprotezione</b>	 <b>Cardioprotezione</b>	 <b>Impatto metabolico</b>
GLP-1 Ra	↓ del declino del GFR ↓ albuminuria*	↓ eventi cardiovascolari*	↓ del peso corporeo ↓ della secrezione di glucagone e ↑ della secrezione insulinica responsabili del miglior controllo glicemico
DPP4 i	↓ albuminuria*		↓ della insulino resistenza e della disfunzione $\beta$ cellulare ↓ del peso corporeo
SGLT2 i	↓ iperfiltrazione* ↓ albuminuria*	↓ della pressione arteriosa sistolica* ↓ del rischio di scompenso cardiaco*	↓ del peso corporeo

\* Sono necessari ulteriori studi.

**Figura 2** | Azioni renali, cardiovascolari e metaboliche degli agonisti del GLP1-R, degli inibitori della DPP IV e degli inibitori degli SGLT. Adattato da: Nuria Montero et al. Clinical Kidney Journal, 1:5-13, 2022.

Gli eventi avversi correlati all'uso degli agonisti del GLP-1 R sono rappresentati soprattutto da disturbi gastrointestinali in particolare nei pazienti trapiantati che utilizzano micofenolato, verosimilmente per la combinazione di diversi meccanismi (soppressione dell'appetito a livello centrale e ritardo dello svuotamento gastrico per gli agonisti del GLP-1 R ed inibizione della replicazione delle cellule epiteliali gastrointestinali con alterato assorbimento dei liquidi e diarrea per il micofenolato).<sup>(40)</sup>

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che il ritardo nello svuotamento gastrico associato agli agonisti del GLP-1R non determina alterazioni nei livelli plasmatici dell'immunosoppressore.<sup>(40)</sup>

Gli agonisti del GLP-1 R sono metabolizzati mediante degradazione proteolitica e successiva filtrazione glomerulare con richiesta di aggiustamenti della dose solo per alcune molecole (per exenatide e lixisenatide).

### Inibitori della DPP-IV

Gli inibitori della DPP-IV agiscono bloccando la degradazione del GLP-1 da parte dell'enzima DPP-IV. Questo produce un effetto ipoglicemizzante.<sup>(45)</sup> Nel caso di pazienti con PTDM, gli inibitori della DPP-IV possono avere i seguenti vantaggi.

#### Impatto metabolico

a. *Correzione dei difetti fisiopatologici del diabete (insulino resistenza e disfunzione delle cellule  $\beta$ ):*

alcuni studi condotti in pazienti trapiantati hanno mostrato un miglioramento della resistenza insulinica e della secrezione insulinica mediante trattamento con gli inibitori della DPP-IV.<sup>(45,46)</sup>

b. *Utilizzo come terapia aggiuntiva:* possibilità di riduzione del fabbisogno di insulina nella fase precoce post-trapianto. Uno dei principali meccanismi patogenetici del PTDM è la ridotta secrezione di insulina. A differenza delle sulfoniluree, gli inibitori della DPP-IV migliorano la risposta insulinica senza aggravare il declino delle cellule  $\beta$  per esaurimento. Ciò è stato dimostrato in alcuni studi di coorte che hanno mostrato un aumento significativo dei livelli di C-peptide in pazienti trapiantati ma anche in pazienti T2DM. In un altro studio, gli autori hanno mostrato un fabbisogno inferiore di dosi di insulina con l'uso combinato di linagliptin rispetto alla sola insulina.<sup>(46,47)</sup>

c. *Effetto sul peso corporeo:* l'obesità è associata al peggioramento degli outcomes a breve e a lungo termine dopo il trapianto.<sup>(48)</sup> Uno dei potenziali effetti del trattamento a lungo termine con gli inibitori della DPP-IV, nei pazienti trapiantati, è la lieve riduzione dell'indice di massa corporea, dimostrata in uno studio che ha valutato l'uso di sitagliptin in una coorte di 22 pazienti, dopo 12 mesi di trattamento (0.8 kg/m<sup>2</sup>; P< 0.05).<sup>(49)</sup>

*Protezione cardiovascolare*

- a. Nella popolazione generale, gli studi con gli inibitori della DPP-IV non hanno mostrato alcun beneficio in termini di riduzione dei principali eventi cardiovascolari avversi, tra cui infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare.<sup>(50-53)</sup> Nella popolazione dei trapiantati soprattutto di rene, non ci sono studi disponibili che abbiano valutato questo outcome.

*Protezione renale*

- b. Nei T2DM è stata dimostrata una riduzione dell'albuminuria con l'uso di saxagliptin<sup>(50)</sup> e linagliptin<sup>54</sup> senza effetti sulla funzione renale. Nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene non sono state riportate informazioni sugli effetti di queste molecole sull'albuminuria, ma quattro studi non hanno riportato differenze nella funzione renale.<sup>(55-58)</sup>

Pochi gli eventi avversi descritti con l'uso di inibitori della DPP-IV, con rare intolleranze gastrointestinali segnalate.

Ci sono cinque inibitori della DPP-IV approvati dall'EMA (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin e linagliptin), con caratteristiche farmacocinetiche differenti. Le interazioni tra questa classe di farmaci e gli immunosoppressori sono scarse. Tuttavia, nel caso di pazienti sottoposti a trapianto di rene, l'inizio di questi farmaci può richiedere un monitoraggio più attento dei livelli plasmatici degli immunosoppressori.<sup>(59)</sup> Attualmente, non sono disponibili studi che abbiano valutato specificamente questa potenziale interazione.

La farmacocinetica degli inibitori della DPP-IV è stata studiata in soggetti maschi giovani sani, in pazienti con T2DM e in pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica.<sup>(60)</sup> Per sitagliptin, saxagliptin e alogliptin sono necessari aggiustamenti delle dosi a seconda dell'eGFR.

**Inibitori degli SGLT2**

I benefici relativi all'uso degli inibitori degli SGLT2 in termini di cardio e nefroprotezione sono stati ampiamente riportati nel T2DM.<sup>(61-65)</sup>

Il meccanismo di azione di questa classe di farmaci consiste nell'aumentare l'escrezione del glucosio nelle urine inibendo un sistema di trasporto rappresentato dagli SGLT2 che determina il riassorbimento renale del glucosio nel tubulo prossimale dei reni. L'inibizione dell'assorbimento del glucosio produce

due effetti metabolici positivi: 1) riduzione della glicemia e 2) riduzione del peso corporeo con un meccanismo d'azione non insulino-dipendente.

In caso di PTDM, gli inibitori degli SGLT2 possono produrre i seguenti vantaggi.

**Impatto metabolico:** riduzione dell'obesità. Nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene che utilizza empagliflozin rispetto al placebo, è stata dimostrata una perdita di peso significativa di 1,6 kg dopo 4 settimane ( $P=0.02$ ), 5 kg dopo 12 settimane e di 2,5 kg ( $P=0.014$ ) dopo 12 mesi.<sup>(66,67)</sup> In alcuni studi di piccole dimensioni, l'effetto degli inibitori degli SGLT2 sulla riduzione di HbA1c nei pazienti sottoposti a trapianto di rene è risultato modesto e dipendente dalla funzione renale, mentre l'effetto positivo sulla funzione renale è risultato essere indipendente dal controllo glicemico e presente per valori di eGFR superiori a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Effetti cardiovascolari:** riduzione degli eventi cardiovascolari dopo trapianto. Nella popolazione di trapiantati di rene è stato osservato in un solo studio osservazionale condotto su 10 pazienti trattati con empagliflozin, una riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica di 8 mmHg ( $P < 0.05$ ).<sup>(66)</sup> In un RCT costituito da 40 pazienti trapiantati di rene randomizzati ad empagliflozin o placebo, non sono state osservate differenze significative nei valori pressori.<sup>(67)</sup> Questi differenti effetti confrontati con la popolazione diabetica di non trapiantati possono essere legati a meccanismi patogenetici differenti della malattia cardiovascolare e che dipendono non soltanto dal diabete, ma anche dagli effetti avversi direttamente legati all'immunosoppressione.

**Effetti renali:** miglioramento della funzione renale. Gli effetti nefroprotettivi sono collegati alla natriuresi indotta dagli inibitori degli SGLT2 che riduce il riassorbimento tubulare prossimale del sodio e di conseguenza aumenta la quantità distale del sodio alla macula densa, attivando a) il feedback tubulo-glomerulare, b) aumentando il tono arteriolare afferente, c) riducendo la perfusione renale, la pressione glomerulare e l'iperfiltrazione. Lo stesso meccanismo può essere presente nei pazienti sottoposti a trapianto, ma ad oggi questi dati non sono noti.

In termini di effetti avversi, gli studi condotti nei T2DM hanno evidenziato che l'infezione del tratto genito-urinario costituisce l'evento avverso più frequente. Ciò è particolarmente rilevante nella popolazione di trapiantati di rene, che sono più vulnerabili a causa dell'immunosoppressione cronica e delle anomalie strutturali o funzionali geni-

to-urinarie dopo l'intervento chirurgico. In questa popolazione, le infezioni del tratto genito urinario (UTI) possono determinare un deterioramento della funzione renale e, nei casi peggiori, perdita dell'innesto. Inoltre le infezioni micotiche genitali descritte nei pazienti in terapia con inibitori degli SGLT2 possono essere particolarmente pericolose nei pazienti immunosoppressi.

Negli studi condotti su un numero limitato di pazienti trapiantati, il rischio di UTI non è risultato maggiore in coloro che utilizzavano inibitori degli SGLT2, ma a causa del basso numero di pazienti inclusi in questi studi, questi risultati devono essere letti con cautela.<sup>(66)</sup> A causa dell'assenza di informazioni in questa popolazione, sembra ragionevole evitare l'uso di questi trattamenti in pazienti con UTI ricorrenti. Le molecole ad oggi approvate dall'EMA sono quattro (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e ertugliflozin). Poche le interazioni farmacologiche conosciute tra immunosoppressori e inibitori degli SGLT2, con l'eccezione di canagliflozin il cui uso potrebbe associarsi ad aumento dei livelli plasmatici degli CNIs e di Micofenolato.<sup>(68)</sup>

## Conclusioni

Il PTDM rappresenta una tra le principali e più frequenti complicanze nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo capace di influenzare il decorso post-trapianto. Il raggiungimento di un consenso sulla definizione e sulla diagnosi di PTDM ha permesso di poter valutare ed interpretare con maggiore accuratezza e tempestività l'iperglicemia associata al trapianto. La precoce individuazione dei pazienti affetti da PTDM è fondamentale al fine di intraprendere, altrettanto precocemente, adeguate strategie di gestione finalizzate al miglioramento del controllo metabolico e degli esiti a breve e lungo termine dei pazienti. Il PTDM è infatti associato ad elevato rischio di morbilità e mortalità soprattutto per complicanze cardiovascolari e malattia renale cronica. Nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono disponibili in letteratura studi a sostegno dell'efficacia antiperglicemica e del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare delle nuove terapie per il diabete (incretino -mimetici e inibitori degli SGLT2). Tuttavia se l'uso di queste nuove classi di farmaci possa realmente associarsi a protezione nefrologica e cardiologica, anche in questa categoria di pazienti, non è del tutto chiaro ed è pertanto meritevole di

approfondimento. È inoltre fondamentale ricordare sempre l'importanza della scelta di una adeguata terapia immunosoppressiva finalizzata all'utilizzo di farmaci a basso potenziale diabetogeno. Con la continua attenzione ai fattori di rischio di diabete preesistenti e correlati al trapianto e un trattamento adeguato fin dall'inizio, è verosimile che questa complicanza possa diventare meno frequente e temibile e non influire sul buon risultato del trapianto, ma soprattutto garantire maggiore durata e migliore qualità di vita dei pazienti.

### Punti chiave

- Il PTDM è una frequente complicanza post-trapianto in grado di influenzarne il decorso postoperatorio.
- La presenza di fattori di rischio preesistenti e correlati al trapianto aumenta la probabilità di insorgenza del PTDM.
- Il BGM, l'FPG, l'HbA1c e l'OGTT sono i principali strumenti per la diagnosi del PTDM.
- I nuovi farmaci antidiabetici possono rappresentare una valida opportunità terapeutica per il controllo glicometabolico, in attesa di studi che ne confermino anche la protezione cardiorenale.

### Key points

- PTDM is a post-transplant complication that affects post-operative outcomes.
- The presence of predisposing transplant related risk factors increases the likelihood of onset of PTDM.
- The main diagnostic tools are BGM, FPG, HbA1c and OGTT.
- New antidiabetic drugs provide glycemic control, but more evidence is needed on cardiovascular protection.

## Bibliografia

1. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 8: 34-42, 2012.
2. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14:1992-2000, 2014.
3. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415, 2005.

4. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, Yun TJ et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation - Incidence, Risk Factors and Impact on Clinical Outcome. *Circ J* 81:806-814, 2017.
5. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, Sirrs SM et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 8:356-61, 2002.
6. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Poor Glycemic Control Is Associated With Decreased Survival in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. 101:2200-2206, 2017.
7. Porrini EL, Diaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 31:495-505, 2016.
8. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 25:1037-49, 2014.
9. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev* 11:144-54, 2015.
10. Augusto JF, Subra JF, Duveau A, Rakotonjanahary J et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 97:1155-60, 2014.
11. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47:1550-6, 2004.
12. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant*. 10:12-7, 2010. Erratum in: *Am J Transplant* 12:1358, 2012.
13. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 162:729-35, 2010.
14. Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the beta-cell: From diabetes to new therapeutics. *Bioessays* 29:1011-21, 2007.
15. Leibowitz G, Cerasi M, Ketzinel-Gilad. The role of mTOR in the adaptation and failure of beta-cells in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10 Suppl 4:157-69, 2008.
16. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 19:1411-8, 2008.
17. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88:787-835, 2004.
18. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 36:197-209, 2005.
19. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, Stolk RP et al. Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 36:1926-32, 2013.
20. Hjelmessaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 24:2121-6, 2001.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 35 Suppl 1:S11-63, 2012.
22. Chakkeri HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:853-9, 2009.
23. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 88:429-34, 2009.
24. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Coghney SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycatated hemoglobin. *Transplantation* 96:726-31, 2013.
25. Yates CJ, Barraclough KA, McWhinney BC, Ungerer JP et al. A practical limited sampling strategy to predict free prednisolone exposure and glycemia in kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 36:18-23, 2014.
26. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 71:423-435, 2018.
27. EL Okel A, El-Arbagy A, Yassein Y, Khodir S et al. Effect of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in diabetic patients with chronic kidney disease. *J Egypt Soc Nephrol Transplant* 19:86, 2019.
28. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 33:2310-3, 2010.
29. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S et al. Validity of glycatated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int* 26:315-21, 2013.
30. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 62:1440-6, 2002.
31. Moro JA, Martínez-Dolz L, Almenar L, Martínez-Ortiz L et al. Impacto de la diabetes mellitus en el paciente con trasplante cardiaco [Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients]. *Rev Esp Cardiol* 59:1033-7, 2006.
32. Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez JM, Arizón Muñoz JM, Sánchez Brotons JA et al. Incidence and importance of de novo diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplant Proc* 40:3053-5, 2008.
33. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 7:881-90, 2015.
34. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine* 56:231-239, 2017.
35. Cignarella A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 143:378-388, 2018.
36. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 95:727-48, 2015.
37. Sadhu AR, Schwartz SS, Herman ME. The rationale for use of incretins in the management of new onset diabetes after transplantation (NODAT). *Endocr Pract* 21:814-22, 2015.
38. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S279-84, 2011.
39. Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A et al. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 39:617-24, 2016.
40. Liou JH, Liu YM, Chen CH. Management of Diabetes Mellitus With Glucagonlike Peptide-1 Agonist Liraglutide in Renal Trans-

- plant Recipients: A Retrospective Study. *Transplant Proc* 50:2502-2505, 2018.
41. Singh P, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D et al. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients. *Diabetes Obes Metab* 21:1061-1065, 2019.
  42. Singh P, Taufeeq M, Pesavento TE, Washburn K et al. Comparison of the glucagon-like-peptide-1 receptor agonists dulaglutide and liraglutide for the management of diabetes in solid organ transplant: A retrospective study. *Diabetes Obes Metab* 22:879-884, 2020.
  43. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:839-848, 2017.
  44. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 394:131-138, 2019.
  45. Thiruvengadam S, Hutchison B, Lim W, Bennett K et al. Intensive monitoring for post-transplant diabetes mellitus and treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy. *Diabetes Metab Syndr* 13:1857-1863, 2019.
  46. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 29:926-33, 2014.
  47. Guardado-Mendoza R, Cázares-Sánchez D, Evia-Viscarra ML, Jiménez-Ceja LM et al. Linagliptin plus insulin for hyperglycemia immediately after renal transplantation: A comparative study. *Diabetes Res Clin Pract* 156:107864, 2019.
  48. Montero N, Quero M, Arcos E, Comas J et al. Effects of body weight variation in obese kidney recipients: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J* 13:1068-1076, 2019.
  49. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014:617638, 2014.
  50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
  51. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 385:2067-76, 2015.
  52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:232-42, 2015.
  53. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321:69-79, 2019.
  54. Perkovic V, Toto R, Cooper ME, Mann JFE et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 43:1803-1812, 2020.
  55. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 92:e56-7, 2011.
  56. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian J Endocrinol Metab* 17:S203-5, 2013.
  57. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014:617638, 2014.
  58. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 14:115-23, 2014.
  59. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 49:573-88, 2010.
  60. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 12:648-58, 2010.
  61. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1801-2, 2016.
  62. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:2099, 2017.
  63. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
  64. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295-2306, 2019.
  65. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
  66. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant* 19:907-919, 2019.
  67. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 42:1067-1074, 2019.
  68. Anderson S, Cotiguala L, Tischer S, Park JM et al. Review of Newer Antidiabetic Agents for Diabetes Management in Kidney Transplant Recipients. *Ann Pharmacother* 55:496-508, 2021. .

SIMPOSIO

## Il LADA, un diabete di tipo 1.5? LADA, a type 1.5 diabetes?

Luca Patti<sup>1</sup>, Amelia Caretto<sup>2</sup>, Erika Pedone<sup>2</sup>, Andrea Laurenzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinologia, Dipartimento di Medicina interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova. <sup>2</sup> Medicina Interna ad Indirizzo Diabetologico ed Endocrino Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

Corresponding author: [laurenzi.andrea@hsr.it](mailto:laurenzi.andrea@hsr.it)

### Abstract

Patients with autoimmune diabetes mellitus show a certain variability from an epidemiological, pathogenetic and clinical point of view. Within this phenotypic variety, LADA has been described as a type of autoimmune diabetes with a latent course, characterized by onset in adulthood and slower progression towards insulin therapy if compared to the classic form of type 1 diabetes.

The proposed diagnostic criteria for LADA are age of onset after 30 years, antibody positivity, insulin independence for at least six months after diagnosis. However, in clinical practice it is common experience to observe that age of onset largely overlaps with other forms of diabetes, that in the history of diabetes antibodies positivity can be changeable and that shared criteria defining the time of insulin therapy starting after diagnosis of diabetes are lacking. On the other hand, correctly identifying patients with autoimmune diabetes is essential both from a clinical point of view, to offer them the best therapeutic approach, and in the pre-clinical phase because of the availability in the near future of immunotherapies that can delay the onset of the insulin therapy in the natural history of diabetes.

Therefore, this review focuses on the clinical characteristics of LADA and on possible strategies to identify patients with this type of diabetes, in order to offer them therapeutic options that, in addition to obtaining adequate glycemic control, aim to preserve beta cell function during the natural history of autoimmune diabetes.

**KEY WORDS** insulin; autoimmunity; adult; antibodies; latent.

### Riassunto

I pazienti con il diabete mellito ad eziologia autoimmune presentano una certa variabilità dal punto di vista epidemiologico, patogenetico e del decorso clinico. All'interno di questa varietà fenotipica è stato descritto il LADA, una forma di diabete autoimmune a decorso latente, con insorgenza nell'età adulta e progressione verso la terapia insulinica più lenta rispetto alla forma classica di diabete di tipo 1.

I criteri diagnostici proposti per il LADA sono una età di insorgenza dopo i 30 anni, la positività anticorpale, la non necessità di insulina



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Patti L, Caretto A, Pedone E, Laurenzi A. Il LADA, un diabete di tipo 1.5? JAMD 26:107-118, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.7

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** April, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 Laurenzi A. 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.

per almeno sei mesi dalla diagnosi. Tuttavia, nella pratica clinica è esperienza comune osservare come l'età di insorgenza presenti un'ampia sovrapposizione con altre forme di diabete, come nel corso della storia della malattia la positività degli anticorpi del diabete possa essere mutevole e come non esistano criteri condivisi che indichino la tempistica di inizio della terapia insulinica dopo la diagnosi di diabete. D'altro canto, identificare correttamente i pazienti con diabete autoimmune è fondamentale sia dal punto di vista clinico, per offrire loro il migliore approccio terapeutico, sia in fase pre-clinica per la disponibilità nel prossimo futuro di immunoterapie che possano ritardare l'insorgenza della fase disglucemica del diabete.

Questa rassegna si focalizza pertanto sulle caratteristiche cliniche del LADA e sulle possibili strategie per identificare i pazienti con questo tipo di diabete, al fine di offrire loro le opzioni terapeutiche che, oltre all'ottenimento di un compenso glicemico adeguato, abbiano lo scopo di preservare la funzione beta cellulare nel corso della storia naturale del diabete autoimmune.

**PAROLE CHIAVE** insulina; autoimmunità; adulto; anticorpi; latente.

## Introduzione

Il diabete autoimmune latente negli adulti (*latent autoimmune diabetes of the adult* - LADA) è una forma lentamente progressiva di diabete autoimmune, con un'età di insorgenza più avanzata e che non necessita di terapia insulinica per un certo periodo di tempo dopo la diagnosi<sup>(1)</sup>.

L'Immunology of Diabetes Society (IDS) ha stabilito i tre criteri principali per diagnosticare il LADA:

1. età alla diagnosi di almeno 30 anni,
2. presenza nel siero di autoanticorpi delle isole,
3. assenza di necessità di insulina per almeno 6 mesi dopo la diagnosi<sup>(2)</sup>.

Tuttavia, la definizione precisa di LADA rimane controversa, perché nessuno di questi tre criteri è dirimente: l'età di esordio presenta un'ampia sovrapposizione da un lato con la forma "classica" di diabete di tipo 1 (T1D) ad esordio tardivo, dall'altro con i casi di diabete mellito lentamente progressivo ad esordio giovanile, ossia, secondo una definizione non ancora univocamente riconosciuta, il LADY (Latent Autoimmune Diabetes of the Young)<sup>(3)</sup>; la positività degli anticorpi circolanti delle isole è un criterio ne-

cessario, indipendentemente dal titolo, dal numero o dalla specificità dell'epitopo<sup>(4)</sup>. L'insulino-indipendenza per almeno sei mesi dalla diagnosi risente della mancanza di criteri oggettivi che definiscano univocamente il momento di iniziare l'insulina nella storia naturale della malattia, oltre che della diversa sensibilità dei diabetologi nel proporre la terapia insulinica e delle resistenze del paziente alla terapia iniettiva<sup>(5)</sup>.

Di conseguenza, l'eterogeneità dei fenotipi all'interno della definizione di LADA impedisce l'istituzione di un algoritmo di trattamento valido in ogni situazione. Tuttavia, la caratterizzazione completa dei pazienti con LADA in termini di epidemiologia, patogenesi, decorso clinico e la loro distinzione dagli altri tipi di diabete presenta ricadute cliniche importanti, in quanto consentirebbe in primo luogo di fornire al paziente il trattamento più idoneo e, in secondo luogo, aprirebbe alla possibilità di fornire trattamenti che diano un beneficio sulla progressiva perdita delle  $\beta$ -cellule nella storia naturale della malattia<sup>(6)</sup>.

## Epidemiologia

Il LADA non è una patologia rara: Fin dal 1977, Irvine et al. hanno riscontrato che l'11% dei soggetti con diagnosi iniziale di diabete di tipo 2 (T2D) presentava anticorpi contro le  $\beta$ -cellule produttrici di insulina, caratteristica del T1D e indicativa di una patogenesi autoimmune<sup>(7)</sup>. Studi condotti tra i caucasici del Nord Europa hanno riportato che circa il 40% dei casi di T1D si verifica in persone di età superiore ai 30 anni<sup>(8)</sup>. Un recente studio supportato dalla Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) ha permesso di definire chiaramente le dimensioni del problema, mostrando come l'insorgenza del diabete ad eziologia autoimmune avvenga dopo i 30 anni di età nel 48% dei casi analizzati (circa 244.000 sui 510.000 casi totali) e dopo i 20 anni in oltre il 60% dei casi<sup>(9)</sup>.

Tuttavia, la prevalenza di tale condizione sembra variare tra i diversi Paesi e le diverse popolazioni, probabilmente a causa di differenze nel disegno degli studi e nei criteri di inclusione, nonché di stili di vita ed etnie differenti. In Action LADA, uno studio multicentrico europeo che ha valutato oltre 6.000 pazienti con diabete insorto in età adulta, la frequenza complessiva della positività agli autoanticorpi anti insula pancreatica (ICA) è stata riportata nel 9,7%

dei soggetti con diagnosi di T2D, anche se sono state riscontrate differenze consistenti tra i pazienti residenti nel Nord e nel Sud Europa, comprese tra il 4% e il 10%<sup>(10)</sup>. In accordo con questi dati, lo studio NIRAD (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) ha rilevato una frequenza cumulativa di positività per autoanticorpi (decarbossilasi dell'acido glutammico [GAD] e/o proteina tirosina fosfatasi [IA-2]) nel 5% dei pazienti italiani con supposto T2D<sup>(11)</sup>.

## Patogenesi

Una forma lentamente progressiva di diabete mellito autoimmune, è stata descritta per la prima volta oltre 30 anni fa<sup>(12)</sup>. Successivamente, sono state identificate le caratteristiche cliniche, metaboliche, genetiche e immunologiche uniche del LADA<sup>(13)</sup>.

Se confrontato con il T1D "classico", il LADA appare come l'estremo dello spettro del diabete autoimmune nel quale la suscettibilità genetica, la risposta autoimmune e l'esordio senza necessità di insulina definiscono caratteristiche fenotipiche, almeno all'esordio, più vicine a quelle del T2D che a quelle del T1D dell'adulto<sup>(6)</sup>. Al contrario, dal punto di vista fisiologico il LADA risulta difficilmente distinguibile dal T1D classico, sebbene il T1D ad insorgenza giovanile abbia un carico immunogenetico maggiore con una più rapida compromissione delle  $\beta$ -cellule<sup>(7,14)</sup>, come dimostrato sia dai livelli più bassi di C-peptide alla diagnosi che da una più rapida diminuzione di C-peptide nel corso della patologia<sup>(15)</sup>.

### Caratteristiche genetiche

Nel T1D l'influenza genetica più forte è conferita dai geni del complesso HLA, responsabili di circa la metà della suscettibilità genetica<sup>(16)</sup>. Al contrario, l'influenza genetica sul rischio di T2D sembra essere diffusa in tutto il genoma e attribuita a un gran numero di varianti genetiche comuni, ognuna delle quali contribuisce in minima parte all'ereditabilità della malattia.

Analogamente al diabete di tipo 1, il LADA è strettamente legato ai geni del complesso HLA e, inoltre, il rischio più elevato si osserva nei portatori degli aplotipi HLA-DRB1\*04-DQB1\*03:02 e HLADR-B1\*03:01-DQB1\*02:01, che conferiscono anche il rischio più elevato di sviluppare il T1D<sup>(17)</sup>, a conferma del preponderante coinvolgimento del sistema immunitario nella patogenesi del LADA. Inoltre, il LADA è legato a varianti associate al T1D al di fuori della

regione HLA, tra cui PTPN22, INS e SH2B3. È stata segnalata anche una sovrapposizione genetica con il T2D: L'effetto più forte è conferito dalle varianti nel gene del fattore di trascrizione 7-like 2 (TCF7L2), che è associato a un aumento del rischio di LADA del 30%<sup>(18)</sup>. La maggior parte delle varianti genetiche di rischio note legate al T2D sono associate alla secrezione di insulina più che all'insulino-resistenza<sup>(19)</sup>.

Queste evidenze provengono principalmente da studi sui geni candidati, il più ampio dei quali si è basato su 978 casi di LADA di origine europea<sup>(17)</sup>; tuttavia, in seguito è stato pubblicato il primo studio di associazione *genome-wide* (GWAS) sul LADA, che include dati aggregati di 2634 pazienti<sup>(20)</sup>. Questo studio conferma che la base genetica del LADA assomiglia principalmente a quella del T1D, ma comprende anche varianti genetiche associate al T2D. È importante notare che gli studi condotti finora dimostrano costantemente che l'eccesso di rischio di LADA conferito dai genotipi HLA è molto più forte del rischio osservato per le varianti genetiche associate al T2D<sup>(21)</sup>. A sostegno di ciò, uno studio sulla storia familiare del diabete ha indicato che il rischio di sviluppare LADA è aumentato di sei volte nei soggetti con storia familiare di T1D rispetto a una probabilità due volte superiore in quelli con storia familiare di T2D<sup>(22)</sup>.

Da questi risultati si deduce che i pazienti con LADA possono condividere caratteristiche genetiche sia con il T1D che con il T2D, suggerendo che possa rappresentare una commistione genetica dei due tipi di diabete. La questione, in parte ancora irrisolta, è se questa mescolanza genetica rappresenti una sindrome patologica distinta o faccia parte di un continuum autoimmune.

### Autoimmunità

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno identificato un ruolo importante dell'immunità innata, cellulare e umorale nella patogenesi del LADA. Si ritiene che durante l'esordio e la progressione del diabete autoimmune esista un cross talk tra le cellule beta pancreatiche e varie cellule dell'immunità adattativa e innata<sup>(23)</sup>: macrofagi, cellule natural killer (NK), cellule dendritiche e neutrofili svolgono infatti un ruolo cruciale. Wang et al.<sup>(24)</sup> hanno riscontrato un numero maggiore di cellule NK inducibili con interferone (IFN) nei pazienti con LADA di nuova diagnosi rispetto ai controlli. L'IFN rilasciato dalle cellule NK potrebbe promuovere l'insorgenza del LADA influenzando le  $\beta$ -cellule delle isole pancreatiche. Il

ruolo delle cellule NK nel LADA non è ben compreso: alcuni studi riportano una diminuzione del numero di cellule NK, mentre altri studi ne hanno indicato un aumento<sup>(25)</sup>.

Inoltre, l'insulite è un segno distintivo della disfunzione immunomediata delle cellule beta ed è caratterizzata da vari infiltrati di cellule immunitarie, costituiti da linfociti T citotossici CD8+, linfociti T CD4+ e linfociti B<sup>(26)</sup>. Uno studio recente ha anche indicato che l'autoimmunità mediata dalle cellule T svolge un ruolo importante nella distruzione delle  $\beta$ -cellule e nel peggioramento del controllo glicemico, il che implica che le proporzioni alterate e i difetti funzionali delle sottopopolazioni di linfociti T sono una causa importante dell'autoimmunità nel LADA<sup>(27)</sup>. Anche le sottopopolazioni di linfociti B presentano un'alterazione: le dimensioni della zona marginale B sono aumentate, mentre il numero di linfociti B follicolari e di linfociti B regolatori (B10) produttori di IL-10 è diminuito. Questo cambiamento è stato associato alla perdita dell'auto-tolleranza e alla distruzione delle cellule beta pancreatiche<sup>(28)</sup>.

L'immunità umorale si riflette principalmente nella presenza di autoanticorpi anti-insulina nel siero dei pazienti con LADA. In effetti, l'autoimmunità verso le cellule beta dell'isole pancreatiche precede di diversi anni l'insorgenza della patologia. Uno studio prospettico ha verificato questo fenomeno in quasi il 60% dei pazienti LADA<sup>(29)</sup>.

Gli autoanticorpi rilevabili nei soggetti con LADA sono gli stessi utilizzati per identificare il T1D: gli autoanticorpi diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), contro l'insulina (IAA), contro la proteina tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2A), contro l'isoforma 8 del trasportatore dello zinco (ZnT8) e contro le cellule  $\beta$  del pancreas produttrici di insulina (ICA)<sup>(30)</sup>. Il GADA è il marcatore più sensibile di LADA in quanto è l'autoanticorpo largamente più frequente, sia in Europa che in Cina; tuttavia, la positività a GADA è una condizione non necessaria alla diagnosi di LADA, perché è sufficiente la presenza di uno qualsiasi dei suddetti autoanticorpi per soddisfare il criterio diagnostico: lo studio Action LADA, uno studio multicentrico europeo, ha riscontrato che circa il 90% dei soggetti LADA con autoanticorpi associati al diabete sono GADA positivi, mentre solo il 10% è GADA negativo e può essere individuato dagli anticorpi contro l'antigene associato all'insulina-2 (IA-2A) o il trasportatore dello zinco 8 (ZnT8A)<sup>(10)</sup>. I soggetti con elevati livelli di GADA tendono a un fenotipo simile a quello del T1D, con un body mass

index (BMI) più basso e una minore prevalenza di sindrome metabolica<sup>(31)</sup>.

In merito alla positività di più anticorpi, sono stati riscontrati anticorpi multipli nel 24% dei pazienti positivi agli anticorpi nell'Action LADA e nel 10% dei pazienti LADA nel Norwegian HUNT Study<sup>(32)</sup>. La presenza combinata di GADA, IA-2 e IAA è associata a un'insorgenza clinica più rapida dell'iperglicemia rispetto alla presenza di un solo tipo di anticorpo anche durante la fase di prediagnosi nell'età pediatrica<sup>(33)</sup>.

Anche il titolo anticorpale sembrerebbe essere espressione di un diverso grado di risposta autoimmune. Lo studio NIRAD ha riportato che i pazienti LADA con un alto titolo di GADA sono più giovani e fenotipicamente più simili al T1D classico, rispetto ai pazienti con GADA a basso titolo<sup>(34)</sup>. Inoltre, questi soggetti sembrano avere un rischio maggiore di progressione verso il trattamento insulinico e mostrano livelli più bassi di C-peptide. Al contrario, altri studi hanno riscontrato che titoli elevati di GADA sono predittivi della necessità di una terapia insulinica solo alla diagnosi, ma non nella successiva storia naturale della malattia; secondo questi autori il titolo di GADA non sarebbe pertanto un buon predittore del declino della funzione  $\beta$ -cellulare<sup>(35)</sup>. Certamente, i pazienti con GADA ad alto titolo presentano una maggiore prevalenza di altri autoanticorpi organo-specifici, come gli autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea, suggerendo un coinvolgimento autoimmune più ampio in questo gruppo rispetto al gruppo GADA a basso titolo<sup>(36)</sup>. Inoltre, sia nei caucasici che nei non, i soggetti con un basso titolo di GADA mostrano un rischio minore di chetosi rispetto a quelli con un alto titolo, ma tratti più pronunciati di insulino-resistenza, una maggiore prevalenza di obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e malattie cardiovascolari. In accordo con questi risultati, nella popolazione coreana è stato rilevato che i livelli di GADA erano inversamente associati all'età di insorgenza della malattia, ai livelli di C-peptide a digiuno e stimolato, nonché al BMI, al colesterolo totale e ai trigliceridi<sup>(37)</sup>.

Una indagine condotta in Giappone su scala nazionale ha provato ad identificare un livello soglia di GADA, mostrando che un valore superiore 13,6 U/mL, associato ad una età di esordio inferiore a 47 anni e ad un livello di C-peptide a digiuno inferiore a 0,65 ng/mL predice una più rapida progressione verso la dipendenza da insulina<sup>(38)</sup>. Tuttavia, la definizione di positività autoanticorpale non è univoca

e in diversi studi sono stati applicati diversi punti di cut-off. I falsi positivi possono essere limitati impostando un cut-off più alto o ripetendo le misurazioni positive, sebbene il termine “falso positivo” applicato allo stato mutevole degli autoanticorpi potrebbe essere fuorviante, poiché anche la positività transitoria degli autoanticorpi indica una predisposizione all'autoimmunità. Infatti, gli studi longitudinali hanno evidenziato la possibilità del cambiamento dello stato autoanticorpale nel tempo, poiché gli autoanticorpi esistenti possono essere persi nel corso della storia naturale della malattia ed altri autoanticorpi possono svilupparsi. Infine, esiste la possibilità che anche in alcuni pazienti anticorpo-negativi, il diabete possa essere autoimmune, definito da una risposta delle cellule T contro le isole pancreatiche<sup>(39)</sup>.

### Fattori metabolici

I pazienti con diabete autoimmune in età adulta presentano generalmente un profilo metabolico migliore rispetto a quelli con T2D, con livelli più bassi di trigliceridi, più alti di colesterolo HDL e più bassi di BMI, rapporto vita/fianchi e pressione arteriosa. Tra i pazienti GADA-positivi, questi parametri metabolici alterati tendono a essere significativamente migliori nei pazienti con GADA ad alto titolo rispetto a quelli con basso titolo, ma senza una chiara distinzione tra i gruppi.

Queste ampie differenze nei parametri metabolici si traducono in un maggior numero di segni di sindrome metabolica nei pazienti GADA-negativi rispetto a quelli GADA-positivi, indipendentemente dal fatto che questi ultimi siano affetti da LADA o da T1D insorto nell'adulto<sup>(40)</sup>.

Redondo e collaboratori hanno proposto l'ipotesi che il diabete clinico si manifesti quando l'autoimmunità anti-isole nel T1D o la disfunzione non autoimmune delle cellule beta nel T2D riducono la capacità secretoria dell'insulina al di sotto di una soglia determinata dall'insulino-resistenza (IR), che può variare da bassa nel T1D a elevata nel T2D<sup>(41)</sup>. Contrariamente allo sviluppo del T1D e del T2D, tre meccanismi sono alla base dello sviluppo del LADA: autoimmunità anti-isole, disfunzione non autoimmune della beta-cellula e IR elevata. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che all'inizio del T2D o LADA rispetto al T1D, i bambini obesi e in sovrappeso hanno una maggiore funzione delle cellule beta rispetto ai bambini più magri.

### Fattori ambientali

Numerosi studi hanno indicato che l'attività fisica, il fumo, il consumo di bevande zuccherate, l'assunzione di caffè, i virus e il microbiota intestinale sono correlati a disturbi del metabolismo del glucosio, della sensibilità all'insulina e della distruzione autoimmune del LADA.

I soggetti che svolgono attività fisica quotidiana hanno un rischio tre volte inferiore di sviluppare il LADA rispetto a quelli che svolgono attività fisica meno di una volta alla settimana.

Recentemente, è stata riscontrata una relazione tra il microbiota intestinale e il bersaglio autoimmune delle cellule beta delle isole pancreatiche<sup>(42)</sup>. I pazienti affetti da LADA presentano diversi profili di microbiota intestinale e metabolici rispetto ai soggetti sani e ai classici pazienti con diabete di tipo 1 e 2. Ciò suggerisce che anche la disbiosi intestinale nei pazienti con diabete autoimmune possa contribuire all'insorgenza e alla progressione della malattia, ma sono necessarie ulteriori prove di alta qualità per confermarlo.

## Aspetti clinici

### Problematiche legate alla diagnosi

L'età limite minima riportata per l'insorgenza del LADA varia da 25 a 40 anni<sup>(43,44)</sup> ma si tratta di un limite arbitrario. È probabile che un adolescente o un giovane adulto (di età inferiore a 25 anni) con fenotipo T2D, che risponde bene agli agenti antidiabetici orali inizialmente ma ha autoanticorpi, possa essere un paziente con LADA. Pertanto, non stabilire limiti di età ci aiuterebbe a comprendere meglio la patofisiologia alla base della malattia. Idealmente, studi longitudinali su pazienti con storia preclinica di LADA dovrebbero distinguere il LADA dal classico T1D ad esordio giovanile sulla base dei marcatori metabolici e immunogenetici.

La diagnosi di LADA è basata principalmente sulla sieropositività di almeno uno degli anticorpi del diabete autoimmune, più spesso i GADA. Per identificare i pazienti affetti da LADA, gli autoanticorpi delle isole dovrebbero essere *teoricamente* testati in tutti i casi di T2D di nuova diagnosi. Infatti, l'identificazione precoce di LADA ed un approccio terapeutico personalizzato potrebbero essere essenziali per rallentare il processo di autoimmunità e preservare la funzione delle cellule beta. Tuttavia, al momento non sono disponibili raccomandazioni generali sul

test degli anticorpi delle isole per il diabete dell'adulto. Attualmente, questi test vengono eseguiti solo se esiste un forte sospetto di LADA, solitamente sulla base di un BMI normale o basso. Da questo punto di vista, gli individui di peso normale sono considerati potenzialmente affetti da LADA e possono essere sottoposti a test immunologici, mentre gli adulti in sovrappeso e obesi hanno probabilità maggiore di avere il T2D e non vengono studiati<sup>(45)</sup>. Sfortunatamente, questa pratica non tiene conto dell'evidenza che il LADA può verificarsi anche in soggetti con BMI elevato. D'altra parte, l'esecuzione di un pannello completo di autoanticorpi potrebbe non essere sempre realizzabile a causa dei costi elevati e delle difficoltà di interpretazione dei risultati se eseguita indiscriminatamente. Di conseguenza, rimane ancora controverso quale sia la strategia più adeguata per identificare i pazienti diabetici che hanno un aumentato rischio di LADA e devono essere testati per gli autoanticorpi.

Sono stati proposti diversi algoritmi per identificare l'etiologia autoimmune, che si basano su parametri clinici da considerare prima di procedere al test di laboratorio per autoanticorpi in tutti i pazienti con nuova diagnosi di diabete. In uno studio di coorte, l'applicazione di uno strumento di screening basato su

tre caratteristiche cliniche (BMI; scarso controllo glicemico; perdita di peso), ha permesso di identificare il 75% dei pazienti con LADA tra i soggetti con diabete ad insorgenza in età adulta<sup>(46)</sup>. In seguito, Fourlanos et al.<sup>(47)</sup> hanno sviluppato un "punteggio di rischio clinico LADA" basato su cinque caratteristiche cliniche che sono risultate significativamente più frequenti nel diabete autoimmune rispetto al T2D alla diagnosi. Appare condivisibile la proposta di integrare questi criteri clinici con il dosaggio del peptide C, che consente sia di indirizzare il trattamento nei pazienti ad alto rischio di LADA che di dirimere tra T2D e LADA nei casi a rischio intermedio (Figura 1)<sup>(48)</sup>.

Un altro criterio problematico per il LADA è l'indipendenza dall'insulina per almeno sei mesi dopo la diagnosi, in parte a causa della mancanza di una indicazione rigorosa per il trattamento con insulina. Inoltre, diversi fattori possono influenzare il periodo di indipendenza dall'insulina, incluso il corso naturale della malattia, la tempistica della diagnosi associata al decorso naturale e il giudizio clinico del medico, tutti fattori che possono differire da paziente a paziente. Infatti, il tempo trascorso fino al trattamento con insulina dipende molto dal giudizio clinico, non solo dal processo patologico. In particolare, i pazienti asintomatici e con diagnosi di dia-

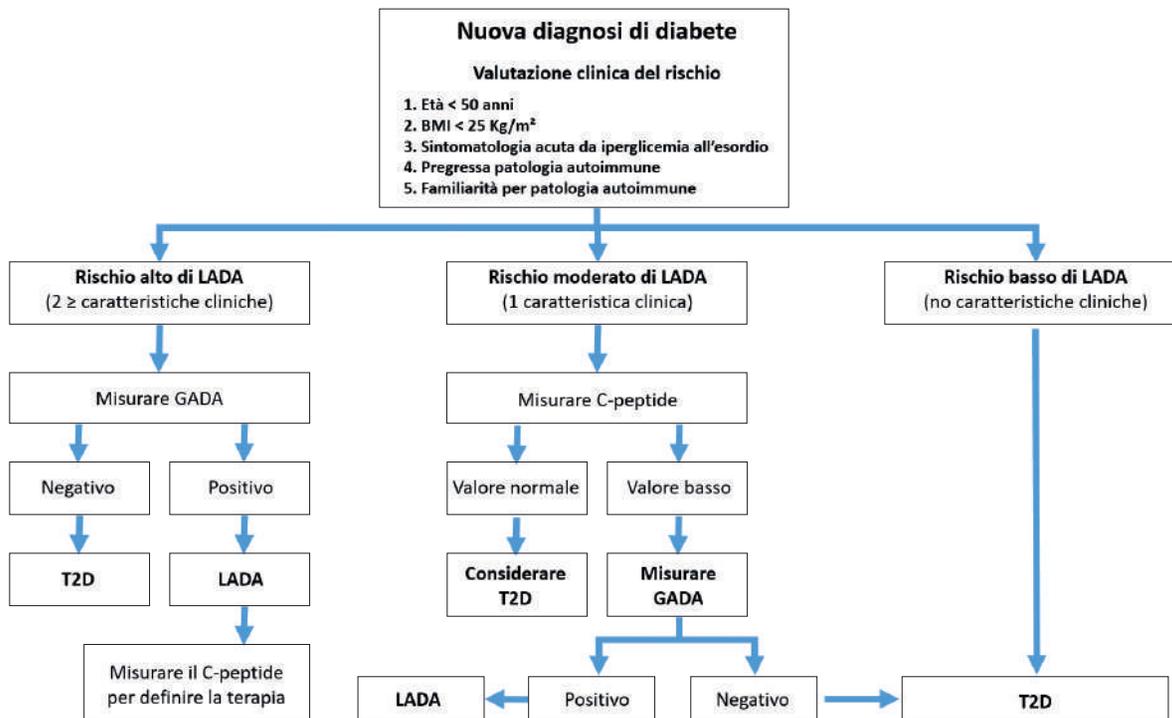


Figura 1 | Modificato da<sup>48</sup>.

bete solo sulla base del riscontro di livelli elevati di glucosio nel sangue hanno maggiori probabilità di iniziare la terapia insulinica più tardi rispetto a quelli con diagnosi di diabete dopo essere stati sintomatici, vale a dire più tardivamente nel corso della storia naturale della malattia. Inoltre, andrebbe discusso come classificare i pazienti con autoanticorpi che ricevono inizialmente il trattamento con insulina per un periodo di tempo limitato e che successivamente viene sospeso. Quindi, la questione della dipendenza insulinica è più problematica e può essere risolta solo conducendo studi prospettici a lungo termine più ampi che abbiano criteri predefiniti per iniziare il trattamento con insulina e analizzare la funzione delle cellule beta (Tabella 1).

Queste difficoltà nel definire i criteri oggettivi per la caratterizzazione del LADA sono tali da portare gli Autori delle ultime versioni degli *Standards of Care in Diabetes* della American Diabetes Association a rinunciare alla definizione di LADA e a considerare che “tutte le forme di diabete mediate dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  sono incluse nella definizione di diabete di tipo 1”<sup>(49)</sup>.

### Storia naturale del LADA

Il destino a medio-lungo termine dei pazienti con LADA è la progressiva perdita della funzione  $\beta$ -cellulare. I dati dello United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hanno mostrato che tra i soggetti con diagnosi iniziale di T2D, l'84% di quelli positivi ai GADA al momento della diagnosi è progredito verso l'insulino-dipendenza entro 6 anni, rispetto al 14% dei soggetti negativi agli anticorpi<sup>(35)</sup>. È stata osservata una correlazione tra la positività anticorpale multipla all'insorgenza del LADA e l'aumento del rischio di progressione della malattia, che risulta altamente predittiva di progressione verso l'insulino-dipendenza dopo la diagnosi<sup>(50)</sup>.

Esistono solo pochi studi relativi all'insorgenza di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia) nei LADA e sono stati riportati risultati controversi, in parte dovuti a una sostanziale eterogeneità riguardo alla durata della malattia dei soggetti dello studio. Limitatamente ai pazienti con una breve durata della malattia, le complicanze microvascolari nei LADA sembrano essere meno frequenti rispetto ai pazienti affetti da T2D. In particolare, il Fremantle Diabetes Study<sup>(51)</sup> ha mostrato una minore frequenza di microalbuminuria nei pazienti con una diagnosi recente di LADA rispetto a quelli con T2D. Inoltre, nello stesso studio è stata riscontrata un'associazione tra la positività ai GADA e un rischio ridotto di sviluppare microalbuminuria durante un periodo di follow-up (5 anni), senza trovare differenze tra LADA e T2D per quanto riguarda la prevalenza delle complicanze microvascolari come retinopatia e nefropatia<sup>(52)</sup>. Tuttavia, lo studio BOTNIA ha osservato che i pazienti con una durata della malattia maggiore di 5 anni avevano un rischio maggiore di retinopatia; inoltre, il tasso di neuropatia sembra più prevalente nei LADA che nei T2D<sup>(53)</sup>. Sulla base del profilo metabolico più sano dei pazienti con LADA rispetto a quelli con T2D, si potrebbe ipotizzare un rischio inferiore di complicanze macrovascolari, tra cui coronaropatie, ictus e malattie delle arterie periferiche. I dati attuali mostrano esiti cardiovascolari simili nei LADA e nei T2D. Nello studio BOTNIA non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra LADA e T2D per quanto riguarda le malattie coronariche, l'ictus, la mortalità generale e la mortalità cardiovascolare. Risultati simili sono emersi da altri studi. Il Fremantle Diabetes Study<sup>(51)</sup> non ha evidenziato un tasso diverso di malattie cardiovascolari e mortalità nei LADA rispetto ai T2D, mentre lo studio HUNT2<sup>(54)</sup> ha osservato un aumento simile del rischio cardiovas-

**Tabella 1** | Limiti dei criteri diagnostici del LADA.

Insorgenza prima dei 30 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limite arbitrario</li> <li>- Ampia sovrapposizione con T2D e T1D “classico”</li> </ul>
Positività agli autoanticorpi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non disponibili linee guida su quando effettuare il test</li> <li>- Lo stato anticorpale può variare nel corso della storia naturale della malattia</li> <li>- Rischio di falsi negativi e falsi positivi con le metodiche di laboratorio disponibili</li> </ul>
Insulino-indipendenza per almeno 6 mesi dopo la diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Assenza di criteri rigorosi su quando iniziare la terapia insulinica nel corso della storia naturale del diabete</li> <li>- Impostazione di terapia insulinica alla diagnosi che dipende dalla modalità di esordio (più tardiva nei pazienti asintomatici e con elevazione della glicemia molto modesta)</li> <li>- La resistenza alla terapia iniettiva da parte dei pazienti può influenzare la tempistica di inizio della terapia</li> </ul>

scolare nei pazienti positivi agli anticorpi GAD e in quelli negativi, rispetto ai pazienti non diabetici. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che diversi meccanismi patogenetici potrebbero modulare l'insorgenza di complicanze macrovascolari nei LADA, indipendentemente dal profilo metabolico.

Sia nel T1D che nel T2D sono stati osservati un metabolismo osseo alterato e un aumento del rischio di fratture, in parte dovuto alla riduzione della formazione ossea. Uno studio trasversale<sup>(55)</sup> ha dimostrato che il riassorbimento osseo è ridotto sia nei soggetti LADA che in quelli con T2D rispetto ai soggetti non diabetici, mentre la sclerostina circolante – che è un antagonista della formazione ossea osteoblastica – è aumentata solo nel T2D, probabilmente a causa dell'associazione tra i livelli di sclerostina e la sindrome metabolica, più prevalente nel T2D che nel LADA. Tuttavia, questi dati suggeriscono che le vie coinvolte nel metabolismo osseo differiscono tra questi due tipi di diabete e sono necessari ulteriori studi per chiarire la patogenesi della compromissione ossea ed esplorare il potenziale ruolo della sclerostina sulla fragilità ossea associata al diabete.

## Trattamento

Sebbene siano disponibili varie raccomandazioni per il trattamento dei soggetti con T1D e T2D, finora non sono state pubblicate linee guida specifiche per il trattamento dei pazienti con LADA. Pertanto, i pazienti con LADA possono ricevere un trattamento talvolta simile a quello per pazienti con T1D oppure altre volte simile a quello per pazienti con T2D con conseguente rapida progressione verso uno stato insulino-dipendente<sup>(56)</sup>.

### Modifiche dello stile di vita

La strategia dietetica terapeutica nei pazienti con LADA è simile a quella del T1D classico. I pazienti obesi con LADA traggono beneficio dalla restrizione calorica e dall'aumento dei livelli di attività fisica. I risultati dello studio del Nord-Trøndelag hanno suggerito che l'aumento dell'età, l'eccesso di peso e l'inattività fisica sono forti fattori di rischio per LADA<sup>(28)</sup>. Da questi risultati si deduce un ruolo cruciale dell'insulino-resistenza nella patogenesi del LADA con implicazioni significative per la salute pubblica perché suggeriscono che la storia naturale del LADA possa essere influenzata anche da fattori ambientali, quin-

di che sia quantomeno possibile prolungare la fase di insulino-indipendenza.

### Farmaci insulino-sensibilizzanti

Ad oggi, nessuno studio prospettico di grandi dimensioni a lungo termine ha valutato l'efficacia di metformina nel trattamento del LADA. I pazienti con LADA potrebbero trarre beneficio dalla terapia con i tiazolidinedioni (TZD) perché potrebbero aumentare la capacità delle cellule beta di rilevare e rispondere alle fluttuazioni dei livelli di glucosio all'interno dell'intervallo fisiologico, migliorare la sensibilità all'insulina, preservare la struttura delle isole pancreatiche e la funzione secretoria dell'insulina, proteggere le cellule beta dallo stress ossidativo e dall'apoptosi, aumentare la massa delle cellule beta, nonché esercitare proprietà antinfiammatorie e antiaterogeniche.

Uno studio randomizzato controllato che ha confrontato l'insulina da sola contro rosiglitazone più insulina in pazienti con LADA ha riscontrato una preservazione della funzione delle cellule beta nel gruppo con rosiglitazone, ma solo se associato ad insulina<sup>(57)</sup>. È stato ipotizzato che il rosiglitazone possa promuovere il potenziale regolatore dei linfociti T CD4+ CD25+, che hanno effetti protettivi contro il diabete autoimmune. Tuttavia, un altro studio ha invece riscontrato che il pioglitazone potrebbe accelerare il decorso del LADA<sup>(58)</sup>. Pertanto, per chiarire se il pioglitazone possa avere un ruolo nella progressione del LADA, sono necessari ulteriori studi prospettici e interventistici.

### Sulfoniluree

Sulla base del meccanismo d'azione, è ragionevole ipotizzare che le sulfoniluree (SU) possano accelerare il progressivo deterioramento delle cellule beta e anticipare il tempo di inizio della terapia insulinica nella storia naturale del LADA. Diversi studi hanno confermato questa ipotesi<sup>(60)</sup>, pertanto le SU non dovrebbero essere utilizzate come terapia di prima linea nei pazienti con LADA.

### Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4-i)

Gli inibitori della DPP-4 potrebbero rappresentare un approccio terapeutico appropriato che offre controllo metabolico e miglioramento della storia naturale della malattia nei pazienti con LADA. Linagliptin sembra rallentare il tasso di declino dei livelli di peptide C nei pazienti con LADA in un periodo di malattia di

due anni<sup>(59)</sup> preservando la funzione delle cellule beta nei pazienti con LADA di recente insorgenza dopo 12 mesi di follow-up. Inoltre, un lavoro condotto in Giappone ha osservato che il trattamento del LADA con sitagliptin può essere efficace nel preservare la funzione delle cellule beta per almeno quattro anni, probabilmente attraverso gli effetti immunomodulatori degli inibitori della DPP-4<sup>(60)</sup>.

Complessivamente, questi dati suggeriscono che nel LADA gli inibitori della DPP-4 hanno una particolare valenza terapeutica. Sono necessarie ulteriori indagini che coinvolgano una coorte più ampia per valutare i risultati clinici ed esplorare a fondo il meccanismo di conservazione delle cellule beta in questi pazienti.

### Agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA)

Il trattamento con gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA) exenatide o liraglutide, in pazienti con LADA, è stato valutato in uno studio prospettico della durata di sei mesi, che ha rilevato una riduzione non significativa del livello medio aggiustato di emoglobina glicata (HbA1c), inferiore alla riduzione osservata nei pazienti negativi agli anticorpi. Inoltre, la risposta glicemica alla terapia con GLP-1RA era considerevolmente più debole in coloro che erano positivi agli anticorpi GADA o IA2 o avevano una grave carenza di insulina<sup>(61)</sup>. Un altro studio ha invece riportato un effetto favorevole del GLP-1 RA dulaglutide sul controllo glicemico nel LADA<sup>(62)</sup>. Tuttavia, ulteriori studi con una coorte più ampia e una durata del trattamento più lunga potranno confermare se queste terapie siano efficaci nel rallentare la progressione verso la dipendenza da insulina e nel ridurre le complicanze diabetiche nei pazienti con LADA.

### Terapia insulinica

La terapia insulinica precoce ha mostrato di potere preservare la funzione delle cellule beta tra i pazienti con LADA. L'analisi dei sottogruppi ha

dimostrato che l'intervento insulinico fosse altamente efficace nei pazienti con LADA con titoli GADA elevati e preservata funzione delle cellule beta al basale<sup>(63)</sup>. Non sorprende pertanto il riscontro di una maggiore preservazione della funzione delle cellule beta con insulina rispetto a quella con SU in pazienti con fenotipo simile al T2D, ma con positività a ICA e GADA<sup>(64)</sup>. Uno studio di follow-up di tre anni ha dimostrato che il trattamento precoce con insulina nel LADA era sicuro e ben tollerato, ottenendo un migliore controllo metabolico<sup>(65)</sup>.

La progressione verso uno stato insulino-dipendente nel LADA differisce in base alle caratteristiche cliniche e biochimiche. Il regime insulinico ottimale nei pazienti con LADA rimane non univoco. Dato che la rapida perdita di rilascio di insulina si verifica all'inizio del LADA, l'impostazione di una terapia multi-iniettiva rappresenta il gold standard. Da un punto di vista pratico, potrebbe essere difficile impostare iniezioni multiple di insulina in pazienti con LADA, in particolare quando i loro livelli di glucosio nel sangue sono solo moderatamente elevati; quindi, in tali pazienti, un'iniezione di insulina ad azione prolungata potrebbe essere una buona alternativa<sup>(63,66)</sup>. In uno studio clinico randomizzato condotto in Scandinavia, i pazienti con LADA trattati con metformina sono stati randomizzati al trattamento aggiuntivo con insulina o sitagliptin, rivelando che il trattamento precoce con insulina può essere vantaggioso nel LADA ma non protegge da un attacco autoimmune alle cellule beta<sup>(67)</sup>.

Nel complesso, ad oggi, gli studi sulla terapia insulinica precoce nel LADA e sui suoi benefici nel preservare la funzione delle cellule beta presentano alcune discrepanze. Pertanto, sono giustificati studi su larga scala per chiarire queste incertezze (Tabella 2).

**Tabella 2** | Riassunto dei pro e contro delle terapie nel LADA (senza considerare gli aspetti economici).

	PRO	CONTRO
Pioglitazone e metformina	- Meccanismo d'azione che contrasta l'insulino-resistenza	- Risultati contrastanti nei trials randomizzati controllati
Sulfoniuree	- Nessuno	- Limitati studi clinici a supporto - Rischio ipoglicemico
DPPIV-i	- Preservazione $\beta$ -cellulare	- Limitati studi clinici a supporto
GLP1-RA	- Preservazione $\beta$ -cellulare	- Limitati studi clinici a supporto
Terapia insulinica precoce	- Effetto favorevole sul compenso glicemico	- Risultati contrastanti sulla preservazione $\beta$ -cellulare - Rischio ipoglicemico

## Immunoterapia e prospettive future

La maggior parte degli studi di intervento immunitario sul diabete ad eziologia autoimmune non è riuscita a raggiungere il successo nel preservare la funzione delle cellule beta o ha dimostrato solo un effetto transitorio.

Una interessante possibilità in termini di prevenzione del diabete autoimmune è rappresentata dal teplizumab, anticorpo anti CD3 che nell'autunno 2022 ha ottenuto l'approvazione dalla Food and Drugs Administration per ritardare l'insorgenza del T1D nei pazienti con almeno 8 anni di età a rischio di sviluppare il diabete per sieropositività di almeno due autoanticorpi e che presentavano una condizione di "disglicemia" (definita come una glicemia a digiuno tra 110 mg/dl e 125 mg/dl, oppure una curva da carico di glucosio con una glicemia tra 140 mg/dl e 200 mg/dl a due ore oppure un valore di glicemia superiore a 200 mg/dl ai tempi 30, 60 o 90 minuti). Il ritardo medio nello sviluppo della malattia in soggetti trattati con teplizumab è stato di circa 2 anni. Dopo 7 anni di follow-up, il 72% dei soggetti randomizzati a placebo ha sviluppato il diabete, mentre tale percentuale si è ridotta al 43% nel gruppo dei soggetti trattati con teplizumab<sup>(68)</sup>. Studi clinici con tempi di osservazione maggiori ci diranno se in tali soggetti l'insorgenza del T1D sia stata definitivamente evitata oppure ulteriormente ritardata. Inoltre, è interessante sottolineare che una maggiore efficacia del trattamento si è ottenuta in quei soggetti con fenotipo di malattia più aggressivo (anti-ZNT8+, HLA-DR4, c-peptide basso).

Le prospettive future risiedono nell'identificazione del profilo ideale di soggetti in cui tali trattamenti possano essere maggiormente efficaci, applicando pertanto un protocollo terapeutico di medicina di precisione, possibilmente volto anche ad identificare il momento migliore della storia naturale della malattia per effettuarli.

## Conclusioni

Il diabete autoimmune è una malattia eterogenea che comprende un ampio spettro di caratteristiche cliniche e metaboliche, che vanno dal classico T1D con esordio nell'infanzia al LADA. Sono state identificate negli anni diverse caratteristiche riguardanti la clinica, le risposte immunitarie cellulari, i tratti metabolici e il background genetico dei pazienti adulti con diabete autoimmune. Pertanto, è giustificato un

consenso aggiornato di esperti internazionali sulla definizione e la diagnosi di LADA.

Ad oggi, la terapia più efficace per il LADA non è stata identificata a causa dell'ampia gamma di variazioni nelle sue presentazioni biochimiche e cliniche. Il cardine della gestione terapeutica del LADA è preservare la funzione delle cellule beta e prolungare il più possibile l'indipendenza dall'insulina offrendo un eccellente controllo metabolico e migliorando la storia naturale della malattia. Mentre non ci sono prove evidenti a sostegno dell'uso di metformina, le SU sono invece controindicate. Il rosiglitazone potrebbe potenzialmente essere di interesse per il LADA, ma ciò deve essere confermato attraverso ulteriori studi prospettici e interventistici. Gli inibitori della DPP-4 possono essere efficaci per il LADA, mentre i GLP-1RA non sembrano esercitare effetti benefici sulla riduzione dell'HbA1c o sulla risposta glicemica nel LADA.

Gli agenti immunomodulatori sembrano promettenti, ma gli studi clinici devono ancora dimostrare la loro efficacia. Pertanto, l'insulina sembra essere la pietra angolare della gestione terapeutica. Basandoci sui livelli di peptide C, l'insulina deve essere iniziata non appena necessario e il prima possibile. Tuttavia, recenti studi clinici sul trattamento del LADA non hanno fornito una strategia terapeutica univoca per i pazienti con LADA. Pertanto, appaiono giustificati ulteriori studi che portino ad identificare il miglior approccio terapeutico per aiutare a ritardare il più possibile la dipendenza da insulina preservando la funzione beta cellulare.

## Bibliografia

1. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237-41, 1986.
2. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206-12, 2005.
3. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care* 23:1707-1708, 2000.
4. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 38 Suppl:S8-16, 2015.
5. Brophy S, Yderstræde K, Mauricio D, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 31:439-41, 2008.
6. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017.

7. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, and Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1,1025–1027, 1977.
8. Molbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 11: 650-5, 1994.
9. Gregory GA et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(10):741-760, 2022.
10. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care* 36, 908–913, 2013.
11. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30:932-8, 2007.
12. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237-41, 1986.
13. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206-12, 2005.
14. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 24:1460-7, 2001.
15. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, Mauricio D, Nordwall M, Van der Schueren B, Mandrup-Poulsen T, Scherbaum WA, Weets I, Gorus FK, Wareham N, Leslie RD, Pozzilli P. Age-dependent decline of  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab* 16:262-7, 2014.
16. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 1134–1148, 1996.
17. Mishra R, Chesi A, Cousminer DL, Hawa MI, Bradfield JP, Hodge KM et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes. *BMC Med.* 15:88, 2017.
18. Andersen MK, Sterner M, Forsén T, Käräjämäki A, Rolandsson O, Forsblom C et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* 57, 1859–1868, 2014.
19. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature.* 536, 41–47, 2016.
20. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. *Diabetes Care* 41, 2396–2403, 2018.
21. Andersen MK, Hansen T. Genetics of latent autoimmune diabetes in adults. *Curr. Diabetes Rev*, 2018.
22. Hjort R, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L et al. Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab* 43, 536–542, 2017.
23. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol* 10(7):501–13, 2010.
24. Wang Y, Yuan W, Guo H, Jiang Y. High frequency of activated NKp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity* 48(4):267–73, 2015.
25. Akesson C, Uvebrant K, Oderup C, Lynch K, Harris RA, Lernmark A, et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol* 161(1):48–56, 2010.
26. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinology* 15(11):635–50, 2019.
27. Brooks-Worrell B, Hampe CS, Hattery EG, Palomino B, Zangeneh SZ, Utzschneider K et al. Islet autoimmunity is highly prevalent and associated with Yin et al. 10.3389/fendo.2022.959011. *Frontiers in Endocrinology* 10 frontiersin.org diminished b-cell function in patients with type 2 diabetes in the grade study. *Diabetes.* 71:1261–71, 2022.
28. Deng C, Xiang Y, Tan T, Ren Z, Cao C, Huang G, et al. Altered peripheral lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 39(3):434–40, 2016.
29. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: Results from the nord-trøndelag health study. *Diabetes Care* 30(12):3040–5, 2007.
30. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R. Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care* 33:104-8, 2010.
31. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care* 33:2062–2064, 2008.
32. Sørgerd EP, Skorpén F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study. *Norway Diabetol* 55, 1310–1318, 2012.
33. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, et al. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 46:1701-10, 1997.
34. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, Tiberti C, Bosi E, Falorni A, Buzzetti R. NIRAD Study Group. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 97:3759-65, 2012.
35. Clark A, Desai M, Cull CA, et al. Relationship of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA) to deterioration of glycaemic control assessed by therapy progression in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in the UKPDS. *Diabetologia* 48: A86, 2005.
36. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol* 50:129-34, 2013.

37. Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T. Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and genetic characteristics of non-insulin-requiring glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: a nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 11:e0155643, 2016.
38. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK prospective diabetes study group. *Lancet* 350, 1288–1293, 1997.
39. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 168–173, 2011.
40. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 62: 543–550, 2013.
41. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes* 62:339-40, 2013.
42. Fang Y, Zhang C, Shi H, Wei W, Shang J, Zheng R, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study. *Diabetes Care*. 44(12):2738–46, 2021.
43. Hosszúfalusi N, Vataj Á, Rajczy K, et al: Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 26:452-7, 2003.
44. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 350:1288-93, 1997.
45. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 51:846-52, 2008.
46. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghzenani G, Dani F, Pagano G. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med* 21:456-9, 2004.
47. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 29:970-5, 2006.
48. Peralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J* 42:451-464, 2018.
49. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 46(Supplement\_1):S1-S284, 2023.
50. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 48:703-8, 2005.
51. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 25:1245-50, 2008.
52. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 37:1643-9, 2014.
53. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 22:1347-53, 1999.
54. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care* 36:3971-8, 2013.
55. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum sclerostin and bone turnover in latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1921-8, 2018.
56. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017.
57. Zhou Z, Li X, Huang G, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet  $\beta$  cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 21:203-8, 2005.
58. Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, et al. Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:951-3, 2011.
59. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 37: e11-2, 2014.
60. Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulin-dependency: an open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S). *Diabetes Ther* 8:1123-34, 2017.
61. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of  $\beta$ -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39:250-7, 2016.
62. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab* 20:1490-8, 2018.
63. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2115-21, 2008.
64. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve  $\beta$  cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 958:117-30, 2002.
65. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, et al.  $\beta$ -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 164:239-45, 2011.
66. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P.  $\beta$ -cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 32(Suppl 2):S246-52, 2009.
67. Hals I, Grill V, Fleiner HF, et al. Favorable effects of insulin treatment for latent autoimmune diabetes in adults do not outweigh autoimmunity-induced decline in insulin release during 21 months of intervention. (Abstract #246). EASD Virtual Meeting, Berlin, 2018.
68. Rosen CJ, Ingelfinger JR. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. *N Engl J Med* 381(7):666–7, 2019.

SIMPOSIO

## Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia

### Secondary diabetes mellitus: focusing on type 3c diabetes and post-immunotherapy new onset diabetes

Alberto Ragni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Corresponding author: [alberto.ragni@ospedale.al.it](mailto:alberto.ragni@ospedale.al.it)

### Abstract

Although the most frequent subtype of diabetes mellitus (DM) globally is type 2 DM (DMT2), pathophysiologically associated with insuline resistance, a small but significant portion of DM cases is caused by other clinical conditions, such as drugs, hormonal derangements, etc.: this clinical entity goes by the name of secondary diabetes. It is a highly heterogeneous condition, given the fact that it may be produced by a number of different conditions, like pancreas-related conditions, cystic fibrosis and other systemic diseases, endocrinopathies, drug-related metabolic derangements, etc. In this subtype of DM it is possible to find both well-known-diseases (like steroid-induced DM) and more recently-characterized conditions (such as post-immunotherapy DM).

Given its etiological heterogeneity, secondary diabetes presents often with various clinical characteristics and needs peculiar management strategies. It is therefore essential for clinicians to be able to comprehend the etiological, clinical and therapeutical features of these different subtypes of DM, in order to accurately recognise, manage and treat subjects with these conditions.

This review, therefore, focuses on the clinical characteristics of two particular subtypes of secondary diabetes, that is type 3c diabetes and post-immunotherapy diabetes.

**KEY WORDS** pancreatitis; pancreatic carcinoma; exocrine insufficiency; oncology; immune checkpoint inhibitors.

### Riassunto

Sebbene la forma più frequente di diabete mellito (DM) a livello globale sia il tipo 2 (DMT2), caratterizzato da un punto di vista fisiopatologico da insulino-resistenza, una quota non trascurabile di casi di DM è causata da altre condizioni cliniche (farmaci, patologie ormonali e non, ecc...): tale tipologia di diabete prende il nome di diabete secondario. Quest'ultimo



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Ragni A. Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia. JAMD 26:119-127, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.8

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** March, 2023

**Accepted** March, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 Ragni A. 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.

risulta essere un'entità nosologica altamente eterogenea: all'interno di tale classificazione troviamo, infatti, alterazioni metaboliche secondarie a patologie o chirurgia pancreatica, fibrosi cistica, endocrinopatie ma anche correlate a varie tipologie di farmaci. Proprio nella sottoclasse del DM da farmaci troviamo le condizioni cliniche note da più tempo (ad esempio il DM metasteroideo) ma anche quelle di categorizzazione nosologica più recente e ancora in fase di studio (ad esempio il DM post-immunoterapia).

A causa della sua eterogeneità eziologica, il diabete secondario mostra spesso caratteristiche cliniche e modalità di trattamento altamente eterogenee e, talora, peculiari. È di primaria importanza, pertanto, conoscere tali peculiarità eziologiche, clinico-diagnostiche e terapeutiche, con l'obiettivo di riconoscere, gestire e trattare nel migliore dei modi i soggetti affetti da tale condizione.

Lo scopo di questa rassegna, pertanto, è quello di raccogliere e approfondire le conoscenze cliniche riguardanti alcune forme di diabete secondario, quali il DM tipo 3c e il DM secondario ad immunoterapia.

**PAROLE CHIAVE** pancreatite; carcinoma pancreatico; insufficienza esocrina; oncologia; inibitore del checkpoint immunitario.

## Diabete tipo 3c

Il termine DM tipo 3c identifica il DM secondario alle patologie del pancreas esocrino; il termine deriva da una tabella pubblicata dall'American Diabetes Association<sup>(1)</sup> nella quale le patologie pancreatiche cause di DM erano elencate sotto il punto III.C, da cui il nome.

### Epidemiologia

A causa dell'eterogeneità clinico-eziologica e della verosimile sottostima della sua reale prevalenza, è

difficile fornire stime precise sull'epidemiologia del DM tipo 3c. Basandosi su dati epidemiologici riguardanti la prevalenza delle principali patologie pancreatiche e su studi comprendenti ampie coorti di soggetti diabetici, si ritiene che il DM tipo 3c possa rappresentare il 4-5% dei casi totali di DM (con alcune stime che raggiungono il 9%)<sup>(2,3)</sup>.

### Eziologia e patogenesi

L'eziologia del DM tipo 3c è molto eterogenea poiché esiste un alto numero di condizioni patologiche coinvolgenti il parenchima pancreatico che, direttamente o indirettamente, possono indurre alterazioni della beta-cellula (vedi Tabella 1)<sup>(4,5)</sup>.

La causa più frequente di DM tipo 3c è la pancreatite cronica, che risulta essere alla base del DM in circa tre quarti dei pazienti<sup>3</sup>. A sua volta, il DM è una frequente conseguenza della pancreatite, con percentuali di prevalenza di DM tra pazienti con pancreatite cronica tra il 26 e l'80%<sup>(2,3,6)</sup>; maggior durata di malattia e presenza di calcificazioni pancreatiche sono fattori di rischio per insorgenza di DM.

Il principale meccanismo patogenetico sembra essere la graduale distruzione delle beta-cellule con conseguente deficit di secrezione insulinica e iperglicemia. A ciò si associa anche la distruzione delle cellule produttrici di polipeptide pancreatico (PP), con derivante incremento dell'insulino-resistenza epatica; anche il malassorbimento conseguente all'insufficienza pancreatica esocrina sembra contribuire allo sviluppo di DM attraverso la minore risposta incretinica<sup>(2)</sup>.

È bene ricordare che anche la pancreatite acuta può indurre iperglicemia transitoria che può, tuttavia, permanere anche per diverso tempo (settimane o mesi) ed essere anche permanente. La severità (e conseguente entità del coinvolgimento parenchimale e beta-cellulare) e, secondo alcuni Autori, an-

**Tabella 1** | Classificazione del DM tipo 3c. Modificata da:<sup>(2)</sup>

Meccanismi fisiopatologici	Condizione patologica
Deficit beta-cellulare completo	Agenesia pancreatica
	Pancreasectomia totale
Deficit beta-cellulare acquisito parziale	Pancreatite cronica
	Pancreatite acuta severa
	Pancreasectomia parziale
	Fibrosi cistica
	Emocromatosi
Paraneoplastico	Neoplasie pancreatiche di derivazione esocrina

che l'eziologia (possibile maggior rischio con eziologia alcolica) dell'episodio acuto sono fattori di rischio per il successivo sviluppo di DM<sup>(7)</sup>.

In paesi tropicali (es. India) una significativa porzione di pazienti con DM tipo 3c risulta affetta da una particolare forma di pancreatite cronica, definita pancreatite tropicale (o fibrocalcifica), ad eziologia ignota; tale patologia, che colpisce solitamente persone giovani e normopeso, sembra conferire un alto rischio di sviluppare sia DM che carcinoma pancreatico (PC)<sup>(8)</sup>.

Un'altra frequente causa di DM tipo 3c è la chirurgia pancreatico. Se la pancreasectomia totale risulta, per ovvie ragioni, causa di DM secondario nella totalità dei casi, le varie forme di pancreasectomia parziale si associano a percentuali di insorgenza di DM diverse<sup>(4,9)</sup>. Tale variabilità dipende dalla quantità di tessuto pancreatico rimosso e dalla funzionalità del parenchima rimanente, ma anche dalla differente distribuzione delle cellule endocrine nell'organo pancreatico: le beta- e alfa-cellule sono infatti molto più concentrate nella regione della coda pancreatico, mentre le cellule secernenti PP sono più abbondanti nella testa. Da ciò deriva che la forma di pancreasectomia parziale più frequentemente associata a sviluppo di DM è la pancreasectomia distale (prevalenza post-operatoria di DM: 21% in media), seguita dalla duodenocefalopancreasectomia (16%) e dalla pancreasectomia centrale (6%)<sup>(9)</sup>.

È noto che il PC risulta fortemente associato con il DM, e viceversa: un'alta percentuale (50-66%) dei pazienti affetti da PC è anche diabetico e un alto numero di studi ha dimostrato l'aumento del rischio di PC nei soggetti con DM<sup>(2,10)</sup>. In particolare, il rischio di PC nel DM di lunga durata (>3 anni; c.d. *long standing diabetes*, LSD) risulta 1,5-2 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale; in modo apparentemente paradossale, tuttavia, il rischio di sviluppare PC risulta molto più alto nei soggetti con diagnosi di DM nei 2-3 anni precedenti la diagnosi di PC (c.d. *new onset diabetes*, NOD)<sup>(2)</sup>. Tale paradosso può essere spiegato, in realtà, abbastanza facilmente attraverso il concetto di causalità inversa: mentre i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumentato rischio di PC nel LSD derivano da iperinsulinismo, insulino-resistenza e obesità (fattori presenti nel LSD e associati indipendentemente a maggior rischio di PC), il NOD non risulta essere causa bensì conseguenza della presenza di PC<sup>(2,10)</sup>. Il NOD, pertanto, sarebbe la conseguenza di un meccanismo paraneoplastico con il quale il PC produrrebbe iper-

glicemia e insulino-resistenza attraverso mediatori non ancora ben caratterizzati (sembra possibile un ruolo dell'adrenomedullina); ciò sarebbe dimostrato anche dal frequente miglioramento dei parametri glicemici nei soggetti con NOD dopo un'efficace terapia antineoplastica<sup>(2)</sup>.

Il sovraccarico di ferro, come può accadere nelle forme gravi di talassemia o nell'emocromatosi, può anch'esso indurre diabete secondario, attraverso la tossicità beta-cellulare e il conseguente deficit insulinico. Di nota la specificità di tale tossicità (non comprende le cellule glucagone- e PP-secernenti) e l'associazione con insulino-resistenza legata ad accumulo epatico di ferro<sup>(4)</sup>. La prevalenza di questa complicanza si è nettamente ridotta nel tempo, grazie all'uso sempre più frequente della terapia ferrochelante; rimane tuttavia indicato il regolare screening per il DM nei soggetti con emocromatosi. Infine, il diabete pancreatico è una complicanza anche della fibrosi cistica, essendo legata ad una graduale atrofia e fibrosi del parenchima pancreatico<sup>(4)</sup>.

### Aspetti clinici

Dalla già citata eterogeneità eziologica del DM tipo 3c derivano aspetti clinici altrettanto eterogenei che, pertanto, diventano difficili da generalizzare. Tuttavia, possiamo identificare, da un lato, alcuni caratteri comuni alle diverse forme di DM tipo 3c e, dall'altro, caratteristiche che distinguono questo tipo di DM dal maggiormente diffuso DMT2.

Per quanto concerne queste ultime, il DM tipo 3c è caratterizzato, a differenza del DMT2, non solo da deficit insulinico ma anche, soprattutto nelle fasi tardive della malattia, da mancanza di altri ormoni pancreatici (glucagone, PP) e non (incretine) che possono indurre ulteriori alterazioni fisiopatologiche (maggiore insulino-resistenza epatica e maggior rischio ipoglicemico per riduzione della risposta controregolatoria)<sup>(11)</sup>. Inoltre, il diabete pancreatico si associa ad un alto tasso di insufficienza pancreatico esocrina con conseguenti problemi nutrizionali che rendono la gestione dei livelli glicemici ancora più complessa<sup>(11,12)</sup>.

Il DM tipo 3c è stato storicamente associato ad una maggiore variabilità glicemica, con andamento glicemico dei soggetti affetti definito come "precario" (*"brittle diabetes"* in inglese), legata principalmente al deficit di glucagone e ridotta risposta controregolatoria. Recenti studi, valutando l'andamento

glicemico di soggetti con DM tipo 3c mediante monitoraggio continuo del glucosio (CGM), hanno confermato tale rilievo<sup>(13,14)</sup> sebbene un *paper* del 2022 non abbia riscontrato una maggior variabilità glicemica nei soggetti con DM tipo 3c confrontati con pazienti con DMT2 e con diabete tipo 1 (DMT1)<sup>(15)</sup>. In tale studio, inoltre, la variabilità glicemica risultava significativamente correlata ai livelli di c-peptide (e, quindi, all'entità della riserva beta-cellulare rimanente) e all'assunzione di terapia enzimatica sostitutiva per l'insufficienza esocrina<sup>(15)</sup>.

La letteratura è tuttavia concorde nel mostrare come i soggetti con DM tipo 3c abbiano, in media, un compenso glicemico peggiore rispetto ai soggetti con DMT2 e DMT1<sup>(15,16)</sup>. Inoltre, sembrano avere lo stesso rischio della popolazione diabetica generale di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari; pertanto, anche in tale *setting* è generalmente indicato avviare un programma strutturato di screening<sup>(4)</sup>.

Infine, un'altra caratteristica del DM tipo 3c, è la maggiore e più precoce, rispetto ai soggetti con DMT2, necessità di terapia insulinica (fino quasi al 50% a 5 anni per i soggetti con pancreatite cronica)<sup>(16)</sup>.

### Aspetti diagnostici

Non esistono criteri diagnostici universalmente accettati per il DM tipo 3c, anche a causa dell'ampio numero di condizioni patologiche che ne possono rappresentare la causa. Questo fatto, insieme ad una scarsa conoscenza di tale entità nosologica, può essere alla base di una frequente errata classificazione dei soggetti con DM tipo 3c<sup>(16)</sup>, da cui può derivare una gestione altrettanto errata.

In passato, sono stati proposti dei criteri diagnostici per identificare il DM tipo 3c (vedi Tabella 2) che, tuttavia, non sono stati validati in modo rigoroso e non sono pertanto utilizzati di routine nella pratica clinica. Inoltre, mostrano sicuramente dei limiti, come il significativo *overlap* dei criteri con altre forme di

DM (una quota significativa di pazienti con DMT2 e DMT1 ha una insufficienza pancreatica esocrina associata) e la mancata standardizzazione delle tecniche laboratoristiche per valutare insulino-resistenza e funzione beta-cellulare<sup>(2)</sup>.

Con tali limiti, vi è un relativo consenso nel considerare l'esecuzione di alcuni esami nei casi sospetti per DM tipo 3c, con l'obiettivo di ottimizzare la classificazione: autoanticorpi DMT1-associati, c-peptide e rapporto c-peptide/glucosio, HOMA-IR, imaging pancreatico e test di funzionalità pancreatica esocrina (es. elastasi fecale)<sup>(12)</sup>. Quest'ultimo test permette di identificare precocemente un'eventuale insufficienza pancreatica, il cui trattamento potrebbe migliorare il controllo glicemico nel DM tipo 3c<sup>(15)</sup>.

Tra le singole cause di DM tipo 3c, la fibrosi cistica presenta le raccomandazioni e i criteri più strutturati per la diagnosi di DM. In particolare, le linee guida sull'argomento (scritte in collaborazione con l'American Diabetes Association) sconsigliano il dosaggio dell'emoglobina glicata (poco sensibile per la diagnosi in questo *setting*), mentre raccomandano lo screening annuale (a partire dai 10 anni) con l'esecuzione di OGTT con 75 g di glucosio<sup>(17)</sup>.

La stretta associazione tra DM (in particolare NOD) e PC, il rischio di insorgenza di PC in corso di pancreatite cronica (causa più comune di DM tipo 3c) e la sua alta aggressività sono fattori che renderebbero clinicamente utile identificare precocemente tale patologia. A causa di vari fattori, tuttavia, uno *screening* universale dei soggetti con NOD non è consigliato a causa principalmente dell'alta incidenza di DM (e la relativa bassa prevalenza di PC) e l'assenza di un test di *screening* affidabile per il PC (il dosaggio del CA 19-9 non risulta abbastanza sensibile)<sup>(11)</sup>. Tuttavia, vari modelli predittivi hanno dimostrato che, selezionando soggetti con NOD sulla base di alcune caratteristiche clinico-anamnestiche, è possibile identificare dei gruppi di pazienti con un rischio si-

**Tabella 2** | Criteri diagnostici proposti da Ewald e Bretzel<sup>(5)</sup>.

<b>Criteri maggiori</b>	Insufficienza pancreatica esocrina (elastasi fecale o test diretti di funzione)
	Imaging pancreatico patologico (ecoendoscopia, RM, TC)
	Assenza dei marcatori autoimmuni associati al DMT1
<b>Criteri minori</b>	Alterata secrezione di PP
	Alterata secrezione incretinica
	Assenza di eccesso di insulino-resistenza (HOMA-IR)
	Alterata funzione beta-cellulare (HOMA-B, rapporto c-peptide/glucosio)
	Bassi livelli sierici di vitamine liposolubili (A, D, E, K)

gnificativamente aumentato di essere affetti da PC; è quindi consigliato monitorare più attentamente i soggetti con NOD di età avanzata (>50, ma secondo alcuni Autori >65 anni) con basso BMI e/o perdita di peso o con peggioramento marcato e rapido del compenso glicemico<sup>(11,18-20)</sup>. Gli studi futuri sull'argomento potranno permettere di identificare biomarkers accurati per la diagnosi di PC, i cui risultati potranno essere integrati con dati radiologici con l'obiettivo di sottoporre a screening popolazioni ad alto rischio di sviluppare PC<sup>(11)</sup>.

### Gestione terapeutica

La gestione terapeutica del DM tipo 3c non è codificata, ma risente della nota eterogeneità clinico-eziologica di tale tipologia di DM.

Per quanto riguarda la terapia antidiabetica, il deficit beta-cellulare frequentemente associato al DM tipo 3c rende la terapia insulinica quella di prima scelta in varie situazioni patologiche (es. pancreatite cronica, pancreatectomia parziale, PC)<sup>(2,4)</sup>. Nelle forme iniziali di DM secondario a pancreatite cronica con modesta iperglicemia (Emoglobina glicata [HbA1c] <8%), la terapia con metformina può essere presa in considerazione come terapia di prima linea<sup>(2,6)</sup>. Questa raccomandazione si basa anche sul possibile effetto protettivo della metformina sul rischio di sviluppare PC, sebbene tale dato derivi da studi sul DMT2 e non sul DM secondario a pancreatite cronica<sup>(21)</sup>. È bene inoltre sottolineare che, nonostante vari studi osservazionali inficiati da *immortal time bias* sembrassero mostrare il contrario, trial clinici specifici sull'argomento non hanno dimostrato un ruolo della metformina nel prolungare la sopravvivenza o migliorare altri *outcomes* oncologici nel PC<sup>(22,23)</sup>.

Altri farmaci antidiabetici di ampio utilizzo nella pratica clinica possono avere limitazioni nel DM tipo 3c o, perlomeno, richiedono maggiore cautela nel loro impiego. È il caso dei farmaci incretinici (agonisti recettoriali del GLP-1 [GLP1-RA] e gli inibitori di DPP4 [DPP4i]) a causa del possibile aumentato rischio di pancreatite acuta e di sviluppo di PC; è bene tuttavia sottolineare come tali dati siano molto controversi, con recenti studi sull'argomento che rigettano tale conclusione<sup>(24)</sup>. Anche gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) andrebbero usati con cautela nei soggetti con deficit beta-cellulare (parziale o totale) a causa del maggior rischio di chetoacidosi euglicemica<sup>(25)</sup> (segnalata anche dopo episodi di pancreatite acuta<sup>(26)</sup>).

Per gestire la maggiore variabilità glicemica del DM tipo 3c, può essere preso in considerazione il mo-

nitoreggio glicemico in continuo (CGM) sebbene in letteratura il numero degli studi specifici sull'argomento sia limitato<sup>(14,15,27)</sup>. Analogamente, vi sono solo singoli *case reports* che trattano della terapia con microinfusore insulinico in questo *setting*<sup>(28)</sup>.

Infine, nei soggetti con insufficienza pancreatica esocrina accertata, va presa in considerazione la terapia enzimatica sostitutiva con enzimi pancreatici in quanto potenzialmente in grado di migliorare il controllo glicemico favorendo la funzione incretinica<sup>(6,12)</sup>. Inoltre è molto importante per i soggetti con DM tipo 3c una presa in carico dietetico-nutrizionale con l'obiettivo di ottimizzare il controllo glicemico, prevenire ipo- ed iperglicemie e prevenire/trattare le complicanze della malnutrizione da cui spesso questi soggetti sono affetti<sup>(12)</sup>.

## Diabete secondario ad immunoterapia

Negli ultimi anni, l'immunoterapia oncologica (IO) è stata approvata per il trattamento di un numero sempre maggiore di neoplasie solide, con risultati molto positivi in termini di miglioramento della sopravvivenza. Di pari passo con il suo sempre più diffuso utilizzo, è cresciuto l'interesse riguardo agli eventi avversi correlati alla IO (c.d. "immuno-relati"), tra cui l'insorgenza di DM secondario, cosiddetto *post-immunotherapy new onset diabetes* (PINOD). Tale evento avverso, per quanto raro, ha un forte impatto sulla situazione clinica e sulla qualità di vita del paziente trattato con IO, presenta caratteristiche cliniche peculiari e deve pertanto essere identificato e gestito correttamente.

### Generalità sull'immunoterapia

La IO si avvale di anticorpi monoclonali definiti inibitori del *checkpoint* immunitario (ICIs) diretti contro proteine (CTLA-4, PD-1, PD-L1) che regolano alcune fasi dell'attivazione dei linfociti T e che, pertanto, modulano l'attivazione e la risposta immunitaria nei confronti delle cellule neoplastiche. L'inibizione di tali recettori fa venire meno il fenomeno della tolleranza immunitaria che è sfruttato dalle cellule tumorali per evadere la risposta immune dell'organismo; gli ICIs, quindi, comportano attivazione del sistema immunitario con maggiore attività nei confronti delle cellule neoplastiche. Tuttavia, come conseguenza di tale attivazione, non è infrequente lo sviluppo di processi immunomediati (*immune-related adverse events*, irAEs) che si manifestano come processi autoimmuni nei confronti di vari tessuti, tra cui anche le ghiandole endocrine<sup>(29)</sup>.

## Epidemiologia

L'insorgenza di PINOD è un evento avverso raro, con un'incidenza stimata dello 0,9-1,9%<sup>(29)</sup> e risulta significativamente più frequente nei soggetti trattati con inibitori di PD-1 e PD-L1 rispetto agli anticorpi monoclonali anti-CTLA4<sup>(29)</sup>. L'epidemiologia di PINOD risulta, tuttavia, poco dettagliata e caratterizzata, in quanto riflette le caratteristiche della popolazione inizialmente trattata con IO: prevalenza di maschi, con più di 60 anni e affetti da melanoma<sup>(30)</sup>.

## Patogenesi

La patogenesi del PINOD è strettamente correlata all'attivazione del sistema immunitario da parte degli ICIs, in particolare quelli bloccanti PD-1 e PD-L1; l'inibizione di tale molecole, infatti, induce l'espansione di popolazioni di linfociti T CD4+ e CD8+ autoreattive, con conseguente insulite autoimmune e rapida distruzione beta-cellulare<sup>(29)</sup>. In circa metà dei soggetti con PINOD, è stata riscontrata una positività per gli autoanticorpi tipici del DM (soprattutto anti-GAD) dopo l'avvio della terapia con ICIs, ma vi è ancora dibattito sull'effettivo ruolo patogenetico di questi marcatori: potrebbero, infatti, rappresentare una conseguenza di un rilascio massivo dell'antigene intracellulare GAD a seguito di necrosi cellulare massiva<sup>(30)</sup>. Non è tuttavia da escludere che, in soggetti con positività ad anti-GAD precedente l'esposizione ad ICIs, tali anticorpi possano risultare favorevoli l'insorgenza di PINOD; un dato in questo senso potrebbe essere il riscontro di un esordio più precoce di PINOD in soggetti con anticorpi positivi rispetto ai soggetti negativi per autoanticorpi<sup>(30)</sup>.

L'insorgenza di PINOD è stata anche associata alla presenza di particolari aplotipi del Sistema Human Leukocyte Antigens (HLA), in particolare HLA-DR4 che è risultato in vari studi sovrarappresentato nelle coorti di soggetti con PINOD e associato ad esordio più precoce di iperglicemia<sup>(31)</sup>. Altri aplotipi considerati ad alto rischio per l'insorgenza di DMT1 nella popolazione generale (come HLA-DR3, DQ2 e DQ8) non risultavano sovrarappresentati<sup>(32)</sup>.

Recentemente, vari Autori hanno provato a caratterizzare meglio la tipologia e l'esordio del PINOD, proponendo la suddivisione in due forme cliniche: PINOD *DMT1-like* (caratterizzato a positività ad anti-GAD, danno beta-cellulare relativamente più lento, presenza di HLA-DR4 e assenza di coinvolgimento esocrino/alfa-cellulare) e forma fulminante (PINOD *FM-like*)<sup>(30)</sup>. Quest'ultima forma di PINOD sa-

rebbe infatti caratterizzata da un esordio iperacuto con danno beta-cellulare estremamente rapido e massivo e frequente riscontro di coinvolgimento del pancreas esocrino (rialzo di enzimi pancreatici in assenza di segni clinici e/o radiologici di pancreatite) e delle alfa-cellule (deficit di glucagone)<sup>(30,32)</sup>.

Infine, è bene ricordare che lo spettro clinico del PINOD si sta allargando man mano che vengono riscontrate e descritte nuove entità cliniche associate all'esposizione ad ICIs, come il DM secondario a pancreatite autoimmune<sup>(33)</sup>, la lipodistrofia generalizzata acquisita<sup>(34,35)</sup> e una forma di PINOD "temporanea" con iniziale perdita beta-cellulare ma successivo recupero<sup>(30)</sup>. Un recente studio ha mostrato, inoltre, che nel 12,5% dei casi il PINOD è insorto su un DMT2 precedente già noto e trattato; in tali casi, l'insorgenza di chetoacidosi diabetica (DKA) risultava meno frequente<sup>(30)</sup>.

## Aspetti clinici

L'esordio di PINOD è solitamente molto precoce, intorno alle 9-11 settimane dall'avvio della terapia con ICIs, sebbene siano stati descritti anche casi con esordio tardivo<sup>(30)</sup>.

La maggior parte dei casi di PINOD (60-75%) si manifesta all'esordio, a causa della massiccia e rapida distruzione beta-cellulare, con chetoacidosi diabetica (DKA) e i tipici segni e sintomi catabolici<sup>(30)</sup>. La rapidità della distruzione delle isole e, quindi, dei livelli glicemici comporta il frequente riscontro di valori di HbA1c solo modicamente alterati; tale dato trova conferma anche nella correlazione inversa tra i livelli glicemici e la tempistica di insorgenza di PINOD, mentre i livelli di HbA1c aumentano all'aumentare del tempo di insorgenza<sup>(30)</sup>. Vi è ancora dibattito sul potenziale valore prognostico dell'insorgenza di PINOD sugli *outcome* oncologici; sebbene alcuni studi abbiano riscontrato un'alta frequenza di risposte parziali o complete all'IO nei soggetti con PINOD, il numero dei pazienti indagati in letteratura non è sufficiente per giungere a conclusioni a riguardo e, inoltre, la presenza di DM *per se* è un fattore indipendente di prognosi negativa per il paziente oncologico<sup>(29)</sup>.

Un'altra problematica aperta riguardante il PINOD è l'eventuale presenza di fattori che possano predire l'insorgenza, argomento sul quale la letteratura si sta concentrando per la sua importanza clinica<sup>(29)</sup>. Alcuni fattori con possibile valore predittivo sono stati proposti (vedi Tabella 3) ma dovranno essere ovviamente valutati in coorti di dimensioni maggiori e, soprattutto, con *setting* prospettico.

**Tabella 3** | Possibili fattori predittivi di PINOD.

Fattori predittivi	Possibili bias/problematiche
Storia personale/familiare di patologie autoimmuni	L'insorgenza di IrAes di grado 3-4 non è risultato significativamente diverso in pazienti con o senza storia di patologie autoimmuni
Presenza di altri IrAes (in particolare tiroidei)	IrAes tiroidei sono i più comuni
Presenza di autoanticorpi DM-correlati (es. anti-GAD)	Assenza di dati prospettici a riguardo
Presenza di aplotipi HLA (es. DR4)	Assenza di dati prospettici a riguardo

### Aspetti diagnostici e gestione terapeutica

Raccomandazioni riguardanti il monitoraggio della terapia con ICIs e la gestione delle complicanze endocrino-metaboliche conseguenti sono state pubblicate recentemente anche in un documento intersocietario congiunto AMD-AIOM-SIE-SIF<sup>(36-38)</sup>.

Tutti i documenti sono concordi nel raccomandare un controllo pre-avvio di IO di glicemia e HbA1c e un successivo regolare monitoraggio di tali parametri, con frequenza gradualmente decrescente. I soggetti trattati con ICIs, inoltre, dovrebbero essere informati della possibilità di insorgenza di PINOD ed essere istruiti al pronto riconoscimento dei sintomi di iperglicemia e di DKA. Soggetti già affetti da DM dovrebbero intensificare il monitoraggio glicemico durante IO<sup>(36-38)</sup>.

In caso di insorgenza di iperglicemia in un soggetto trattato con ICIs, è indicato il dosaggio di insulina, c-peptide (quasi sempre ridotto, se non indosabile), autoanticorpi DM-correlati e chetoni urinari, mentre può essere preso in considerazione il dosaggio degli enzimi pancreatici per escludere coinvolgimento esocrino<sup>(36)</sup>. L'eventuale DKA (o lo stato iperosmolare iperglicemico) dovrebbero essere gestiti come da linee guida/protocolli locali e/o nazionali.

Non vi è evidenza che la terapia steroidea ad alte dosi (tipicamente la prima linea di terapia per gli IrAes da ICIs) sia in grado di permettere il recupero della funzione beta-cellulare, pertanto tale terapia non è indicata. I soggetti che sviluppano PINOD possono proseguire la IO una volta stabilizzate le condizioni generali e i livelli glicemici<sup>(37)</sup>. È comunque raccomandabile la stretta collaborazione tra oncologi ed endocrinologi/diabetologi nella gestione delle terapie antitumorali e dell'IO in particolare.

In considerazione della perdita quasi completa della funzione beta-cellulare, il PINOD deve essere trattato con terapia insulinica multi-iniettiva, con individualizzazione degli obiettivi glicemici e della ge-

stione di malattia<sup>(36,37)</sup>. Tale terapia è da considerarsi necessaria *ad vitam*, in quanto casi di ripresa della funzione beta-cellulare con possibilità di sospensione della terapia insulinica sono sostanzialmente aneddotici<sup>(29)</sup>.

### Conclusioni

Il DM tipo 3c e il PINOD sono due forme di diabete secondario con caratteristiche peculiari e specifiche, sia dal punto di vista eziopatogenetico, che dal punto di vista clinico-gestionale. I diabetologi devono pertanto conoscerle per poter gestire e trattare in modo adeguato i soggetti affetti da tali patologie che, per il setting clinico in cui si sviluppano, rendono necessario un approccio multidisciplinare e condiviso con gli altri specialisti coinvolti.

### Bibliografia

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20. doi:10.2337/diacare.26.2007.s5, 2003.
2. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1:226-237. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6, 2016
3. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 28:338-342. doi:10.1002/dmrr.2260, 2012.
4. Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. MDText.com, Inc.; 2000.
5. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 24:203-6, 2013.
6. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol* 13:336-342. doi:10.1016/j.pan.2013.05.002, 2013.

7. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: A review. *Korean Journal of Internal Medicine* 36:15-24. doi:10.3904/kjim.2020.505, 2021.
8. Unnikrishnan A, Kumaran S, Kalra S. Fibrocalculous Pancreatic Diabetes, 2000.
9. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 92:396-406. doi:10.1111/cen.14168, 2020.
10. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 27:4939-4962. doi:10.3748/wjg.v27.i30.4939, 2021.
11. Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open* 6. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100155, 2021.
12. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 71:3-8. doi:10.1038/ejcn.2016.127, 2017.
13. Shivaprasad C, Aiswarya Y, Kejal S, et al. Comparison of CGM-Derived Measures of Glycemic Variability Between Pancreatogenic Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 15:134-140. doi:10.1177/1932296819860133, 2021.
14. Juel CTB, Dejgaard TF, Hansen CP, et al. Glycemic Control and Variability of Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 106:168-173. doi:10.1210/clinem/dgaa731, 2021.
15. Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabetic Medicine* 39. doi:10.1111/dme.14882, 2022.
16. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 40:1486-1493. doi:10.2337/dc17-0542, 2017.
17. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 33:2697-2708. doi:10.2337/dc10-1768, 2010.
18. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 155:730-739.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023, 2018.
19. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* 6:e118. doi:10.1038/ctg.2015.44, 2015.
20. Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, et al. A Clinical Prediction Model to Assess Risk for Pancreatic Cancer Among Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 152:840-850.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.046, 2017.
21. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 106:19-26. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.007, 2014.
22. Wei M, Liu Y, Bi Y, Zhang ZJ. Metformin and pancreatic cancer survival: Real effect or immortal time bias? *Int J Cancer* 145:1822-1828. doi:10.1002/ijc.32254, 2019.
23. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:839-847. doi:10.1016/S1470-2045(15)00027-3, 2015.
24. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol*. Published online doi:10.23736/S0391-1977.20.03219-8, 2020.
25. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med* 63:9-14. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.014, 2019.
26. Chaudhry A, Biggiani C, Afzal M, Chaudhry S, Vvich Y. Acute Pancreatitis-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Cureus* 13:e15949. doi:10.7759/cureus.15949, 2021.
27. McEachron KR, Potlapalli N, Rayannavar A, et al. Early use of continuous glucose monitoring in children and adolescents after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Pediatr Diabetes* 22:434-438. doi:10.1111/pedi.13168, 2021.
28. Scott ES, Fulcher GR, Clifton-Bligh RJ. Sensor-augmented CSII therapy with predictive low-glucose suspend following total pancreatectomy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017. doi:10.1530/EDM-17-0093, 2017.
29. Zheng Z, Liu Y, Yang J, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev* 37. doi:10.1002/dmrr.3366.
30. Io Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. doi:10.1007/s11154-020-09618-w/ Published
31. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 67:1471-1480. doi:10.2337/dbi18-0002, 2018.
32. Kyriacou A, Melson E, Chen W, Kempegowda P. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 20:417-423. doi:10.7861/CLINMED.2020-0054, 2020.
33. Zhang AL, Wang F, Chang LS, McDonnell ME, Min L. Coexistence of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Autoimmune Diabetes and Pancreatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12. doi:10.3389/fendo.2021.620522, 2021.
34. Jehl A, Cugnet-Anceau C, Vigouroux C, et al. Acquired Generalized Lipodystrophy: A New Cause of Anti-PD-1 Immune-Re-

lated Diabetes. *Diabetes Care* 42:2008-2010. doi:10.2337/dc18-2535, 2019.

35. Falcao CK, Cabral MCS, Mota JM, et al. Acquired Lipodystrophy Associated With Nivolumab in a Patient With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 104:3245-3248. doi:10.1210/jc.2018-02221, 2019.

36. Silvestris N, Argentiero A, Beretta GD, et al. Management of metabolic adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi

(AMD)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 154. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103066, 2020.

37. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 187:G1-G21. doi:10.1530/EJE-22-0689, 2022.

38. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida - Gestione della tossicità da immunoterapia. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-gestione-della-tossicita-da-immunoterapia/>.

SIMPOSIO

## Medicina di precisione: il diabete monogenico

### Precision medicine: monogenic diabetes

Ivana Rabbone<sup>1,2</sup>, Valentina Mancioffi<sup>1,2</sup>, Erica Pozzi<sup>1</sup>, Silvia Savastio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara.

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara.

Corresponding author: [ivana.rabbone@uniupo.it](mailto:ivana.rabbone@uniupo.it)

### Abstract

Monogenic diabetes refers to diabetes mellitus caused by a mutation in a single gene and/or chromosomal locus resulting in a deficit in the number or function of pancreatic beta cells. Despite all the signs of progress made in the diagnostic-therapeutic field, it is sometimes still difficult to make an early diagnosis of monogenic diabetes. Because of this reason, the idea of precision medicine in diabetes has been developed, defining it as an approach to optimize the diagnosis, prediction, prevention, or treatment of diabetes by integrating multidimensional data, thus improving the quality of life of patients with diabetes. Probabilistic algorithms and calculators that consider family history, clinical and biochemical characteristics, have been developed to identify candidates for Next-Generation Sequencing (NGS) analysis. Precision diagnosis and treatment have an important impact on managing the various forms of monogenic diabetes: for example, some cases of neonatal diabetes (NDM) and Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) are sensitive to sulfonylureas and precision treatment results in cessation of insulin treatment. Genetic diagnosis also makes it possible to predict disease-related outcomes and complications and, therefore, to carry out a targeted follow-up: patients with Wolfram's syndrome must be monitored for associated disease from the kidney, liver and neurological point of view. In conclusion, the application of precision medicine in diagnosis and in treatment of monogenic diabetes is a standard of care, based on the improvement in the quality of life that it can guarantee to these patients. The same treatment approach is not currently applicable to the other forms of diabetes. Future steps will be achieved if, thanks to this diagnostic paradigm, we will be able to prevent the onset of monogenic diabetes.

**KEY WORDS** precision medicine; diabetes mellitus; neonatal diabetes; MODY; children.

### Riassunto

Il diabete monogenico è una forma di diabete su base genetica, determinata da mutazioni a carico di un singolo gene e/o locus cromosomico con conseguente deficit del numero o della funzione della beta



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Rabbone I, Mancioffi V, Pozzi E, Savastio S. Medicina di precisione: il diabete monogenico. Precision medicine: monogenic diabetes. JAMD 26:128-139, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.9

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** May, 2023

**Accepted** May, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 I. Rabbone. 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.

cellula pancreatica. Nonostante gli innumerevoli passi avanti compiuti in ambito diagnostico-terapeutico, risulta talvolta ancora difficile giungere ad una diagnosi precoce di diabete monogenico. Per tale ragione è stata sviluppata l'idea di una medicina di precisione nel diabete, definendola come un approccio utile ad ottimizzare diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio della malattia integrando dati multidimensionali, migliorando così la qualità di vita dei pazienti con diabete. Algoritmi e calcolatori che considerano storia familiare, caratteristiche cliniche e biochimiche, sono stati sviluppati per identificare i soggetti candidati per le analisi di Next-Generation Sequencing (NGS). La diagnosi di precisione e la precisione terapeutica hanno un impatto importante nella gestione delle varie forme di diabete monogenico, come nel caso di alcune forme di diabete neonatale (NDM) e Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) sensibili alle sulfaniluree, in cui è possibile sospendere la terapia insulinica. La diagnosi genetica permette inoltre di predire outcomes e complicanze correlate alla forma individuata al fine di effettuare un follow-up mirato, come nel caso della sindrome di Wolfram in cui i pazienti devono essere monitorati dal punto di vista epatico, renale e neurologico. La medicina di precisione nelle forme di diabete monogenico ad oggi rientra pertanto negli standard di cure visto il miglioramento nella qualità di vita che può garantire a questi pazienti, a differenza delle altre forme di diabete in cui, attualmente, non possiamo applicare analogo approccio di cure. Uno step successivo sarà raggiunto se, grazie a questo paradigma diagnostico, potremo prevenire l'insorgenza del diabete monogenico e non limitarci a identificare precocemente soggetti mutati ma ancora asintomatici.

**PAROLE CHIAVE** medicina di precisione; diabete mellito; diabete neonatale; MODY; età pediatrica.

## Introduzione

In età pediatrica, il diabete viene comunemente classificato dal punto di vista eziopatogenetico in due categorie fondamentali: diabete mellito di tipo 1 (DM1), causato dalla distruzione della beta cellula pancreatica da parte di autoanticorpi con incapacità di produrre insulina endogena, o diabete mellito di tipo 2 (DM2), caratterizzato da una alterata secrezione insulinica e ridotta sensibilità dei tessuti bersaglio all'azione della stessa a causa di un quadro di insulino-resistenza<sup>(1-3)</sup>. Il DM1 rappresenta ad

oggi la forma di diabete più frequente nei bambini e adolescenti, con una incidenza mondiale di nuove diagnosi nel 2021 pari a 108,300 tra bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni e prevalenza complessiva mondiale di 651,700 soggetti<sup>(4-7)</sup>. Nell'ultimo decennio si è contemporaneamente assistito ad un aumento esponenziale dei casi di DM2, soprattutto tra gli adolescenti, nelle popolazioni ad alto rischio e nei soggetti con obesità<sup>(8)</sup>, con una incidenza mondiale di nuove diagnosi nel 2021 pari a 41,600 tra bambini e adolescenti<sup>(9)</sup>. Infine, una quota minore di pazienti risulta essere affetta da diabete monogenico, una forma di diabete su base genetica, responsabile del 2-6% dei casi di diabete<sup>(1,10)</sup>. Tale forma è determinata da mutazioni a carico di un singolo gene e/o locus cromosomico con conseguente deficit del numero o della funzione della beta cellula pancreatica<sup>(11,12)</sup>. Il diabete monogenico viene ulteriormente classificato in quattro entità, ovvero il diabete neonatale, che si manifesta entro i primi 6 mesi di vita, una forma più comune di iperglicemia familiare conosciuta come MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), una forma di diabete associato a quadri sindromici con coinvolgimento extra-pancreatico ed infine le sindromi da insulino-resistenza<sup>(13-20)</sup>.

Nelle ultime due decadi la prevalenza dei casi di diabete si è triplicata, e nel 2050, si stima che saranno affetti circa 700 milioni di soggetti pediatrici e adulti<sup>(5)</sup>. Ad oggi nuovi farmaci e tecnologie sono disponibili per migliorare la cura del diabete, modificandone il corso della malattia ed al contempo per ridurre i costi sanitari legati alla gestione delle sue complicanze ma risulta talvolta ancora difficile giungere ad una diagnosi precoce, soprattutto delle forme più rare di diabete o comprendere i meccanismi fisio-patologici che agiscono come trigger per l'insorgenza della malattia<sup>(21)</sup>.

L'idea di una medicina di precisione è stata sviluppata pertanto come potenziale soluzione per ridurre l'enorme e crescente peso del diabete a livello mondiale. Nel 2018 l'American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno rilasciato una consensus congiunta sulla medicina di precisione nel diabete, definendola come un approccio utile ad ottimizzare diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio della malattia integrando dati multidimensionali<sup>(22)</sup>. La fondamentale differenza rispetto alla medicina tradizionale è legata all'utilizzo di dati complessi, quali corredo genetico individuale, ambiente, molteplici dati ricavati dalla cartella cli-

nica, tecnologia, e analisi di dati omici, che permettono di caratterizzare lo stato di salute del soggetto, predisposizione genetica allo sviluppo di eventuali malattie, risposta terapeutica e prognosi<sup>(12)</sup>. Nel contempo attraverso la medicina di precisione è possibile identificare soggetti che, nonostante un'eventuale diagnosi di malattia, non necessitano di terapie o per i quali, al contrario, è sufficiente un approccio meno intensivo di quello tradizionale<sup>(22)</sup>. Appare pertanto evidente come si stia andando verso una medicina personalizzata, dove è *sempre più richiesto che* il clinico si focalizzi sulla cura mirata e precisa del singolo paziente, non seguendo necessariamente quelle che sono le indicazioni volte alla popolazione generale<sup>(3)</sup>.

## Diagnosi di precisione di diabete monogenico

La diagnosi di diabete monogenico è ancora oggi spesso complessa, ma fino a poco tempo fa non si arrivava alla diagnosi o questa avveniva tardivamente, perdendo così i benefici terapeutici ad essa associati<sup>(23)</sup>. Si stima, infatti, che almeno l'80% dei casi non veniva geneticamente diagnosticato<sup>(24,25)</sup> primariamente come conseguenza di una mancata diagnosi differenziale tra diabete monogenico e diabete di tipo 1 o di tipo 2<sup>(26-31)</sup>. Ad oggi sono noti più di 50 geni coinvolti nelle diverse forme di diabete monogenico<sup>(10,22)</sup> e grazie alle tecniche di Next-Generation Sequencing (NGS) si sono fatti importanti passi avanti in ambito diagnostico. NGS rappresenta attualmente l'approccio migliore per consentire una diagnosi molecolare precoce, dato che consente di analizzare simultaneamente numerosi geni, a differenza dello studio del singolo gene effettuata tramite le precedenti tecniche Sanger o altre metodiche<sup>(32-34)</sup>. Questa tecnica, d'altra parte, è molto costosa e deve essere riservata a pazienti attentamente selezionati che rispettino specifici criteri clinici, anche alla luce del fatto che all'interno dei pannelli NGS possono essere presenti geni con evidenza limitata di nesso causale con il diabete monogenico e la cui identificazione in un paziente potrebbe determinare una diagnosi errata e creare confusione nel soggetto affetto da diabete e suoi familiari. Diventa perciò di fondamentale importanza una stretta collaborazione fra clinico e genetista: il clinico deve conoscere e descrivere il fenotipo associato ad una determinata mutazione per selezionare, in collabo-

razione con il genetista, la variante responsabile di patologia fra quelle identificate dal pannello NGS, mentre il genetista deve identificare e/o verificare il ruolo patogenetico di una variante analizzandone l'impatto sulla funzionalità del gene e delle proteine codificate e la sua frequenza sui database internazionali<sup>(23)</sup>. Collegare un determinato fenotipo clinico ad una mutazione specifica è il meccanismo fondamentale alla base di un corretto iter diagnostico e costituisce la premessa per l'attuazione da parte del medico specialista diabetologo di una corretta impostazione terapeutica per i pazienti affetti da diabete monogenico, al fine di ridurre le complicanze a lungo termine<sup>(35)</sup>.

Il sospetto di diabete monogenico si deve porre, pertanto, quando è presente almeno una delle seguenti negatività degli autoanticorpi correlati al diabete tipo 1; questo aspetto va tenuto particolarmente in considerazione se l'esordio di diabete avviene tra i 6 – 12 mesi di vita, in cui devo considerare la diagnosi di diabete neonatale solo se il paziente presenta negatività degli autoanticorpi correlati al diabete tipo 1 o se il paziente ha specifiche caratteristiche cliniche quali difetti congeniti, in quanto dai 6 mesi di vita in poi la prima ipotesi diagnostica è sempre DM1; Funzionalità della beta cellula preservata, con ridotto fabbisogno insulinico e livelli dosabili di C-peptide durante un periodo prolungato di condizioni e, più caratteristiche suggestive di tali patologie presenterà il soggetto, maggiore sarà il sospetto diagnostico<sup>(10)</sup>. Sono riportati, di seguito, gli elementi che ci devono indirizzare verso questa forma di diabete e sulla base dei quali il paziente potrà essere candidato all'esecuzione del pannello NGS:

- età di insorgenza nei primi sei mesi di vita (in questo periodo temporale è molto rara la diagnosi di DM1);
  - storia familiare di diabete in uno dei genitori e di altri parenti di primo grado;
  - remissione parziale (almeno 5 anni dalla diagnosi).
- Infine, come ulteriore strumento diagnostico, è stato sviluppato un calcolatore che permette di identificare i soggetti con caratteristiche cliniche suggestive per MODY ([www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/](http://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/))<sup>(36)</sup>. I parametri che vengono richiesti per determinare la probabilità che il paziente sia affetto da diabete monogenico sono i seguenti: età alla diagnosi, sesso, terapia attualmente in uso dal paziente (insulina o altri farmaci antidiabetici), timing di avvio di eventuale terapia con insulina, BMI, attuale valore di emoglobina glicata del paziente (HbA1c), età cor-

rente, eventuali parenti affetti da diabete, etnia, altre caratteristiche (presenza di cisti renali, sordità, lipodistrofia parziale, insulino-resistenza grave in assenza di obesità, obesità grave associata ad altre caratteristiche sindromiche). La tabella 1 descrive nel dettaglio tutti i parametri che vengono presi in considerazione da questo calcolatore. Una volta inseriti tali dati il programma effettua in automatico i relativi calcoli e restituisce al clinico una percentuale di probabilità che il paziente in esame possa essere affetto da diabete monogenico e sia quindi candidato all'esecuzione del test genetico. Nello studio condotto da Shields et al. per sviluppare questo modello predittivo gli autori hanno evidenziato come i soggetti con diabete monogenico, rispetto ai soggetti affetti da DM1, presentino livelli minori di HbA1c, presenza di un genitore affetto da diabete, sesso femminile e età maggiore alla diagnosi, mentre, rispetto ai soggetti con DM2, presentano BMI inferiore, età inferiore alla diagnosi, sesso femminile, livelli minori di HbA1c, presenza di un genitore affetto da diabete e non necessità di effettuate terapia con insulina o antidiabetici orali<sup>(23)</sup>.

### Diabete neonatale

Clinicamente, la malattia può essere classificata in diabete mellito neonatale transitorio (TNDM), diabete mellito neonatale permanente (PNDM) o può essere un componente di una sindrome. Il TNDM rappresenta il 50% di tutti i casi di NDM, con diabete che si risolve entro 18 mesi di vita, con un'età mediana di risoluzione di 14-18 settimane<sup>(37-39)</sup>. Sfortunatamente,

il TNDM può recidivare al momento della pubertà in circa il 50% dei pazienti<sup>(40)</sup>. Nei restanti casi, noti come PNDM, i bambini richiederanno un trattamento durante la loro vita per controllare il loro profilo glicemico. La diagnosi di NDM può essere difficile a causa delle diverse cause di iperglicemia nei neonati, specialmente nella popolazione pretermine o nei neonati di basso peso alla nascita, come sepsi, aumento degli ormoni contro-regolatori dovuto allo stress, somministrazione parenterale di glucosio e farmaci come steroidi e agenti beta-adrenergici devono essere considerati come diagnosi differenziale. Inoltre, TNDM e PNDM hanno la stessa presentazione clinica, quindi c'è una significativa sovrapposizione tra questi due tipi all'inizio del diabete neonatale e il decorso clinico della malattia non può essere previsto al momento della diagnosi. Più di 30 geni sono stati finora associati a NDM<sup>(13)</sup>. I meccanismi alla base dello sviluppo del NDM comprendono le malformazione del pancreas o un'alterata funzione della beta cellula responsabile della sintesi o della secrezione di insulina<sup>(37)</sup>. Il primo sottogruppo coinvolge geni legati allo sviluppo del pancreas in vari stadi della morfogenesi, causando ipoplasia o aplasia pancreatica; questi casi presentano tipicamente sia un deficit del pancreas esocrino che altre malformazioni congenite, soprattutto a carico dell'apparato digerente e cardiaco<sup>(13)</sup>. Circa l'80% dei bambini con NDM presenta mutazioni genetiche che interessano le beta cellule pancreatiche, principalmente anomalie della regione cromosomica 6q24 e varianti patogene dei geni ABCC8 o KCNJ11 che codificano per il canale del potassio ATP-dipendente (KATP)<sup>(14)</sup>. Questo canale è

**Tabella 1** | Algoritmo di calcolo Mody.

PARAMETRI VALUTATI	
Età alla diagnosi (anni)	
Sesso	Maschio - Femmina
Attualmente in terapia con insulina o altri farmaci per controllo glicemico	Si - no
Avvio della terapia insulinica rispetto alla diagnosi di diabete	Non attualmente in terapia/ nell'arco di 6 mesi dalla diagnosi/ oltre 6 mesi dalla diagnosi
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
HbA1c (% o mmol/mol)	
Età corrente (anni)	
Parente affetto da diabete	Si - no
Etnia	Caucasica - non caucasica
Altro	Cisti renali Sordità Lipodistrofia parziale Insulino-resistenza grave in assenza di obesità Obesità grave con altre caratteristiche sindromiche associate

espresso a livello pancreatico, dove regola la secrezione insulinica, ma anche a livello delle cellule del sistema nervoso centrale e muscolari cosicché i pazienti possono presentare un'ampia gamma di sintomatologia, comprendente disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività e, in alcuni casi, i bambini possono essere anche affetti dalla sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e NDM)<sup>(41)</sup>. La tabella 2 riassume le caratteristiche dei principali geni coinvolti nello sviluppo di diabete neonatale.

## Mody

È la forma più frequente di diabete monogenico e si manifesta negli adolescenti o giovani adulti<sup>(16,17)</sup>. Presenta tipicamente un'eredità autosomica dominante e si caratterizza per mutazioni in eterozigosi coinvolgenti geni importanti per lo sviluppo della beta cellula pancreatica, in primis GCK, HNF1A e HNF4A<sup>(42)</sup>. Negli ultimi anni si sono tuttavia osservati casi di soggetti con mutazioni insorte de novo, rendendo più difficile la diagnosi di diabete monogenico, spesso erroneamente inquadrato inizialmente come DM1 o DM2<sup>(11)</sup>. Questa forma di diabete monogenico si può ulteriormente classificare in quattordici differenti sottotipi che differiscono per età di insorgenza, pattern di iperglicemia e risposta terapeutica. Nella tabella 3 sono riassunte le varie forme di MODY.

### Diabete associato a quadri sindromici

Sono quadri complessi in cui, oltre al diabete, i pazienti presentano coinvolgimento di distretti extra-pancreatici; tra questi ricordiamo la sindrome di Wolfram (WFS), la sindrome da cisti renali e diabete (RCAD), il diabete mitocondriale e CEL-MODY. La sindrome di Wolfram, chiamata anche DIDMO-

AD (acronimo inglese per diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità), è una malattia genetica rara, causata da mutazioni a carico di WFS1 nel 90% dei casi o CISD2, che determinano diabete mellito, atrofia ottica, sordità e altri disturbi che variano da soggetto a soggetto<sup>(43,44)</sup>. Può essere talvolta inizialmente inquadrata come DM1 in quanto i disturbi visivi, che si manifestano circa 4 anni dopo l'insorgenza del diabete, possono essere ricondotti alla retinopatia diabetica. La sindrome da cisti renali e diabete, nota anche come MODY 5 o HNF1B-MODY, è causata da mutazioni coinvolgenti il gene HNF1B e si caratterizza per la presenza di diabete da ipoplasia pancreatica e malformazioni renali, quali cisti e displasia, che rappresentano il tratto distintivo di tale quadro sindromico, sviluppandosi prima dell'insorgenza del diabete stesso<sup>(45)</sup>. Altre alterazioni tipicamente rilevate sono le malformazioni genitali (soprattutto uterine), l'iperuricemia e la gotta, insulino-resistenza e innalzamento degli indici di danno epatico<sup>(46)</sup>. Il diabete mitocondriale è un'entità estremamente rara causata da mutazioni a carico del DNA mitocondriale, di cui la più frequente è m.3243A>G<sup>(47)</sup>. Si associa comunemente a sordità neuro-sensoriale a trasmissione materna e oftalmoplegia progressiva, fino a quadri sindromici molto severi quali la sindrome di MELAS (miopatia, encefalopatia, acidosi lattica e infarto)<sup>(48)</sup>. Maschi affetti non trasmettono la malattia ai figli, mentre femmine affette trasmettono sempre malattia ai figli che possono però non manifestarla. Infine il CEL-MODY, noto anche come MODY 8, è una patologia coinvolgente il pancreas esocrino con deficit di elastasi e sviluppo di lipomatosi pancreatica, che può evolvere poi in diabete dopo circa 10-30 anni dall'insorgenza dell'insufficienza pancreatica stessa<sup>(49)</sup>. Nella tabella 4 sono riassunte le principali forme di diabete associato a quadri sindromici.

**Tabella 2** | Principali geni coinvolti nello sviluppo di diabete neonatale e relative caratteristiche.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
KCNJ11	90% PNDM - 10% TNDM	Diabete che esordisce dopo le prime 8 settimane di vita, IUGR lieve-moderato, ritardo mentale, disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività, sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e diabete neonatale)	Sulfaniluree
ABCC8	66% TNDM	Diabete che esordisce dopo le prime 8 settimane di vita, IUGR lieve-moderato, ritardo mentale, disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività, sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e diabete neonatale)	Sulfaniluree
6q24	TNDM	Diabete che esordisce entro la prima settimana di vita, IUGR grave, macroglossia, ernia ombelicale	Sulfanilurea o altre terapie farmacologiche usate per DM2

**Tabella 3** | Forme di MODY e relative caratteristiche.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
HNF4A	MODY 1	Alla nascita neonato macrosomico con ipoglicemie da iperinsulinismo neonatale responsivo al diazossido che evolve in diabete in adolescenza/ età adulta, diabete gestazionale, alterazioni epatiche, bassi livelli di trigliceridi, lipoproteina A, apolipoproteine AII e CII	Sulfanilurea
GCK	MODY 2	Forma più frequente di MODY, determina iperglicemia lieve a digiuno, spesso asintomatica e diagnosticata in maniera accidentale, con quadro di IFG non progressivo o rialzi glicemici tra 126-140 mg/dl, al carico orale di glucosio rialzo dei valori glicemici indicativi di IGT, diabete gestazionale, non sviluppo di complicanze diabete correlate	Non necessaria terapia al di fuori della gravidanza
HNF1A	MODY 3	Seconda forma più frequente nella popolazione pediatrica e la prima nell'adulto, bassa soglia renale per il riassorbimento del glucosio per alterazione a carico del trasportatore tubulare renale, molto simile al MODY 1, in alcuni casi si associa alla forma atipica della sindrome di Fanconi con ipercalciuria e nefrocalcolosi. Complicanze microvascolari si sviluppano nel tempo.	Sulfanilurea
PDX1	MODY 4	Forma estremamente rara, agenesia pancreatica nelle forme in omozigosi e talvolta in eterozigosi	Sulfanilurea, antidiabetici orali o insulina
HNF1B	MODY 5/ RCAD	Atrofia/agenesia pancreatica con disfunzione del pancreas esocrino, basso peso alla nascita, dislipidemia e insulino-resistenza, alterazioni glicemiche successive alle problematiche renali, malformazioni renali (cisti e displasia) che evolvono in insufficienza renale cronica, anomalie tratto genito-urinario (agenesia vasi deferenti, cisti a livello dell'epididimo, infertilità per anomalie degli spermatozoi, agenesia vaginale, utero bicornone,...), anomalie intestinali e polmonari, innalzamento indici epatici senza evidente malattia epatica, iperuricemia e gotta	Insulina, non risponde alla Sulfanilurea
NEUROD1	MODY 6	Forma estremamente rara, anomalie pancreatiche, diabete insorgenza tardiva (intorno ai 40 anni) in soggetti con obesità, chetosi, alterazioni neurologiche quali disabilità intellettiva	Antidiabetici orali o insulina
KLF11	MODY 7	Forma estremamente rara, diabete insorgenza entro 25 anni	Antidiabetici orali o insulina
CEL	MODY 8	Disfunzioni del pancreas esocrino, lipomatosi	Antidiabetici orali o insulina
PAX4	MODY 9	Forma estremamente rara, diabete con tendenza alla chetosi	Antidiabetici orali o insulina
INS	MODY 10	Può causare diabete neonatale e MODY	Antidiabetici orali o insulina
BLK	MODY 11	Forma estremamente rara, tipicamente in soggetti in sovrappeso	Antidiabetici orali o insulina
ABCC8	MODY 12	Può causare diabete neonatale e MODY	Sulfanilurea
KCNJ11	MODY 13	Può causare diabete neonatale e MODY	Sulfanilurea

**Tabella 4** | Diabete monogenico associato a quadri sindromici.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
WFS1	Sindrome di Wolfram	Responsabile del 90% casi di Sindrome di Wolfram, diabete mellito, disfunzioni del tratto urinario, atrofia ottica, sordità neurosensoriale, diabete insipido centrale, sintomi neurologici ad insorgenza tardiva	Non terapia disponibile
CISD2	Sindrome di Wolfram	Responsabile del 10% casi di Sindrome di Wolfram, diabete mellito, atrofia ottica, sordità neurosensoriale, disfunzioni del tratto urinario, sintomi neurologici ad insorgenza tardiva, ulcera peptica e diatesi emorragica	Non terapia disponibile
HNF1B	RCAD	Vedi MODY 5	
DNA mitocondriale	Diabete mitocondriale	Forma estremamente rara, sordità neuro-sensoriale a trasmissione materna e oftalmoplegia progressiva, fino a quadri sindromici molto severi quali la sindrome di MELAS (miopatia, encefalopatia, acidosi lattica e infarto)	
CEL	MODY 8	Disfunzioni del pancreas esocrino, lipomatosi	Antidiabetici orali o insulina

### Sindromi da insulino-resistenza

Il tratto distintivo di questa sindrome è la presenza di acanthosis nigricans di grado moderato o severo, espressione dello stato di insulino-resistenza, associata ad un'elevata concentrazione di insulina basale o, in caso di diabete, aumentate richieste insuliniche, in assenza di obesità<sup>(20)</sup>. Si distinguono tre sottotipi di sindromi da insulino-resistenza a seconda del meccanismo patogenetico alla base: difetti del signaling insulinico, insulino-resistenza secondaria a alterazioni del tessuto adiposo e insulino-resistenza come parte di una sindrome complessa<sup>(50)</sup>. In questa classe di patologie, l'iperglicemia ed il diabete insorgono più tardivamente rispetto alle restanti forme di diabete monogenico. Le mutazioni del gene INSR sono responsabili di molti dei quadri di insulino-resistenza; a seconda del meccanismo di trasmissione il paziente potrà presentare la sindrome di Donohue, la sindrome di Rabson-Mendenhall o sindrome da insulino-resistenza di tipo A<sup>(51)</sup>. Le manifestazioni cliniche extra-pancreatiche sono molteplici, a seconda del quadro sindromico alla base, e comprendono cardiomiopatia, ipertricosi, iperglicemia post-prandiale e ipoglicemia a digiuno (sindrome di Donohue), difficoltà di crescita, iperplasia gengivale, acanthosis nigricans, iperandrogenismo e insulino-resistenza con necessità di elevate dosi

di insulina (sindrome di Rabson-Mendenhall), sindrome dell'ovaio policistico e acanthosis nigricans (sindrome da insulino-resistenza di tipo A). Sempre all'interno di questa categoria di sindromi troviamo, infine, le lipodistrofie, un gruppo eterogeneo di patologie che si caratterizzano per l'assenza parziale o totale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti<sup>(52)</sup>. A seconda dell'estensione della perdita di tessuto adiposo sottocutaneo si distinguono forme generalizzate o forme parziali, in cui vi è una perdita di tessuto adiposo alle estremità e contemporaneo accumulo di grasso a livello del tronco e volto. I pazienti affetti da lipodistrofia sviluppano diabete nella prima infanzia nelle forme generalizzate, a differenza delle forme parziali ad esordio più in pubertà e si associano a numerose complicanze quali dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, iperandrogenismo...<sup>(53)</sup>. Nella tabella 5 sono riassunte le principali forme di diabete associato a sindromi da insulino-resistenza.

### Precisione terapeutica

Una diagnosi accurata è fondamentale per il proseguo terapeutico, sia in termini di prevenzione che trattamento. A differenza delle altre forme di diabete in cui, soprattutto per il DM2, sono disponibili molte

**Tabella 5** | Diabete monogenico associato a sindromi da insulino-resistenza.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
INS	Sindrome di Donohue	Neonati piccoli per età gestazionale, iperglicemia post-prandiale e ipoglicemia a digiuno con sviluppo di diabete nella prima infanzia, cardiomiopatia, ipertricosi, bambini muoiono frequentemente per complicanze cardiache o infettive nei primi anni di vita	Insulina
INS	Sindrome di Rabson-Mendenhall	Difficoltà di crescita, iperplasia gengivale, acanthosis nigricans, iperandrogenismo e insulino-resistenza e diabete con esordio nella tarda infanzia	Insulina
INS	Sindrome da insulino-resistenza di tipo A	Forma più lieve delle precedenti, diabete ad esordio nell'adolescenza, sindrome dell'ovaio policistico, iperandrogenismo e acanthosis nigricans	Insulina
Numerosi geni coinvolti	Lipodistrofie parziali	Assenza parziale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti. Pattern di distribuzione caratteristico con perdita di tessuto adiposo alle estremità e contemporaneo accumulo di grasso a livello del tronco e volto. Sviluppo di diabete in pubertà, associano a dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, iperandrogenismo e sindrome dell'ovaio policistico (clinica varia molto a secondo del sottogruppo considerato).	Insulina, ipoglicemizzanti orali, metrelptina
Numerosi geni coinvolti	Lipodistrofie generalizzate	Assenza totale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti; sviluppo di diabete nella prima infanzia associato a dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, ipertrofia muscolare, facies progeroide, pancreatite, ritardo puberale, complicanze cardiache (clinica varia molto a secondo del sottogruppo considerato).	Insulina, ipoglicemizzanti orali, metrelptina

strategie di intervento in termine di prevenzione, in primis l'applicazione di un corretto stile di vita, ad oggi non esistono interventi di prevenzione per il diabete monogenico.

Una diagnosi di precisione consente di intraprendere il trattamento più appropriato e nel più breve tempo possibile. Ad esempio nelle forme di diabete monogenico l'identificazione della mutazione genetica e il corrispettivo difetto eziologico consentono di intraprendere un trattamento mirato e specifico per ciascuna forma, sospendendo terapie non necessarie<sup>(1)</sup>.

### Diabete neonatale

- Le forme di PNDM da mutazione a carico dei geni KCNJ11 e ABCC8 presentano una sicura ed efficace risposta, sia a breve che a lungo termine, alla terapia con sulfaniluree (SU), in particolare glibenclamide, ad alte dosi, senza necessitare di terapia insulinica<sup>(54,55)</sup>. La glibenclamide migliora in modo significativo l'outcome neurologico e neuro-psicologico, in particolare se l'inizio del trattamento è precoce<sup>(11)</sup>.
- Le forme di TNDM dovute a anomalie del cromosoma 6q24, indipendentemente dalla gravità all'esordio, presentano una rapida riduzione del fabbisogno insulinico e nella maggior parte dei casi si evidenzia una buona risposta a terapia con SU. Alcuni casi vanno incontro a remissione senza necessità di terapia insulinica, necessitando solo di terapia iniziale con SU<sup>(11)</sup>.

### MODY

- GCK: gli individui affetti non richiedono in genere nessun trattamento, in quanto questa forma di diabete monogenico si associa raramente a complicanze micro o macrovascolari. Solo durante la gravidanza, in caso di madre affetta e feto sano, può essere necessario intraprendere un trattamento insulinico<sup>(11)</sup>.
- HNF1A-MODY e HNF4A-MODY: associandosi a un'aumentata frequenza di malattie cardiovascolari e mortalità richiedono un trattamento inizialmente dietetico, fino a che non si presenta una marcata iperglicemia post-prandiale per pasti ad elevato contenuto di carboidrati. In tal caso, vista l'aumentata frequenza di malattia cardiovascolare e mortalità nei pazienti affetti, viene indicato avvio di terapia SU, che si sono di-

mostrate più efficaci nell'ottenere un buon controllo metabolico, rispetto alla terapia con insulina, in particolare in età pediatrica e nel giovane adulto. Si predilige iniziare con un basso dosaggio di SU (un quarto della dose standard dell'adulto, es 20-40 mg/die di gliclazide), per evitare il rischio di ipoglicemia<sup>(11)</sup>.

### Diabete associato a quadri sindromici

- WFS: la terapia consiste nel bloccare la progressione della malattia e riparare i danni tissutali. Nel controllo glicometabolico si sono dimostrati promettenti l'attivazione del pathway muscarinico, che potenzia la secrezione insulinica stimolata dai livelli di glucosio; gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1R), i quali consentono una riduzione della dose di insulina fino al 70% e migliorano il controllo glicemico. Sembra inoltre che tali molecole riducano la distruzione  $\beta$ -cellulare e ne favoriscano la crescita e sopravvivenza. Un'ulteriore opzione terapeutica sembra essere rappresentata dagli inibitori della dipeptil peptidasi-4 (DPP-4), enzima che inattiva GLP-1, che sono attualmente disponibili per l'uso negli adulti, ma non ancora approvati per l'uso nei bambini, e il loro impiego pediatrico a oggi rimane sperimentale. Il futuro terapeutico sembra essere rappresentato dalla terapia genica e rigenerativa, con l'obiettivo di ripristinare i tessuti danneggiati<sup>(56)</sup>.
- MODY 5 o HNF1B- MODY: necessita di terapia insulinica, in quanto l'atrofia pancreatica e l'associata resistenza insulinica non sono sensibili alla terapia con SU<sup>(57)</sup>.
- MODY 8 o CELL-MODY: la terapia prevede dieta, antidiabetici orali o insulina<sup>(58)</sup>.

### Sindromi da insulino-resistenza

- Mutazione INSR: il trattamento dell'iperglicemia prevede insulina ad alte dosi, in alcuni casi è possibile inizialmente associare insulino-sensibilizzanti (es. Metformina). Un'ulteriore opzione terapeutica nei bambini è l'utilizzo di IGF-I ricombinante, che favorisce l'uptake del glucosio a livello muscolare e riduce la produzione epatica di glucosio. Inoltre sembra avere un effetto protettivo sulla funzione  $\beta$ -cellulare, tale per cui in alcuni casi può essere considerata come prima linea di trattamento<sup>(59)</sup>. Recenti studi hanno riportato come si possa avere un miglior controllo dell'iperglicemia con l'uso degli inibitori dei tra-

- sportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2i), come nella sindrome di Rabson-Mendenhall (RMS) caratterizzata da diabete insulino-resistente<sup>(60)</sup>.
- Lipodistrofie: la terapia principale consiste in una dieta povera di grassi e ipocalorica. Nelle forme parziali possono essere utilizzati i farmaci insulino-sensibilizzanti (es. Metformina, Tiazolidindioni). Altra opzione terapeutica è la somministrazione giornaliera sottocutanea di leptina ricombinante, da considerare in caso di mancata risposta alle terapie convenzionali<sup>(61)</sup>.

## Medicina di precisione in gravidanza

Il GCK-MODY è una condizione raramente diagnosticata durante la gravidanza, con una prevalenza stimata molto bassa (0.4-1 %) tra le pazienti con diabete gestazionale (GDM). Il trattamento di tale forma non è sempre necessario e dipende dallo stato di accrescimento fetale, restando riservato nei casi in cui il feto non risulti portatore della mutazione GCK, utilizzando come marker la circonferenza addominale del feto che se aumentata (>75°percentile) suggerisce lo stato di non-portatore e indica la necessità di trattamento insulinico<sup>(62)</sup>. In ogni caso, per non ritardare l'inizio della terapia, alcuni autori suggeriscono un trattamento insulinico precoce in tutte le donne affette da GCK-MODY, con eventuale sospensione della terapia in relazione alla presenza di mutazione anche nel feto, appena questo dato è disponibile<sup>(62)</sup>. Nel caso in cui il feto abbia ereditato la mutazione GCK dal padre e la madre non sia affetta, si avrà un neonato di basso peso con un rischio aumentato di essere piccolo per età gestazionale (SGA) < 10°percentile<sup>(63)</sup>.

Le mutazioni in eterozigosi di HNF4A si possono associare sia a un aumento del peso neonatale e a un importante rischio di macrosomia (> 4000 gr), dovuti a un aumento della secrezione di insulina nel feto, tale a volte da causare iperinsulinismo transitorio nel neonato; sia a un aumentato rischio di ipoglicemia nell'immediato periodo post-natale. Pertanto le gravidanze in cui uno dei genitori risulti affetto da mutazione HNF4A vanno strettamente monitorate per evitare le possibili complicanze correlate, valutando ecograficamente l'accrescimento fetale ogni 2 settimane a partire dalla ventottesima settimana di età gestazionale. In caso di riscontro di macrosomia si pone indicazione all'induzione del parto o al

taglio cesareo elettivo tra la 35 e la 38 settimana di età gestazionale. Dopo il parto, il neonato va monitorato per 48 ore per il rischio di ipoglicemia.

Per quanto concerne il trattamento di scelta durante la gravidanza, in passato la glibenclamide era stata ampiamente utilizzata nel trattamento del diabete gestazionale, ma dati recenti hanno stabilito che la glibenclamide attraversa la placenta e stimola la secrezione di insulina fetale, aumentando il rischio di macrosomia e ipoglicemia neonatale. Per tale ragione in Italia l'uso di tali farmaci in questa categoria di pazienti è controindicato e si suggerisce, pertanto, di passare alla terapia insulinica. Allo stesso tempo, l'uso della glibenclamide è controindicato anche nelle madri nel post-partum e durante l'allattamento e si preferisce proseguire sempre con la terapia insulinica, a differenza di quanto viene effettuato negli Stati Uniti, dove viene effettuato lo switch a SU durante l'allattamento.

Va inoltre considerata l'opportunità di effettuare un test genetico per la ricerca della mutazione a carico di HNF4A in quei neonati che presentano ipoglicemia transitoria o persistente e/o macrosomia con storia familiare positiva per diabete ad insorgenza in età giovanile<sup>(63)</sup>.

Le mutazioni HNF1A invece non sembrano associarsi ad aumentato rischio di macrosomia e/o di ipoglicemia neonatale<sup>(64)</sup>. In letteratura sono però riportati casi di iperinsulinismo neonatale<sup>(63)</sup>.

Il trattamento durante la gravidanza è sovrapponibile a quello indicato per le mutazioni HNF4A<sup>(64)</sup>.

Le pazienti affette da HNF1B-MODY generalmente proseguono la terapia insulinica anche durante la gravidanza. Non ci sono studi attualmente che valutino gli effetti sul feto, se non qualche dato sul peso neonatale, che risulta ridotto nel caso in cui sia presente la mutazione nel feto di una madre non affetta; risulta invece aumentato nel caso in cui entrambi presentino la mutazione e la madre presenti iperglicemie<sup>(63)</sup>.

Nelle donne che presentano mutazione del canale del  $K_{ATP}$  il trattamento di scelta è l'uso di SU ad alte dosi; anche in questo caso, durante la gravidanza, la scelta terapeutica ad oggi adottata è di sospendere l'assunzione di SU e passare a terapia insulinica, per evitare un eccessivo accrescimento fetale, macrosomia e il rischio di ipoglicemia neonatale<sup>(63)</sup>.

Le attuali raccomandazioni consigliano il monitoraggio ecografico dell'accrescimento fetale a partire dalla 28 settimana di età gestazionale. Una riduzione della crescita correla con la presenza di mutazio-

ne del canale del  $K_{ATP}^{(64)}$ . In tal caso si pone indicazione a proseguire, o ripristinare nel caso in cui fosse stato effettuato passaggio a terapia insulinica, la terapia con SU. Nel caso in cui invece il feto non risulti affetto, si indica passaggio a terapia insulinica, per evitare un eccessivo accrescimento fetale, macrosomia e il rischio di ipoglicemia neonatale<sup>(64)</sup>.

Si raccomanda un attento monitoraggio se il neonato ha ereditato la mutazione del canale del  $K_{ATP}$  o per il rischio di sviluppo di diabete neonatale entro i 6 mesi di vita. La terapia con glibenclamide può essere ripresa dopo il parto e viene considerata sicura durante l'allattamento<sup>(63)</sup>.

## Bibliografia

- libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwigasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:1160-1174, 2022.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Switzerland, 2006.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 1;45(Suppl 1):S17-S38, 2022.
- Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109083, 2022.
- International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed.; 2021 [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) (Accessed January 14, 2022)
- Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:226-238. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7, 2020.
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* Mar 30;10:98-115, 2020.
- Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:872-902, 2022.
- Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ, Ogle GD, Luk AOY. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 185:109785, 2022.
- Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Conteras G, Di Paola R, Salina A, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio G, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, Marigliano M, Barbetti F, (ISPED) DSGotISoPEaD. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab* 102:1826-1834, 2017.
- Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, Raile K, Chi DV, Habeb A, Hattersley AT, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:1188-1211, 2022.
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 43:3117-3128, 2020.
- Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, Polak M. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr* 8:540718, 2020.
- Warncke K, Eckert A, Kapellen T, Kummer S, Raile K, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, Woelfle J, Wenzel S, Hofer SE, Dost A, Holl RW. Clinical presentation and long-term outcome of patients with KCNJ11/ABCC8 variants: Neonatal diabetes or MODY in the DPV registry from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 23:999-1008, 2022.
- Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Diedenhofen G, Bizzarri C, Patera PI, Reinstadler P, Costantino F, Calcaterra V, Iughetti L, Savastio S, Favia A, Cardella F, Lo Presti D, Girtler Y, Rabbiosi S, D'Annunzio G, Zanfardino A, Piscopo A, Casaburo F, Pintomalli L, Russo L, Grasso V, Minuto N, Mucciolo M, Novelli A, Marucci A, Piccini B, Toni S, Silvestri F, Carrera P, Rigamonti A, Frontino G, Trada M, Tinti D, Delvecchio M, Rapini N, Schiaffini R, Mammi C, Barbetti F; Diabetes Study Group of ISPED. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol* 184:575-585, 2021.
- Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 34:1878-84, 2011.
- Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:862-872, 2016.
- Patel KA, Ozbek MN, Yildiz M, et al. Systematic genetic testing for recessively inherited monogenic diabetes: a cross-sectional study in paediatric diabetes clinics. *Diabetologia* 65:336-342, 2022.
- Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine* 61:440-446, 2018.
- Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 169:R71-R80, 2013.
- Franceschi R. Precision Medicine in Diabetes, Current Research and Future Perspectives. *J Pers Med* 12:1233, 2022.
- Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:1617-1635, 2020.
- Barbetti F, Rapini N, Schiaffini R, Bizzarri C, Cianfarani S. The application of precision medicine in monogenic diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 17:111-129, 2022.

24. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, Hattersley AT, Shields BM. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 45:642-649, 2022.
25. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest* 131:e142244, 2021.
26. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, Topol EJ, Seufferlein T, Boehm BO. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 15:213, 2017.
27. Pezzilli S, Mazza T, Scarale MG, Tang Y, Andreozzi F, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Cossu E, D'Angelo P, De Cosmo S, Lamacchia O, Leonetti F, Morano S, Morviducci L, Penno G, Pozzilli P, Pugliese G, Sesti G, Doria A, Trischitta V, Prudente S. Pathogenic variants of MODY-genes in adult patients with early-onset type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 59:747-750, 2022.
28. Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H, Srinivasan S, Tollefsen SE, Levitsky LL, Levitt Katz LE, Tryggestad JB, Bacha F, Imperatore G, Lawrence JM, Pihoker C, Divers J, Flannick J, Dabelea D, Florez JC, Pollin TI. Monogenic Diabetes in Youth With Presumed Type 2 Diabetes: Results From the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care* 44:2312-9.W, 2021.
29. Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, Anderson LK, Ganti U, Harris JE, Curran JA, McInerney-Leo AM, Paramalingam N, Song X, Conwell LS, Harris M, Jones TW, Brown MA, Davis EA, Duncan EL. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes* 20:57-64, 2019.
30. Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanne-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes* 71:578-584, 2022.
31. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, He Z, Wolfson EA, D'Eon S, Tinsley LJ, Bonner-Weir S, Pezzolesi MG, King GL. Residual  $\beta$  cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest* 129:3252-3263, 2019.
32. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Muller J, Saeed S, Arslan M, Martínez R, De Graeve F, Dhennin V, Rabearivelo I, Polak M, Cavé H, Castaño L, Vaxillaire M, Mandel JL, Sand O, Froguel P. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care* 37:460-7, 2014.
33. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, Houghton JA, Shepherd M, Hattersley AT, Weedon MN, Caswell R. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 56:1958-63, 2013.
34. Marucci A, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, Trischitta V. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. *Genes (Basel)* 13:117, 2022.
35. Raj GM, Mathaiyan J. Precision medicine in diabetes-Finally some light at the end of the tunnel? *Br J Clin Pharmacol* 87:2625-2628, 2021.
36. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 55:1265-72, 2012.
37. Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:355-364, 2020.
38. Laimon W, El-Ziny M, El-Hawary A, Elsharkawy A, Salem NA, Aboelenin HM, Awad MH, Flanagan SE, De Franco E. Genetic and clinical heterogeneity of permanent neonatal diabetes mellitus: a single tertiary centre experience. *Acta Diabetol* 58:1689-1700, 2021.
39. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, et al. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol* 53:559-565, 2016.
40. Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Diedenhofen G, Bizzarri C, Patera PI, Reinstadler P, Costantino F, Calcaterra V, Iughetti L, Savastio S, Favia A, Cardella F, Lo Presti D, Girtler Y, Rabbiosi S, D'Annunzio G, Zanfardino A, Piscopo A, Casaburo F, Pintomalli L, Russo L, Grasso V, Minuto N, Mucciolo M, Novelli A, Marucci A, Piccini B, Toni S, Silvestri F, Carrera P, Rigamonti A, Frontino G, Trada M, Tinti D, Delvecchio M, Rapini N, Schiaffini R, Mammi C, Barbetti F; Diabetes Study Group of ISPED. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol* 184:575-585, 2021.
41. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, Ellard S, Hattersley AT, Robert JJ. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 14:824-830, 2006.
42. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, Dusatkova L, Stanikova D, Pura M, Klimes I, Lebl J, Gasperikova D, Pruhova S. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 57:480-4, 2014.
43. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458-63, 1995.
44. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, Pandya A, Satin LS, El-Shanti H, Shiang R. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 81:673-83, 2007.
45. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 38:54-62, 2006.
46. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 19:2703-8, 2004.
47. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, Raap AK, Janssen GM, Lemkes HH. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 53 Suppl 1:S103-9, 2004.
48. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348:651-3, 1990.

49. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 38:54-62, 2006.
50. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gordon P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Research support, non-U.S. Gov't review. *Endocr Rev* 32:498-514, 2011.
51. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, Tükel T, Yuksel-Apak M, D'Haens E, Kleijer WJ, Féry F, van der Zon GC. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4251-7, 2003.
52. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4500-4511, 2016.
53. Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, Mosbah H, Donadille B, Janmaat S, Fève B, Jéru I, Vigouroux C. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:803189, 2022.
54. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, Tessmann EH, Juliusson PB, Skrivarhaug T, Pearson ER, Flanagan SE, Babiker T, Thomas NJ, Shepherd MH, Ellard S, Klimes I, Szopa M, Polak M, Iafusco D, Hattersley AT, Njølstad PR; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):637-646. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(9):e17. PMID: 29880308; PMCID: PMC6058077, 2018.
55. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, Shepherd MH, Sanchez J, Piccini B, Beltrand J, Letourneau-Freiberg LR, Polak M, Greeley SAW, Rawlins E, Babiker T, Thomas NJ, De Franco E, Ellard S, Flanagan SE, Hattersley AT; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 44:35-42. doi: 10.2337/dc20-1520. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184150; PMCID: PMC7783935, 2021.
56. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, Esposito S. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* 17:238. doi: 10.1186/s12967-019-1993-1. PMID: 31337416; PMCID: PMC6651977, 2019.
57. Barbetti F, D'Annunzio G. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32(4):575-591. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.008. Epub 2018 Jun 25. PMID: 30086875, 2018.
58. Younis H, Ha SE, Jorgensen BG, Verma A, Ro S. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Mutations, Physiological Consequences, and Treatment Options. *J Pers Med* 12:1762. doi: 10.3390/jpm12111762. PMID: 36573710; PMCID: PMC9697644, 2022.
59. Regan FM, Williams RM, McDonald A, Umpleby AM, Acerini CL, O'Rahilly S, Hovorka R, Semple RK, Dunger DB. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2113-22. doi: 10.1210/jc.2009-2088. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20233784, 2010.
60. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, Attia N, Moretti C, Barbetti F. SGLT2i improves glycemic control in patients with congenital severe insulin resistance. *Pediatrics* 150:e2021055671. doi:10.1542/peds.2021-055671, 2022.
61. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 60:479-489. doi:10.1007/s12020-018-1589-1, 2018.
62. Kirzhner, A.; Barak, O.; Vaisbuch, E.; Zornitzki, T.; Schiller, T. The Challenges of Treating Glucokinase MODY during Pregnancy: A Review of Maternal and Fetal Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19, 5980. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105980>, 2022.
63. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep* 18:12. doi: 10.1007/s11892-018-0982-8. PMID: 29450745; PMCID: PMC5908233, 2018.
64. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 4:e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118. PMID: 17407387; PMCID: PMC1845156, 2007.

SURVEY

## Cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere? I risultati della survey “Farmaci e Genere”

### What do we know about drug functioning according to gender? The results of the “Drugs and Gender” survey

Elisabetta Brun<sup>1</sup>, Chiara Giuliani<sup>2</sup>, Anna Bogazzi<sup>3</sup>, Maria Rosaria Cristofaro<sup>4</sup>, Annalisa Giancaterini<sup>5</sup>, Annalisa Giandalia<sup>6</sup>, Riccardo Candido<sup>7</sup>, Graziano Di Cianni<sup>8</sup>, Patrizia Ruggeri<sup>9</sup>, Angela Napoli<sup>10,11</sup>, per conto del gruppo di studio AMD Donna e genere

<sup>1</sup>UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Ospedale Civile, Vicenza. <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma. <sup>3</sup>SSVD Diabete e Malattie Endocrine, ASL TO3. <sup>4</sup>SC Diabete e malattie Endocrine, Ospedale Cardarelli, Campobasso. <sup>5</sup>UOSD Malattie Endocrine, Metaboliche e della Nutrizione, ASST Brianza, Ospedale di Desio. <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina. <sup>7</sup>Servizio di Diabetologia, Ospedale Universitario di Trieste. <sup>8</sup>Diabete e Malattie Metaboliche, Unità Locale Toscana Nord-Est, Livorno. <sup>9</sup>UOD Servizio di Diabetologia, ASST Cremona. <sup>10</sup>International University of Health Sciences ‘Unicamillus’, Roma. <sup>11</sup>Ospedale Israelitico, Roma.

Corresponding author: [elisabetta.brun@aulss8.veneto.it](mailto:elisabetta.brun@aulss8.veneto.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Brun E, Giuliani C, Bogazzi A, Cristofaro MR, Giancaterini A, Giandalia A, Candido R, Di Cianni G, Ruggeri P, Napoli A. Cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere? I risultati della survey “Farmaci e Genere”. JAMD 26:140–156, 2023

**DOI** 10.36171/jamd23.26.2.10

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** April, 2023

**Accepted** July, 2023

**Published** September, 2023

**Copyright** © 2023 E. Brun. 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.

## Abstract

Drugs have different efficacy and toxicity profiles, according to gender. The “sexome” reflects the sum of sex-biased effects on gene networks and cell systems and leads to the main pharma-cokinetic and pharmacodynamic differences between sexes, with more side effects and lower dose requirement in women. Therefore, since 2014, it has been recommended to design clinical trials equally involving both sexes/genders, since so far male participation has always been prevalent.

The aim of this survey was to explore the level of Italian diabetologists awareness and knowledge about sex-related metabolism and effects of drugs which are frequently used for treatment and prevention of diabetes and its complications. Consistent with the historical period, in-depth study on Sars- Cov 2 vaccines was included.

The survey, which included fifteen multiple choice questions, was sent to AMD members (Associazione dei Medici Diabetologi) from the 1st of May to the end of June 2022. A hundred-twenty-eight diabetologists, working in the outpatient clinics and hospitals of the National Health System located throughout the national territory, replied to the survey.

The answers to the survey show that the greatest uncertainty was about the use of ‘cardiovascular’ drugs, such as spironolactone and anti-hypertensive drugs, while the best knowledge was for antidiabet-

\*Le due autrici hanno contribuito in egual misura alla stesura di questo articolo.

ic agents, in particular metformin. Little is known about the effects of the Sars-Cov2 vaccines in the two genders.

Despite the limitations of the study due to the small sample size (128 participants, about 10% of AMD subscribers), the “gender and drugs” survey highlighted the need to train diabetologists on different drug response according to sex, as well as to design studies focusing on sex-related disparities in dose, efficacy and side effects of drugs, promoting gender equity in health care.

**KEY WORDS** gender; drugs; knowledge; equity.

## Riassunto

È ormai noto che i farmaci presentano una diversa efficacia e tossicità nei due sessi. Il “sessoma”, ovvero l’insieme degli effetti indotti dal sesso sul network genico e sui sistemi cellulari, è alla base delle principali differenze tra i sessi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica e tali differenze sono in parte reversibili.

In generale il sesso femminile presenta un minore assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei farmaci, che provocano maggiori effetti collaterali e necessitano di dosaggi minori.

Dal 2014 viene pertanto raccomandato di contemplare una pari presenza dei due generi negli studi clinici, dal momento che la partecipazione maschile è sempre stata prevalente.

Lo scopo di questa survey è stato di esplorare il livello di conoscenza e consapevolezza dei diabetologi italiani sul diverso funzionamento dei farmaci di più comune utilizzo per la cura e prevenzione del diabete e delle sue complicanze nei due generi. Coerentemente al periodo storico è stato incluso anche un approfondimento sui vaccini anti Sars-Cov2.

La survey, che includeva quindici quesiti a risposta multipla, è stata indirizzata via mail ai membri dell’Associazione medici diabetologi (AMD) nei mesi di maggio e giugno 2022. Centoventotto diabetologi operanti nelle strutture del sistema sanitario di tutto il territorio nazionale hanno risposto alla survey.

Le risposte con maggiore incertezza riguardavano l’utilizzo di farmaci ‘cardiovascolari’, in particolare spironolattone ed anti-ipertensivi, mentre le conoscenze più sicure riguardavano gli ipoglicemizzanti, in particolare la metformina.

Gli effetti del vaccino anti Sars-Cov2 nei due generi erano poco noti.

Pur con i limiti della scarsa numerosità del campione (128 partecipanti, circa il 10% degli iscritti AMD),

la survey “genere e farmaci” ha evidenziato la necessità di informare e formare i diabetologi sulla differente risposta ai farmaci nei due sessi, oltre al bisogno di avviare e sviluppare un processo di sensibilizzazione e ricerca che porti alla stesura di indicazioni rigorose e specifiche su dosaggi, efficacia ed effetti collaterali dei farmaci correlati al sesso.

Questo approccio è alla base della promozione dell’equità di genere nella salute.

**PAROLE CHIAVE** genere; farmaci; conoscenze; equità.

## Introduzione

La medicina di genere studia le differenze tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, ed impatto psicosociale delle malattie.

È una dimensione sempre più attuale, spesso trascurata, che si arricchisce giorno dopo giorno di evidenze sulle differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci legate al sesso. Di fatto il “sessoma”, ovvero l’insieme degli effetti indotti dal sesso sul network genico e sui sistemi cellulari<sup>(1)</sup> è alla base delle principali differenze tra i sessi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica. Tali differenze sono in parte reversibili, come evidenziato nell’iter che porta alla transizione di genere.

Il testosterone è il più forte determinante della risposta ai farmaci; in generale nel sesso maschile, si osserva un migliore assorbimento dei farmaci associato ad una maggiore clearance epatica e renale che determinano l’utilizzo di dosaggi maggiori ma con minore tossicità.

Viceversa il sesso femminile è fortemente influenzato dal sessoma.

Nelle donne, portatrici di due cromosomi X, avviene una inattivazione “random” dei geni di un cromosoma X, ma alcuni sfuggono a tale inattivazione (12-20% nella razza umana). Tali geni x-linked vengono espressi maggiormente e possono influenzare la maggiore risposta ad alcuni farmaci. Inoltre, nelle donne vi sono notevoli fluttuazioni ormonali durante il ciclo mestruale, la gravidanza, la menopausa che influenzano la clearance dei farmaci.<sup>(2)</sup>

Storicamente le donne sono state escluse dagli studi clinici per preservarne la salute riproduttiva.

Nel 2001 è stato osservato che l’80% dei farmaci ritirati dal commercio dal 1997 al 2000 negli USA presentavano maggiori effetti collaterali nelle donne.

In generale, il sesso femminile presenta un minore assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei

farmaci, che provocano maggiori effetti collaterali e necessitano di dosaggi minori.<sup>(2)</sup>

Dal 2014 viene raccomandato dall'NIH americano di contemplare una pari presenza dei due generi negli studi clinici, dal momento che la partecipazione maschile è sempre stata prevalente.

Nel gennaio 2018, in Italia, è stata promulgata la legge 3/2018 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”, che all'articolo 3 stabilisce e predispone il “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere” nel Servizio Sanitario Nazionale. Il Piano è il risultato del lavoro e della stretta collaborazione tra Ministero della Salute, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), di un Tavolo tecnico-scientifico di esperti regionali in medicina di genere e dei referenti per la medicina di genere della rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, di AIFA e AGENAS.

Recentemente anche altre agenzie regolatorie come la FDA americana e l'europea EMA hanno iniziato a vigilare su tutti i protocolli di ricerca che devono contemplare un'adeguata ed equilibrata rappresentazione di genere.

Il cambiamento di paradigma ha fatto sì che nel caso dei vaccini contro Covid-19 la ricerca sia stata ben bilanciata e siano stati studiati in modo appropriato entrambi i sessi.<sup>(3)</sup>

## Scopo

Lo scopo di questa survey è stato esplorare il livello di conoscenza dei diabetologi italiani riguardo le differenze di funzionamento dei farmaci di più comune utilizzo in diabetologia nei due generi. Coerentemente al periodo storico, è stato incluso anche un approfondimento sui vaccini Sars-Cov 2.

## Metodi

La survey è stata indirizzata ai diabetologi di tutte le età, operanti nelle strutture del sistema sanitario di tutto il territorio nazionale; è stata condotta via mail attraverso la piattaforma Google Moduli con il supporto di Infomedica e inviata a tutti i diabetologi iscritti all'Associazione dei Medici Diabetologi italiani (AMD), nei mesi di maggio e giugno 2022.

Era costituita da quindici quesiti a risposta multipla. (Tabella 1).

I primi tre quesiti comprendevano la raccolta dei dati anagrafici, di genere, età e contesto lavorativo, ospedale o territorio.

I successivi dieci quesiti erano relativi all'utilizzo di farmaci per il trattamento delle patologie cardiovascolari e del diabete, l'ultimo quesito riguardava l'efficacia e gli effetti collaterali del vaccino Sars-Cov 2. Il rationale dello studio era valutare le conoscenze sull'efficacia genere-specifica di farmaci di comune pratica clinica in ambito endocrino-metabolico, in particolare sugli effetti e sulle posologie dei farmaci correlate al sesso.

Contestualmente alla recente pandemia da Covid, si è voluto testare le conoscenze sull'efficacia dei vaccini Sars-Cov 2 nei due generi.

## Analisi statistica

La stima della dimensione del campione si è basata sull'evidenza che circa il 75% dei medici italiani conosce la farmacologia di genere (quotidianosanita.it, 22 novembre 2011).

Considerando una percentuale minima del 60% di diabetologi italiani che conoscono la farmacologia di genere, come previsto dai nostri dati preliminari, con una potenza statistica dell'80%,  $\beta=0,2$  e un errore  $\alpha$  stimato di 0,05, abbiamo calcolato che almeno 71 medici dovevano essere intervistati, per indagare le conoscenze sul funzionamento dei farmaci in base al genere.

L'analisi della dimensione del campione è stata effettuata utilizzando clincalc.com.

Tutti i dati continui sono espressi come medie  $\pm$  deviazioni standard (SD), assumendo una distribuzione gaussiana e un intervallo (min-max).

I dati categorici sono espressi come percentuali di osservazioni.

## Analisi dei risultati

Hanno partecipato alla survey 128 diabetologi, di età media  $52,9 \pm 10,7$  anni.

Le donne rappresentano il 68,8% dei partecipanti, mentre gli uomini il 31,2%.

Il 29% dei partecipanti ha un'età compresa tra i 30-44 anni, il 45% tra i 45-60 anni e il 26% tra i 61-73 anni. Il 39,1% lavora nel Territorio, mentre il 60,9% in Ospedale.

Per quanto riguarda i farmaci cardiovascolari la risposta con maggiore incertezza riguardava l'efficacia dello spironolattone nel ridurre la mortalità nei

**Tabella 1** | Domande del questionario.

1. Sei uomo o donna?
2. Quanti anni ha?
3. Dove lavori, in Ospedale o nel Territorio?
4. Sulla base delle tue conoscenze quali sono i dosaggi richiesti per gli anti-ipertensivi (ace inibitori, calcio antagonisti, diuretici)?
5. L'amiodarone è un farmaco anti aritmico usato in alcune tachiaritmie come la fibrillazione atriale e nella prevenzione delle tachicardie ventricolari ricorrenti, che si possono manifestare nelle persone con diabete. È ricco di iodio inorganico ed è in grado di bloccare la conversione periferica della tiroxina in triiodotironina, interferendo sul funzionamento della tiroide. Sulla base delle tue conoscenze, come si manifestano gli effetti avversi?
6. Il ruolo protettivo dell'aspirina è ampiamente documentato nella prevenzione dell'infarto fatale/non fatale del miocardio. In base alla tue conoscenze, qual è l'efficacia dell'aspirina?
7. L'uso dello spironolattone nel sesso femminile trova indicazione nel trattamento dell'alopecia androgenetica, dell'irsutismo e della PCOS. Sulla base delle tue conoscenze vi sono differenze di concentrazione plasmatica tra uomini e donne?
8. Sulla base delle tue conoscenze l'incidenza degli effetti avversi delle statine varia nei due sessi?
9. L'orlistat è un inibitore della lipasi pancreatica e gastrica che, riducendo l'assorbimento intestinale dei grassi alimentari viene usato nel trattamento dell'obesità. Sulla base delle tue conoscenze, vi sono differenze negli effetti di orlistat nel sesso femminile?
10. La metformina è trattamento di prima linea per il diabete tipo 2 da sola o in combinazione con altri farmaci, migliora la sensibilità all'insulina, riduce il rischio di diabete tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale, riduce il rischio di carcinoma mammario. Quali altri effetti conosci?
11. Negli ultimi anni fra i nuovi farmaci che hanno arricchito l'arsenale farmacologico per il trattamento del diabete tipo 2 e/o obesità, gli analoghi del GLP-1 rappresentano un'opzione importante. Studi pre-marketing non hanno prodotto dati per cui il dosaggio debba essere modificato in base al genere. Poiché tali studi non sono stati disegnati per valutare specificamente efficacia e sicurezza nei due generi, sulla base delle tue conoscenze alcune novità provenienti dalla analisi post-hoc di studi 'real life' cosa hanno dimostrato?
12. Gli analoghi del GLP1 danno una protezione CV simile tra i due sessi; tuttavia alcuni effetti possono diversificarsi a seconda del tipo di indicatore di esito esplorato. Quali sono le tue conoscenze?
13. Evidenze mostrano che, nelle donne in post-menopausa, il pioglitazone induce un aumentato rischio di fratture ma anche una maggiore protezione per cancro soprattutto per epatocarcinoma. Da uno studio condotto su una popolazione cinese cosa si è osservato?
14. Gli inibitori di SGLT2 controllano l'iperglicemia limitando il reuptake urinario di glucosio e livello del tubulo prossimale, migliorano il metabolismo lipidico e la funzione endoteliale, riducono l'infiammazione sistemica: il risultato è che svolgono una funzione di protezione d'organo anche renale, migliorano la prognosi di pazienti diabetici con od ad alto rischio di ASCVD. Tuttavia la glicosuria indotta è responsabile di una maggiore frequenza di infezioni delle vie urinarie e del tratto genitale Sulla base delle tue conoscenze, vi sono differenze di efficacia e sicurezza fra i due generi in trattamento con gli inibitori di SGLT2?
15. L'influenza del genere sull'efficacia dei vaccini è un tema ancora poco studiato Sono riportate differenze legate al sesso, sia di efficacia che sicurezza, in base ai diversi assetti immunologici, genetici ed ormonali. Sulla base delle tue conoscenze, sono state riscontrate differenze di genere in termini di efficacia (espressa in numero di nuovi casi) e sicurezza dei vaccini anti Covid-19 negli studi attualmente disponibili

due generi: il 56,3% ha risposto 'non so' ed il 26,6% ha risposto correttamente ovvero che spironolattone nel sesso femminile è associato a ridotta mortalità per tutte le cause (Figura 1).<sup>(4)</sup>

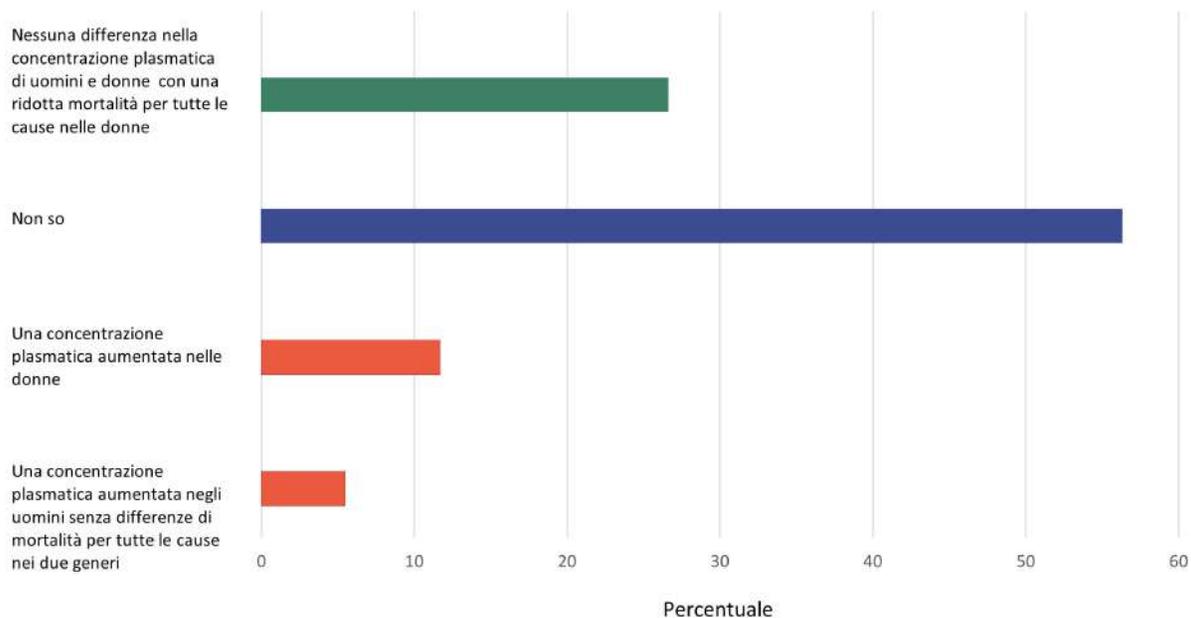
Anche la conoscenza della diversa efficacia nei due generi di ACE-inibitori, beta bloccanti, calcio antagonisti e diuretici ha dimostrato incertezza.

Alla domanda sui dosaggi di tali farmaci il 53% dei partecipanti ha risposto 'non so', il 20 % ha risposto che necessitano di dosaggi maggiori nelle donne, mentre solo il 27% correttamente che necessitano di dosaggi minori (Figura 2).

La letteratura ha evidenziato che ACE-inibitori, beta bloccanti, calcio antagonisti e diuretici necessitano di dosaggi minori nelle donne per una

ridotta clearance epatica/renale; essendo associati a maggiori concentrazioni plasmatiche di conseguenza producono maggiori effetti collaterali (tosse per gli ACE-inibitori, bradicardia per i beta bloccanti, edemi declivi per i calcio antagonisti, disidratazione per i diuretici (Figura 2).<sup>(5)</sup> La domanda sugli effetti avversi dell'amiodarone ha registrato una corretta conoscenza del dato nel 43% degli intervistati, vale a dire che gli effetti avversi si manifestano con maggiore frequenza nelle donne, il 30,5% ha risposto 'non so', il 26,5% con maggior frequenza negli uomini (Figura 3).

L'effetto protettivo dell'aspirina nei confronti dell'infarto fatale e non fatale era meglio conosciuto: il 50,8% ha dato la risposta corretta, ovvero che è



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

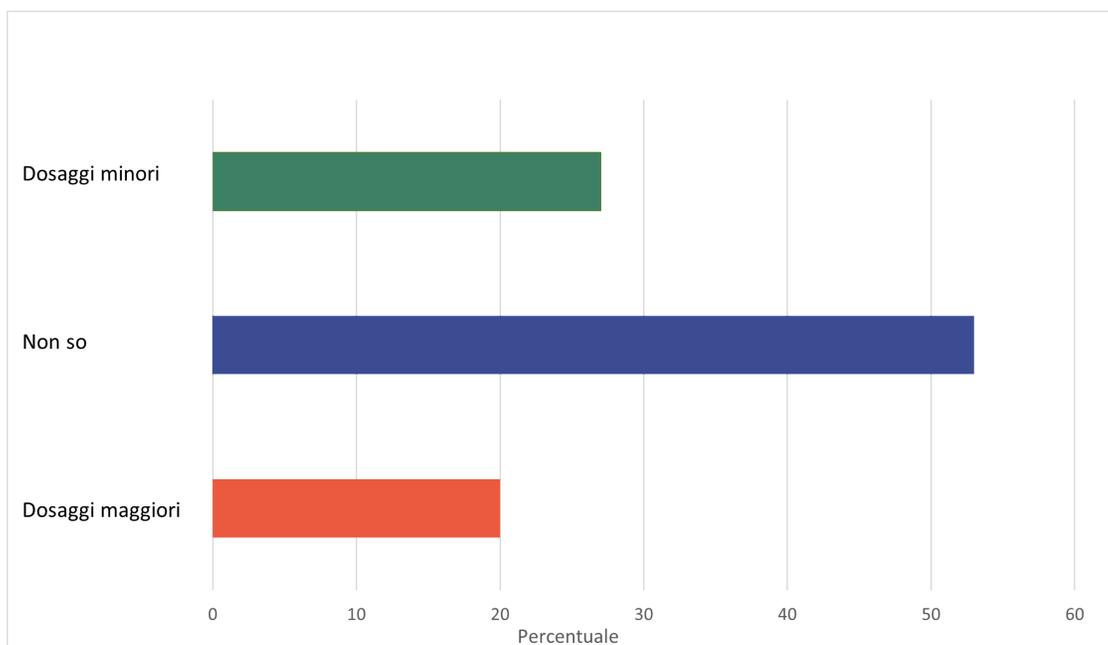
**Figura 1** | Spironolattone.

meno efficace nelle donne, il 35.9% ha risposto 'non so'; il 13.3% che sembra meno efficace negli uomini (Figura 4).<sup>(6)</sup>

Alla domanda se l'incidenza di effetti avversi delle statine varia nei due sessi, il 28% ha dato la risposta corretta, ovvero che l'incidenza di miopatia è dop-

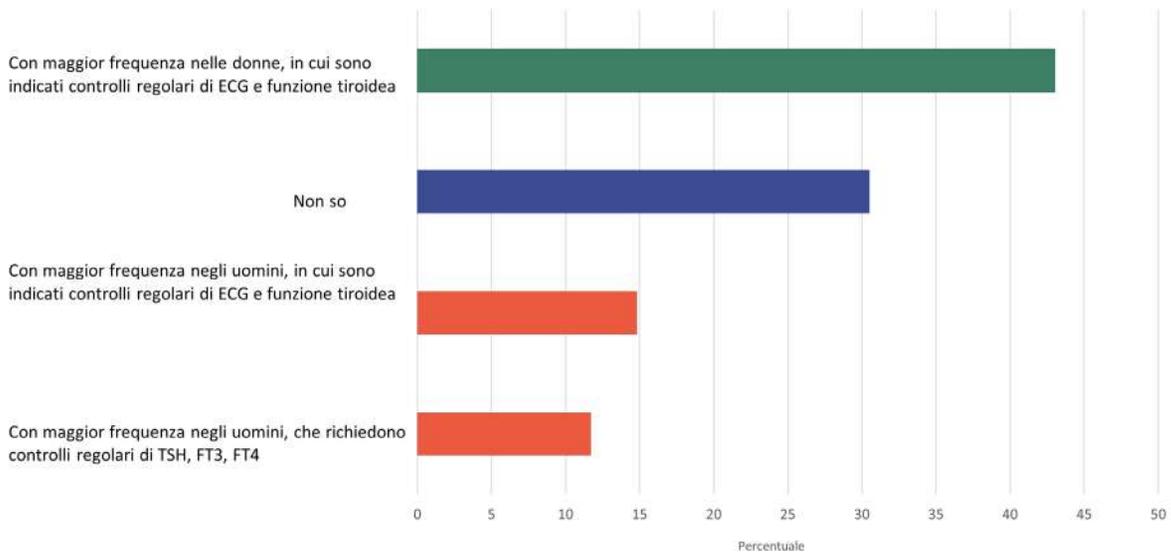
pia nelle donne, il 25% ha risposto 'non so', il 47% ha dato risposte inesatte (Figura 5).

Le conoscenze sugli effetti di orlistat, inibitore della lipasi pancreatica e gastrica che ha indicazione nel trattamento dell'obesità, erano così distribuite: il 40.5% ha risposto correttamente che



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 2** | Farmaci anti-ipertensivi.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

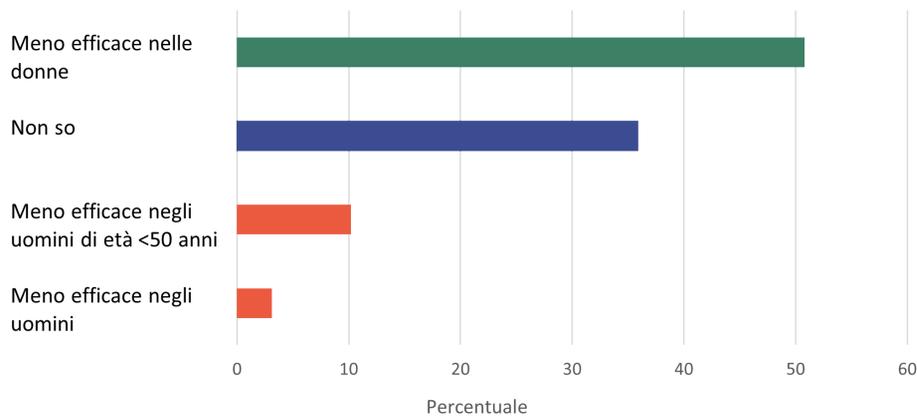
**Figura 3** | Amiodarone.

nelle donne si osserva un minor calo ponderale a fronte di migliori outcomes metabolici, riduzione degli androgeni, aumento dei cicli ovulatori nella PCOS indipendentemente dal calo di peso, il 7.8% dato una risposta parzialmente corretta, il 49,3 % 'non so', il 2.4% erroneamente dichiarava una minor incidenza di effetti collaterali (Figura 6).

Per quanto riguarda i farmaci ipoglicemizzanti la conoscenza dell'azione della metformina di ripristino della steroidogenesi e della spermatogenesi nei maschi con diabete e/o della funzione ovarica nel-

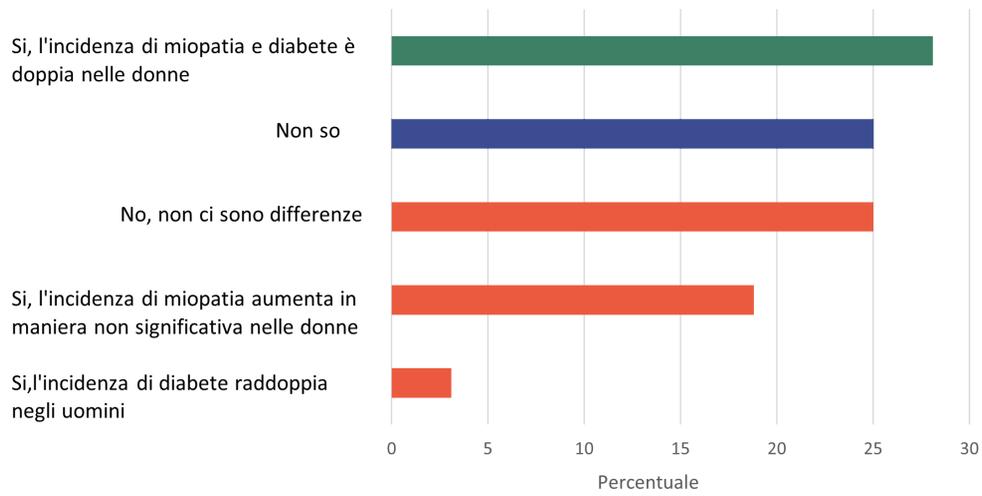
le donne con insulino-resistenza riguarda il 97,7% dei diabetologi che hanno partecipato all'indagine mostrando tuttavia, delle lacune sulla funzione del farmaco nei due sessi. Solo lo 0,3% degli intervistati denunciava mancata conoscenza dell'azioni extra-pancreatiche della metformina sulle gonadi maschili e/o femminili (Figura 7).

La corretta conoscenza dell'effetto epatoprotettivo del pioglitazone sulla progressione della NAFDL era documentata in oltre la metà degli intervistati; il 54,7% della popolazione di diabetologi ha risposto che riduce maggiormente la componente di "liver fat



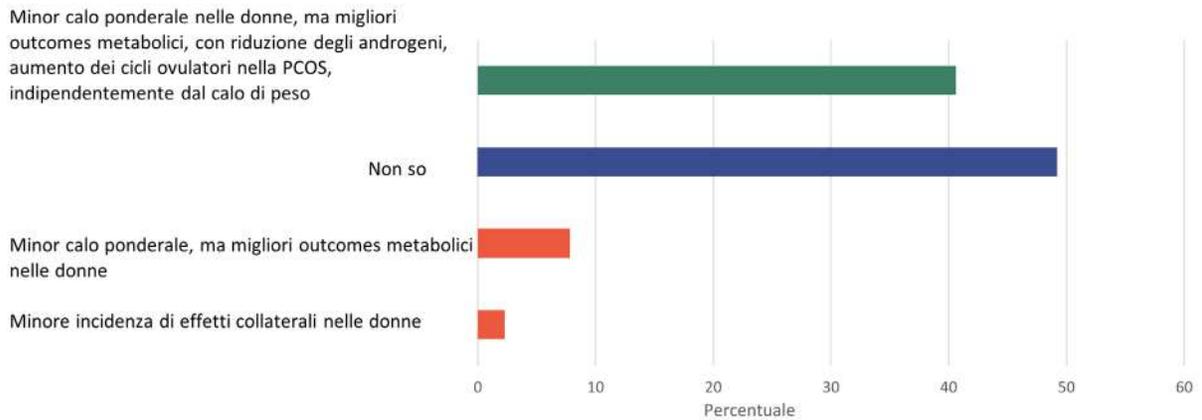
Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 4** | Aspirina.



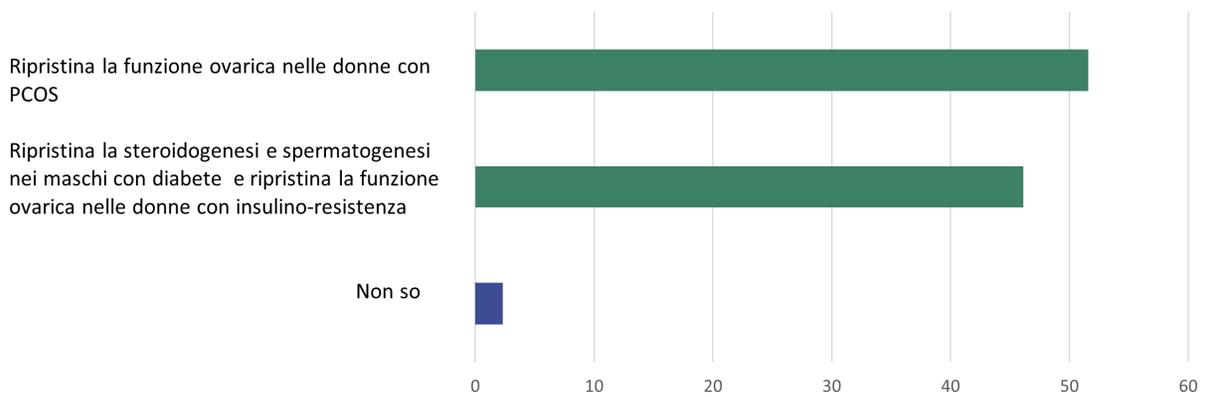
Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 5 | Statine.**



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 6 | Orlistat.**



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'.

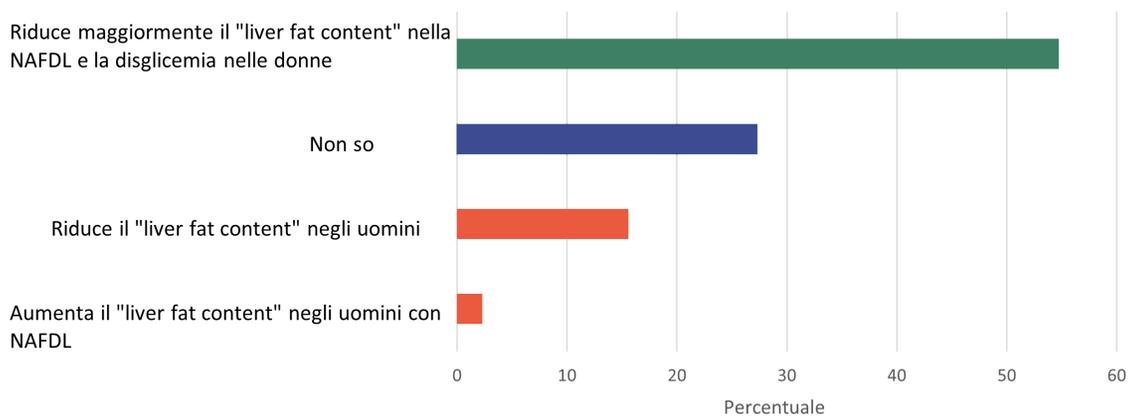
**Figura 7 | Metformina.**

content” e la disglucemia nelle donne, mentre il 17,9% ha nuovamente dimostrato ignoranza sul diverso funzionamento del pioglitazone dei due sessi tanto che il 15,6% ha risposto erroneamente che riduce la “liver fat content” maggiormente negli uomini ed il 2,3% che aumenta la “liver fat content” negli uomini con NAFDL Il 27% ha risposto ‘non so’ (Figura 8).<sup>(7)</sup>

Alla domanda se gli SGLT2 inibitori si associano ad infezioni genitali ed a chetoacidosi diabetica (DKA) più frequentemente nelle donne, il 57,6% ha risposto correttamente, il 18,9% ‘non so’, 23,4% erroneamente: il 19,5% riteneva che tali effetti collaterali fossero più frequenti negli uomini, ed il 3,9% che gli SGLT2 conferissero una maggiore protezione CV nelle donne (Figura 9). Dati della letteratura mostrano che gli SGLT2 sono associati a maggiore incidenza di infezioni genitali nelle donne, specie micotiche, oltre ad episodi di

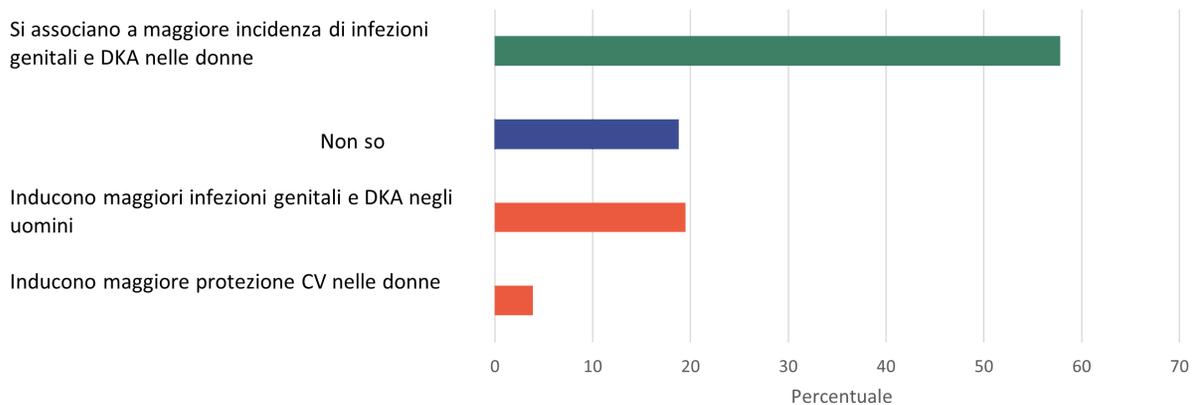
scompenso acuto con RR di chetoacidosi nelle donne=1,21 rispetto agli uomini.<sup>(8)</sup>

Alla domanda su efficacia ed effetti collaterali di LIRA-GLUTIDE nei due generi, il 50% dei partecipanti ha risposto ‘non so’, il 35,2% ha dato la risposta giusta vale a dire che a parità di somministrazione l’esposizione a liraglutide è maggiore nelle donne indipendentemente dal peso corporeo e con maggiori effetti collaterali; in particolare, le donne mostrano una esposizione a liraglutide maggiore del 32% rispetto agli uomini di pari peso, modulata dagli estroprogestinici e presentano maggiori effetti collaterali gastrointestinali.<sup>(9)</sup> Il 14,8% ha dato risposte inesatte: il 12,5% ha riconosciuto maggiore efficacia ed effetti collaterali alle donne proporzionalmente al peso corporeo, il 2,3% che l’esposizione è maggiore negli uomini con effetti collaterali maggiori (Figura 10).



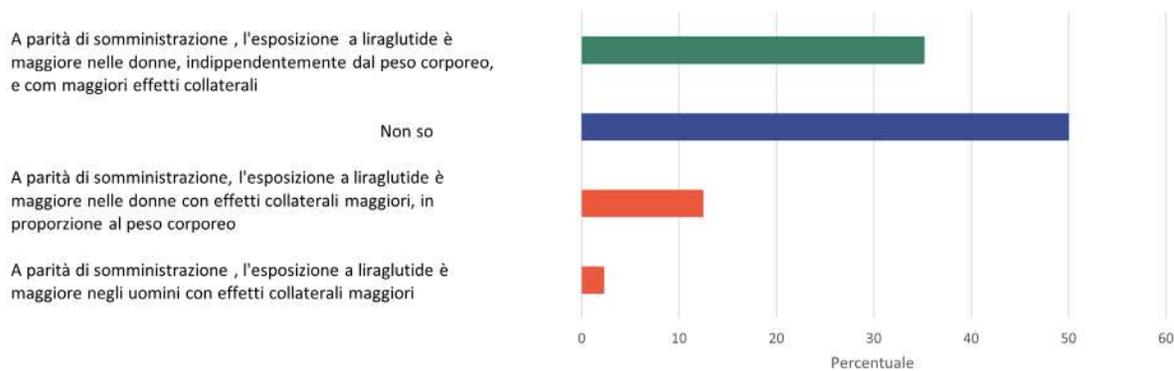
Verde = risposte corrette. Blu = risposte ‘non so’. Rosso = risposte errate.

**Figura 8** | Pioglitazone.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte ‘non so’. Rosso = risposte errate.

**Figura 9** | SGLT2 inibitori.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 10** | Liraglutide.

Le conoscenze sugli analoghi del GLP1 erano così distribuite: il 39,1% ha risposto con esattezza che exenatide e semaglutide, pur con differenza di potenza ed efficacia a seconda degli studi, forniscono una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, un maggior calo ponderale e di pressione arteriosa nelle donne, ma con maggiori effetti collaterali gastrointestinali; il 37,5% ha risposto 'non so', il 23,5% ha dato risposte scorrette, il 18,8% afferma che non ci sono differenze nei due generi mentre il 4,7% attribuisce un effetto migliorativo sul TIR di liraglutide sc rispetto a semaglutide per os negli uomini (Figura 11).

Per quanto riguarda l'approfondimento sull'efficacia (espressa come numero di nuovi casi) e la sicurezza dei VACCINI anti Sars-Cov2 nei due generi<sup>(10)</sup> la metà dei partecipanti (50,8%) ha risposto 'non so'. Il 29% ha dato risposte inesatte (il 22,7% ritiene che non ci siano differenze e il 6,3% che l'efficacia sia maggiore nelle donne con minori effetti collaterali).

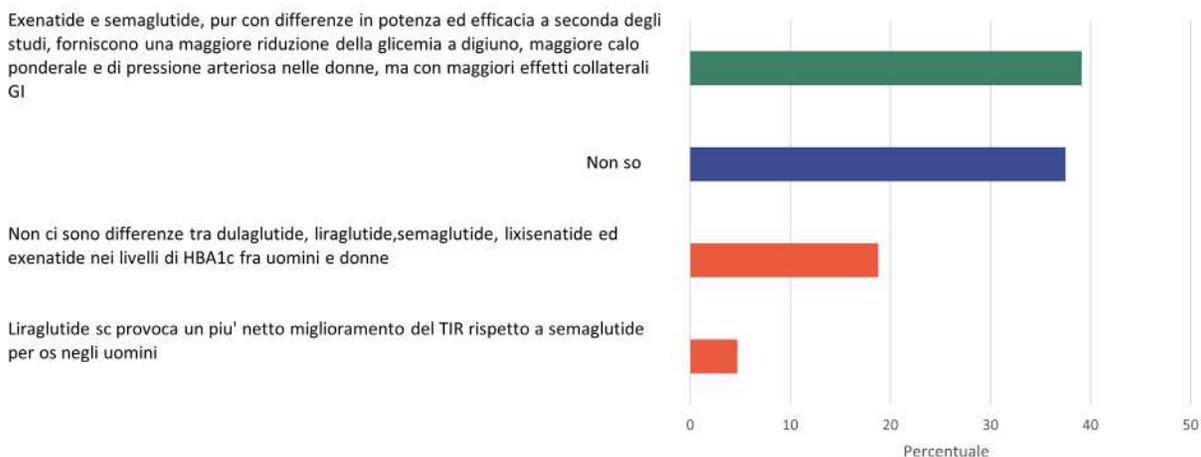
Il 20,3% dei partecipanti ha dato la risposta esatta, affermando che i vaccini per Covid-19 mostrano minor efficacia e maggiori effetti collaterali nelle donne (Figura 12).

## Discussione

Alla survey hanno risposto alle domande 128 diabetologi operanti in tutto il Territorio Nazionale, equamente distribuiti nelle tre macroaree del Nord, Centro, Sud ed Isole, e con una maggiore partecipazione dei medici che lavorano in Ospedale (60,9% lavora in Ospedale ed il 39,1% sul Territorio).

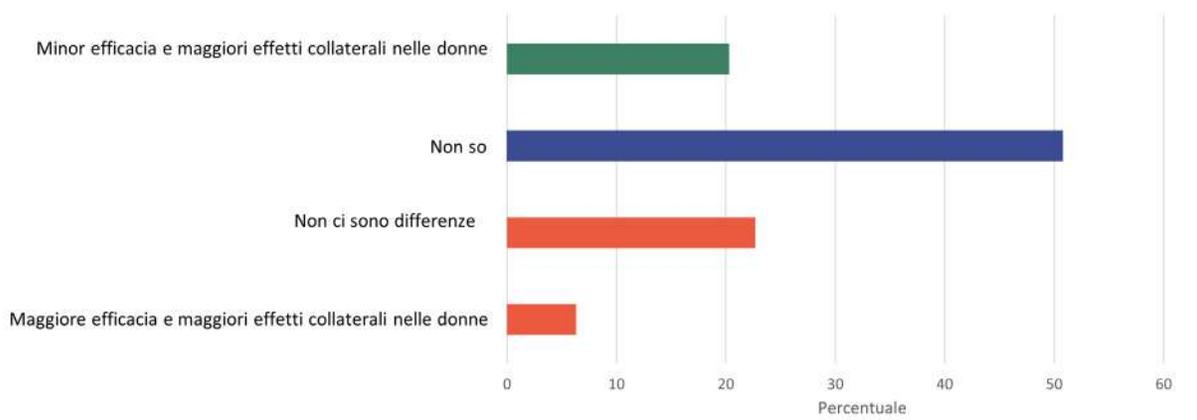
Il 68,8% degli intervistati era donna ed il 31,2% uomo: la maggiore risposta da parte delle donne può essere dovuta in parte alla maggiore rappresentanza femminile tra gli specialisti diabetologi italiani.

L'età prevalente era compresa tra 45-60 anni (44%) seguita da 30-44 anni (28%) e da 61-73 anni (28%),



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 11** | Analoghi GLP1.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

**Figura 12** | Vaccini anti Covid-19.

È da notare che la presente survey sottoposta dal gruppo Medicina di Genere ai soci AMD insieme a quella sulla violenza nel contesto sanitario, ha visto una minore aderenza rispetto a quest'ultima (128 vs 137 risposte).

Questo dato potrebbe essere giustificato da una dichiarata difficoltà da parte di alcuni a trovare la risposta giusta che li ha indotti a desistere, nonostante nella lista delle opzioni multiple fosse stata inserita volutamente la risposta 'non so'.

Per il questionario sono state scelte domande sui farmaci di comune pratica clinica in diabetologia e per cui esiste una documentazione scientifica sufficientemente solida, pur se gli studi finora esistenti sulle differenze di genere sono solo di tipo osservazionale.

Il punto di forza di questo studio è che sottolinea la necessità di eseguire analisi disaggregate per sesso allo scopo di identificazione delle differenze in termini di efficacia, sicurezza dei farmaci.

È auspicabile che in futuro i dati non siano solo di tipo osservazionale, ma vengano confermati da studi di intervento e/o prospettici randomizzati.

Le attuali schede tecniche indicano soltanto se i farmaci possono/non possono essere assunti nel periodo pre-concezionale, durante la gravidanza e l'allattamento, ma non specificano differenze tra sessi di dosaggi o di effetti collaterali.

Tali conoscenze suscitano una riflessione sul possibile rischio clinico di dosaggi inappropriati, sulla necessità di incrementare le conoscenze dei medici ma anche di esplicitare in scheda tecnica quale posologia debba essere consigliata in base al genere per le differenze di efficacia, metabolismo.

In questa survey abbiamo osservato una buona percentuale di risposte 'non so'.

Poiché non ci si può aspettare che i medici conoscano le differenze per ogni farmaco in base al sesso, è auspicabile che tale aspetto venga inserito nella scheda tecnica, anche per evitare sovradosaggi e/o tossicità.

Inoltre, data l'esperienza con i vaccini Sars-Cov 2 che hanno dimostrato chiare differenze di genere per tipologia di vaccino, per effetti collaterali e per copertura immunitaria, è necessaria un'implementazione della ricerca anche sugli altri vaccini che sono in forte espansione e di cui vi è indicazione a sottoporre i nostri pazienti.

In definitiva, lo studio vuole stimolare modificazioni sostanziali della pratica clinica diabetologica, che potrebbero sfociare in raccomandazioni/linee guida correlate al sesso, e di conseguenza migliorare la qualità dell'assistenza dei nostri pazienti.

Di seguito vengono riportati i commenti di chiarificazione su quei farmaci che erano oggetto di inchiesta e in tabella 2 vi è una sintesi della letteratura.

## Analisi della letteratura

Per i farmaci analizzati la maggiore criticità riguardava le conoscenze sullo spironolattone, tanto che il 56,3% ha risposto 'non so' ed il 26,6% ha risposto correttamente, ovvero che spironolattone nel sesso femminile è associato a ridotta mortalità per tutte le cause, specie per scompenso cardiaco.

In una post hoc sottoanalisi dello studio TOPCAT (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function

**Tabella 2** | Sintesi della letteratura.

	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Referenze</b>
<b>SPIRONOLATTONE</b>	Maggiore aderenza alla terapia	Ridotta mortalità per tutte le cause e per scompenso cardiaco  Effetto antiandrogeno nell'irsutismo	Merrill M.I. A Secondary Analysis of TOPCAT Trial Heart Fail. 2019  Peeters LEJ. Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. Biomedicines .2022  DJEvans Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. R Soc Med. 1986
<b>ANTI-IPERTENSIVI</b>	Minori effetti collaterali	Maggiori effetti collaterali Necessitano di dosaggi minori per minore clearance epatica	Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K et al; ASIAN-HF Investigators (2019.) Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational cohort study Lancet 394.1254-1263  Andy R. Eugene .Metoprolol Dose Equivalence in Adult Men and Women Based on Gender Differences: Pharmacokinetic Modeling and Simulations .Med Sci (Basel) 2016 Dec; 4/4
<b>AMIODARONE</b>	Minore incidenza di ipo ed ipertiroidismo	Maggiore incidenza di ipo ed ipertiroidismo  Maggiore freq di allungamento QT e torsione di punta	Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Kurokawa J, et al. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012;(214):237-63.
<b>ASPIRINA</b>	Maggiore efficacia in protezione CV	Minore efficacia in protezione CV	Soldin OP, Mattison DR, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.. Clin Pharmacokinet. 2009;48(3):143-57  Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Francini F. Basili S, et al. Impact of sex and gender on the efficacy of antiplatelet therapy: the female perspective..J Atheroscler Thromb. 2015;22(2):109-25.
<b>STATINE</b>	Aumento di incidenza di diabete tipo 2 del 14%	Incidenza doppia di miopatia e sintomi muscolari  Aumento incidenza diabete tipo 2 del 49%	Erik S. Stroes, Paul D. Thompson, Alberto Corsini, Georgirene D. Vladutiu, Frederick J. Raal, Kausik K. Ray, et al. .Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy.European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management Eur Heart J. 2015 May 1; 36(17): 1012–1022.  Mark O. Goodarzi, Xiaohui Li, Ronald M. Krauss, Jerome I. Rotter, Yii-Der I. Chen Relationship of Sex to Diabetes Risk in Statin Trials .Diabetes Care. 2013 Jul; 36(7): e100–e101.

Tabella 2 | Segue.

	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Referenze</b>
<b>OLRISTAT</b>	Maggior calo ponderale	Minore calo ponderale  Abbassamento degli androgeni e ripristino di cicli ovulatori nella PCOS	Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D et al. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jan;66(1):103-9.
<b>METFORMINA</b>	Migliora la spermatogenesi Riduzione k colon retto	Riduce l'oligomenorrea nella PCOS Riduzione k colon retto e mammella	Shpakov AO Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan; 4 : (1)14  Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Martin-Castillo B, et al. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. Cell Cycle. 2010 Mar 15;9(6):1057-1064
<b>PIOGLITAZONE</b>	Aumentato rischio di scompenso cardiaco	Aumentato rischio di scompenso cardiaco Maggiore incidenza di osteoporosi Riduzione epatocarcinoma	Lago RM, Singh PP, Nesto RW Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2007;370(9593):1129.  Schwartz AV, Sellmeyer DE Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf 2008 Jan;7(1) 69-78  Sun GE, Wells BJ, Yip K, Zimmerman R, Raghavan D, Kattan MW, Kashyap SR. Sun GE, et al. Gender-specific effects of oral hypoglycaemic agents on cancer risk in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2014 Mar;16(3):276-83
<b>SGLT2</b>	Maggiore incidenza di Gangrena di Fournier	Maggiore incidenza di chetoacidosi	Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Bersoff-Matcha SJ, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. Ann Intern Med. 2019 Jun 4;170(11):764-769.  .Fadini GP, Bonora BM; Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Events Reporting System. Diabetologia 2017; 60:1385-1389

**Tabella 2** | Segue.

	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Referenze</b>
<b>GLP1</b>	<p>Minore calo ponderale</p> <p>Minori effetti GI</p>	<p>Maggiore esposizione al farmaco mediata dagli estrogeni</p> <p>Maggior calo ponderale</p> <p>Maggiori effetti GI</p>	<p>Damholt B, Golor G, Wierich W, Petersen P, Eklom M, Zdravkovic M An Open Label, Parallel Group Study Investigating the Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the Once Daily GLP1 Analogue Liraglutide, J Clin Pharmacol, 2006;45:635-641</p> <p>Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Wilding JP, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016 May;18(5):491-9</p> <p>Leiter LA, Bain SC, Jodal E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst I, Lingvay I. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes : a post hoc analysis of gender, age and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. Cardiovasc Diabetology 2019 18:73</p>
<b>VACCINI SARS COV 2</b>	<p>Maggiore efficacia e minori effetti collaterali</p>	<p>Minore efficacia ed maggiori effetti collaterali</p>	<p>Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235.</p> <p>Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ; Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med. 2008 Dec 8;168(22):2405-14.</p> <p>Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, Mayr M, Hantel C, Beuschlein F, Wolfrum C, Perakakis N, Poston L, Andoniadou CL, Siow R, Gainetdinov RR, Dotan A, Shoenfeld Y, Mingrone G, Bornstein SR. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Mar;10(3):221-230.</p> <p>Covid, nelle donne migliore risposta al vaccino ma declina più in fretta. Studio dell'ISS - 17-09-2022 scritto da insalutenews.it - insalutenews.it - <a href="https://www.insalutenews.it/in-salute">https://www.insalutenews.it/in-salute</a></p>

trial) in pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e FE  $\geq$ 45%, è stata osservata una ridotta mortalità per tutte le cause nelle donne (RR=0,66 p<0,01).<sup>(4)</sup>

La somministrazione di spironolattone non determina una differente concentrazione nel plasma sia dello stesso spironolattone che del suo metabolita attivo (canrenone) in base al sesso; ciononostante si osserva una probabilità doppia di scarsa aderenza al trattamento nella popolazione femminile rispetto a quella maschile.<sup>(11)</sup>

È da ricordare che tale farmaco è utilizzato da tempo nella pratica clinica anche come anti-androgeno. Agendo come antagonista competitivo sul recettore androgenico, trova indicazione nell'irsutismo idiopatico e nell'irsutismo ed alopecia androgenetica nella PCOS.<sup>(12)</sup>

Anche la conoscenza degli eventi avversi associati all'uso degli anti-ipertensivi nel sesso femminile era associata ad incertezza, il 53% ha risposto 'non so' ed il 20% ha dato una risposta errata.

La letteratura ha evidenziato che ACE-inibitori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici necessitano di dosaggi minori nelle donne per una ridotta clearance epatica/renale e sono associati a maggiori effetti collaterali (tosse per gli ACE-inibitori, bradicardia per i beta-bloccanti, edemi declivi per i calcio-antagonisti, disionie per i diuretici)<sup>(5)</sup>

In particolare per i beta bloccanti gli studi con carvedilolo<sup>(13)</sup>, metoprololo<sup>(14)</sup> e con bisoprololo<sup>(15)</sup>, hanno mostrato effetti benefici sulla mortalità in entrambi i sessi. BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) in 11 paesi europei ha dimostrato che le donne necessitano di dosaggi minori di beta-bloccanti<sup>(5)</sup>.

Sono metabolizzati dal citocromo epatico CYP2D6, che è meno attivo nelle donne 50 mg di metoprololo nelle donne corrispondono a 100 mg negli uomini<sup>(16)</sup>.

I contraccettivi orali aumentano ulteriormente la biodisponibilità del metoprololo.<sup>(17)</sup>

L'amiodarone è un farmaco anti-aritmico usato in alcune tachiaritmie come la fibrillazione atriale e nella prevenzione delle tachicardie ventricolari ricorrenti che si possono manifestare nelle persone con diabete. È ricco di iodio inorganico ed è in grado di bloccare la conversione periferica della tiroxina in triiodotironina, interferendo sul funzionamento della tiroide. L'utilizzo dell'amiodarone nelle donne richiede un più attento monitoraggio dell'ECG e della funzione tiroidea per la maggiore incidenza di ipo ed ipertiroidismo da amiodarone e per la maggiore

frequenza di prolungamento del QT e di torsione di punta farmaco-indotti.<sup>(18)</sup>

Non è noto il meccanismo attraverso cui l'aspirina sembra essere meno efficace nel ridurre l'infarto non fatale nelle donne. Alcune ipotesi fondate sulle evidenze mostrano che le donne hanno una maggiore resistenza all'aspirina rispetto agli uomini associata a minore assorbimento gastrico per minore acidità e ridotto svuotamento gastrico.<sup>(19,20)</sup>

Nelle donne si osservano differenze strutturali nelle arterie coronarie, più piccole e rigide per maggiore deposizione di tessuto fibroso, lesioni aterosclerotiche più diffuse, disfunzione endoteliale, alterazione del profilo coagulativo.

L'incidenza di miopatia o sintomi muscolari da statine è doppia nel sesso femminile, ed aumenta ulteriormente per dosaggi elevati, età avanzata, basso BMI, uso concomitante di altri farmaci (ipoglicemizzanti, beta bloccanti, diuretici, verapamil, diltiazem). Questi effetti vanno sempre considerati quando si inizia la terapia con statine nelle donne: è consigliabile iniziare con bassi dosaggi o con statine di associazione, da aumentare solo se tollerate.<sup>(21)</sup>

Inoltre va sottolineato che l'incidenza del diabete tipo 2 in corso di terapia con statine è aumentata del 49 % nelle donne (vs 14% negli uomini), per cui sono necessari controlli annuali della glicemia.<sup>(22)</sup>

Orlistat è un inibitore della lipasi pancreatico e gastrica; può provocare steatorrea in quanto riduce l'assorbimento intestinale dei grassi alimentari e malassorbimento delle vitamine liposolubili.

Studi in pazienti trattati con Orlistat hanno mostrato maggior calo ponderale negli uomini rispetto alle donne, ma anche un calo degli androgeni ed aumento dei cicli ovulatori nelle donne con PCOS, indipendentemente dal calo di BMI.<sup>(23)</sup>

Come è noto la metformina è un farmaco con numerosi effetti pleiotropici; i più noti e significativi sono dovuti al miglioramento della sensibilità insulinica con effetti positivi sull'oligomenorrea nella PCOS e sulla spermatogenesi<sup>(24)</sup>, ma anche sull'azione preventiva circa l'insorgenza dei tumori, in particolare quello del colon retto e della mammella<sup>(25)</sup>. Recenti evidenze suggeriscono che le donne sono meno aderenti a tale terapia, riportano più effetti collaterali, mentre negli uomini si osserva un maggior calo dell'HbA1c<sup>(26)</sup>.

L'utilizzo del pioglitazone nelle donne è gravato dalla maggiore incidenza di osteoporosi in post-menopausa, a fronte di un effetto anticancro. È stato osservato che nel sesso femminile l'uso dei glitazonici era associato ad una riduzione del 32% di tumori, in particolare epatocarcinoma, rispetto all'uso di

sulfoniluree, mentre non vi erano differenze significative nel sesso maschile.<sup>(27)</sup> In entrambi i sessi i glitazonici sono associati ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco (RR 1,75 95% CI 1.21-2.42).<sup>(28)</sup> Gli inibitori di SGLT2 controllano l'iperglicemia limitando il 're-uptake' urinario del glucosio a livello del tubulo prossimale, migliorano il metabolismo lipidico e la funzione endoteliale, riducono l'infiammazione sistemica: il risultato è che svolgono una protezione d'organo anche renale, migliorano la prognosi dei pazienti diabetici con o ad alto rischio di ASCVD. Sebbene dati preliminari abbiano evidenziato che la glicosuria è responsabile di una maggiore frequenza nelle donne di infezioni delle vie urinarie e del tratto genitale, analisi recenti non hanno dimostrato differenze di genere nell'efficacia cardiovascolare, nel rischio di amputazioni, fratture ed infezioni genitali<sup>(26)</sup>. Altro possibile rischio è quello di chetoacidosi, maggiore nelle donne rispetto agli uomini (RR donne/uomo=1,21).<sup>(8)</sup>

Una situazione inversa si osserva per l'incidenza di gangrena di Fournier che è aumentata negli uomini (rapporto uomini/donne=2:1), verosimilmente per la maggiore presenza di patologie uro-genitali ed anorettali concomitanti.<sup>(29)</sup>

Riguardo il metabolismo glucidico, ci sono evidenze che la risposta agli SGLT2 è migliore negli uomini<sup>(26)</sup>. Una post-hoc analisi ha mostrato una minore protezione cardiovascolare (morti cardiovascolari) nelle donne trattate rispetto agli uomini<sup>(30)</sup>

Gli analoghi del GLP1 rappresentano oggi un'opzione terapeutica importante per il trattamento del diabete tipo 2 e/o obesità, Gli studi clinici premarketing non sono stati disegnati per valutare specificamente l'efficacia e la sicurezza degli analoghi del GLP1 nei due generi.

Importanti novità vengono da analisi post-hoc di studi "real life" che mostrano che gli analoghi del GLP1 danno una protezione, pur se alcuni effetti possono diversificarsi a seconda del tipo e dell'indicatore di esito esplorato.

I GLP1 RA presentano maggiore efficacia nelle donne sul controllo glicemico e sul calo ponderale, che è indipendente dal peso corporeo basale, modulata dagli estroprogestinici, dovuta ad un 30% in più di esposizione al farmaco.

Questa maggiore esposizione al farmaco spiega la maggiore frequenza di effetti collaterali per cui è opportuno iniziare la terapia con i bassi dosaggi, da aumentare gradualmente.<sup>(31-33)</sup>

È noto che esistono differenze di sesso e genere nella risposta a tutti i vaccini, sia negli adulti che nei bambini.

In particolare le donne, solitamente, sviluppano una risposta immunitaria più forte e maggiori effetti collaterali. I meccanismi alla base di queste disparità non sono ancora del tutto chiariti, ma è noto che le donne hanno una risposta innata, cellulo-mediata ed umorale più forti.<sup>(34)</sup>

Questo suggerisce la possibilità che la dose di vaccino efficace per le donne possa essere ridotta rispetto a quella efficace per gli uomini, come evidenziato da uno studio del 2008 sul vaccino per l'influenza.<sup>(35)</sup>

Nonostante queste evidenze, la maggior parte degli studi in immunologia non disaggrega i dati per sesso.

La pandemia da Covid-19 ha messo in evidenza le differenze di genere e sesso nel decorso e nell'outcome della malattia, ma anche nella risposta ai farmaci ed ai vaccini. Gli uomini sono a più elevato rischio di ricovero in terapia intensiva e di mortalità, ma le donne sono più suscettibili a reinfezioni, infezioni post-vaccino e sintomi da Long Covid.<sup>(36)</sup> Nonostante queste evidenze solo una minoranza degli studi clinici effettuati e in corso considera la variabile del sesso.

Uno studio italiano di luglio 2021<sup>(10)</sup> ha considerato l'influenza del sesso sull'efficacia dei vaccini COVID-19, attraverso una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici sui vaccini COVID-19.

La meta-analisi sull'efficacia include i dati disponibili, disaggregati per sesso, per i vaccini BNT162b2 di BioNTech/Pfizer, mRNA-1273 di Moderna, Ad26.COV2.S di Johnson&Johnson/Janssen, e per GamCOVID-Vac di Gamaleja, che è ancora in fase di revisione da parte dell'EMA.

I dati hanno dimostrato un'efficacia significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne nel gruppo vaccinato, espressa come tasso di nuovi casi di Covid19. Dopo la vaccinazione, gli uomini sembrano avere una riduzione del 33% del rischio complessivo di sviluppare COVID-19 rispetto alle donne.

D'altra parte, se viene considerato il solo titolo anticorpale, le donne sembrano avere una risposta umorale maggiore, che però declina più rapidamente rispetto a quella degli uomini, secondo quanto emerso da uno studio dell'Istituto Superiore di Sanità, i cui dati preliminari sono stati presentati il 17 settembre scorso al Congresso Internazionale di Medicina di Genere.<sup>(37)</sup>

Per valutare la diversa risposta degli anticorpi anti-Spike a due dosi di vaccino a mRNA, i ricercatori hanno raccolto i dati degli operatori sanitari (136 maschi e 385 femmine, vaccinati con due dosi di vac-

cino mRNA, che lavorano in un ospedale di Roma), nei quali i livelli di anticorpi anti-Spike sono stati misurati a diversi intervalli di tempo. Ne è emerso che tra 15 e 150 giorni dopo la seconda dose, le donne mostravano titoli anticorpali anti-Spike 1,7 volte più alti rispetto agli uomini, ma 154 giorni dopo la seconda dose i titoli anticorpali anti-Spike risultavano diminuiti significativamente e hanno raggiunto livelli simili sia nei lavoratori di sesso maschile che femminile, con una diminuzione più brusca e repentina nelle donne.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, i report di farmacovigilanza (EDURAvigilance maggio 2021) riportano una maggiore tossicità nelle donne rispetto agli uomini per quanto riguarda i vaccini analizzati (BNT162b2 di BioNTech/Pfizer, mRNA-1273 di Moderna, Ad26.COVS di Johnson&Johnson/Janssen e ChAdOx1nCOV-19-Oxford/AstraZeneca)<sup>(9)</sup>. Tuttavia, va considerato che le donne hanno una maggiore tendenza a segnalare reazioni avverse ai farmaci.

## Conclusioni

Pur con i limiti del campione, la survey “Farmaci e Genere” ha evidenziato la necessità di aumentare la conoscenza e la cultura dei diabetologi e delle diabetologhe sul diverso funzionamento dei farmaci nei due sessi.

La combinazione di influenze genetiche, epigenetiche ed ormonali determina differenze nella farmacocinetica e farmacodinamica di molti farmaci; tali differenze cambiano nelle diverse epoche della vita.

Ciononostante, a tutt’oggi mancano trial clinici che valutino la sicurezza e l’efficacia dei farmaci in relazione a sesso e genere.

Questi aspetti dovrebbero essere considerati in ogni fase della ricerca clinica e di base, a partire dal disegno sperimentale dello studio.

Suggeriscono inoltre la necessità di produrre linee guida specifiche e schede tecniche dei farmaci e dei vaccini aggiornati con dosaggi per sesso e genere.

Ciò potrebbe prevenire possibili sovradosaggi e reazioni tossiche e promuoverebbe l’uguaglianza di genere nell’assistenza sanitaria.

## Bibliografia

1. Arnold AP, Lusis AJ. Understanding the sexome: measuring and reporting sex differences in gene systems. *Endocrinology* 153(6):2551-5, 2012.

2. Mauvais Jarvis F, Berthold HK, Campesi I et al. Sex and Gender-based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev* 73:730-762, 2021

3. Alexis L Beatty, Noah D Peyser, Xochitl E Butcher, Jennifer M Cocohoba, Feng Lin, Jeffrey E Olgin, Mark J Pletcher, Gregory M Marcus. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA* 4(12), 2021.

4. Merrill M, Sweitzer N, Lindenfeld J, Kao DP. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial Heart Fail, 2019.

5. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K et al; ASIAN-HF Investigators. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational cohort study *Lancet* 394:1254-1263, 2019.

6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Women. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 352:1293-1304, 2005.

7. Yan H et al. Gender differences in the efficacy of pioglitazone treatment in nonalcoholic fatty liver disease patients with abnormal glucose metabolism, *Biol Sex Differ* 12(1), 2021.

8. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Events Reporting System. *Diabetologia* 60:1385-1389, 2017.

9. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, Jensen CB, Overgaard RV, et al. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinet* 55(11):1413-1422, 2016.

10. Bignucolo A, Scarabel L, Mezzalana S, Polesel J, Cecchin E, Toffoli G. Sex Disparities in Efficacy in COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 9(8):825, 2021.

11. Peeters LEJ et al. Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. *Biomedicines* 10(1), 2022.

12. Evans DJ, Burke J CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *R Soc Med* 79(8): 451-453, 1986.

13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on mortality in patients with chronic heart failure *N Engl J Med* 334:1349-1355, 1996.

14. MERIT-HF Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial In Congestive heart failure (MERIT-HF) *Lancet* 353:2001-2007.

15. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure. Results From the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) *Circulation* 103:375-380, 2001.

16. Andy R. Eugene. Metoprolol Dose Equivalence in Adult Men and Women Based on Gender Differences: Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Med Sci (Basel)* 4/4, 2016.

17. Kendall MJ, Quarterman CP, Jack DB, Beeley L. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 14(1):120-122, 1982.

18. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE, Kurokawa J, et al. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol* (214):237-63, 2012.
19. Soldin OP, Mattison DR, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48(3):143-57, 2009.
20. Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Franconi F, Basili S, et al. Impact of sex and gender on the efficacy of antiplatelet therapy: the female perspective. *J Atheroscler Thromb* 22(2):109-25, 2015.
21. Erik S, Stroes, Paul D, Thompson, Alberto Corsini, Georgirene D, Vladutiu, Frederick J, Raal, Kausik K, Ray, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management Eur Heart J* 36(17): 1012–1022, 2015.
22. Mark O, Goodarzi, Xiaohui Li, Ronald M, Krauss, Jerome I, Rottler, Yii-Der I, Chen Relationship of Sex to Diabetes Risk in Statin Trials. *Diabetes Care* 36(7): e100–e101, 2013.
23. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D et al. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(1):103-9, 2007.
24. Shpakov AO Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms *Pharmaceuticals (Basel)* 14(1): 4, 2021.
25. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA, Martin-Castillo B, et al. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle* 9(6):1057-1064, 2010.
26. Kautzky-Willer, Leutner M, Harreiter J Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 66:986-1002, 2023.
27. Sun GE, Wells BJ, Yip K, Zimmerman R, Raghavan D, Kattan MW, Kashyap SR, Sun GE, et al. Gender-specific effects of oral hypoglycaemic agents on cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 16(3):276-83, 2014.
28. Lago RM, Singh PP, Nesto RW Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 370(9593):1129, 2007.
29. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH, Bersoff-Matcha SJ, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 170(11):764-769, 2019.
30. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough PA, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1):99, 2019.
31. Damholt B, Golor G, Wierich W, Petersen P, Eklom M, Zdravkovic M. An Open Label, Parallel Group Study Investigating the Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the Once Daily GLP1 Analogue Liraglutide, *J Clin Pharmacol* 45:635-641, 2006.
32. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW, Wilding JP, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab* 18(5):491-9, 2016.
33. Leiter LA, Bain SC, Jodal E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst I, Lingvay I, Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes : a post hoc analysis of gender, age and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 18:73, 2019.
34. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235, 2016.
35. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ; Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 168(22):2405-14, 2008.
36. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, Mayr M, Hantel C, Beuschlein F, Wolfrum C, Perakakis N, Poston L, Andoniadou CL, Siow R, Gainetdinov RR, Dotan A, Shoenfeld Y, Mingrone G, Bornstein SR. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(3):221-230, 2022.
37. Covid, nelle donne migliore risposta al vaccino ma declina più in fretta. *Studio dell'ISS - 17-09-2022 scritto da insalutenews.it - insalutenews.it - <https://www.insalutenews.it/in-salute>*

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](mailto: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
<b>A</b>	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <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"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
<b>B</b>	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
<b>C</b>	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
<b>E</b>	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 neutrofilii, 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\geq 10$  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)- $\alpha$ , 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  $\geq 200$  mg/dl in due determinazioni a distanza di almeno 24 ore e per glicemia plasmatica a digiuno  $\geq 126$  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  $\geq 200$  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-steroidico 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-prospettico 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 pediatrici.

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'iper-glicemia 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 <sup>2</sup> 2. Glicemia a digiuno/glicemia random 3. HbA1c <sup>3</sup>	TEST DI SCREENING 1. OGTT1 2. HbA1c 3. Glicemia a digiuno/ glicemia random
GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA POST-TRA-PIANTO • 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	

<sup>1</sup> In base alle condizioni cliniche del paziente. <sup>2</sup> OGTT identificata come il gold standard per la diagnosi di PTDM nelle Linee guida internazionali del 2003. <sup>3</sup> 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 Pomnia 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>.