

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 26 | NUMERO 3 | 2023

THE JOURNAL OF AMD

JAMD

VOLUME 26

N°3

2023

POSTE ITALIANE - SPEDIZIONE IN A.P. - ART. 2 COMMA 20/G, LEGGE 662/96 - DIREZIONE COMMERCIALE - NAPOLI | ISSN2036-563X

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 novembre 2023**

Indice

- 176** **EDITORIALE**
Per una longevità in salute – For a healthy longevity
L. Monge
- 178** **ARTICOLI ORIGINALI**
Inibitori di SGLT2: una nuova arma contro l'invecchiamento?
- SGLT2 inhibitors: a new weapon against aging?
Ch. Frigé, R. La Grotta, F. Prattichizzo, A. Ceriello
- 184** **GIP e “concetto incretinico”. Una breve storia - GIP and “incretin concept”. A brief tale**
U. Goglia, R. Fornengo
- 193** **REVIEW**
Sostanze interferenti con i sistemi per il monitoraggio del glucosio e loro implicazioni cliniche - Interfering substances with glucose monitoring systems and their clinical implications
V. Anelli, B. Pintaudi
- 201** **Metformina in gravidanza: tutto quello che avreste sempre voluto sapere, ma che non avete mai osato chiedere - Metformin in pregnancy: everything you always wanted to know but were afraid to ask**
E. Biamonte, P. Leporati, G. Bendotti, M. Gallo
- 215** **Una nuova strategia per la lotta contro il diabete mellito tipo 1 - A new strategy for the fight against type 1 diabetes mellitus**
M. Comoglio, S. Parini
- 223** **PUNTO DI VISTA**
La gestione delle malattie cardiovascolari nel paziente con diabete secondo le linee guida ESC
B. Pintaudi
- 225** **LINEA GUIDA CONGIUNTA SIMI - AMD - SID – FADOI- SIGG - ANIMO**
La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Considerazioni introduttive - The management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia admitted to a non-critical clinical setting. Introductory remarks
D. Cucinotta, S. Corrao, B. Pintaudi

- 227** **La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico - The management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia admitted to a non-critical clinical setting**
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Associazione Nazionale Infermieri di Medicina (ANIMO)

Tem

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

Per una longevità in salute

For a healthy longevity

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

Ancor oggi nei nostri congressi proiettiamo immagini in cui l'età è considerata un fattore di rischio non modificabile. Tuttavia, ormai da alcuni anni, esistono studi che hanno iniziato a delineare i meccanismi biologici che guidano l'invecchiamento e a identificare alcune vie metaboliche su cui è potenzialmente possibile intervenire per rallentare l'età biologica.

Periodicamente riceviamo informazioni sull'aspettativa di vita della nostra popolazione e ci accorgiamo con una certa soddisfazione di essere tra i più longevi nel mondo, anche se battuti sempre dal Giappone, ma pur sempre tra i primi cinque. Peccato che per la spesa sanitaria invece ci si fermi al ventesimo posto con 4.038 \$ pro-capite. Qualcuno potrà sottolineare che "Non basta necessariamente spendere di più per risolvere i problemi se poi i fondi vengono usati in modo inefficiente", ma la differenza, con la Germania che investe in sanità 7.383 \$ pro-capite, così come con Francia e UK con i loro 5.400 \$, pare esagerata, in particolare alla luce dell'evidente sofferenza del nostro SSN. Infatti, da un'indagine dell'ISTAT risulta che tra il 2019 e il 2021 la percentuale di donne che ha dichiarato di aver rinunciato a prestazioni sanitarie è aumentata di cinque punti percentuali (dal 7,5% al 12,7%), mentre per gli uomini l'aumento è stato di quattro punti (dal 5% al 9,2%). Questi dati sono la conseguenza delle difficoltà nella programmazione di visite e controlli medici indotti dall'acuirsi della crisi del SSN, in particolare dopo la pandemia di COVID, e molte di queste prestazioni certamente hanno rilevanza per la prevenzione sanitaria.

Tutti noi vorremmo invecchiare mantenendo indipendenza e dignità, liberi il più possibile da sofferenze e dolore, insomma invecchiare sani, ma solitamente non vengono misurate e riportate rigorosamente durata della salute e aspettativa di vita. Penso pertanto che un progetto sulla salute non dovrebbe essere orientato solo all'aumento della durata della vita, ma dovrebbe concentrarsi soprattutto sulla durata della salute, ovvero sugli anni che le persone possono aspettarsi di vivere in buona salute. Una condizione che viene espressa da un concetto di economia sanitaria, troppo poco utilizzato nella ricerca, che è il QALY (quality-adjusted life year), ovvero un anno di vita corretto per la qualità della vita.

Per migliorare la durata della salute dovremmo poi integrare gli interventi classici sanitari come la prevenzione delle malattie cardiovascolari,



Citation Monge L. Per una longevità in salute. JAMD 26:176-177, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published November, 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.

oncologiche o delle malattie infettive, con interventi di “salute mentale ed emotiva”. Per allungare la durata della salute è necessario affrontare anche altre importanti cause di morbilità, come l’ansia e la solitudine. La mancanza di connessione sociale può aumentare il rischio di depressione e demenza, portando spesso a un circolo vizioso di malattia e isolamento. Il ruolo della sanità pubblica deve essere quello di interrompere questi circoli viziosi e crearne di virtuosi. Questo può avvenire anche attraverso la valorizzazione di quanto le persone anziane possano dare alla società in termini di lavoro, assistenza in famiglia, partecipazione civile, volontariato.

Queste considerazioni nascono dall’interessante articolo a primo nome Chiara Frigè che partendo dal fatto che la restrizione calorica è uno dei pochi interventi dimostratisi efficaci sull’invecchiamento, ipotizza che gli SGLT-2 inibitori attraverso un riarrangiamento metabolico indotto dalla perdita di calorie con la glicosuria, siano in grado di modulare le principali pathway ritenute responsabili dell’invecchiamento. Ciò rafforza l’idea che intervenire quotidianamente con i nostri pazienti per prevenire o ritardare l’insorgenza del diabete, attraverso una corretta alimentazione e una regolare attività fisica adatti all’età, e forse in futuro all’uso di farmaci, sia un intervento corretto anche per una longevità “sana”.

Il secondo articolo originale di Umberto Goglia e Riccardo Fornengo rinnova la felice tradizione degli articoli di taglio storico di JAMD facendoci ripercorrere le tappe della scoperta del GIP e del “concetto incretinico”. Sono sempre più convinto che non si possa conoscere a fondo il senso di una “scoperta” se non ripercorrendo i passaggi che l’hanno resa importante: piccoli progressi, grandi personaggi, un po’ di serendipity.

Questo numero di JAMD presenta tre rassegne a partire dal lavoro di Valentina Anelli e Basilio Pintaudi che ci presenta una revisione della letteratura sulle sostanze interferenti con i sistemi di monitoraggio del glucosio indispensabili per una gestione terapeutica in sicurezza del diabete in determinati contesti. Seguono il lavoro a primo nome Emilia Biamonte che, con una suggestione alla Woody Allen, ci permette di approfondire in modo puntuale «le evidenze sui benefici e le potenziali criticità dell’u-

so di metformina in gravidanza» ad oggi note. La terza review nasce da una riflessione su un recente intervento normativo: “Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l’individuazione del diabete tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica”. Marco Comoglio e Stefano Parini ci offrono una utile e aggiornata panoramica sulla diagnostica del DM1, sulle attuali possibilità di intervento precoce, sulle relazioni tra DM1 e celiachia, il tutto nella «prospettiva di una efficace terapia precoce o in futuro della prevenzione di queste malattie autoimmuni».

L’ultima parte del numero è dedicata alle linee guida e si apre con un Punto di vista di Basilio Pintaudi sulle recenti linee guida della European Society of Cardiology (ESC), un documento importante che propone il punto di vista cardiologico sulla gestione della patologia cardiovascolare nelle persone con diabete. Vi lascio alle considerazioni di Pintaudi, ma ci tengo a ribadire che è necessario chiamare i documenti per quello che sono. Questo documento non è propriamente una linea guida, ma è un consensus di autorevoli esperti, con delle indicazioni al trattamento farmacologico, che sono difficilmente applicabili nella realtà italiana dove già abbiamo, peraltro, una vera linea guida. Infine, quella congiunta SIMI - AMD - SID - FADOI - SIGG - ANIMO, a buon diritto si può fregiare del titolo di linea guida perché ha seguito il percorso virtuoso del metodo GRADE, già adottato per le linee guida del trattamento del DM2 e successivamente del DM1, con l’approvazione da parte dell’Istituto Superiore di Sanità e la pubblicazione sul sito del Sistema Nazionale Linee Guida. Il tema delle linee guida, “La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico”, è particolarmente rilevante per la nostra pratica clinica; dobbiamo essere grati al gruppo di lavoro che le ha curate poiché è risultato faticoso e complesso formulare raccomandazioni basate esclusivamente sulle evidenze scientifiche disponibili.

Concludo ringraziando Graziano Di Cianni per questi due intensi e fruttuosi anni di presidenza AMD e auguro a Riccardo Candido una presidenza ricca di soddisfazioni e successi!

Buona lettura e buon congresso

ARTICOLO ORIGINALE

Inibitori di SGLT2: una nuova arma contro l'invecchiamento?

SGLT2 inhibitors: a new weapon against aging?

Chiara Frigé¹, Rosalba La Grotta¹, Francesco Prattichizzo¹, Antonio Ceriello¹

¹ IRCCS MultiMedica, Polo Scientifico e Tecnologico, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@hotmail.it

Abstract

Calorie restriction promotes longevity in several animal models. Compounds that modulate nutrient sensing pathways have been suggested to reproduce some of the beneficial effect of calorie restriction on aging. However, none of the commonly studied calorie restriction mimetics actually produce a decrease in calories.

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a class of drugs that lower glucose by promoting its elimination through the urine, thus inducing a net loss of calories. This effect promotes a metabolic rearrangement at a systemic level, encouraging the use of ketones and fatty acids as alternative substrates to glucose, and is accompanied by a modulation of the main pathways believed to be responsible for aging. There is a wealth of data from clinical trials, observational studies and meta-analyses that suggest a tangible effect on age-associated pathologies, such as cardiovascular disease, heart failure, kidney disease, and all-cause mortality even in patients without diabetes, in addition to the protective effect against the progression of prediabetes and the development of liver disease.

Consequently, we propose here a hypothesis in which at least part of the benefit provided by SGLT-2i is mediated by their ability to attenuate the drivers of aging.

If confirmed and extended, the available evidence could suggest the design of studies that test the potential use of this class as preventive drugs in a progressively larger audience of patients.

KEY WORDS calorie restriction; sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; aging.

Riassunto

La restrizione calorica promuove la longevità in diversi modelli animali. È stato suggerito che i composti che modulano le vie di rilevamento dei nutrienti riproducano parte dell'effetto benefico della restrizione calorica sull'invecchiamento. Tuttavia, nessuno dei mimetici della restrizione calorica comunemente studiati produce effettivamente una diminuzio-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Frigé C, La Grotta R, Prattichizzo F, Ceriello A. Inibitori di SGLT2: una nuova arma contro l'invecchiamento? *JAMD* 26:178-183, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 A. Ceriello. 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.

ne delle calorie. Gli inibitori del co-trasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT2i) sono una classe di farmaci che abbassano il glucosio favorendone l'eliminazione attraverso le urine, inducendo così una perdita netta di calorie. Questo effetto promuove un riarrangiamento metabolico a livello sistemico, incentivando l'utilizzo di chetoni e acidi grassi come substrati alternativi al glucosio, ed è accompagnato da una modulazione dei principali pathway ritenuti responsabili dell'invecchiamento. Esiste una quantità di dati provenienti da trials clinici, studi osservazionali e meta-analisi che suggeriscono un effetto tangibile su patologie età-associate, come le malattie cardiovascolari, l'insufficienza cardiaca, la malattia renale, e la mortalità per tutte le cause anche nei pazienti senza diabete, oltre all'effetto protettivo nei confronti della progressione del prediabete e lo sviluppo di patologia epatica. Di conseguenza, proponiamo qui un'ipotesi in cui almeno una parte del beneficio fornito dagli SGLT-2i è mediato dalla loro capacità di attenuare i driver dell'invecchiamento. Se confermate ed estese, le evidenze disponibili potrebbero suggerire il disegno di studi che testino il potenziale impiego di questa classe come farmaci di prevenzione in una platea progressivamente più ampia di pazienti.

PAROLE CHIAVE restrizione calorica; inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio; invecchiamento.

Introduzione

Il miglioramento dei livelli di cura, nutrizione, igiene e prevenzione ha portato a un sensibile aumento dell'aspettativa di vita, soprattutto nel mondo industrializzato. In una società sempre più longeva, è importante permettere a tutti di "invecchiare bene". Infatti, l'età rappresenta la principale causa di fragilità e disabilità e costituisce il principale fattore di rischio di patologie ad alta incidenza, tra cui quelle cardiovascolari (CVD), cancro, diabete di tipo 2 (DM2) e malattie neurodegenerative⁽¹⁾. Nonostante ciò, le agenzie regolatorie non lo considerano ancora alla stregua di una patologia da trattare, sebbene il "declino delle capacità intrinseche associato all'invecchiamento" sia stato inserito come categoria diagnostica dell'ICD (classificazione internazionale delle malattie) nella sua ultima versione (ICD-11)⁽²⁾. Il processo di invecchiamento rappresenta un declino progressivo delle funzioni fisiologiche di un

organismo dovuta all'accumulo di danno o all'alterazione progressiva dell'omeostasi dell'organismo nel tempo⁽¹⁾. Fino a poco fa, l'età veniva considerata un fattore di rischio non modificabile. Tuttavia, recenti studi hanno iniziato a delineare i meccanismi biologici che guidano l'invecchiamento⁽³⁾. Questo ha permesso di identificare diversi pathway su cui è possibile intervenire per rallentare l'età biologica, impattando di conseguenza sullo sviluppo di patologie età associate, inclusi DM2 e CVD⁽⁴⁾.

Uno dei meccanismi noti per rallentare l'invecchiamento, con solide evidenze precliniche e preliminari evidenze cliniche, è la restrizione calorica, ovvero un costante apporto ridotto di calorie tramite la dieta⁽⁵⁾. Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2i) sono la prima classe di farmaci ipoglicemizzanti che non prevede l'azione dell'insulina per indurre un abbassamento della glicemia. Difatti, promuovono l'eliminazione di glucosio e sodio a livello renale impedendone il riassorbimento. Questo provoca di fatto la perdita di una quota di calorie, fenomeno accompagnato da un ampio rimodellamento metabolico a livello sistemico. Alla luce di ciò, e considerando gli effetti benefici del farmaco dimostrati in molteplici trial relativi ad una lunga serie di patologie che hanno come fattore di rischio principale l'età, e.g. DM2, endpoint legati all'aterosclerosi, insufficienza cardiaca e renale, la steatosi epatica e la mortalità da ogni causa, qui ipotizziamo che parte di questi effetti sia dovuta alla sua capacità di contrastare i pathways che guidano l'invecchiamento. Se confermato, in futuro il farmaco potrebbe essere testato con lo scopo di rallentare il processo di invecchiamento, un'ipotesi provocatoria che allargherebbe la platea di pazienti per cui il farmaco può apportare un beneficio.

Restrizione calorica e invecchiamento

Non essendo l'invecchiamento una patologia a sé stante, attualmente non esistono terapie farmacologiche approvate per contrastarlo. Ad oggi, le raccomandazioni delle società di geriatria suggeriscono esercizio fisico e dieta sana come misure per massimizzare le chances di sana longevità⁽⁶⁾. Studi ormai disponibili da decenni hanno dimostrato in numerosi esperimenti su animali, l'abilità di una dieta a regime calorico ridotto di allungare la durata media della vita e diminuire l'incidenza di patologie legate all'invecchiamento^(7,8).

Con il termine “restrizione calorica” si intende uno stile alimentare caratterizzato da una riduzione dell’apporto energetico, pur mantenendo un’assunzione di proteine e micronutrienti adeguata a impedire la malnutrizione. Anche se i meccanismi di base non siano del tutto noti, è evidente che la disponibilità calorica sia in grado di influenzare lo stato di salute di un organismo⁽⁹⁾.

Un incremento nell’aspettativa di vita media e/o massima è stato osservato nel lievito, *Drosophila*, *C. elegans*, roditori e primati non umani^(7,10). Soprattutto in modelli murini oltre che nelle scimmie Rhesus, una restrizione calorica ha apportato benefici sia a livello metabolico che cardiovascolare, neurologico, renale e nell’incidenza del cancro^(11,12). Evidenze preliminari di beneficio sono state già riscontrate anche nell’uomo. Nel trial multicentrico, randomizzato e controllato di fase 2, CALERIE, si è dimostrato che due anni di dieta al 25% di restrizione calorica, rispetto ad una *ad libitum*, riduce significativamente fattori di rischio cardio-metabolico in una popolazione di adulti giovani e di mezza età (21-50 anni) non affetti da obesità. Le variabili prese in considerazione sono state il colesterolo LDL, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, la pressione arteriosa sistolica e diastolica e la proteina C-reattiva⁽¹³⁾. Nell’uomo mantenere per lunghi periodi una dieta ipocalorica comporta evidenti difficoltà. Ciò ha portato all’individuazione di strategie alternative, con l’avvento dei così detti mimetici della restrizione calorica (CRM, Calorie Restriction Mimetics). Concettualmente introdotti per la prima volta da Lane et al. nel 1998⁽¹⁴⁾, i CRM sono molecole in grado di agire sugli stessi pathway attivati o inibiti dalla restrizione calorica, con evidenze precliniche di modulazione dei processi molecolari legati all’invecchiamento, simulando il medesimo effetto prodotto dalla restrizione calorica stessa o da altri regimi dietetici che prevedono periodi di digiuno⁽¹⁵⁾. La loro azione coinvolge principalmente il metabolismo del glucosio, come la metformina e il 2-deossi-D-glucosio (2DG), o il pathway AMPK-mTOR, come la rapamicina e il resveratrolo⁽¹⁶⁾. Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) hanno attirato recentemente l’attenzione degli studiosi come un nuovo gruppo di promettenti CRM⁽¹⁶⁾.

Inibitori di SGLT-2

Gli inibitori del SGLT2 inducono un riarrangiamento metabolico simile a quello riscontrato nelle diete a basso contenuto calorico. Infatti, la perdita di gluco-

sio attraverso le urine porta all’eliminazione di circa 200Kcal al giorno⁽¹⁷⁾ e a una risultante riduzione dei livelli di insulina, un aumento dei livelli di glucagone e il conseguente abbassamento del rapporto insulina-glucagone. Ne consegue uno stato metabolico che comporta la stimolazione della lipolisi. Quest’ultima è associata ad uno shift metabolico verso l’utilizzo degli acidi grassi liberi come fonte energetica, attraverso la beta ossidazione e la produzione di corpi chetonici⁽¹⁸⁾. Questa risposta adattativa alla glicosuria, è stata osservata sia in pazienti affetti da diabete di tipo 2 che in individui sani, a seguito del trattamento con empagliflozin, con effetto simile ma quantitativamente minore nei secondi⁽¹⁹⁾. Gli inibitori dei SGLT2 sono stati inizialmente approvati dalla FDA negli adulti con diabete di tipo 2, associati ad esercizio fisico e una dieta regolata, in monoterapia o in combinazione con altre terapie antidiabetiche, per il trattamento del DM2⁽²⁰⁾. Attualmente sono quattro i composti approvati, tutti appartenenti alla classe delle glifozine, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin e ertugliflozin⁽²¹⁾.

In diversi trial è stata dimostrata la capacità degli inibitori del SGLT2 di ridurre i livelli di glucosio plasmatico, somministrati in monoterapia o in combinazione con altri agenti. La glicosuria indotta dall’inibizione dei SGLT2 è accompagnata da perdita di calorie e dalla conseguente riduzione di peso, da una bassa incidenza di ipoglicemia, e da un abbassamento piccolo ma significativo della pressione arteriosa, un effetto ascrivibile alla diuresi legata al farmaco⁽²²⁾.

SGLT-2i e modelli animali di invecchiamento

Il primo dato relativo all’effetto degli SGLT2i sulla durata della vita animale deriva da uno studio condotto da Sugizaki et al. nel 2017, in cui TA-1887, potente e selettivo SGLT2i non in uso nella pratica clinica, è stato somministrato a topi diabetici e cachettici sotto regime alimentare a lungo termine ad alto contenuto di grassi, con conseguente aumento della vita media⁽²³⁾.

Questi risultati sono stati estesi a topi geneticamente eterogenei sottoposti a normale dieta. In particolare, canagliflozin, testato in topi di entrambi i sessi, ha mostrato un’azione diversa in base al sesso, con un aumento della durata di vita solo nei maschi e una riduzione della massa grassa solo nel-

le femmine⁽²⁴⁾. Parallelamente, si è dimostrato che canagliflozin rallenta il processo di invecchiamento, ritardando l'insorgenza di alcune malattie legate all'età come cardiomiopatia, glomerulonefropatia, aterosclerosi, solo nei topi maschi⁽²⁵⁾. In aggiunta, in un recente studio, Rogerio N. Soares et al. hanno valutato che 6 settimane di trattamento con empagliflozin su topi anziani porta ad un miglioramento della disfunzione endoteliale e della rigidità arteriosa, due complicanze legate all'età⁽²⁶⁾.

Da un punto di vista meccanicistico, alla base di questi effetti benefici sembrerebbe esserci l'abilità dei SGLT2i di modulare le vie di rilevamento dei nutrienti, la dinamica mitocondriale, lo stress ossidativo, oltre che le vie di infiammazione ed i processi di senescenza cellulare^(18,27,28). Ad esempio in cellule del tubo prossimale renale umane (hRPTCs) esposte ad alti livelli di glucosio e nel rene di topi diabetici, empagliflozin migliora la dinamica e biogenesi mitocondriale, i livelli di ROS e regola la fosforilazione di AMPK, importante sentinella dello stato energetico cellulare⁽²⁹⁾. In modo simile, empagliflozin riduce il danno microvascolare cardiaco mediante il bilanciamento del rapporto AMP e ATP e l'inibizione della fissione mitocondriale⁽³⁰⁾.

Effetto degli SGLT-2i su patologie età-associate e prospettive future di utilizzo

I CRM sono stati suggeriti come potenziale approccio per promuovere la longevità e posticipare o limitare lo sviluppo di malattie legate all'età. Il previsto studio TAME (targeting aging with metformin) verificherà per la prima volta se la metformina, un farmaco che riduce il glucosio promuovendo principalmente la sensibilità all'insulina nel fegato, è in grado di ridurre l'incidenza delle malattie legate all'età in pazienti con almeno una malattia legata al processo di invecchiamento e senza diabete⁽³¹⁾. In caso di successo, i risultati di questa sperimentazione potrebbero rivelare l'età come fattore di rischio modificabile, anche se i modelli clinici per dimostrare un effetto anti-invecchiamento per qualsiasi farmaco sono ancora lontani dall'essere pienamente implementati. Non sappiamo se questo tipo di sperimentazione diventerà più comune in futuro. In tal caso, ipotizziamo che gli SGLT2i siano il candidato perfetto per uno studio di questo tipo, come suggerito anche da altri⁽³²⁾.

Prove solide provenienti da diversi studi hanno già dimostrato la capacità degli SGLT2i di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, ricoveri per insufficienza cardiaca, progressione della malattia renale, steatosi epatica, diabete di nuova insorgenza e mortalità per tutte le cause⁽³³⁻³⁷⁾. Da notare che molti di questi effetti, compresi quelli sulla mortalità per tutte le cause, sono stati osservati anche in pazienti senza diabete, ma con almeno una morbilità età associata, ad esempio insufficienza cardiaca o malattie renali⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Pertanto, il razionale e i dati disponibili, per testare l'effetto degli SGLT2i su qualsiasi endpoint legato all'invecchiamento in un'ampia popolazione, sono solidi e coerenti. D'altra parte, sono state sollevate alcune preoccupazioni relative alla sicurezza generale e in particolare all'effetto di SGLT2i sulla densità ossea, sulle complicazioni agli arti inferiori, sulla chetoacidosi e sul cancro alla vescica, anche se molti di questi eventi avversi sono stati solo parzialmente confermati^(41,42). Inoltre, va considerato che gli SGLT2i sono disponibili sul mercato da relativamente pochi anni, il che rende impraticabile l'estrapolazione dei loro effetti a lungo termine sulle patologie età associate. Ad esempio, il loro effetto sulle nuove diagnosi complessive di cancro sembra al momento neutro⁽⁴³⁾, ma con la limitazione che tutti gli studi condotti finora hanno un follow-up di pochi anni e quindi scarsa rilevanza per lo studio dell'incidenza delle malattie oncologiche. Se gli SGLT2i influenzano in modo tangibile il tasso di invecchiamento, ci si dovrebbe aspettare una riduzione del tasso di alcuni tumori maligni legati all'età, ad esempio il cancro al seno ed alla prostata. Pertanto, sono necessari studi osservazionali con follow-up più lunghi prima di impiegare gli SGLT2i in un'ampia popolazione a scopo di prevenzione. Infine, l'uso di SGLT2i è associato a un aumento dell'incidenza di infezioni genitourinarie, comunemente attribuite al loro effetto glicosurico⁽⁴⁴⁾. Tuttavia, evidenze preliminari suggeriscono che l'incidenza o gli esiti legati ad altre malattie infettive, come la polmonite, potrebbero essere ridotti dall'uso di SGLT2i⁽⁴⁵⁾, un'osservazione che potrebbe riflettere il loro beneficio sul sistema immunitario che invecchia, ma richiedente ulteriori prove.

In sintesi, proponiamo un'ipotesi che postula che parte del beneficio fornito dagli SGLT2i sia attribuibile alla loro capacità di ricapitolare l'effetto della restrizione calorica e quindi di contrastare i pathway dell'invecchiamento. Al di là dell'interesse accademico, se la moltitudine di benefici (e il limitato carico di effetti collaterali gravi) dimostrati negli studi

clinici verrà confermata in studi a lungo termine su un'ampia popolazione, gli SGLT2i potrebbero essere testati come potenziale strategia per posticipare le malattie legate all'invecchiamento e promuovere una sana longevità.

Bibliografia

- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther* 7:391, 2022.
- Rabheru K, Byles JE, Kalache A. How "old age" was withdrawn as a diagnosis from ICD-11. *Lancet Healthy Longev* 3:e457-e459, 2022.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194-1217, 2013.
- Yu M, Zhang H, Wang B, Zhang Y, Zheng X, Shao B, Zhuge Q, Jin K. Key. Signaling Pathways in Aging and Potential Interventions for Healthy Aging. *Cells* 10, 2021.
- Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol* 48:1003-1005, 2013.
- <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 328:321-326, 2010.
- Fontana L, Nehme J, Demaria M. Caloric restriction and cellular senescence. *Mech Ageing Dev* 176:19-23, 2018.
- Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1205-1219, 2011.
- Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 161:106-118, 2015.
- Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:56-73, 2022.
- Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 5:3557, 2014.
- Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:673-683, 2019.
- Lane MA. ID, Roth GS. 2-Deoxy-d-glucose feeding in rats mimics physiologic effects of calorie restriction. *J Anti Aging Med* 1:327-337, 1998.
- Martel J, Chang SH, Wu CY, Peng HH, Hwang TL, Ko YF, Young JD, Ojcius DM. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules. *Ageing Res Rev* 66:101240, 2021.
- Shintani H, Shintani T, Ashida H, Sato M. Calorie Restriction Mimetics: Upstream-Type Compounds for Modulating Glucose Metabolism. *Nutrients* 10, 2018.
- Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 38:1730-1735, 2015.
- Hoong CWS, Chua MWJ: SGLT2 Inhibitors as Calorie Restriction Mimetics: Insights on Longevity Pathways and Age-Related Diseases. *Endocrinology* 162, 2021.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65:1190-1195, 2016.
- <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sgl2-inhibitors>.
- Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol* 19:98, 2020.
- Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care* 38:2344-2353, 2015.
- Sugizaki T, Zhu S, Guo G, Matsumoto A, Zhao J, Endo M, Horiguchi H, Morinaga J, Tian Z, Kadomatsu T, et al. Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality. *NPJ Aging Mech Dis* 3:12, 2017.
- Miller RA, Harrison DE, Allison DB, Bogue M, Debarba L, Diaz V, Fernandez E, Galecki A, Garvey WT, Jayarathne H, et al. Canagliflozin extends life span in genetically heterogeneous male but not female mice. *JCI Insight* 5, 2020.
- Snyder JM, Casey KM, Galecki A, Harrison DE, Jayarathne H, Kumar N, Macchiarini F, Rosenthal N, Sadagurski M, Salmon AB, et al. Canagliflozin retards age-related lesions in heart, kidney, liver, and adrenal gland in genetically heterogenous male mice. *Geroscience* 45:385-397, 2023.
- Soares RN, Ramirez-Perez FI, Cabral-Amador FJ, Morales-Quinones M, Foote CA, Ghiarone T, Sharma N, Power G, Smith JA, Rector RS, et al. SGLT2 inhibition attenuates arterial dysfunction and decreases vascular F-actin content and expression of proteins associated with oxidative stress in aged mice. *Geroscience* 44:1657-1675, 2022.
- Li L, Li Q, Huang W, Han Y, Tan H, An M, Xiang Q, Zhou R, Yang L, Cheng Y. Dapagliflozin Alleviates Hepatic Steatosis by Restoring Autophagy via the AMPK-mTOR Pathway. *Front Pharmacol* 12:589273, 2021.
- Xu J, Kitada M, Ogura Y, Liu H, Koya D: Dapagliflozin Restores Impaired Autophagy and Suppresses Inflammation in High Glucose-Treated HK-2 Cells. *Cells* 10, 2021.
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, Heo JH, Kim DJ, Park SH, Sung M, Kim J, Oh J, Yang DH, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol* 317:F767-F780, 2019.
- Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol* 15:335-346, 2018.
- <https://www.afar.org/tame-trial>.
- Kulkarni AS, Aleksic S, Berger DM, Sierra F, Kuchel GA, Barzilai N. Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging: A proposed process and prioritization. *Aging Cell* 21:e13596, 2022.
- Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab* 26:27-38, 2017.

34. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes* 32:4-11, 2014.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
36. Li CX, Liang S, Gao L, Liu H. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16:e0244689, 2021.
37. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:24-34, 2022.
38. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.
40. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 23:1052-1056, 2021.
41. Li X, Li T, Cheng Y, Lu Y, Xue M, Xu L, Liu X, Yu X, Sun B, Chen L. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3170, 2019.
42. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, Ji L. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 20:91, 2021.
43. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 60:1862-1872, 2017.
44. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 22:837-842, 2018.
45. Wu MZ, Chandramouli C, Wong PF, Chan YH, Li HL, Yu SY, Tse YK, Ren QW, Yu SY, Tse HF, et al. Risk of sepsis and pneumonia in patients initiated on SGLT2 inhibitors and DPP-4 inhibitors. *Diabetes Metab* 48:101367, 2022.

ARTICOLO ORIGINALE

GIP e “concetto incretinico”. Una breve storia

GIP and “incretin concept”. A brief tale

Umberto Goglia¹, Riccardo Fornengo²

¹ Specialista Ambulatoriale Interno Convenzionato, SC Diabetologia Territoriale, ASL CUNEO 1. ² SSD Diabetologia, ASL TORINO 4.

Corresponding author: umberto.goglia@gmail.com

Abstract

In recent times we observed a portentous acceleration of therapeutic options in the pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. The main basic research lines showed three specific pathophysiological rational pathways: 1) the mechanism of insulin-resistance, 2) the glycosuric effect SGLT2-mediated and 3) incretin axis. The De Fronzo “Banting Lecture” documented in a meticulous manner the new holistic vision of pathophysiological mechanisms involved in diabetes, with the individuation of the celebrated “omnious octet”. In this report we showed a hystorical research since the primordial scientific experiments of the Seventeenth Century by Johann Conrad Brunner, the first individuation of the secretin in 1902 by Byliss and Sterling, the absolutely first hormone described, the identification and the molecular characterization of incretins and GIP in 1970s, with the prominent role of John Carvin Brown’s research, and next elucidation of the metabolic pathways of entero-insular axis. Our intention is to offer a rational contribution and a hystorical perspective to better understand this topic, perhaps the most exciting and controversial in the last decades.

KEY WORDS incretins; GIP; entero-insular axis; hystorical perspective; pathophysiological mechanisms; glucose control.

Riassunto

Nelle ultime decadi siamo testimoni di una portentosa accelerazione dell’armamentario terapeutico disponibile per il trattamento delle persone con diabete mellito di tipo 2. I principali filoni di ricerca hanno seguito tre meccanismi fisiopatologici riconosciuti della patologia: 1) il meccanismo dell’insulino-resistenza, 2) l’effetto glicosurico mediato dagli SGLT2-inibitori, 3) la modulazione dell’asse incretinico. In una ormai storica “Banting Lecture”, Ralph De Fronzo ha documentato con metodologica precisione l’insieme dei meccanismi coinvolti nella patogenesi e nella fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2, individuando il celebre “ottetto infausto”. Scopo di questo lavoro è di offrire una rassegna storica che, partendo dai primi esperimenti del XVII secolo di



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Goglia U, Fornengo R. GIP e “concetto incretinico”. Una breve storia. JAMD 26:184-192, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 U. Goglia. 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.

Johann Conrad Brunner, e passando per le scoperte di Byliss e Sterling, che per primi avevano identificato la secretina e coniato il termine “ormone”, focalizza i passi e le scoperte nevralgiche degli anni Settanta sul GIP e sulla sua caratterizzazione, inserito nelle informazioni sull'intero asse entero-insulare, con l'apporto preminente di John Carvin Brown, sino ai giorni nostri. Questo lavoro offre un contributo di conoscenza in una prospettiva storica, di quello che va delineandosi come uno degli argomenti più complessi e controversi degli ultimi tempi.

PAROLE CHIAVE incretine; GIP; asse entero-insulare; prospettiva storica; meccanismi fisiopatologici; controllo glicemico.

Premessa ed inquadramento storico

Gli ultimi anni sono stati testimoni di una accelerazione portentosa nell'accrescimento delle opzioni terapeutiche per la gestione farmacologica del DM2. I principali filoni di ricerca hanno avuto come base razionale fisiopatologica tre principali modalità d'azione che partecipano al mantenimento della omeostasi glucidica: a) il meccanismo della insulino-resistenza b) il meccanismo della induzione della glicosuria c) il meccanismo incretinico.

Nel 2008 furono assegnati al Prof. De Fronzo il “Banting Award” da parte dell'American Diabetes Association (ADA) ed il “Claude Bernard Award” da parte della European Association for the Study of Diabetes (EASD). Nella sua “Banting Lecture”⁽¹⁾ Ralph De Fronzo ripercorre la storia delle informazioni raccolte sulla fisiopatologia del DM2, partendo dal modello a tre principali attori (denominato “triumvirato”), ovvero *pancreas*, *fegato* e *muscolo*, e ponendo come uno dei principali *primum movens* dell'iperglicemia il meccanismo dell'insulino-resistenza, associata – oltre che ad un corteo di geni predisponenti – al sovrappeso/obesità ed alla inattività fisica (Figura 1). Questo modello è suffragato dagli studi del gruppo del Prof. Felberg, che ha mostrato come esista una specifica relazione tra soggetti normoglicemici (magri ed obesi), obesi affetti da alterata tolleranza ai carboidrati (IGT), obesi diabetici ad elevato livello di insulina e a bassa insulina. Ebbene in tali soggetti si osserva la tipica “curva di Starling” della secrezione insulinica, mentre si riduce in maniera molto evidente l'uptake di glucosio insulino-mediato già nei soggetti obesi con IGT, a livelli paragonabili a quelli dei soggetti obesi con DM2 (Figura 2).

Dal modello del triumvirato si è passati nel corso degli anni ad un modello nel quale altri organi partecipano alla omeostasi glicemica, sino a costituire quello che viene definito *ominous octet* (“infausto ottetto”), dimostrando che a livello pancreatico esiste un coinvolgimento sia delle beta-cellule [1] sia delle alfa-cellule [2], del cervello [3] in termini di una sorta di “resistenza” all'azione anoressizzante centrale dell'insulina, del muscolo [4], del fegato [5], del tessuto adiposo [6], del rene [7], ed infine del sistema gastroenterico [8], nei termini di “effetto incretinico” (Figura 3).

Già nel 1991, De Fronzo, insieme ad Eleuterio Ferrannini, mostrarono come l'insulino-resistenza fosse una base fisiopatologica comune in altri principali fattori di rischio cardiovascolari, come l'obesità, l'i-

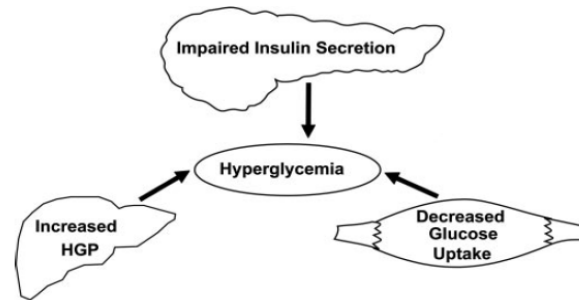


Figura 1 | Patogenesi del diabete tipo 2: il Triumvirato. Tratta da: ⁽¹⁾.

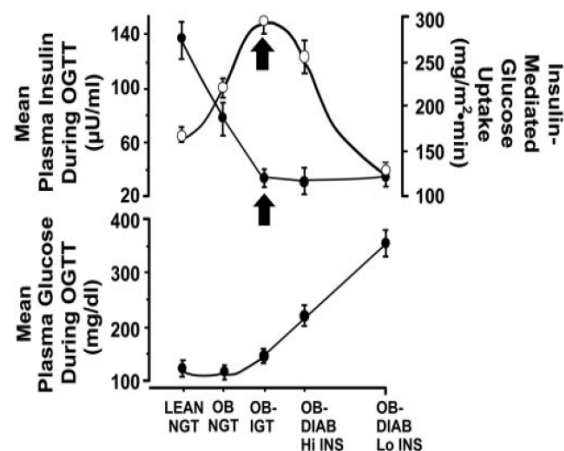


Figura 2 | Storia naturale del diabete tipo 2. In basso: valori glicemici medi durante una OGTT in soggetti normoglicemici (NGT) magri e obesi, con alterata tolleranza al glucosio (IGT) obesi e con diabete manifesto. In alto: la risposta insulinica segue la classica curva di Starling del pancreas (○); uptake del glucosio insulino-mediato (●). Tratta da: ⁽¹⁾.

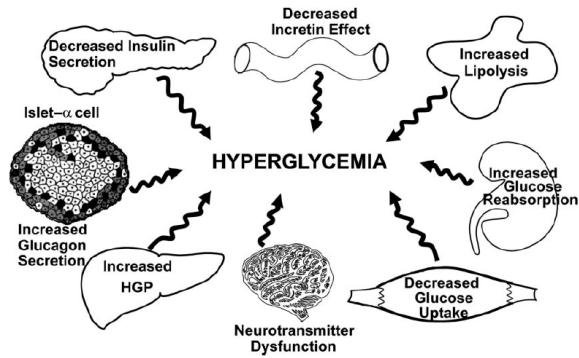


Figura 3 | Patogenesi del diabete tipo 2: l'infausto ottetto (ominous octet). Tratta da: ⁽¹⁾.

ipertensione, la dislipidemia e la patologia aterosclerotica⁽²⁾.

Grazie al poderoso lavoro scientifico di Carl Ronald Kahn presso il Joslin Diabetes Center negli anni ottanta e novanta, sui meccanismi molecolari dell'insulina e del suo recettore, interesse sempre maggiore si è accresciuto circa le molecole coinvolte con la insulino-resistenza⁽³⁾. In tale contesto lo studio degli inibitori del PPAR-gamma (tiazolidinioni) ha portato alla identificazione del rosiglitzone e del pioglitazone, con potente attività normoglicemizzante e di azione sul tessuto adiposo^(4,5). In seguito allo studio DREAM⁽⁶⁾, dal quale era emerso un rischio di scompenso cardiaco dopo assunzione di rosiglitazone, le autorità regolatorie governative (Food and Drug Administration in primo luogo) avevano richiesto ai ricercatori una maggiore attenzione sulla sicurezza cardiovascolare nella valutazione di nuove molecole. Questo nuovo approccio è stato propedeutico alla esplosione di quelli che ancora oggi vengono ricordati come le due pietre miliari per le due classi di farmaci innovativi. Lo studio EMPAREG OUTCOME per il glicosurico empaglifozin, e lo studio LEADER per l'analogo del GLP1 liraglutide avevano dimostrato per la prima volta come si potesse agire con queste molecole non solo sui target terapeutici, ma anche sugli outcomes cardiovascolari^(7,8).

Da questo momento l'approccio alla malattia diabetica non diventa esclusivamente appannaggio al raggiungimento di un target specifico, ma mirato alla protezione d'organo e di sistema: si passa dal *treat to target* al *treat to benefit*⁽⁹⁾.

Ma come si è passati da una visione pancreatico-centrica, ad una visione più complessa, nella quale anche l'intestino avesse un proprio ruolo determinante?

Un percorso lungo secoli

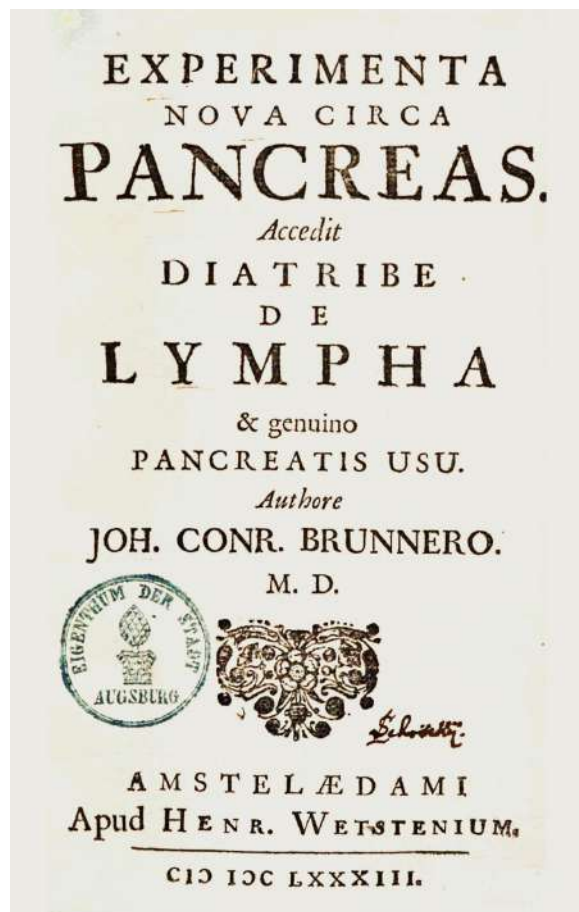
I primi studi sul ruolo della ghiandola pancreatica nell'insorgenza di una sindrome poliurica-polidipsica possono essere fatti risalire agli esperimenti del fisiologo svizzero-tedesco Johann Conrad Brunner (Figura 4), professore di anatomia e fisiologia presso l'Università di Heidelberg, che pubblica nel 1683, in lingua latina, il volume *Experimenta Nova Circa Pancreas* (Figura 5). Il volume, che consta di due parti – trattando anche argomenti sul sistema linfatico – raccoglie sette esperimenti descritti in maniera dettagliata sulla modalità di espianto dell'organo pancreatico, e nell'*experimentum 1* (pagina 12) dice: «Miraberis (indignabuntur forfan alii) spectaculum, quod Canis pancreate orbus per tres circiter menses mihi exhibuit... Sed, ne diutius te morer, falvus ille atque sospes ad stuporem usque, ut antea, comedit, bibit, excrementa constituta dejecit, urinam reddidit»⁽¹⁰⁾. Due secoli più tardi fu grazie al lavoro del barone Josef von Mering (1849-1908) e di Oscar Minkowski (1858-1931) che il pancreas venne individuato come organo nevralgico per l'insorgenza di diabete. Questi fisiologi,



Figura 4 | Johann Conrad Brunner (1653-1727).



A



B

Figura 5 | A) Antiporta e B) Frontespizio del volume *Experimenta Nova Circa Pancreas*, 1683, nel quale Brunner mostra i primi esperimenti di espianto pancreatico su animale.

avvalendosi anche dei lavori del piemontese Giovanni Martinotti (1857-1928), effettuarono studi presso i laboratori della Clinica Medica di Strasburgo, sempre espiantando il pancreas da un cane, ed osservarono una sindrome poliurica con urine ricche di zucchero⁽¹¹⁾. Appena dodici anni dopo, il 22 gennaio 1902, i fisiologi W.M. Bayliss ed Ernest H. Starling, inviano una “comunicazione preliminare” sul meccanismo alla base della cosiddetta “Secrezione riflessa periferica del pancreas”⁽¹²⁾. Il giorno successivo, il 23 gennaio, questa rapida comunicazione viene letta ed analizzata da altri scienziati, sicuramente dal vice presidente della Royal Society, il dottor W.T. Blanford, insigne geologo e naturalista, e quindi pubblicata nell’aprile dello stesso anno. L’articolo occupa solo due pagine della rivista, ma è di quelle che segna la storia della fisiologia umana (Figura 6A).

«When the mucous membrane of the jejunum or duodenum is exposed to the action of 0.4 per cent. HCl a body is produced which, when injected in mi-

nimal doses into the blood stream, produces a copious secretion of pancreatic juice. This body... we may term **secretin**... The contact of the acid [chyme] with the epithelial cells of the duodenum causes in them the production of a body (secretin), which is absorbed from the cells by the blood-current, and is carried to the pancreas, where it acts as a specific stimulus to the pancreatic cells, exciting a secretion of pancreatic juice».

L’insieme di questi studi portarono, nel 1905, alla celebre “Croonian Lecture”⁽¹³⁾, dove compare per la prima volta il termine *ormone*, pubblicata su Lancet: «These chemical messengers, however, or **hormones** (from ὁρμάω, I excite or arouse) as we might call them, have to be carried from the organ where they are produced to the organ which they affect by means of the blood stream and the continually recurring physiological needs of the organism must determine their repeated production and circulation throughout the body» (Figura 6).

Se i lavori di Starling posero le basi per l'individuazione di queste nuove sostanze denominate ormoni, è con il lavoro dei fisiologi Jean La Barre ed Eugene Still che vengono mossi i primi passi nello studio della fisiologia della secretina⁽¹⁴⁾.

Nel 1930, sempre utilizzando come modello sperimentale il modello canino, viene pubblicato sull'American Journal of Physiology un'altra *milestone* della fisiologia. Rileggere oggi, a distanza di circa 100 anni, l'elegante minimalismo di questo articolo, emoziona ancora per la forza ed il rigore scientifico. Di seguito si riportano le conclusioni degli autori:

"On the Causation of the so-called 'Peripheral Reflex Secretion' of the Pancreas. (Preliminary Communication.)" By W. M. BAYLISS, D.Sc., and ERNEST H. STARLING, M.D., F.R.S. Received January 22.—Read January 23, 1902.
(From the Physiological Laboratory, University College, London.)

Introduction.

It has long been known that the introduction of acid into the duodenum causes a flow of pancreatic juice, and it has been shown recently by Popielski, and by Wertheimer and Le Page, that this flow still occurs after nervous isolation of duodenum and pancreas.

Wertheimer also mentions that the flow can be excited by injection of acid into the jejunum, but not by introduction of acid into the lower part of the ileum.

These authors conclude that the secretion is a local reflex, the centres being situated in the scattered ganglia of the pancreas, or, in the case of the jejunum, in the ganglia of the solar plexus (Wertheimer).

A

THE LANCET,

The Croonian Lectures
ON
THE CHEMICAL CORRELATION OF THE FUNCTIONS OF THE BODY.
Delivered before the Royal College of Physicians of London on June 20th, 22nd, 27th, and 29th, 1905,
By **ERNEST HENRY STARLING, M.D. LOND., F.R.S.,**
FELLOW OF THE COLLEGE; JOHRELL PROFESSOR OF PHYSIOLOGY, UNIVERSITY COLLEGE, LONDON.

LECTURE I.
Delivered on June 20th.

THE CHEMICAL CONTROL OF THE FUNCTIONS OF THE BODY.

MR. PRESIDENT AND GENTLEMEN,—From the remotest ages the existence of a profession of medicine, the practice of its art and its acceptance as a necessary part of every community have been founded on a tacit assumption that the functions of the body, whether of growth or activity of organs, can be controlled by chemical means; and research by observation of accident or by experiment for such means has resulted in the huge array of drugs which form the pharmacopoeias of various civilised countries and the common armamentarium of the medical profession throughout the world. The practice of drugging rests on the

B

Figura 6 | A) La celebre "Preliminary Communication" (1902) nella quale Bayliss e Starling descrivono la scoperta della secretina. B) Un'altra pietra miliare della fisiologia umana: "The Croonian Lecture" del 1905, nella quale compare per la prima volta il termine "ormone".

«One of us (E.U.S., 1929) described a method of preparing a crude secretin. It consisted of precipitating an acid extract of the fresh duodenum which was a powerful secretagogue but possessed no vaso-dilatin».

Quali sono, quindi, le caratteristiche di questo estratto?

1. Crude secretin may be prepared which is not hypotensive, possesses great potency as a pancreatic secretagogue and contains varying amounts of hypoglycemic substances.
 2. Crude secretin may be fractioned into one part which is only secretagogue and another which will lower the blood sugar.
 3. The hypoglycemic fraction from crude secretin is not hypotensive, is not insulin, and produces hypoglycemia by at least two known factors: 1, stimulation of insulin (most important); and 2, effects of the hypotensive, is preparation per se.
 4. Purified secretin has no effect on the blood sugar.
- Due anni dopo compare per la prima volta il termine "incretina", e cominciano a comparire ipotesi sull'uso di queste sostanze nel trattamento del diabete⁽¹⁵⁾.

È possibile affermare che se i primi 3 decenni del XX secolo hanno visto l'accrescimento delle conoscenze circa i meccanismi fisiologici e fisiopatologici del rapporto tra pancreas ed intestino, le decadi centrali sono state caratterizzate dalla identificazione delle sostanze prodotte dall'intestino stesso e dai sottesi meccanismi biochimici di regolazione.

Questo avanzamento è stato possibile attraverso due innovazioni culturali e metodologiche fondamentali: 1) la scoperta che il l'acido desossiribonucleico (DNA) rappresentasse il materiale genetico trasmissibile come patrimonio genetico cellulare e la successiva messa a punto delle tecniche del DNA-ricombinante, 2) l'affinamento delle tecniche di dosaggio radioimmunologico (RIA), metodica che ha consentito la individuazione di peptidi dell'ordine di pico (10^{-9}) e femto (10^{-10}) molare, proprio applicata al dosaggio dell'insulina.

Il 1964 rappresenta una data cardine nello sviluppo concettuale dei meccanismi fisiopatologici: viene dimostrata la presenza dell'effetto incretinico da due gruppi di ricerca differenti, attraverso il lavoro di McIntyre, pubblicata su Lancet⁽¹⁶⁾, e di Elrick e colleghi⁽¹⁷⁾, pubblicata su Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, ovvero della differente risposta insulinica ad un carico orale rispetto alla infusione endovenosa di glucosio.

Gli anni Settanta: scoperta e caratterizzazione del GIP

Gli anni settanta ed ottanta invece hanno prodotto un insieme di informazioni sui singoli peptidi attivi, grazie alla capacità di definizione molecolare proteica più dettagliata.

I lavori di John C. Brown (1938-2016), ricercatore nella University of British Columbia, Vancouver, sono stati determinanti.

Brown è un ricercatore che ha dedicato l'intera sua vita scientifica allo studio degli entero-ormoni. I suoi studi hanno portato prima alla individuazione di un polipeptide con attività enterogastrica ad elevata azione gastro-inibente⁽¹⁸⁾, denominato appunto Gastric-Inhibitory Polipeptide (GIP) e quindi alla determinazione precisa della sequenza amminoacidica⁽¹⁹⁾.

Timothy J. Kieffer, allievo di Raymond Pederson – che fu a sua volta il primo laureando affidato al Dottor Brown – ci racconta che John nel 1964 raggiunse il dott. Donald Magee del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Washington a Seattle, dal quale apprese le tecniche di chirurgia su animali che utilizzò nei propri esperimenti. Proprio durante il periodo di Seattle maturò il celebre lavoro pubblicato su *Journal of Physiology* nel 1970, frutto della stretta collaborazione con ricercatori del Karolinska Institutet, Stoccolma.

Egli dimostrò che un prodotto farmaceutico in commercio, contenente colecistochinina-pancreozima (CCK-PZ), utilizzato per la colelitiasi, contenesse una sostanza a potente azione acido gastrica-inibente. In seguito contattò il Dott. Victor Mutt ed Erik Jorpes del Karolinska, biochimici esperti nella purificazione di proteine, con il convincimento che ci fossero peptidi aggiuntivi biologicamente attivi nella preparazione di CCK-PZ, e da loro fu invitato a Stoccolma per approfondire le ricerche nell'estate del 1968. Dopo un breve ritorno in Canada, John chiese un anno sabbatico per lavorare al Karolinska a stretto contatto con loro ed il famoso *paper* del 1970 è frutto di questa collaborazione tra le due sponde atlantiche^(18,19). Le conclusioni del lavoro, ancora molto caute, sembrano presagire la complessità molti anni più tardi emersa nella comprensione della fisiologia di questo polipeptide «Despite the fact that the polypeptide described here has been demonstrated to possess potent gastric secretory inhibitory activity, reservations must be held as to its physiological status. It must, at the moment, be considered to be

primarily of biochemical interest, until several physiological criteria are satisfied. These should include identification of the material in the bloodstream, and a more complete analysis of the spectrum of the physiological effects».

Il termine attualmente in uso Glucose-insulinotropic peptide, compare in una *review* pubblicata sempre da Brown nel 1988 dal titolo “Enteroinular axis”, capitolo 5 di uno Special Issue di *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* su “Non-insulin-dependent diabetes”. I primi studi sono della coppia Pederson-Brown, risalenti al 1975, e si basano sempre su modelli animali⁽²⁰⁻²²⁾.

Gli anni Ottanta: scoperta e caratterizzazione del GLP1 e definizione dell'effetto incretinico nel DM2

Le principali date da ricordare, durante gli anni '80, sono principalmente tre.

- 1) 1983: identificazione del GLP-1, ad opera di Graeme I. Bell e colleghi che, operanti nei laboratori della divisione di Biologia cellulare e molecolare del gruppo farmaceutico Lilly, dimostrarono che il pre-proglucagone di criceto conteneva la sequenza del glucagone e di due peptidi correlati, denominati appunto Glucagon-like-Peptide-1 e Glucagon-like-Peptide-2⁽²³⁻²⁵⁾.
- 2) 1986: caratterizzazione dell'effetto incretinico nel soggetto diabetico, da parte di Nauck e colleghi della divisione di Gastroenterologia e Metabolismo di Gottingen, nell'ormai citatissimo lavoro pubblicato su *Diabetologia*⁽²⁶⁾.
- 3) 1987: caratterizzazione del GLP-1 come potente ormone insulino-tropico, partecipante al sistema incretinico, e suo utilizzo nei soggetti con diabete mellito⁽²⁷⁾ e ruolo nella riduzione ponderale⁽²⁸⁾.

Ma già il 1982 aveva rappresentato un momento imprescindibile nella comprensione della cronistoria del sistema incretinico, prodromica alla fase che ha permesso l'identificazione delle molecole attive sull'asse entero-insulare. Raufmann e colleghi dimostrano che il veleno di un grosso sauro velenoso, denominato lucertola perlinata o Mostro di Gila (fiume dell'Arizona), presenta una potente azione pancreatico-secretrice⁽²⁹⁾. Tra i peptidi individuati la exendina-4 ed il suo recettore risultano fondamentali in tal ruolo, e quindi tra le moleco-

le incretiniche, la forma troncata di GLP-1(7-35) mima l'azione della exendina-4. Da questo momento nascono gli analoghi delle molecole incretiniche, agenti come agonisti recettoriali (receptor agonists) e gli inibitori della dipeptyl-dipeptidasi-4 (DPP-4), enzima chiave nel metabolismo di questi ormoni⁽³⁰⁻³²⁾.

Possiamo quindi suddividere la storia della scoperta delle incretine e del loro ruolo nel determinare l'omeostasi glicemica in quattro principali momenti (Tabella 1).

Fase pionieristica (1889-1932), ovvero dalla individuazione del pancreas come organo del diabete alla nascita del termine "incretina", nella quale vengono poste le basi anatomiche e vengono compiuti i primi passi nella definizione del ruolo degli organi coinvolti.

Fase identificativa (1960-1982), nella quale vengono individuate le principali molecole gastrointestinali

che regolano e modulano la glicemia, tra le quali il GIP ed il GLP1.

Fase patogenetica (1986-in corso) nella quale viene meglio definito il meccanismo dell'effetto incretinico nella patogenesi del diabete mellito ed il ruolo fisiologico e fisiopatologico delle molecole coinvolte.

Fase farmacologica (1993 - in corso) nella quale sulla scorta delle scoperte sulla patogenesi dell'iperglicemia, vengono individuate le molecole che possono agire in maniera normo-glicemizzante nel controllo del diabete mellito.

La storia successiva è sotto i nostri occhi.

Grazie all'opera di alcuni dei protagonisti della ricerca sui meccanismi fisiologici e patologici del sistema incretinico, dal XVII secolo ai nostri giorni (Figura 7), l'ottetto di De Fronzo si definisce sempre con maggiore chiarezza. Molto è stato descritto, ma ancora numerosi sono i meccanismi da elucidare nel contesto fisiologico e fisiopatologico. Siamo di

Tabella 1 | Le fasi in cui è possibile dividere le tappe scientifiche principali che hanno condotto alla conoscenza del sistema incretinico e del suo ruolo nella patogenesi del diabete mellito tipo 2.

Fase	Autore	Scoperta	Anno	Referenza
Fase pionieristica (1683 - 1932)	Johann Conrad Brunner	Ruolo del pancreas – descrizione ma mancata associazione con diabete	1683	10
	Mering e Minkowski	Individuazione del Pancreas come l'“organo del diabete”	1889	11
	Bayliss e Starling	Scoperta del primo ormone: la secretina	1902	12
	Starling	Scoperta di un ormone intestinale che stimola il pancreas	1905	13
	La Barre e Still	Scoperta di un ormone intestinale insulino-tropico	1930	14
	La Barre	Nascita del termine “incretina”	1932	15
Fase identificativa (1960 - 1983)	McIntyre et al. and Elrick et al.	Dimostrazione del meccanismo incretinico glucosio-dipendente	1964	16,17
	John C. Brown et al	Purificazione di un polipeptide con attività entero-gastrica	1970	18
	John C. Brown and Jyll R. Dryburgh	Identificazione del GIP	1971	19
	Raufmann et al.	Scoperta di peptidi attivi di Gila Monster	1982	29
	Bell et al	Identificazione del GLP-1	1983	23
Fase patogenetica (1986 - in corso)	Nauck et al.	Ridotto effetto incretinico in DM2	1986	26
	Mojsow et al. Holst et al.	GLP-1 come incretina	1987	24,25
Fase farmacologica (1993 - in corso)	Nauck et al.	Effetto normoglicemizzante di infusione di GLP1	1993	27
	Larsen et al.	Definizione di NN2211 (liraglutide)	2001	28
	Deacon	Definizione di MK-431 (sitagliptin)	2005	30
	Glaesner et al.	Definizione di LY2189265 (dulaglutide)	2010	31
	Frias et al	Definizione di LY3298176 (Tirzepatide)	2018	32



A

B

C

Figura 7 | Alcuni tra i principali protagonisti della scoperta e caratterizzazione dell’asse entero-insulare, denominato “sistema incretinico”, e della fisiopatologia del diabete mellito tipo 2. A) Ernest Henry Starling (1866-1927). B) Michael Albrecht Nauck. C) Ralph DeFronzo.

fronte ad una sfida sempre più entusiasmante, che con la manipolazione farmacologica sta conducendo la clinica a risultati sul controllo glicometabolico e sul bilancio energetico prima di oggi del tutto insperati, offrendo armi efficaci ad affrontare quella che si mostra sempre maggiormente come una tra le emergenze pandemiche più devastanti del prossimo futuro.

Bibliografia

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58:773-795. doi:10.2337/db09-9028, 2009.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3):173-194. doi: 10.2337/diacare.14.3.173, 1991.
3. Kahn CR., Goldstein BJ. Molecular Defects in insulin action. *Science* 7; 245:13. doi: 10.1126/science.2662406, 1989.
4. Hiragun A, Sato M, Mitsui H. Preadipocyte differentiation in vitro: Identification of a highly active adipogenic agent *J Cell Physiol* 134(1):124-30. doi: 10.1002/jcp.1041340115, 1988.
5. Colca JH and Morton DH in *New Anti diabetic Drugs* (Bailey, C.J., and Flatt, P.H. eds) 255-261, Smith-Gordon: New York, 1990.
6. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368(9541):1096-105. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8, 2006.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular

Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 373 (22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720, 2015.

8. Marso SP, Gilbert HD, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827, 2016.

9. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033, 2018.

10. Brunner JC, *Experimenta nova circa Pancreas*. Amstelod. 1683

11. Mering JV and Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 26, 371-387, 1890.

12. Bayliss WM and Starling EH. On the Causation of the so-called ‘Peripheral Reflex Secretion’ of the Pancreas. (Preliminary Communication.)” *Proceedings of the Royal Society of London* 4:352-353, 1902.

13. Starling EH The Croonian Lectures: On the chemical correlation of the functions of the body *Lancet* 2: 2339-2341, 1905.

14. La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of secretin. III. Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *Am J Physiol* 91:649-653, 1930.

15. La Barre J. Sur les possibilités d’un traitement du diabète par l’incrétine. *Bull Acad Royal Med Belg* 12:620-634, 1932.

16. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DA. New interpretation of oral glucose tolerance. *The Lancet* 2:20-21, 1964.

17. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1076-1082. doi: 10.1172/JCI105685, 1964.

18. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptidedemonstrating enterogastrone activity. *J Physiol*; 209:57-64. doi: 10.1113/jphysiol.1970.sp009155, 1970.

19. Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem.*; 49:867–872. doi: 10.1139/o71-122, 1971.
20. Kieffer TJ. In Memoriam - John C. Brown, PhD, DSc, FRSC, 1938–2016: Discoverer of GIP and Motilin. *Gastroenterology* 153:1169–1171. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.037, 2017.
21. Brown JC Enteroinsular axis. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism Volume 2, Issue 2, May*, 359-373, 1988.
22. Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiologic release and insulinotropic action in the dog. *Diabetes* 24(12):1050-1056. doi: 10.2337/diab.24.12.1050, 1975.
23. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302:716–718. doi: 10.1038/302716a0, 1983.
24. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 79:616–619. doi: 10.1172/JCI112855, 1987.
25. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagonlike peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 211:169–174. doi:10.1016/0014-5793 (87) 81430-8, 1987.
26. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes *Diabetologia* 29 (1):46-52. doi: 10.1007/BF02427280, 1986.
27. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36(8):741-744. doi: 10.1007/BF00401145, 1993.
28. Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes* 50 (11):2530-2539. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2530, 2001.
29. Raufman JP, Jensen RT, Sutliff VE, Pisano JJ et al. Actions of Gila monster venom on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Am J Physiol* 242(5):G470-474. doi: 10.1152/ajpgi.1982.242.5.G470, 1982.
30. Deacon CF MK-431 (Merck) *Curr Opin Investig Drugs* 6 (4):419-426, 2005.
31. Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 26(4):287-296. doi: 10.1002/dmrr.1080, 2010.
32. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME et al Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 7; 92 (10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8, 2018.

REVIEW

Sostanze interferenti con i sistemi per il monitoraggio del glucosio e loro implicazioni cliniche

Interfering substances with glucose monitoring systems and their clinical implications

Valentina Anelli¹, Basilio Pintaudi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Brescia.

² SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Corresponding author: valentina.anelli94@gmail.com

Abstract

AIM Glucose monitoring in subjects with diabetes is increasingly based on the use of sensors (i.e. intermittent or continuous systems) that detect glucose values in the interstitial fluid. Certain substances, such as some drugs can influence the readings of these devices. Considering the remarkable impact these interferences can have on the therapeutic management of diabetes, in this article we have summarised the available data on possible interferences between drugs and sensors.

MATERIAL AND METHODS We have performed a literature research in order to retrieve studies in which glucose sensors were tested with commonly used substances. Furthermore, information from the data sheets and user manuals of the devices were examined.

RESULTS The main interfering substances with glucose monitoring systems are acetaminophen (Guardian 4, Dexcom G4 and G5, FreeStyle Libre PRO, Glunovo Flash I3, Dexcom G6 and ONE only if taken in higher than recommended doses), ascorbic acid (FreeStyle Libre 2 and 3 if taken in doses > 500 mg/day) and hydroxyurea (Enlite, Guardian 3, Dexcom G4, G5, G6 and ONE). New generations of sensors have less susceptibility to exogenous substances due to low voltage technologies (FreeStyle Libre) or due to the presence of semi-permeable membranes on the sensor surface that inhibit the passage of possible interferents (Dexcom G6).

CONCLUSION Knowing which substances and how they interfere with the glucose levels detected by the sensors is crucial, both for stand-alone glucose monitoring systems and for sensors integrated with insulin pumps, in order to avoid hypoglycaemia/hyperglycaemia not detected by the sensor and consequent therapeutic errors.

KEY WORDS interference; medications; continuous glucose monitoring; intermittent glucose monitoring; diabetes.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Anelli V, Pintaudi B. Sostanze interferenti con i sistemi per il monitoraggio del glucosio e loro implicazioni cliniche. JAMD 26:193–200, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2023

Accepted July, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 V. Anelli. 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.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Il monitoraggio glicemico nella persona con diabete si basa sempre più spesso sull'utilizzo di sensori che rilevano i valori di glucosio nel liquido interstiziale. Essi possono misurare le concentrazioni di glucosio sia in modalità intermittente che in continuo. La lettura di questi dispositivi può essere influenzata da alcune sostanze, come dall'assunzione di alcuni farmaci. Dato il notevole impatto che queste interferenze possono avere sulla gestione terapeutica del diabete, in questo articolo abbiamo riassunto i dati disponibili circa le possibili interferenze esistenti tra farmaci e sensori.

DISEGNO E METODI È stata eseguita una ricerca bibliografica allo scopo di revisionare gli studi in cui i sensori per il monitoraggio del glucosio sono stati testati con sostanze di uso comune. Inoltre sono state esaminate le informazioni riportate nelle schede tecniche e nei manuali d'uso degli strumenti.

RISULTATI Le principali sostanze interferenti con i sistemi di monitoraggio del glucosio sono acetaminofene (Guardian 4, Dexcom G4 e G5, FreeStyle Libre PRO, Glunovo Flash I3, Dexcom G6 e ONE solo se assunto in dosi maggiori di quelle raccomandate), acido ascorbico (FreeStyle Libre 2 e 3 se assunte dosi > 500 mg/die) e idrossiurea (Enlite, Guardian 3, Dexcom G4, G5, G6 e ONE). Le nuove generazioni di sensori presentano minori suscettibilità a sostanze esogene grazie a tecnologie con bassi voltaggi (FreeStyle Libre) o grazie alla presenza di membrane semipermeabili sulla superficie del sensore che inibiscono il passaggio di possibili interferenti (Dexcom G6).

CONCLUSIONE Conoscere quali siano le sostanze e come esse possano interferire con i livelli di glucosio rilevati dai sensori, sia quando usati stand-alone che nel contesto di sistemi integrati con i microinfusori, è determinante per evitare il verificarsi di episodi di ipoglicemia o iperglicemia non riconosciuti dal sensore e conseguenti errori terapeutici.

PAROLE CHIAVE interferenza; farmaci; monitoraggio glicemico in continuo; monitoraggio glicemico intermittente; diabete.

Introduzione

I sensori per il monitoraggio glicemico hanno rivoluzionato la gestione quotidiana del diabete⁽¹⁾. I

dispositivi disponibili in commercio misurano i livelli di glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo con metodi elettrochimici ed enzimatici (glucosio ossidasi o glucosio deidrogenasi) o con tecnologia a fluorescenza e possono rilevare i livelli di glucosio in modalità real-time (rt-CGM, real-time continuous glucose monitoring) oppure in modalità intermittente (FGM, flash glucose monitoring).

Alcuni di questi sensori hanno ricevuto l'approvazione in USA ed in Europa per l'uso non aggiuntivo, le glicemie rilevate possono quindi essere usate per decisioni terapeutiche. (Guardian 4, Dexcom G5 mobile, Dexcom G6, Dexcome ONE, FreeStyle Libre, FreeStyle Libre 2, FreeStyle Libre 3, Eversense E3, GlucoMenDayCGM, Prisma).

Possono essere utilizzati come device stand-alone oppure in combinazione con microinfusori di insulina, semplicemente in associazione ad essi oppure come parte integrante di algoritmi per la gestione della terapia insulinica.

Risulta quindi fondamentale l'accuratezza dei sensori nel rilevare i livelli di glucosio, al fine di evitare il mancato riconoscimento di iper o ipoglicemie e di scongiurare errori terapeutici. Nell'interpretare i valori rilevati bisogna comunque sempre tener conto del fisiologico lag-time di circa 10 minuti tra le concentrazioni di glucosio rilevate nel liquido interstiziale e quelle capillari e considerare che l'accuratezza delle letture si riduce per i valori estremi di glicemie e durante rapide escursioni glicemiche, soprattutto durante l'esercizio fisico⁽¹⁾.

La lettura dei sensori può essere influenzata, inoltre, da sostanze sia endogene che esogene, da farmaci o alimenti in grado di alterare le reazioni enzimatiche alla base del filamento del sensore o il voltaggio applicato per misurare il flusso di elettroni in relazione alla concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale circostante.

Recentemente Heinemann ha riassunto in un editoriale alcuni dei pochi dati disponibili circa le interferenze esistenti tra l'assunzione di alcuni farmaci e le letture glicemiche dei sensori. Le aziende sono in realtà tenute a testare i propri dispositivi circa tali interferenze, ma la maggior parte dei dati ottenuti da tali studi non vengono pubblicati, la sorveglianza post-marketing assume quindi un ruolo di rilievo⁽²⁾.

Tra i farmaci che possono alterare la rilevazione del glucosio da parte dei sensori che funzionano con metodo glucosio ossidasi o deidrogenasi si ritrovano alcune molecole di largo utilizzo tra la popolazione

e disponibili come prodotti da banco, tra cui il paracetamolo o acetaminofene, l'acido ascorbico o vitamina C o farmaci più specifici come l'idrossiurea o oncocarbide, antineoplastico usato anche per patologie mieloproliferative ed ematologiche, come il trattamento dell'anemia falciforme.

Di seguito vengono riportati i dati disponibili per i seguenti sensori: Enlite, Guardian Sensor 3 e 4 (Medtronic), Dexcom G4 Platinum, G5, G6 e ONE (Theras), FreeStyle Libre 2 e 3 (Abbott), GlucoMen Day (Menarini), Eversense XL e E3 (Senseonics, Ascensia), Glunovo Flash I3 (Alpha Pharma), TouchCare Slim 14 CGM (Medtrum) e Prisma (Bioseven). In tabella 1 sono schematizzati i principali medicinali interferenti con tali sensori.

Medtronic: Enlite Sensor, Guardian Sensor 3 e Guardian Sensor 4

Farmaci che possono falsare le letture dei sensori Medtronic sono il paracetamolo o acetaminofene, usato come antipiretico e antidolorifico e l'idrossiurea o oncocarbide.

Basu et al. hanno testato in studi pilota l'interazione tra l'assunzione di farmaci comunemente prescritti e l'uso dei CGM, confrontando le concentrazioni interstiziali e plasmatiche di tali sostanze con il profilo glicemico rilevato dal CGM e le glicemie plasmatiche.

Nello studio del 2016 hanno dimostrato che l'ingestione di 1 g di paracetamolo interferiva con le letture dei CGM a quel tempo disponibili (Guardian Real Time Medtronic, Dexcom Seven Plus e Dexcom G4 Platinum). Sono state analizzate le letture dei CGM indossati da 10 soggetti sani, per avere valori di glicemie sia plasmatiche che nel liquido interstiziale stabili, dopo assunzione di acetaminofene e si è osservata una correlazione temporale tra la presenza di paracetamolo nel plasma e nel liquido interstiziale e la comparsa di letture falsamente elevate da parte dei CGM⁽³⁾.

Nel 2017 invece è stato valutato in 19 soggetti senza diabete il profilo glicemico rilevato da Medtronic Guardian Sof-Sensor e Dexcom G4 Platinum in relazione all'assunzione di 12 sostanze comunemente utilizzate dalla popolazione generale (N-acetilcisteina, mesalamina, acido ascorbico, gemfibrozil, albuterolo, atenololo, idroclorotiazide, atorvastatina, lisinopril, losartan, acetaminofene, vino), stabilendo a priori un valore accettabile di discrepanza tra le letture del CGM e la glicemia plasmatica del 25%. Tra le molecole testate, hanno mostrato interferenza con entrambi i sensori, ma con gradi diversi tra i vari soggetti, acetaminofene, etanolo, albuterolo, lisinopril, atenololo e atorvastatina⁽⁴⁾.

Glicemie falsamente più elevate in caso di assunzione di idrossiurea sono invece descritte con l'utilizzo del sensore Enlite e Guardian 3, tanto che l'Azienda sconsiglia l'utilizzo del monitoraggio

Tabella 1 | Principali farmaci interferenti con i sensori.

Sensore	Farmaci interferenti
Medtronic Enlite	Idrossiurea (↑)
Medtronic Guardian 3	Idrossiurea (↑)
Medtronic Guardian 4	Paracetamolo (↑)
Dexcom G4 Platinum	Paracetamolo (↑), Aspirina, Idrossiurea (↑)
Dexcom G5	Paracetamolo (↑), Idrossiurea (↑)
Dexcom G6	Paracetamolo se assunto a dosi maggiori della dose max raccomandata (1 g ogni 6 ore), Idrossiurea (↑)
Dexcom ONE	Paracetamolo se assunto a dosi maggiori della dose max raccomandata (1 g ogni 6 ore), Idrossiurea (↑)
FreeStyle Libre Pro	Acido ascorbico (↑), Paracetamolo (↑), Aspirina (↓)
FreeStyle Libre	Acido ascorbico (↑), Aspirina (↓)
FreeStyle Libre 2	Acido ascorbico se dose assunta > 500 mg/die (↑)
Menarini GlucoMenDay	Nessuna interferenza segnalata
Senseonics Eversense XL	Mannitolo ev (↑), Aspirina se dose > 2 g/die (↓)
Ascensia Eversense E3	Tetraciline, Mannitolo ev e Sorbitolo ev (↑)
Alpha Pharma Glunovo Flash I3	Paracetamolo (↑)
Bioseven Prisma	Non riportate possibili interferenze
Medtrum TouchCare Slim 14 CGM	Non riportate possibili interferenze

Le frecce verso l'alto o il basso indicano rispettivamente che quella determinata sostanza può rilevare i livelli di glucosio falsamente più elevati o ridotti.

in continuo durante tale terapia e raccomanda di basarsi sulla glicemia capillare⁽⁵⁾.

Tra i warnings riportati nella guida per utenti del nuovo sensore Guardian 4 si sottolinea come l'assunzione di paracetamolo possa provocare un falso aumento dei valori di glucosio rilevati dal sensore. Il grado di inaccuratezza delle letture dipende dalla quantità di acetaminofene attiva nell'organismo, che può variare per ogni soggetto; non si fornisce per questo motivo una dose soglia per cui si verifica tale alterazione. L'azienda raccomanda, quindi, di leggere le etichette dei farmaci assunti al fine di verificarne la presenza di acetaminofene⁽⁶⁾.

Dexcom: G4 Platinum, G5, G6 e Dexcome ONE

Paracetamolo e idrossiurea sono le principali sostanze interferenti con i dispositivi Dexcom, anche se differenze esistono tra i vari modelli di CGM a disposizione. Grazie allo sviluppo di nuove generazioni di sensori con membrane semipermeabili più selettive, infatti, si è cercato di limitare l'impatto di tali farmaci sulle letture glicemiche.

Come già precedentemente riportato, Basu et al. hanno riscontrato l'interferenza di altre sostanze con Dexcom G4 Platinum (etanolo, albuterolo, lisinopril, atenololo e atorvastatina)⁽⁴⁾.

Glicemie falsamente più elevate possono essere rilevate con i dispositivi G4 Platinum e G5 in seguito all'assunzione di acetaminofene, tanto da controindicare l'utilizzo di tali dispositivi per il monitoraggio glicemico in tali circostanze. Anche l'aspirina, avendo una struttura chimica simile al paracetamolo, è in grado di creare discrepanza tra le letture del CGM G4 e le glicemie capillari, come riportato anche nello studio di Tellez et al.⁽⁷⁾ Tale effetto non si verifica però con il Dexcom G6 grazie alle innovative membrane che riescono a bloccare la diffusione alla superficie dell'elettrodo di un numero maggiore di sostanze possibili interferenti con le reazioni ossidative enzimatiche. Le letture del G6 potrebbero essere erroneamente più elevate in seguito all'assunzione di dosi di paracetamolo maggiori della massima dose raccomandata, il sensore può essere quindi usato per decisioni terapeutiche fino all'assunzione max di 1 g di acetaminofene ogni 6 ore^(8,9).

L'interferenza da acetaminofene sul monitoraggio glicemico con il sensore Dexcom G4 è stata valutata da Maahs et al. in uno studio condotto su 40 pazienti affetti da diabete. In seguito all'assunzione di 1 g di paracetamolo si sono confrontati valori di glucosio rilevati dal sensore e quelli determinati con il glucometro, evidenziando con il sensore livelli statisticamente più elevati per almeno 8 ore dalla somministrazione di paracetamolo, riflettendo la farmacocinetica di tale medicinale⁽¹⁰⁾.

Altri studi hanno invece valutato l'effetto del paracetamolo sulle letture del CGM G6. Denham et al. hanno evidenziato come il blocco della diffusione di acetaminofene da parte della membrana semipermeabile del G6 possa ridursi in seguito a somministrazioni di dosi ripetute di farmaco, valutando la differenza tra le glicemie rilevate dal sensore e quelle venose in 14 soggetti diabetici. La differenza massima nelle letture dopo la prima dose di paracetamolo (7.2 mg/dl) è stata registrata dopo 4 ore dalla somministrazione del farmaco, mentre il max bias di 14.0 mg/dl è stato registrato in seguito alla terza dose. L'ampiezza di questa discrepanza è tale da poter determinare solo un minimo impatto sulle quantità di insulina erogata in caso di microinfusori hybrid-closed loops, ma potrebbe comunque causare la mancata segnalazione di eventi ipoglicemici⁽¹¹⁾.

Anche nello studio prospettico multicentrico di Calhoun et al. l'interferenza tra l'assunzione di paracetamolo e le glicemie rilevate dal G6 in 66 pazienti non raggiungeva il bias clinicamente significativo (nello studio stabilito come 10 mg/dl)⁽¹²⁾. Le medesime indicazioni riguardo l'assunzione di paracetamolo e uso del sensore G6 valgono anche per il nuovo sensore Dexcom ONE; nella guida per utenti infatti si riporta come il dispositivo possa essere usato per decisioni terapeutiche in caso di assunzioni di dosi standard o massime di acetaminofene (1 g ogni 6 ore), mentre potrebbero verificarsi letture falsamente più elevate in caso di assunzione di maggiori dosi di paracetamolo⁽¹³⁾.

Non è raccomandato invece l'uso di alcun sensore Dexcom per le scelte terapeutiche durante terapie con idrossiurea, in quanto i CGM potrebbero non rilevare ipoglicemie e indurre in errore di gestione in seguito a letture glicemiche più elevate della realtà. Così come per il paracetamolo, anche per l'oncocardide, il livello di inaccuratezza del sensore dipende dalla quantità di farmaco attiva nel corpo di ciascun paziente.

Questo effetto dell'idrossiurea su Dexcom G5 e G6 è stato descritto in un case report nel 2021⁽¹⁴⁾, mentre in uno studio condotto su 16 pazienti che hanno subito autotrapianto di isole pancreatiche in seguito a pancreasectomia è stata valutata l'interferenza di oncocarbide e aspirina con i sensori Dexcom G4 Platinum e G6⁽⁷⁾. In questi pazienti la maggior discrepanza tra le letture capillari e quelle del sensore si rilevava tra le 0.5-2 ore dopo la somministrazione di idrossiurea, con valori falsamente elevati rilevabili fino a 6 ore dopo la somministrazione di tale molecola; tale discrepanza è stata rilevata fino anche 9 ore dopo l'assunzione di oncocarbide da parte dei pazienti stessi. Una certa variabilità si riscontrava in seguito all'assunzione di aspirina con il G4, mentre nessuna discrepanza si rilevava con il G6⁽⁷⁾.

Dato il largo consumo di alcolici non solo tra la popolazione generale, ma anche nella popolazione diabetica, è stato valutato il possibile impatto dell'etanolo sul monitoraggio glicemico del Dexcom G5 tramite un crossover trial randomizzato in 12 pazienti con diabete mellito tipo 1 a cui veniva fornita della birra con un pasto misto. Si è dimostrato che il consumo di alcool influenza l'accuratezza dei CGM che si basano su reazioni enzimatiche ossidative probabilmente per le modifiche del pH del liquido interstiziale indotte dall'etanolo⁽¹⁵⁾.

Abbott: FreeStyle Libre 2 Pro, FreeStyle Libre 2 e 3

Nelle guide per utenti e nelle schede di sicurezza ed efficacia della Food and Drug Administration (FDA) dei sensori Abbott si riportano le possibili sostanze interferenti con le letture glicemiche.

In particolare, per il FreeStyle Libre Pro, versione professionale del FreeStyle Libre utilizzato per il monitoraggio retrospettivo delle glicemie, si segnala che l'assunzione di acido ascorbico, così come di paracetamolo, può falsamente incrementare le glicemie, mentre l'assunzione di acido salicilico può leggermente ridurle ed il livello di imprecisione dipende dalla quantità di sostanza attiva nel corpo. I test eseguiti non indicano invece alterazioni nel profilo glicemico per metildopa e tolbutamide⁽¹⁶⁾.

Le stesse possibili interferenze in seguito all'assunzione di vitamina C e acido acetilsalicilico sono riportate per FreeStyle Libre.

I nuovi sistemi enzimatici per i sensori FreeStyle si basano su un basso voltaggio e hanno permesso così

di eliminare alcune interferenze farmacologiche, come quelle riscontrate successivamente all'assunzione di paracetamolo⁽³⁾.

Glicemie falsamente più elevate si rilevano con il sensore FreeStyle Libre 2 se l'assunzione di acido ascorbico supera i 500 mg/die. Questa dose massima è stata ricavata da uno studio prospettico multicentrico single-arm, non pubblicato, in cui sono stati valutati i profili di 60 pazienti con diabete in seguito all'assunzione di più dosi di vitamina C. La differenza massima tra le letture del sensore e quelle capillari si rileva a distanza di 2-3 ore dopo ogni dose ed è proporzionale alla quantità di vitamina C assunta. Dopo l'assunzione di 500 mg di acido ascorbico si è rilevato un incremento medio di 4.5 mg/dl. L'azienda sconsiglia, quindi, l'assunzione di supplementi di vitamina C ad alte dosi (> 500 mg/die) in pazienti che usano il FreeStyle Libre 2^(2,17).

Si stima che la quantità di acido ascorbico assunto con l'alimentazione sia di 60-70 mg/die, nettamente inferiore alla dose massima raccomandata per il concomitante uso del sensore FreeStyle, ma bisogna tener conto che la vitamina C è contenuta in molti alimenti ed è spesso presente in composti vitaminici che vengono assunti comunemente per rimedi come raffreddore o per rafforzare il sistema immunitario a dosi ben maggiori. Inoltre non si conosce esattamente la quota di vitamina assorbita da ogni singolo soggetto, rendendo non semplice la stima della quantità di acido ascorbico plasmatica; se si considerano poi le somiglianze tra la struttura della vitamina C e quella del glucosio si può ipotizzare che questa si trovi anche nel liquido interstiziale, non conoscendo però in che entità, e che quindi interferisca con le letture del CGM⁽²⁾.

I dati sopra riportati, in realtà, si applicano a tutti i sistemi FreeStyle Libre. La tecnologia alla base di questi sensori, operando a basso potenziale elettrico, permette quindi di eliminare interferenze da paracetamolo o idrossiurea (i sensori sono stati testati con 16 sostanze interferenti comuni, tra cui acetaminofene, acido ascorbico, dopamina, idrossiurea, ibuprofene, acido salicilico, tetraciclina, tolazamide e tolbutamide). L'unico possibile interferente rimane l'acido ascorbico, se assunto ad alte dosi.

Menarini: GlucoMen Day

Nella guida utenti del sensore GlucoMenDay non si menzionano possibili sostanze in grado di fornire valori glicemici rilevati dal sensore non accurati.

In letteratura è presente un lavoro di Lucarelli et al. in cui sono state testate in vitro 22 sostanze, sia endogene che esogene, come possibili interferenti del CGM. Tra i farmaci studiati (acetaminofene, acido ascorbico, dopamina, ibuprofene, acido salicilico, tetracicline, tolazamide e tolbutamide) soltanto la presenza di dopamina, ma a concentrazioni molto elevate e non fisiologiche, determinava alterazione dei valori glicemici rilevati. Nessuna variazione significativa delle glicemie è stata evidenziata invece per i comuni interferenti con i sensori delle altre aziende, quali acido salicilico, acetaminofene o acido ascorbico⁽¹⁸⁾.

Tra le caratteristiche tecniche riportate sul sito del GlucoMen Day CGM si sottolinea quindi l'assenza di interferenza da acido ascorbico e paracetamolo⁽¹⁹⁾.

Eversense XL (Senseonics) e Eversense E3 (Ascensia)

In ultimo descriviamo i dati disponibili per l'unico sensore sottocutaneo impiantabile in grado di rilevare i livelli di glucosio del liquido interstiziale con metodo a fluorescenza. Le letture di questo CGM non sono influenzate dall'uso di acetaminofene o acido ascorbico, in quanto esso non si basa su un metodo enzimatico per stimare i livelli di glucosio, bensì è costituito dalla presenza di un polimero in grado di emettere fluorescenza in presenza di glucosio. Sostanze in grado di legarsi a tale polimero o di assorbire o emettere fluorescenza possono allora alterare il dato rilevato dal CGM. Lorenz et al. hanno testato in vitro la differenza tra i livelli di glucosio rilevati da Eversense e la glicemia capillare in presenza di 41 sostanze a concentrazioni sovra fisiologiche o maggiori rispetto al comune range terapeutico; tra le otto sostanze identificate come possibili interferenti (L-DOPA, lattato, piroxicam, tetracicline, pralidossima, acido acetilsalicilico, ribosio, mannitolo) soltanto due quando usate a concentrazioni terapeutiche, mannitolo e tetracicline, hanno determinato una differenza significativa tra i valori rilevati dal sensore e quelli capillari⁽²⁰⁾.

La possibile interferenza del mannitolo è riportata anche nel manuale per utenti dell'Eversense XL, si avvisa infatti l'utente che mannitolo somministrato per via endovenosa e in soluzioni per irrigazione potrebbe causare valori glicemici falsamente

elevati. Tra le avvertenze si segnala, inoltre, che alte dosi di aspirina (oltre 2000 mg) possono falsamente abbassare i valori di glucosio rilevati dal sensore⁽²¹⁾.

Per il nuovo modello Eversense 3, Ascensia evidenzia come possibili interferenti soltanto le tetracicline⁽²²⁾, ma FDA riporta invece tra le controindicazioni come mannitolo e sorbitolo somministrati per via endovenosa o come componenti di irrigazioni o soluzioni per dialisi peritoneale, possano determinare letture glicemiche falsamente elevate da parte del sensore, mentre la quantità di sorbitolo contenuta nei normali dolcificanti alimentari non influenza il dato del CGM⁽²³⁾.

Altri sensori

Dalle schede tecniche dei nuovi sensori presenti sul mercato segnaliamo una possibile sovrastima dei livelli di glucosio rilevati dal Glunovo Flash I3 (Alpha Pharma) in caso di assunzione di paracetamolo, mentre per i sensori TouchCare Slim 14 CGM (Medtrum) e Prisma (Bioseven) non si menzionano possibili interferenze farmacologiche con le letture glicemiche. Bioseven dichiara che il suo CGM è il primo ad essere costituito da una struttura a 4 elettrodi in grado di minimizzare eventuali interferenze esercitate da substrati farmacologici e/o endogeni, ma non vengono forniti ulteriori dettagli⁽²⁴⁾.

Setting ospedaliero

A causa del largo uso dei CGM tra la popolazione diabetica negli ultimi anni si è assistito ad un maggiore utilizzo di questi device anche in setting ospedaliero. Una grande spinta alla loro diffusione ospedaliera, sia in ambiente critico che non, è stata data dall'emergenza COVID-19, a causa della necessità di ridurre il tempo di esposizione tra pazienti in isolamento e sanitari e di monitorare in modo continuo la glicemia.

In una recente review Bellido et al.⁽²⁵⁾ hanno valutato l'accuratezza e le possibili interferenze dei CGM in ambito ospedaliero, in quanto i pazienti ospedalizzati sono più suscettibili a condizioni che potrebbero alterare l'accuratezza dei CGM, come ad esempio stato d'idratazione, perfusione tissutale, pH, temperatura, uso di sostanze chimiche, interferenti radiologici o camera iperbarica. Non

sono emerse però novità rispetto a quanto già riportato per i singoli dispositivi.

Conclusioni

Sapere quali sostanze e in che modo esse interferiscono con i livelli di glucosio rilevati dai sensori è fondamentale, sia per i sistemi stand-alone sia per i sensori integrati con microinfusori per insulina, soprattutto alla luce dell'approvazione dei primi pancreas artificiali e dell'uso non aggiuntivo dei CGM per decisioni terapeutiche; si potrebbero infatti verificare episodi di ipoglicemia conseguenti ad un'eccessiva somministrazione di insulina per valori di glucosio rilevati falsamente più elevati, inadeguata sospensione dell'insulina basale o ipoglicemie/iperglicemie non segnalate dal sensore. I dati a disposizione però non sono esaustivi, le aziende spesso non pubblicano i risultati dei test sui loro dispositivi e diffondono solo in seguito a segnalazioni post-marketing alcune delle interferenze riscontrate con l'utilizzo dei loro CGM. Dal momento che i CGM a disposizione, eccetto Eversense, si basano su reazioni elettrochimiche per determinare le concentrazioni di glucosio interstiziale, le molecole farmaceutiche di piccole dimensioni possono interferire con i dati dei sensori se il loro volume di distribuzione è talmente grande da raggiungere il liquido interstiziale e se il voltaggio di ossidazione è maggiore del voltaggio di lavoro usato dal device del CGM. Un metodo per ridurre la suscettibilità dei sensori a queste sostanze è utilizzare enzimi con approccio a bassi voltaggi, come il FreeStyle Libre; grazie a questa strategia tecnica non si riscontrano infatti interferenze da paracetamolo con il suo utilizzo. In alternativa si possono applicare membrane semipermeabili sulla superficie del sensore in modo da inibire il passaggio di possibili interferenti all'interno del sensore, come nel caso del Dexcom G6⁽³⁾.

Abbiamo visto che le principali molecole interferenti con i sensori (acetaminofene, acido ascorbico, idrossiurea) sono largamente presenti in prodotti di uso comune. Sarebbe auspicabile quindi che sia il medico che il paziente fossero consapevoli di possibili alterazioni nel profilo glicemico rilevato per poter gestire al meglio la terapia del diabete orientando la scelta verso il dispositivo più sicuro.

Punti chiave

- La lettura dei sistemi di monitoraggio del glucosio può essere influenzata da sostanze sia endogene che esogene, da farmaci o alimenti
- Tra i farmaci le principali molecole interferenti con i sistemi di monitoraggio del glucosio sono acetaminofene, acido ascorbico, idrossiurea
- Le nuove generazioni di sensori presentano minori suscettibilità a sostanze esogene grazie a nuove tecnologie
- È fondamentale l'accuratezza dei sensori nel rilevare i livelli di glucosio, al fine di evitare il mancato riconoscimento di iperglicemie o ipoglicemie e di scongiurare errori terapeutici

Key points

- Glucose monitoring system readings can be influenced by both endogenous and exogenous substances, drugs or food
- Among drugs, the main glucose monitoring system -interfering molecules are acetaminophen, ascorbic acid, hydroxyurea
- New generations of sensors have less susceptibility to exogenous substances thanks to new technologies
- The accuracy of the sensors in glucose level readings is crucial in order to avoid missing recognition of hyper- or hypoglycaemia and to avoid therapeutic errors

Bibliografia

1. Lin R, Brown F, James S, et al. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 38:e14528, doi:10.1111/dme.14528, 2021.
2. Heinemann L. Interferences With CGM Systems: Practical Relevance? *J Diabetes Sci Technol* 16:271-274, doi:10.1177/19322968211065065, 2022.
3. Basu A, Veettil S, Dyer R, et al. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther* 18 Suppl 2(Suppl 2):S243-7, doi:10.1089/dia.2015.0410, 2016.
4. Basu A, Slama MQ, Nicholson WT, et al. Continuous Glucose Monitor Interference With Commonly Prescribed Medications: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol* 11:936-941, doi:10.1177/1932296817697329, 2017.
5. Medtronic. Urgent Medical Device Correction. Sensor Glucose Values with Use of Hydroxyurea Medication Enlite™ Sensor (MMT-7008) and Guardian™ Sensor 3 (MMT-7020) Available from: Date: (medtronicdiabetes.com), 2021.
6. Medtronic. UserGuide Guardian4.
7. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, et al. Inaccurate Glucose Sensor Values After Hydroxyurea Administration. *Dia-*

- betes Technol Ther 23:443-451, doi:10.1089/dia.2020.0490, 2021.
8. Dexcom. Inerfering substances and risks.
 9. Dexcom. Manuale Utente Dexcom G6.
 10. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* 38:e158-9, doi:10.2337/dc15-1096, 2015.
 11. Denham D. Effect of Repeated Doses of Acetaminophen on a Continuous Glucose Monitoring System with Perme-selective Membrane. *J Diabetes Sci Technol* 15:517-518, doi:10.1177/1932296820948544, 2021.
 12. Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, et al. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol* 12:393-396, doi:10.1177/1932296818755797, 2018.
 13. Dexcome. Manuale Utenti Dexcom ONE.
 14. Szmuilowicz ED, Aleppo G. Interferent Effect of Hydroxyurea on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 44:e89-e90, doi:10.2337/dc20-3114, 2021.
 15. Moscardó V, Garcia A, Bondia J, et al. Effect of Ethanol Consumption on the Accuracy of a Glucose Oxidase-Based Subcutaneous Glucose Sensor in Subjects with Type 1 Diabetes. *Sensors (Basel)*, 22, doi:10.3390/s22093101, 2022.
 16. Abbott. Guida Utenti Freestyle Libre PRO.
 17. FDA. 510(k) Premarket notification Freestyle Libre 2.
 18. Lucarelli F, Ricci F, Caprio F, et al. GlucoMen Day continuous glucose monitoring system: a screening for enzymatic and electrochemical interferents. *J Diabetes Sci Technol* 6:1172-81, doi:10.1177/193229681200600522, 2012.
 19. Menarini.
 20. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference Assessment of Various Endogenous and Exogenous Substances on the Performance of the Eversense Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 20:344-352, doi:10.1089/dia.2018.0028, 2018.
 21. Senseonics. Manuale Utente Eversense XL.
 22. Ascensia. diabetes.ascensia.it/eversense-e3.
 23. FDA. Premarket notification Everense e3.
 24. Bioseven.
 25. Bellido V, Freckman G, Pérez A, et al. Accuracy and Potential Interferences of CGM sensors in the Hospital. *Endocr Pract* doi:10.1016/j.eprac.2023.06.007, 2023.

REVIEW

Metformina in gravidanza: tutto quello che avreste sempre voluto sapere, ma che non avete mai osato chiedere

Metformin in pregnancy: everything you always wanted to know but were afraid to ask

Emilia Biamonte¹, Paola Loporati¹, Giulia Bendotti¹, Marco Gallo¹

¹ SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Corresponding author: emilia.biamonte@ospedale.al.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Biamonte E, Loporati P, Bendotti G, Gallo M. Metformina in gravidanza: tutto quello che avreste sempre voluto sapere, ma che non avete mai osato chiedere. JAMD 26:201-214, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2023

Accepted August, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 V. Anelli. 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

In recent decades, there has been a significant increase in the prevalence of diabetes worldwide. One of the most relevant challenges for the diabetologist is to optimise glycaemic control in pregnancy. Metformin represents a promising therapeutic option during pregnancy, as it allows maintaining adequate glycaemic control without the risks associated with insulin therapy, such as hypoglycemia and weight gain. Moreover, it is a manageable, inexpensive, and generally well-tolerated drug for pregnant women. Despite its rationale for use, however, there is still disagreement over the benefits and risks associated with its prescription/administration. There is solid evidence that metformin is safe during the first trimester of pregnancy, with no risk of congenital malformations. During the remainder of pregnancy, metformin has been associated with a reduction in maternal weight gain and daily insulin requirements. In newborns, metformin appears to reduce hypoglycemia and macrosomia, although, in some situations, such as in pregestational type 2 diabetes, it may increase the risk of babies born SGA (*small for gestational age*). Furthermore, some studies hypothesise an increased risk of obesity and altered fat distribution in offspring in the long term in women using metformin during gestation.

The purpose of this review is to gather and investigate evidence on the benefits and potential pitfalls of metformin use in pregnancy.

Keywords diabetes in pregnancy; gestational diabetes; pre-gestational diabetes type 2; metformin; insulin; pregnancy.

Riassunto

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento significativo della prevalenza di diabete in tutto il mondo. Una delle sfide più rilevanti ed impegnative per il diabetologo è quella di ottimizzare il compenso glicemico in gravidanza. La metformina rappresenta una promettente

opzione terapeutica durante la gravidanza, poiché permette di mantenere un adeguato controllo glicemico senza i rischi associati alla terapia insulinica, quali l'ipoglicemia e l'aumento di peso materno. Inoltre, è un farmaco maneggevole, economico, e generalmente ben tollerato dalle donne in gravidanza. Nonostante il suo razionale d'uso, tuttavia, ci sono ancora divergenze su benefici e rischi correlati alla sua prescrizione/assunzione. Esiste un'evidenza solida che la metformina sia sicura durante il primo trimestre di gravidanza, senza alcun rischio di malformazioni congenite. Nel resto della gravidanza, la metformina è stata associata ad una riduzione dell'aumento di peso materno e del fabbisogno insulinico giornaliero. Nei neonati, la metformina sembra ridurre l'ipoglicemia e la macrosomia, sebbene in alcune situazioni, come nel diabete pregestazionale tipo 2, può aumentare il rischio di neonati nati SGA (*small for gestational age*). Inoltre, alcuni studi ipotizzano nel lungo termine un aumentato rischio di obesità e un'alterata distribuzione del grasso corporeo nei figli di madri in metformina durante la gravidanza. Lo scopo di questa rassegna è quello di raccogliere e approfondire le evidenze sui benefici e le potenziali criticità dell'uso di metformina in gravidanza. Parole chiave: diabete in gravidanza; diabete gestazionale; diabete tipo 2 pre-gestazionale; metformina; insulina; gravidanza.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2, diabetes mellitus type 2), il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) e la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, polycystic ovary syndrome) sono patologie strettamente correlate e caratterizzate da un'aumentata insulino-resistenza. La metformina esercita il suo effetto clinico riducendo la gluconeogenesi epatica e aumentando la sensibilità tissutale all'insulina. Ciò si traduce in una riduzione dei livelli di glicemia, senza un rischio associato di ipoglicemia o di aumento di peso⁽¹⁾. Queste caratteristiche hanno reso la metformina il trattamento di prima linea nel DMT2⁽²⁾ e, idealmente, un farmaco interessante anche nel diabete in gravidanza.

Ad oggi, l'utilizzo della metformina in gravidanza è limitato dall'assenza di robusti dati *evidence-based* sui potenziali effetti avversi sia per la madre che per i figli nel breve e lungo termine⁽³⁻⁵⁾; sull'argomento,

infatti, disponiamo perlopiù di studi che si collocano nella parte bassa della piramide gerarchica per livello di evidenza (studi osservazionali, studi non controllati, metanalisi condotte su queste due tipologie di studi) o che, nei casi dei pochi RCT (*randomized controlled trial*) condotti, sono tra loro eterogenei per outcome, posologia e timing di introduzione della metformina. Per questo, alcune linee guida come gli Standard di Cura Italiani del 2018, quelle dell'American Diabetes Association (ADA) del 2023⁽⁶⁾ e dell'International Diabetes Federation (IDF)⁽⁷⁾, rimangono caute nell'incoraggiare l'uso della metformina in gravidanza. Tuttavia, nel febbraio 2022, EMA (European Medicine Agency) ha approvato la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Glucophage[®], estendendone l'indicazione dal concepimento alla nascita sulla base dei risultati di un ampio studio di coorte che ha valutato il follow-up a 11 anni di oltre 4.000 bambini nati da gravidanze condotte in corso di assunzione di metformina⁽⁸⁾. A seguire, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato una modifica dell'RCP di Glucophage Unidie[®] prima e di Slowmet[®] dopo, relativamente all'uso di metformina cloridrato durante la gravidanza e nella fase periconcezionale. Infatti, alla voce "condizioni particolari" si legge "se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina"⁽⁹⁾. Si tratta, comunque, di un argomento ancora dibattuto, con opinioni contrastanti e questioni ancora irrisolte.

Lo scopo di questo lavoro è quello di esaminare i benefici e le potenziali insidie dell'uso della metformina in gravidanza.

Effetti dell'esposizione alla metformina in utero

Primo trimestre di gravidanza – Rischio di malformazioni congenite

Dal momento in cui la metformina – a differenza dell'insulina – attraversa la placenta e raggiunge nel feto concentrazioni simili a quelle materne⁽¹⁰⁾, una delle prime riserve da affrontare in merito al suo utilizzo in gravidanza è legata alla sicurezza per l'embriogenesi.

Studi condotti su modelli animali sembrano suggerire che nel primo trimestre di gestazione l'embrione abbia un sistema mitocondriale primitivo e un'e-

spressione molto bassa di trasportatori di cationi organici (OCT, *organic cation transporters*) – trasportatori transmembrana anche di metformina – il che impedirebbe l'ingresso del farmaco nelle cellule⁽¹¹⁾. Questo dato potrebbe spiegare l'assenza di un aumentato rischio malformativo per i neonati esposti a metformina sin dall'inizio della gravidanza^(12,13). Studi successivi sembrano anzi suggerire che l'aumentato tasso di anomalie congenite nei feti di donne trattate con metformina in gravidanza per il diabete (e non per altre indicazioni) dipenda dal diabete sottostante più che dall'utilizzo della metformina in sé⁽¹⁴⁾. A conferma di questa tesi, un'ampia metanalisi⁽¹⁵⁾ condotta su oltre 50.000 neonati con anomalie congenite, genetiche e no, ha rivelato che solo 168 tra loro (3.3 per 1000 nascite) erano stati esposti a metformina e che il rischio di anomalie congenite, aggiustato per l'età materna, il parto multiplo e la presenza di diabete materno, non era significativamente più alto in questo gruppo.

Dal secondo trimestre di gravidanza – Rischi nel breve e nel lungo termine per i figli

Dal secondo trimestre in poi, la placenta e le cellule fetali iniziano a presentare una più elevata attività mitocondriale e ad esprimere gli OCT transmembrana⁽¹¹⁾, il che consente il passaggio intracellulare della metformina e, di conseguenza, le modificazioni metaboliche ed epigenetiche che questa sembrerebbe in grado di esercitare. Da questa considerazione deriva la seconda importante riserva sull'utilizzo della metformina in gravidanza, ovvero quella relativa alla crescita fetale nel breve termine e alla salute metabolica futura dei figli nel lungo periodo.

Una volta superata la membrana cellulare, la metformina agisce su pathway metabolici diversi, tutti indispensabili per la normale crescita fetale. Innanzitutto, inibisce l'attività mitocondriale (attraverso il complesso I della catena di trasporto degli elettroni) e determina una conseguente riduzione dei livelli di ATP (adenosina trifosfato) ed un aumento del rapporto AMP (adenosina monofosfato)/ATP. Nei modelli animali, sia a livello placentare sia a livello intracellulare fetale, l'aumento del rapporto AMP/ATP stimola l'attività di AMP-K (adenosin monofosfato protein chinasi) che, a sua volta, inibisce la via mTOR (*mammalian target of rapamycin*)^(16,17). A livello placentare, la via mTOR è il principale meccanismo di rilevamento dei nutrienti e si pensa che la demodulazione della sua attività possa ridurre l'apporto di glucosio ed aminoacidi al feto e/o determi-

nare un'alterazione nella placentazione⁽¹⁸⁾. A livello intracellulare fetale, come osservato in alcuni tipi di neoplasia⁽¹⁶⁾, la via mTOR controlla i processi di sintesi e proliferazione cellulare e, di conseguenza, la sua inibizione determinerebbe una riduzione della replicazione cellulare ed un incremento dell'apoptosi. Si pensa che questa azione della metformina sui pathway mTOR placentare e fetale sia alla base della restrizione di crescita intra-uterina e di prematurità in modelli animali⁽¹⁸⁾. Inoltre, la metformina sembra interferire negativamente su vie mitocondriali e citosoliche (attraverso un'azione indiretta anti-folati e la riduzione di metionina) necessarie sia per la sintesi de novo di purine e pirimidine sia per la metilazione del DNA e degli istoni e, di conseguenza, per l'espressione genica⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Dal momento in cui la metformina sembrerebbe interferire con i pathway di sviluppo fetale e contribuire ad una restrizione nutrizionale, il suo utilizzo in gravidanza potrebbe esercitare effetti negativi sulla crescita intrauterina e sul rischio cardio-metabolico futuro dei figli? La risposta a questa domanda non è facile e univoca perché, come detto, ad oggi le evidenze di cui disponiamo sono poche, discrepanti e di bassa qualità.

Nella pratica clinica, gli effetti nel breve e lungo termine su figli di madri trattate con metformina in gravidanza sembrano essere diversi a seconda della indicazione clinica per cui viene utilizzato il farmaco. Come vedremo, i neonati di donne non diabetiche con PCOS in trattamento con metformina non sembrano mostrare alcuna variazione nei parametri ausologici alla nascita⁽⁵⁾. Al contrario, sono stati osservati pesi alla nascita più bassi in figli di donne con GDM e un aumento di SGA (small for gestational age) nei figli di donne con DMT2 trattate con metformina^(4,22); ad oggi, questo dato non è stato correlato in modo univoco ad un controllo glicemico più stringente in gravidanza, al BMI (body mass index) materno pregravidico o alla posologia e timing di introduzione della metformina.

Per quanto riguarda gli outcome post-natali a lungo termine di figli di madri trattate con metformina in gravidanza, qualche debole evidenza derivata da studi di follow-up⁽³⁻⁵⁾ sembra suggerire che la metformina possa avere un impatto negativo sulla composizione corporea e sul BMI dei bambini e che i fattori predittivi di questo effetto siano i seguenti: 1) un maggior BMI materno pregravidico (soprattutto se la variazione di peso in gravidanza risulta essere inferiore a quanto raccomandato); 2) condizioni socio-economiche più

svantaggiate della famiglia e 3) nel GDM, un controllo glicemico più stringente⁽³⁾. È evidente che siano necessari ulteriori studi, ma i dati sopramenzionati hanno permesso di speculare sulla suggestiva tesi dell'*undernutrition-effect* da metformina in gravidanza⁽²³⁾. Secondo tale teoria, durante la vita intrauterina la metformina, attraverso i pathway molecolari di mTOR e l'azione di modifica epigenetica, andrebbe a regolare l'assetto metabolico fetale su un tipo "risparmiatore". Se a questo si aggiunge un ridotto intake di cibo materno (incremento di peso ridotto rispetto a quanto atteso per epoca di gestazione) e un controllo glicemico troppo stringente, il rischio di avere basso peso alla nascita e SGA sarebbe più elevato. Successivamente, questi bambini geneticamente programmati come "metabolicamente risparmiatori" ed esposti in utero ad un ambiente nutritivo limitato, se esposti nella vita post-natale ad un ambiente "obesogeno" potrebbero andare incontro ad un'accelerazione di incremento di peso corporeo, BMI e distribuzione adiposa centripeta (*catch-up growth*) con correlato profilo cardiometabolico sfavorevole. Dal punto di vista pratico, quanto detto evidenzia l'importanza di una dieta adeguata e bilanciata durante la gravidanza in grado di garantire alla paziente un giusto aumento di peso per epoca gestazionale, come raccomandato dalle indicazioni IOM (Institute of Medicine)⁽²⁴⁾.

Effetti della metformina in gravidanza nella PCOS

La PCOS interessa dal 5% al 13% delle donne in età fertile⁽²⁵⁾. L'insulino-resistenza e l'iperandrogenismo sono elementi centrali nella complessa eziologia di questa condizione, con conseguenti implicazioni metaboliche e sulla fertilità⁽²⁶⁾. Le donne con PCOS hanno un rischio maggiore di esiti avversi in gravidanza – tra cui GDM, aborto spontaneo, disturbi ipertensivi, parto pretermine (PPT) e bambini nati SGA – e, probabilmente, presentano un ambiente intrauterino alterato⁽²⁷⁻²⁹⁾. Viene quasi spontaneo interrogarsi sul possibile spazio della metformina in questo setting, considerato che – in linea teorica – l'azione insulino-sensibilizzante della metformina potrebbe giocare un ruolo nella riduzione delle complicanze gestazionali legate alla PCOS. Inoltre, sebbene sia una indicazione *off-label* in Italia, nella pratica clinica la metformina viene sempre più spesso prescritta a donne in età fertile con PCOS

ed insulino-resistenza, con l'obiettivo di migliorarne l'assetto metabolico e la fertilità. Pertanto, anche alla luce di quella che ormai è una realtà clinica consolidata, risulta essenziale stabilire una linea di approccio gestionale in gravidanza.

Effetti sulla madre

Come detto, il rationale di impiego della metformina nella PCOS in gravidanza sta nella possibile riduzione delle complicanze gestazionali, data dall'azione insulino-sensibilizzante del farmaco. Ciò è stato supportato da dati di studi osservazionali sulla riduzione di aborti spontanei, travaglio pretermine e GDM⁽³⁰⁾. Sfortunatamente, molti di questi benefici non sono stati confermati dagli RCT. Il primo RCT (PregMet) condotto in 247 donne caucasiche con PCOS ha valutato gli outcome materno-fetali legati all'esposizione a 2000 mg/die di metformina sin dal primo trimestre di gravidanza⁽³¹⁾. In questo trial, gli autori hanno posto diagnosi di PCOS con i criteri di Rotterdam e il 30% delle donne era già in terapia con metformina prima dell'inizio dello studio.

Gli autori non hanno individuato alcuna riduzione di pre-eclampsia o PPT (outcome primari), macrosomia, SGA o GDM nel gruppo esposto alla metformina. Hanno, tuttavia, evidenziato una riduzione dell'incremento ponderale in gravidanza (*gestational weight gain*, GWG) di 2,2 kg nel gruppo in metformina e, nell'analisi per-protocol, una riduzione del PPT dal 10 al 2% ($p < 0,05$). Non è stato valutato come outcome l'aborto spontaneo.

Un successivo RCT (PregMet2)⁽³²⁾ ha valutato 487 donne caucasiche con PCOS in gravidanza, randomizzandole in due bracci di trattamento con rapporto 1:1 tra metformina 2000 mg/die e placebo. Tutte le pazienti erano a conoscenza della loro diagnosi di PCOS – il che ne suggerisce un fenotipo clinico più grave – e sono stati osservati tassi più elevati di aderenza alla terapia rispetto a quelli di altri studi. I risultati di questo RCT hanno confermato quelli dello studio precedente, dimostrando una minore GWG ma tassi simili di GDM nel gruppo in metformina rispetto al gruppo placebo. In un'analisi *intention-to-treat* post-hoc condotta su quasi 800 donne di entrambi gli studi, è stata evidenziata quanto segue:

- una riduzione del PPT dall'8% al 4% ($p < 0,05$); questo risultato ha determinato la riduzione dell'outcome primario composito rappresentato da aborto tardivo e PPT; il number needed to treat per evitare almeno un PPT e/o un aborto tardivo è risultato 18.4.

- la riduzione dell'outcome primario composito è risultata più evidente nelle donne con BMI ≥ 30 kg/m² (OR 0.34, 95% CI 0.11–0.91; p= 0.02), in quelle con iperandrogenismo (OR 0.43, 95% CI 0.19–0.89; p=0.01) e in quelle sottoposte a procreazione medicalmente assistita (PMA) (OR 0.22, 95% CI 0.04–0.84; p=0.02).

In sintesi, la metformina può essere utile per ridurre la GWG ed il PPT, in particolare nelle donne obese con PCOS ed in quelle che hanno ottenuto la gravidanza tramite PMA; tuttavia, non sembra avere alcun effetto sulla comparsa di GDM.

Effetti neonatali

Anche relativamente a questo punto, i dati derivati dalla letteratura sono molto scarni e non ci permettono di contare su evidenze di buona qualità. Detto ciò, alla nascita non sembrano esserci differenze sul peso medio, macrosomia o sul numero di neonati SGA tra quelli esposti in utero a metformina e quelli non esposti. L'unica differenza in termini di biometria fetale, emersa da un'analisi post-hoc degli RCT precedentemente menzionati⁽³²⁾, è quella sulla circonferenza cranica dei neonati di madri trattate con metformina, che sembra essere maggiore (di circa 0,5 cm) seppur nel range di normalità; questo dato, comunque, non è accompagnato da un aumento della necessità di taglio cesareo.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Nel follow-up a lungo termine, il destino metabolico sembra cambiare. A 4 anni, i figli esposti a metformina in gravidanza sembrano avere maggiori probabilità di essere in sovrappeso o di essere obesi⁽⁵⁾. A 5-10 anni, i figli di madri con PCOS esposte a metformina hanno un BMI, una circonferenza vita ed un rapporto vita/altezza più elevato e maggiori probabilità di essere obesi⁽³³⁾. Altri fattori di rischio cardio-metabolico (C-peptide e profilo lipidico) sono risultati simili nei due gruppi. Il rischio di obesità nei bambini esposti a metformina durante la gestazione sembra aumentare in relazione al maggiore BMI materno pre-gravidanza, anche se il gruppo di studio è troppo piccolo per trarre conclusioni.

Effetti della metformina nel diabete gestazionale

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento significativo della prevalenza del GDM in tutto il

mondo tanto che, ad oggi, si stima che 1 gravidanza su 6 ne sia interessata. Se da un lato questo dato è spiegato dalla pandemia dell'obesità, dall'altro non secondario è il ruolo della crescente attenzione allo screening per il GDM. Grazie allo studio HAPO, che ha correlato l'aumento progressivo dei livelli di glicemia con gli esiti avversi materni (ipertensione, parto cesareo) e fetali (macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia), lo screening con l'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) in donne in gravidanza si è diffuso notevolmente, dimostrandosi uno strumento fondamentale per prevenire tali complicanze⁽³⁴⁾. È ormai evidente che una diagnosi precoce, l'educazione e la terapia appropriata per il GDM possono avere un impatto significativo sulla salute della madre e del bambino.

La terapia di prima linea per il GDM è quella comportamentale, che comprende una dieta personalizzata e l'incoraggiamento all'attività fisica, quando non controindicata⁽³⁵⁾. Fin nell'80% dei casi, le donne con GDM riescono a ottenere un adeguato controllo glicemico aderendo alla dieta e praticando attività fisica. Nel restante 20% delle gravidanze complicate da GDM, però, le modifiche dello stile di vita da sole non sono sufficienti ad ottenere un buon controllo glicemico e, pertanto, si deve ricorrere alla terapia insulinica, ancora oggi il trattamento farmacologico di scelta per il GDM^(35,36). La metformina rappresenta un'opzione terapeutica interessante, data la sua capacità di migliorare la sensibilità all'insulina, il suo basso costo e la sua facile reperibilità.

Effetti sulla madre

Per quanto riguarda il controllo glicemico in gravidanza, circa il 46% delle donne trattate con sola metformina richiede l'aggiunta di insulina in terapia⁽³⁷⁾; tuttavia, il fabbisogno insulinico sembra essere inferiore rispetto a quello delle donne in sola insulina. Alcuni studi hanno valutato i fattori materni associati a un controllo glicemico subottimale con la sola metformina; l'età più avanzata, livelli glicemici al baseline dell'OGTT più elevati, la necessità di avvio precoce della metformina (< 27 settimane di gestazione) e l'obesità sono risultati associati ad una maggiore probabilità di dover introdurre l'insulina *add-on* alla metformina^(38,39).

Per quanto riguarda l'incremento ponderale in gravidanza, alcuni studi hanno evidenziato un aumento di peso maggiore nel gruppo di pazienti in solo trattamento insulinico rispetto al gruppo trattato con insulina associata a metformina o con sola

metformina⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Tuttavia, uno studio randomizzato condotto da Tertti e colleghi non ha mostrato differenze significative nell'incremento ponderale tra il gruppo in metformina e il gruppo in insulina⁽³⁸⁾. L'incidenza di ipertensione gestazionale è risultata ridotta nelle pazienti in metformina rispetto a quelle in insulina^(43,44). Sebbene alcuni studi non abbiano riportato una differenza significativa nell'incidenza di preeclampsia tra i gruppi di trattamento^(38,43), un'analisi più ampia eseguita da Guo e colleghi su 3402 donne con GDM ha evidenziato come l'incidenza della preeclampsia fosse significativamente inferiore nel gruppo trattato con metformina⁽⁴⁵⁾. Inoltre, alcuni ricercatori hanno suggerito che la metformina potrebbe svolgere un ruolo importante nella riduzione dell'incidenza di preeclampsia se somministrata precocemente in gravidanza, paragonandola all'aspirina del XXI secolo⁽⁴⁶⁾. Per quanto riguarda l'incidenza del taglio cesareo, la maggior parte degli studi non ha riportato differenze significative tra il gruppo di donne in trattamento con metformina rispetto alle donne in sola dieta⁽⁴⁷⁾. Tuttavia, è stato riscontrato un tasso di incidenza di taglio cesareo maggiore nel gruppo di donne in trattamento insulinico rispetto a quelle in trattamento con metformina o dieta⁽⁴⁸⁾.

Riguardo al PPT, i dati sono discordanti e inconcludenti. In alcuni studi osservazionali la metformina è stata associata ad un minor rischio di PPT⁽⁴⁹⁾, mentre in altri si giungeva a conclusioni opposte⁽⁵⁰⁾. Tuttavia, gli RCT e le metanalisi hanno dimostrato che l'uso della metformina nel GDM non è associato ad un aumento di questo outcome rispetto all'insulina^(51,52).

Effetti neonatali

Nel 2008, il trial pilota condotto da Rowan e colleghi (MiG study) ha dimostrato per la prima volta che la terapia con metformina per il GDM non è associata ad un aumento degli outcome avversi neonatali, se paragonata al trattamento con insulina⁽³⁷⁾.

È noto che la macrosomia fetale rappresenti una delle complicanze neonatali più frequentemente associate al GDM. Come lo studio MiG, diversi altri studi non hanno mostrato differenze significative nel peso alla nascita e nel numero di large for gestational age (LGA) dei neonati esposti a metformina in gravidanza^(38,52). Diverse metanalisi, invece, hanno concluso che la metformina potrebbe ridurre l'incidenza di macrosomia e LGA rispetto al trattamento insulinico nel GDM^(42,45) e che, indipendentemente

dalla sua posologia, potrebbe essere associata ad un minor peso alla nascita, senza però determinare un aumentato rischio di SGA⁽⁵³⁾.

Per quanto riguarda il rischio di ipoglicemia neonatale, come atteso, numerosi studi hanno concluso a favore di una riduzione dell'incidenza di questo outcome grazie al trattamento con metformina^(22,51). L'accesso in terapia intensiva neonatale (TIN) rappresenta una delle complicanze neonatali più critiche. Numerose metanalisi hanno dimostrato che i figli di donne in trattamento con metformina presentavano un'incidenza di accessi in TIN significativamente inferiore rispetto ai figli di donne in trattamento insulinico⁽⁴⁷⁾. Uno studio condotto da Balani e colleghi ha confrontato gli esiti della gravidanza di 100 donne con GDM che assumevano metformina con quelli di 100 donne con GDM in terapia insulinica e ha rilevato che l'incidenza dell'accesso in TIN era significativamente più alta nel gruppo insulina (19%) rispetto al gruppo metformina (6%)⁽⁵⁴⁾. Una metanalisi recente, pubblicata ad inizio 2023 e condotta su 24 RCT per un totale di 4355 partecipanti, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della metformina rispetto all'insulina sugli esiti neonatali a breve termine⁽⁵³⁾. Sheng e colleghi hanno concluso che la metformina è un antidiabetico orale sicuro e presenta alcuni benefici rispetto all'insulina, tra cui una minor incidenza di macrosomia, di ipoglicemia neonatale e di accessi in TIN⁽⁵³⁾.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Studi di follow-up a lungo termine hanno fornito risultati contrastanti sugli effetti della metformina sulla prole. Lo studio di follow-up più conosciuto è il MiG TOFU, che ha seguito 323 donne e i relativi figli nel postpartum⁽⁵⁵⁾. A 2 anni di età, i bambini di madri trattate con metformina durante la gravidanza hanno presentato un maggior contenuto di grasso sottocutaneo rispetto a quello dei figli delle madri in insulina, senza però riportare un aumento del grasso corporeo complessivo⁽³⁾. La conclusione dello studio suggerirebbe che l'esposizione alla metformina in utero potrebbe determinare una distribuzione metabolicamente più favorevole delle riserve adipose della prole, con una minor presenza di grasso viscerale. Tuttavia, nel follow up a 7-9 anni, una volta suddivisi i campioni in due coorti – a causa dell'elevata eterogeneità della popolazione – tali ipotesi non sono state confermate⁽⁵⁵⁾. Nella coorte di Adelaide, a 7 anni di follow-up, non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di composizione corporea; in questa coorte, i figli esposti alla

metformina in utero avevano avuto un rate maggiore di LGA alla nascita e un controllo glicemico peggiore, se paragonati ai figli esposti a sola insulina in gravidanza. Proseguendo lo studio ai 9 anni di età, nella corte di Auckland è stato riscontrato che i bambini esposti a metformina riportavano parametri di crescita maggiori, tra cui peso, indice di massa corporea, plica cutanea del tricipite, circonferenze della vita e del braccio e percentuale di grasso corporeo, tutti fattori di rischio per malattie cardio-metaboliche in età avanzata. È interessante notare che le madri di questi bambini erano quelle con BMI pre-gravidico maggiore, ma con un minor rate di incremento ponderale in gravidanza rispetto agli altri gruppi e che, inoltre, avevano avuto un controllo glicemico sovrapponibile agli altri gruppi di trattamento. Non vi era nessuna differenza in termini di biometria fetale alla nascita tra i neonati dei diversi gruppi di trattamento.

Altri studi hanno concluso che i bambini esposti a metformina avevano maggiori probabilità di sperimentare un aumento di peso ad un anno di età, anche dopo aggiustamento per fattori come l'età gestazionale, il peso alla nascita, il BMI materno e la durata dell'allattamento al seno^(39,56). Al contrario, uno studio di follow-up finlandese, con un campione omogeneo di popolazione, non ha riportato differenze significative nelle variabili antropometriche di bambini di 9 anni esposti o a metformina o a insulina durante la gravidanza⁽⁵⁷⁾. Anzi, la progenie nel gruppo metformina aveva concentrazioni di colesterolo HDL (high-density lipoprotein) più elevate, ma più basse lipoproteine a bassa densità (LDL) rispetto alla progenie nel gruppo insulina.

A causa dei risultati contrastanti, si è assistito ad un rallentamento dell'uso clinico della metformina nel trattamento del GDM. Tuttavia, l'importanza dei fattori ambientali nella crescita e nel metabolismo della prole, quali l'apporto nutrizionale fetale, il sesso e l'ambiente obesogeno post-natale, non dovrebbe essere trascurata. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza della metformina nel lungo termine per madre e figli in questo setting clinico.

Effetti della metformina nel diabete pre-gestazionale tipo 2

La prevalenza del DMT2 in gravidanza è raddoppiata negli ultimi 10 anni, in linea con l'aumento di prevalenza dell'obesità nelle giovani donne. Le

gravidanze gravate da DM2 sono particolarmente a rischio di anomalie congenite, preeclampsia e macrosomia; pertanto, mantenere un buon controllo glicemico è essenziale. Sebbene sia estremamente efficace, la terapia insulinica – *gold-standard* terapeutico in gravidanza – è associata ad un eccesso di incremento ponderale in gravidanza, ipoglicemia neonatale, minor maneggevolezza oltre che a costi non sempre sostenibili nei Paesi più poveri. Per questo, alternative terapeutiche sarebbero particolarmente interessanti in questo contesto.

Fuori dalla gravidanza, la terapia di elezione per il DMT2 è la metformina, principalmente per il suo effetto insulino-sensibilizzante. Nella pratica clinica, sempre più spesso i diabetologi si trovano a dover proseguire o a dover prescrivere *de novo* la metformina nelle donne in gravidanza affette da DMT2, sebbene esistano ancora molti punti oscuri relativi agli effetti di questo farmaco sui neonati nel breve termine e sui bambini nel lungo termine⁽⁵⁸⁾.

Effetti sulla madre

Diversi trial hanno valutato l'effetto della metformina – da sola o in associazione all'insulina – in confronto con la sola terapia insulinica in donne affette da DMT2⁽⁵⁹⁻⁶²⁾; tutti confermano che, relativamente agli outcome materni, le donne trattate con metformina (con o senza insulina) rispetto a quelle trattate con sola insulina presentavano tassi significativamente più bassi di ipertensione gestazionale (RR 0.56) e minor incremento ponderale (10 kg vs 12 kg), a parità di controllo glicemico in gravidanza^(52,63). Non vi erano evidenti differenze nel rischio relativo di parto prematuro.

Per valutare l'utilità aggiuntiva della metformina alla terapia insulinica nelle donne con DMT2 in gravidanza è stato condotto il MiTy, diventato lo studio di riferimento per l'argomento⁽⁴⁾. Si tratta di un RCT multicentrico internazionale in doppio cieco, condotto su 502 donne tra la 6^a e la 22^a settimana + 6 giorni di gestazione affette da DM2 pregravidico o insorto entro la 20^a settimana e randomizzate ad aggiungere alla terapia insulinica la metformina o placebo. Da notare che il 76,5% della popolazione dello studio era obesa. Per quanto concerne gli outcome materni, il gruppo di pazienti in metformina (alla dose di 2000 mg al giorno) presentava un miglior controllo glicemico (HbA1c preparto più bassa - 5,9% vs. 6,1%), una riduzione significativa della dose giornaliera totale di insulina alla 34^a e 36^a settimana

Tabella 1 | Principali trial sugli outcome materni relativi all'utilizzo della metformina in gravidanza.

Trial (n. popolazione; s.g. all'avvio dello studio)	Dose met- formina (die)	Terapia del braccio con- trollo	GWG	Taglio cesareo	PPT	Riduzione TDD/ necessità di avvio di insulina
PCOS						
PREGMET (273; 5-12)	2000 mg	Placebo	R*	=	R*	-
PREGMET 2 (487; 12-23)	2000 mg	Placebo	R*	=	=	-
GDM						
MIG (751; 20-33)	2500 mg +/-insulina	Insulina da sola	R*	=	A* (spontaneo)	R*
Terti et al (217; 22-34)	2000 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	=	=
DMT2						
MiTy (482; 6-23)	2000 mg + insulina	Insulina da sola	R*	R*	=	R*

R = riduzione; = = nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p<0.05; N = numero; s.g. = settimana di gestazione; GWG = gestational weight gain; PPT = parto pre-termine; TDD = total daily dose; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

di gestazione (di circa 45 unità), un minor utilizzo di analogo di insulina a rapida durata d'azione, un minor incremento ponderale in gravidanza (7,2 kg vs 9, differenza: 1,8 kg) e una riduzione dei parti cesarei (53 vs 63%).

In sintesi, la metformina sembra conferire benefici in termini di riduzione di incremento ponderale materno e di riduzione del fabbisogno insulinico nelle donne con DMT2, il che potrebbe essere particolarmente vantaggioso per le donne particolarmente insulino-resistenti che richiedono dosi elevate di insulina.

Effetti neonatali

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza sugli outcomes neonatali della metformina, l'utilizzo della stessa (da sola o in associazione ad insulina) sembra ridurre significativamente il rischio di ricoveri in TIN (RR 0.72), di ipoglicemie neonatali (RR 0.63) e di bambini nati LGA (RR 0.80)^(52,63).

Discordanti risultano, invece, i dati sui bambini SGA. In una metanalisi di Butalia e colleghi non sono state trovate differenze in termini di neonati SGA nel gruppo in metformina (da sola o in associazione ad insulina) in confronto al gruppo in sola insulina⁽⁶³⁾. Nello studio Mity⁽⁴⁾, precedentemente menzionato, nel gruppo di pazienti che assumeva metformina in aggiunta alla terapia insulinica, la percentuale di neonati LGA (22 vs 29%) e macrosomici (12% vs 19%) si

è confermata significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, l'utilizzo di metformina si è associato a un peso medio alla nascita più basso (3156 g vs 3375 g, p < 0.05) e ad un significativo incremento (13 vs 7%) della percentuale di neonati SGA. In una sotto-analisi, la comparsa di SGA è risultata indipendente dal BMI materno, dalla presenza di complicanze microvascolari DM-relate e dal timing di introduzione della metformina. Non è stato valutato l'impatto specifico di un aumento ponderale non adeguato in gravidanza, anche se era stato osservato un maggior numero di donne nel gruppo in metformina con un GWG inferiore a quello raccomandato dalle linee guida IOM. Infine, mentre in alcuni studi un controllo glicemico molto stretto (glicemia media inferiore a 86 mg/dl) ha mostrato di avere un impatto sull'incidenza di neonati SGA⁽⁶⁴⁾, nel Mity il controllo glicemico nel gruppo metformina non era particolarmente stringente (glicemia media 109 mg/dL).

Sebbene sia da confermare, il dato relativo all'aumentato numero di SGA nelle gravidanze DMT2 in metformina – non osservato nel GDM e nella PCOS – rimane il punto di maggiore criticità nell'utilizzo del farmaco in questo setting clinico. È infatti ormai noto che i neonati SGA vanno incontro più facilmente a malattie cardiovascolari, malattie renali croniche e DMT2 in età adulta e, pertanto, i rischi ed

Tabella 2 | Principali trial sugli outcome neonatali relativi all'utilizzo della metformina in gravidanza.

Trial (n. popolazione; s.g. all'avvio dello studio)	Dose metformina (die)	Terapia del braccio controllo	Peso alla nascita	LGA	SGA	TIN	Ipoglicemia neonatale
PCOS							
PREGMET (273; 5-12)	2000 mg	Placebo	=		-	-	-
PREGMET 2 (487; 12-23)	2000 mg	Placebo	=	-	-	=	=
GDM							
MIG (751; 20-33)	2500 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	=	=	R*
Tertti et al (217; 22-34)	2000 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	-	=	=
DMT2							
MiTy (482; 6-23)	2000 mg + insulina	Insulina da sola	R*	=	A*	=	=

R = riduzione; == nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p< 0.05; N = numero; s.g. = settimana di gestazione; LGA = large for gestational age; SGA = small for gestational age; TIN = terapia neonatale; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

i benefici del trattamento con metformina devono essere attentamente bilanciati⁽⁶⁵⁾.

In sintesi, anche se i tassi più bassi di macrosomia infantile e di LGA rappresentano un vantaggio della terapia con metformina (che può contribuire a ri-

durere i traumi meccanici da parto), questo effetto positivo deve essere bilanciato con un possibile aumento del numero di neonati SGA e con l'impatto che questo può avere sulla salute a lungo termine della prole.

Tabella 3 | Principali trial sugli outcome nel medio-lungo termine sulla prole esposta a metformina in utero.

Trial (n. popolazione)	Follow-up	Terapia del braccio controllo	BMI	% grasso corporeo	Plica bicipite	Plica sottoscapolare
PCOS						
PREGMET follow-up (182)	4 anni	Placebo	A*			-
PREGMET follow-up (141)	5-10 anni	Placebo	A*	=		-
GDM						
MIG TOFU (303)	2 anni	Insulina	=	=		A*
MIG TOFU Coorte Adelaide (109)	7 anni	Insulina	=	=		=
MIG TOFU Coorte Auckland (99)	9 anni	Insulina	A*	=		=
DMT2						
MiTy Kids (283)	2 anni	Insulina	=	=		=

R = riduzione; == nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p< 0.05; N = numero; BMI = body mass index; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Il recente MiTy Kids Trial è lo studio di follow-up del MiTy ed è ad oggi il primo ed unico trial ad aver valutato gli effetti della metformina in gravidanza sulla composizione corporea e sui parametri metabolici dei figli di donne affette da DM2, al raggiungimento dei 2 anni di età⁽⁶⁶⁾. Nel corso dello studio sono state effettuate misurazioni antropometriche della prole a 6, 12 e 24 mesi.

A 24 mesi il BMI medio dei figli di donne con DM2 è risultato superiore al range di riferimento nella popolazione generale di pari età; tuttavia, non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nel BMI z-score medio o nella somma media dello spessore delle pliche cutanee, come anche per altre misure antropometriche. Questo dato suggerirebbe che il DM2 in sé – e non l'esposizione alla metformina in utero – influenzi i parametri antropometrici dei bambini. Non sappiamo però, per mancanza di dati, se eventuali differenze antropometriche potrebbero comparire solo più tardi nell'infanzia.

Interessante notare come, dopo la stratificazione per sesso, i figli maschi delle donne in metformina hanno registrato una curva di crescita del BMI maggiore tra 0 e 12 mesi (con un picco a 6 mesi) rispetto ai figli delle madri nel gruppo in insulina (aumento medio del BMI z-score 0,86 vs. 0,07, P=0,014); la tendenza ad avere un BMI più elevato è continuata fino a 24 mesi, momento in cui le traiettorie tra i due gruppi sono diventate simili. Gravidanze precedenti e una durata più breve dell'allattamento al seno sono risultati essere i fattori associati ad un BMI infantile più elevato a 12 mesi nei maschi esposti a metformina in utero. Invece, un BMI materno pre-gravidanza più elevato ed uno stato socioeconomico più basso (ma non l'esposizione a metformina) sono risultati associati a un BMI z-score più elevato nei bambini a 24 mesi.

Diversi studi osservazionali hanno mostrato che un'accelerazione dell'incremento ponderale (*catch-up growth*) si associa ad un aumento del rischio a lungo termine di obesità; tuttavia, non è chiaro se e quanto questo rapido aumento di peso registrato entro l'anno di età nel MiTy Kids possa influenzare il futuro metabolico dei bambini⁽⁶⁷⁾. Il risultato relativo alla disparità di genere nella curva di crescita nei bambini esposti a metformina, invece, riprende uno studio di coorte su 600 coppie di bambini (rapporto maschio-femmina 1:1), figli di madri con GDM; l'esposizione al GDM è stata associata a un aumento di sovrappeso/obesità infantile a 5-7 anni solo nei ma-

schi⁽⁶⁸⁾. Secondo gli autori del MiTy Kids, questo potrebbe far ipotizzare che i maschi siano più sensibili all'insulina e, quindi, più sensibili all'iperglicemia materna il che, a sua volta, potrebbe renderli più sensibili agli effetti della metformina. Sono necessarie ulteriori studi per verificare se questo effetto di genere sia confermato anche in età avanzata.

Aspetti di pratica clinica per l'utilizzo della metformina in gravidanza

Basandoci sull'ultimo documento congiunto AMD-SID⁽⁶⁹⁾, sulla letteratura (Tabelle 1, 2, 3) e sul senso clinico, proveremo di seguito a offrire spunti pratici sulle possibili indicazioni della metformina in gravidanza e sulla gestione della suddetta terapia.

Possibili indicazioni della metformina nella PCOS in gravidanza

Nella PCOS in gravidanza, la terapia con metformina ha mostrato avere effetti positivi per la madre dal momento in cui sembra ridurre l'incremento ponderale in gravidanza e il numero di parti pretermine; questo è vero, in particolare, nelle donne obese, con iperandrogenismo ed in quelle che hanno ottenuto la gravidanza tramite PMA. Sembra, inoltre, essere sicura anche nei neonati, non determinando un basso peso alla nascita e/o un aumento dell'incidenza di SGA.

Pertanto, in questo setting si potrebbe:

- considerare di proseguire la metformina nelle donne PCOS trattate con metformina pre-gravidanza, soprattutto se obese e se hanno ottenuto la gravidanza con tecnica di PMA

Possibili indicazioni della metformina nel GDM

Nel GDM, l'utilizzo della metformina ha mostrato avere effetti positivi per la madre, dal momento in cui sembra ridurre l'incremento ponderale in gravidanza, il fabbisogno insulinico totale e le complicanze ipertensive, soprattutto nelle donne obese – considerato che nei trial condotti sull'argomento il BMI medio delle pazienti era > 30 kg/m². Sembra, inoltre, mantenere un profilo di sicurezza nei neonati sia dal punto di vista della biometria fetale (ha mostrato di ridurre l'incidenza di LGA e macrosomia, senza determinare un aumento del numero di SGA) sia delle complicanze peri-natali (ha evidenziato una riduzione delle ipoglicemie neonatali e degli

accessi in TIN). Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine sui figli, i dati a disposizione risultano troppo pochi, contrastanti e di bassa qualità per poter trarre conclusioni definitive.

Alla luce di quanto detto, in questo contesto clinico si potrebbe:

- in particolare nelle donne obese, considerare di
 - 1) avviare la metformina come seconda linea terapeutica dopo la dietoterapia, anche se esiste una probabilità elevata di dover iniziare successivamente l'insulina o 2) aggiungere la metformina in *add on* all'insulina, in caso di inadeguato compenso con la sola insulina.

In questi casi, infatti, la metformina dovrebbe comunque determinare un minor fabbisogno insulinico e un minor incremento ponderale in gravidanza.

Possibili indicazioni della metformina nel DMT2 in gravidanza

Nel DMT2 in gravidanza, la terapia con metformina sembra conferire benefici in termini di riduzione di incremento ponderale materno e di riduzione del fabbisogno insulinico, il che potrebbe essere vantaggioso per le donne particolarmente insulino-resistenti con alto fabbisogno insulinico. Sui neonati vi è un buon profilo di sicurezza, con riduzione di ipoglicemie neonatali, di accessi in TIN e di neonati macrosomici ed LGA; rimane, tuttavia un *alert* sul rischio di SGA. Sostanzialmente neutro, ad oggi, è l'effetto nel medio termine sui figli di madri DMT2 trattate con metformina in gravidanza.

Pertanto, si potrebbe:

- valutare di continuare la metformina nella paziente già in terapia pre-gravidanza, sospendendola in caso di evidenza di feto SGA o a rischio di SGA
- considerare di iniziare la metformina nelle pazienti obese insulina-*naive*
- considerare di aggiungere la metformina alla terapia insulinica in donne con elevato fabbisogno insulinico

Gestione della metformina in gravidanza nella pratica clinica

Per il follow-up clinico e biochimico delle pazienti poste in metformina in gravidanza, sebbene non esistano evidenze forti a riguardo, i dati di letteratura precedentemente esposti ed il senso pratico clinico suggeriscono di:

- avviare la metformina ad un dosaggio basso e titolarla gradualmente, per ridurre possibili effetti

collaterali (disturbi gastrointestinali) e, di conseguenza, l'abbandono della terapia

- valutare, previo controllo biochimico, la necessità di effettuare la supplementazione di vitamina B12 e acido folico in gravidanza
- gestire le pazienti nell'ambito di un team multidisciplinare con: 1) dietisti, per verificare che l'incremento ponderale per trimestre di gravidanza sia in linea e non inferiore con quanto garantito dalle linee guida IOM; 2) ginecologi, per valutare che la biometria fetale sia regolare ed – in particolare nel DMT2 – cogliere precocemente segni di SGA e/o fattori di rischio per SGA (es. disturbi ipertensivi, difetti di placentazione).

Conclusioni

La metformina assunta durante la gravidanza presenta molti vantaggi per la madre, tra cui una riduzione dell'incremento ponderale materno, del fabbisogno insulinico, del parto pretermine, del taglio cesareo e una riduzione dei disturbi ipertensivi. I benefici elencati risultano maggiori per le donne con BMI > 30 kg/m². Anche gli esiti neonatali sono favorevoli, con riduzione di LGA, macrosomia, ipoglicemie neonatali e necessità di assistenza in TIN. Tuttavia, ciò deve essere bilanciato dal rischio potenziale di SGA nei figli di madri con DMT2 e dalle possibili implicazioni sfavorevoli sulla salute del bambino a lungo termine. Fino a quando non ci saranno dati solidi *evidence-based*, le donne dovrebbero essere ben informate sui rischi e sui benefici della terapia e dovrebbe essere utilizzato un approccio personalizzato e incentrato sulla paziente per garantire il miglior risultato sia per la madre sia per il bambino.

Bibliografia

1. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. settembre 60:1561–5, 2017.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 1 febbraio 43:487–93, 2020.
3. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MIG TOFU) Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 2011.

4. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTY): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:834-44, 2020.
5. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1612-21, 2018.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45(Supplement_1):S232-43, 2022.
7. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
8. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10:e002363, 2022.
9. AIFA. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, «Glucophage Unidie». (GU Serie Generale n.95 del 23-04-2022).
10. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Ther Drug Monit* 28:67-72, 2006.
11. Lee N, Hebert MF, Wagner DJ, Easterling TR, Liang CJ, Rice K, et al. Organic Cation Transporter 3 Facilitates Fetal Exposure to Metformin during Pregnancy. *Mol Pharmacol* 94:1125-31, 2018.
12. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 20:656-69, 2014.
13. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 86:658-63, 2006.
14. Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services: Pregnancy outcomes in women on metformin in early pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 84:568-78, 2018.
15. Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* k2477, 2018.
16. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 20:853-68, 2014.
17. Mejia C, Lewis J, Jordan C, Mejia J, Ogden C, Monson T, et al. Decreased activation of placental mTOR family members is associated with the induction of intrauterine growth restriction by secondhand smoke in the mouse. *Cell Tissue Res* 367:387-95, 2017.
18. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 60:1612-9, 2017.
19. Corominas-Faja B, Quirantes-Piné R, Oliveras-Ferraras C, Vazquez-Martin A, Cufí S, Martín-Castillo B, et al. Metabolomic fingerprint reveals that metformin impairs one-carbon metabolism in a manner similar to the antifolate class of chemotherapy drugs. *Aging* 4:480-98, 2012.
20. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al. Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. *Cell*. 153:228-39, 2013.
21. Luciano-Mateo F, Hernández-Aguilera A, Cabre N, Camps J, Fernández-Arroyo S, Lopez-Miranda J, et al. Nutrients in Energy and One-Carbon Metabolism: Learning from Metformin Users. *Nutrients* 9:121, 2017.
22. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Yang H, curatore. *PLoS Med* 16:e1002848, 2019.
23. Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. *Diabetes Care* 42:396-9, 2019.
24. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Weight gain during pregnancy: committee opinion 548. January 2013, reaffirmed 2015. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co548.pdf?dmc=1&ts=20160723T0702247216>. Accessed July 23, 2016.
25. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 31:2841-55, 2016.
26. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 333:853-61, 1995.
27. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 204:558.e1-558.e6, 2011.
28. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 21:575-92, 2015.
29. Dumesic D, Goodarzi M, Chazenbalk G, Abbott D. Intrauterine Environment and Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med* 32:159-65, 2014.
30. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e4526, 2016.
31. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Klegetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E448-55, 2010.
32. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:256-66, 2019.
33. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliussen PB, Carlsen SM, Nossu MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 3:166-74, 2019.
34. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*, 2008.

35. Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care*, 2023.
36. AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.pdf.
37. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 358:2003-15, 2008.
38. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 5:246-51, 2013.
39. Ijäs H, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study: Metformin in the treatment of gestational diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 118:880-5, 2011.
40. Ainuddin J. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015.
41. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016.
42. Yu DQ. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis, 2021.
43. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*, 2014.
44. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 225:517.e1-517.e17, 2021.
45. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019:1-29, 2019.
46. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol* 217:282-302, 2017.
47. Ouyang H, Al-Mureish A, Wu N. Research progress of metformin in gestational diabetes mellitus: a narrative review. *Ann Palliat Med* 10:3423-37, 2021.
48. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice: Metformin in gestational diabetes. *Diabet Med* 28:1082-7, 2011.
49. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SGA, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 4:327-33, 2013.
50. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55:303-8, 2015.
51. Bao L xin, Shi W ting, Han Y xin. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34:2741-53, 2021.
52. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 107:290-9, 2015.
53. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 60:595-608, 2023.
54. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 26:798-802, 2009.
55. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care*, 2018.
56. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's Effect on First-Year Weight Gain: A Follow-up Study. *Pediatrics* 130:e1222-6, 2012.
57. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H, Veijola R, Väärämäki M, Loo B, et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 24:402-10, 2022.
58. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsson K, et al. Antidiabetic medication use during pregnancy: an international utilization study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 7:e000759, 2019.
59. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA, Oppong SA, Marfoh K. Metformin versus Insulin in the Management of Pre-Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A Randomized Clinical Trial. Buzzetti R, curatore. *PLOS ONE* 10:e0125712, 2015.
60. Refuerzo J, Gowen R, Pedroza C, Hutchinson M, Blackwell S, Ramin S. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Metformin versus Insulin in Women with Type 2 Diabetes Mellitus during Pregnancy. *Am J Perinatol* 30:163-70, 2014.
61. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 289:959-65, 2014.
62. Hickman M, McBride R, Boggess K, Strauss R. Metformin Compared with Insulin in the Treatment of Pregnant Women with Overt Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol* 30:483-90, 2012.
63. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 34:27-36, 2017.
64. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646-53, 1989.
65. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children

born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol* 13:50-62, 2017.

66. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, Asztalos E, Zinman B, Simmons D, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11:191-202, 2023.

67. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy Weight Gain Predicts Childhood Body Fat and Age at Menarche in Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1527-32, 2009.

68. Le Moullec N, Fianu A, Maillard O, Chazelle E, Naty N, Schneebeil C, et al. Sexual dimorphism in the association between gestational diabetes mellitus and overweight in offspring at 5-7 years: The OBEGEST cohort study. Luo ZC, curatore. *PLOS ONE* 13:e0195531, 2018.

69. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, Resi V. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol* 2023 Oct 60(10):1421-37. DOI 10.1007/s00592-023-02137-5.

REVIEW

Una nuova strategia per la lotta contro il diabete mellito tipo 1

A new strategy for the fight against type 1 diabetes mellitus

Marco Comoglio¹, Stefano Parini¹

¹ Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: stefanoparini@alice.it

Abstract

The recent approval in Italy of the Law “Provisions Concerning the Establishment of a Diagnostic Program for Detecting Type 1 Diabetes and Celiac Disease in the Pediatric Population” opens up new scenarios for research and clinical care in the field of pediatric diabetes, which is a complex and growing pathology. The newly established National Observatory will be tasked with defining the screening protocols. Currently, among various ongoing lines of research, teplizumab treatment is available for patients in stage 2 of the disease, characterized by the presence of two or more autoantibodies and dysglycemia.

KEY WORDS type 1 diabetes mellitus; celiac disease; screening; pediatric age.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Comoglio M, Parini S. Una nuova strategia per la lotta contro il diabete mellito tipo 1. JAMD 26:215–222, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 S. Parini. 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.

Riassunto

La recente approvazione in Italia della Legge “Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l’individuazione del diabete tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica” apre nuovi scenari per la ricerca e la clinica in ambito del diabete in età pediatrica, patologia complessa e in crescita. L’Osservatorio nazionale istituito appositamente dovrà definire le modalità con cui procedere allo screening. Attualmente a fronte di molte linee di ricerca in corso, vi è la disponibilità del trattamento con teplizumab per i pazienti in stadio 2 della malattia, definito dalla presenza di due o più autoanticorpi e disglucemia.

PAROLE CHIAVE diabete mellito tipo 1; celiachia; screening; età pediatrica.

Il 27/09/2023 la Gazzetta Ufficiale italiana n. 226 ha pubblicato il testo della Legge 15 settembre 2023, n. 130 “Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l’individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica”, il cui iter parlamentare era iniziato con la proposta di Legge il 23 novembre 2022^(1,2).

Riferimenti epidemiologici

Il diabete è una delle malattie croniche più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza. Nella fascia di età compresa tra 0 e 18 anni ha una prevalenza di 1 caso per 1.000 individui nell'Italia peninsulare, mentre in Sardegna la sua prevalenza è di 3-4 per 1000. In Italia la forma più diffusa di diabete in età evolutiva è rappresentata dal diabete tipo 1 (DM1) (90% circa), seguito dal diabete monogenico (6%), mentre il diabete mellito tipo 2 attualmente rappresenta meno dell'1%. Nel mondo oltre 1.2 milioni di bambini e adolescenti hanno il DM1, di cui oltre la metà ha un'età inferiore ai 15 anni, mentre ogni anno più di 185 mila bambini ricevono una nuova diagnosi⁽³⁻⁵⁾. In Italia, in base ai dati dell'IDF Atlas 2022, ci sono oltre 12 mila soggetti di età ≤19 anni con DM1, su un totale di circa 186 mila casi⁽⁶⁾.

I dati del Registro Italiano Diabete Insulino-Dipendente (RIDi), – che attualmente copre circa il 40% della popolazione a rischio, purtroppo con una lacuna informativa per molte regioni, soprattutto del Sud – mostrano un progressivo aumento dell'incidenza del DM1, superiore al 3,6% annuo nel periodo 1990-1999⁽⁷⁾; dati epidemiologici segnalano inoltre che in Italia negli anni 2020 e 2021, durante l'epidemia COVID-19, si è registrato un aumento significativo dell'incidenza del DM1 al di sotto dei 15 anni^(8,9).

La complessità del diabete pediatrico

Certamente il DM1 e le altre forme di diabete rappresentano una delle malattie croniche più complesse dell'età pediatrica-evolutiva (0-18 anni), la cui gestione risulta profondamente differente rispetto alla cura del diabete dell'adulto e dell'anziano. Estremamente importante è il coinvolgimento e l'impatto sul nucleo familiare, la scuola, i gruppi sportivi e la comunità sociale del bambino nel suo complesso. Richiede poi una vera gestione multidisciplinare da parte di un team specialistico dedicato con ruoli e competenze specifiche: diabetologo-endocrinologo pediatrico, infermiere specializzato, dietista, nutrizionista, psicologo, ecc. Per questi motivi, malgrado una sua prevalenza “relativamente” bassa, richiede molte risorse, elevata professionalità e tanta coordinazione fra i professionisti.

Va poi considerato come sia importante garantire una equità di accesso alle sue cure su tutto il territo-

rio nazionale, malgrado le ben note differenze strutturali fra i vari Sistemi Sanitari Regionali.

I contenuti della legge

Ma cosa prevedono i 4 articoli di questa legge?⁽¹⁾

Dal 2024 sarà attivato su tutto il territorio italiano un programma pluriennale di screening sulla popolazione pediatrica per individuare gli anticorpi del DM1 e della celiachia, con l'obiettivo, per quanto riguarda il diabete, di prevenire l'insorgenza di chetoacidosi in soggetti affetti da DM1 e di rallentare la progressione della malattia “mediante l'impiego delle terapie disponibili”.

Per attuare tale programma è prevista l'istituzione di un Osservatorio nazionale sul DM1 e sulla celiachia, composto da tredici membri, nominati dal Ministro della salute: un rappresentante del Ministero della salute, che assume le funzioni di presidente, due rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità, sei medici di comprovata esperienza specializzati nella diagnosi e nella cura del DM1 e della celiachia, due rappresentanti – per ciascuna patologia – di associazioni delle persone affette da DM1 e da celiachia. I membri dell'osservatorio manterranno l'incarico per tre anni, con possibilità di rinnovo una sola volta; l'attività sarà svolta in forma completamente gratuita. Annualmente l'Osservatorio pubblicherà una relazione nel sito internet istituzionale del Ministero della Salute con i dati raccolti dallo screening e relative elaborazioni.

Per tale operazione viene autorizzata una spesa di 3,85 milioni di euro per ciascuno degli anni 2024 e 2025 e di 2,85 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2026, oltre ad una spesa annuale di 150.000 euro per campagne periodiche di informazione e sensibilizzazione sulla importanza dello screening del diabete e celiachia in età pediatrica.

Gli autoanticorpi del diabete tipo 1 per lo screening

Come detto, l'obiettivo indicato dalla legge è lo screening sulla popolazione pediatrica per individuare gli anticorpi del DM1 e della celiachia (CD).

Si ritiene che lo sviluppo di autoanticorpi sia un fenomeno che accompagna il processo autoimmunitario, peraltro con limitata importanza patogenetica, poiché il danno delle cellule β è causato dalla citotossicità delle cellule T e dal rilascio di citochine

in concerto con meccanismi patologici all'interno delle cellule β stesse. Tuttavia, la dimostrazione della presenza di autoanticorpi circolanti riveste un importante ruolo clinico e diagnostico, come marcatore del processo autoimmune anti-insulare che attraverso un processo infiammatorio infiltrativo – noto come insulite – determina la morte delle beta cellule pancreatiche e quindi l'insorgenza del DM1⁽¹⁰⁾.

Gli autoanticorpi attualmente di riferimento sono quelli specifici contro le insule pancreatiche (ICA, islet cell antibodies), insulina (IAA), glutammato decarbossilasi (GADA), antigene insulare 2 (IA2A) ed il trasportatore di zinco specifico per le insule (ZnT8A)⁽¹¹⁾.

La ricerca degli autoanticorpi contro le insule pancreatiche combinato con la valutazione del rischio genetico può identificare la maggior parte dei bambini che svilupperanno il DM1, quando ancora hanno una funzione delle cellule β sufficiente per controllare la concentrazione del glucosio senza necessità di insulina.

Oltre il 90% dei bambini affetti da DM1 presenta autoanticorpi contro almeno un antigene specifico per le insule al momento della diagnosi e questi possono comparire anni prima della diagnosi clinica di DM1. Il primo autoanticorpo a comparire è l'IAA, con un picco di incidenza intorno ai dodici mesi^(12,13). Fino al 90% dei bambini con un singolo tipo di autoanticorpo specifico per le insule non progredisce verso il DM1, ma la sieroconversione alla presenza di due o più autoanticorpi comporta un rischio clinico dell'84% di DM1 all'età di 18 anni⁽¹⁴⁾.

Il riscontro degli autoanticorpi contro le cellule beta e la loro combinazione è considerata la principale modalità tramite la quale prevedere la progressione del DM1^(10,11).

Nella vita reale, è ora possibile eseguire test affidabili per due o tre autoanticorpi (tipicamente anti-corpi contro GAD, IA2 e ZnT8) su soli 4 μ l di sangue. Ciò consente il rilevamento affidabile degli autoanticorpi anti-insule da macchie di sangue essiccato su carta da filtro o piccoli campioni capillari che possono essere ottenuti a casa o in altri contesti comunitari e inviati per posta al laboratorio. L'esperienza dello studio TrialNet Pathway to Prevention, che ha esaminato più di 200.000 persone di età compresa tra 2,5 e 45 anni imparentate con un bambino con DM1, ha indicato che il 3,8% era positivo per un singolo autoanticorpo e il 3% era positivo per più di un autoanticorpo. Nella popo-

lazione generale, i tassi sono dello 0,3%, cioè circa un decimo di questi⁽¹⁵⁾.

I bambini identificati come positivi per un singolo autoanticorpo e quelli che sono positivi per più autoanticorpi e normoglicemici dovranno essere inseriti in un programma di monitoraggio.

Quali sono le terapie attualmente disponibili

Ma come potrà essere raggiunto – come recita il testo di Legge – “l'obiettivo di prevenire l'insorgenza di chetoacidosi in soggetti affetti da DM1 e di rallentare la progressione della malattia mediante l'impiego delle terapie disponibili”?

Purtroppo, ad oggi il DM1 non si può prevenire, in quanto sono ancora poco chiari i fattori di rischio che – interagendo con la predisposizione genetica – scatenano la reazione autoimmune. Fra questi vanno considerati fattori geografici difficilmente modificabili: è ben noto come l'incidenza di DM1 aumenti man mano che ci si sposta dall'equatore: l'incidenza più alta si registra nei paesi del nord Europa (es. Finlandia), con l'eccezione della Sardegna che presenta una delle incidenze più alte del mondo. E poi fattori infettivi (in particolare infezioni da enterovirus, ma anche Epstein-Barr, coxsackie virus, citomegalovirus, morbillo, parotite, influenza), fattori dietetici (consumo precoce di latte vaccino contenente l'albumina sierica bovina e/o cereali), modificazioni del microbiota⁽¹⁶⁾.

Si ritiene che attraverso la trasmissione di geni correlati alla risposta immunitaria, si trasmetta una “predisposizione alla malattia”, che poi “si attiva” in seguito ad un banale contatto con comuni agenti infettivi o dietetici, determinando una reazione verso le cellule beta del pancreas, che vengono distrutte, con una progressiva riduzione della produzione di insulina. La malattia diabetica diventa sintomatica quando la massa delle cellule beta raggiunge una soglia critica, che si stima essere un residuo del 20-30% del patrimonio normale. Un siffatto modello di malattia con distruzione autoimmune presintomatica delle cellule β identificata dalla presenza di autoanticorpi specifici per le isole sollecita la ricerca sul come intervenire precocemente, prima dell'esordio clinico del DM1, massimizzando la conservazione delle β -cellule.

È possibile definire le tre fasi che caratterizzano i soggetti affetti da “DM1 preclinico” (Figura 1), dun-

que ad elevato rischio di sviluppare DM1 per la presenza di due o più autoanticorpi specifici per le isole, in⁽¹⁷⁾:

- stadio 1 “fase asintomatica”: presenza di 2 più anticorpi con concentrazioni di glucosio del tutto normali;
- stadio 2 “alterazioni metaboliche precoci con stato asintomatico”: il quadro mostra una progressione con disglicemia;
- stadio 3 “diabete clinico”: la glicemia raggiunge i criteri standard per la diagnosi clinica di DM1.

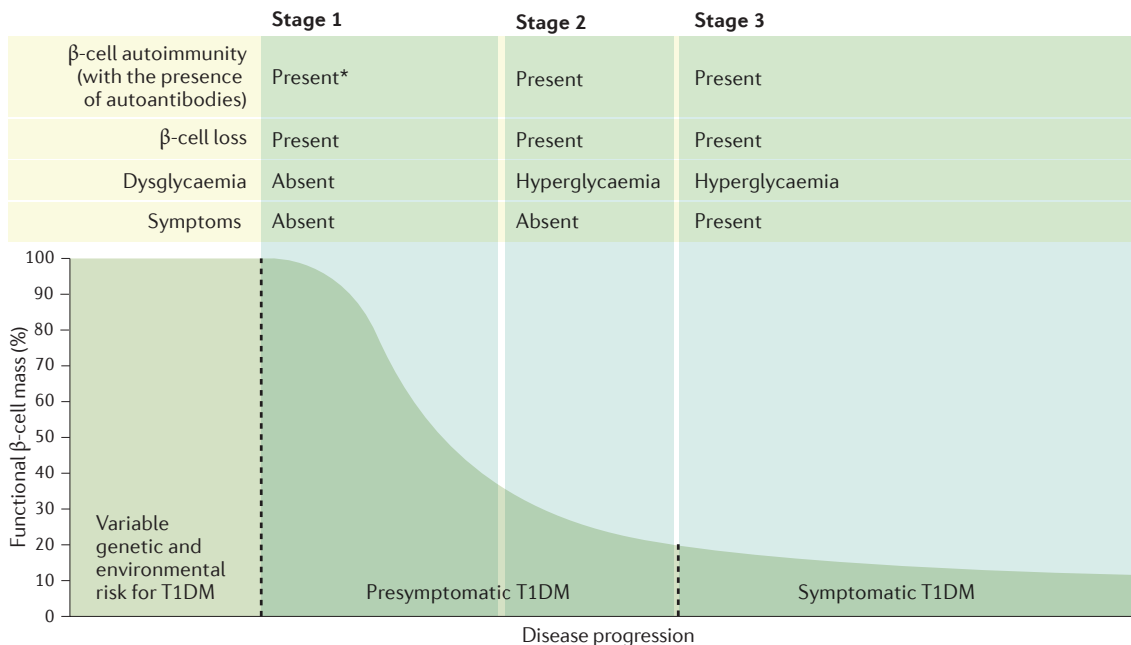
Considerando poi il timing della possibile prevenzione, possiamo distinguere^(18, 19):

- prevenzione primaria: è quella da realizzarsi in epoca antecedente allo sviluppo del processo autoimmune, sostanzialmente in età neonatale o comunque non oltre il primo anno; mira a prevenire l’insorgenza di autoimmunità contro le cellule beta in individui asintomatici ad alto rischio di DM1;
- prevenzione secondaria: interviene a processo autoimmune già avviato e si applica a soggetti identificati come positivi allo screening per autoanticorpi a specificità insulinare; ha come obiettivo arrestare i processi autoimmuni ed eventualmente evitare l’insorgenza clinica del diabete;

- prevenzione terziaria: la prevenzione terziaria si identifica nella preservazione della funzione beta-cellulare residua ancora presente una volta esordita la malattia.

Tante sono le linee di ricerca in corso per rendere possibile la prevenzione, che riportiamo in modo sintetico senza approfondire⁽¹⁹⁾:

- in prevenzione primaria: immunoterapia con la somministrazione orale di insulina⁽²⁰⁾, intervento su fattori ambientali⁽²¹⁾ come esposizione precoce a probiotici, latte vaccino idrolizzato introduzione tardiva di glutine (dopo i 9 mesi di età), intervento con vitamina D, intervento dietetico con omega 3, assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFAs);
- in prevenzione secondaria: utilizzo di anticorpi monoclonali, somministrazione protratta di basse dosi di insulina (sottocute, orale o intranasale), l’approccio antigene-specifico basato sulla somministrazione di GAD coniugato a idrossido di alluminio, basse dosi di ciclosporina, uso di nicotinamide;
- in prevenzione terziaria: trattamenti immunomodulanti come la globulina anti-timociti (ATG) eventualmente combinata con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), anticorpi



* L’autoimmunità diretta alle cellule β, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro gli autoantigeni delle cellule β, è solitamente presente mesi o anni prima dell’inizio della perdita delle cellule β.

Figura 1 | Gli stadi del DM1. Modificato da Katsarou A., Gudbjörnsdottir S., Rawshani A. et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 3, 17016 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

monoclonali rituximab (anti-CD20) e teplizumab (anti-CD3), abatacept (CTLA4-Ig), alefacept (anti-CD2), etanercept (anti-TNF α), utilizzo di alfa-1 antitripsina (AAT), uso di IL-2, utilizzo di ciclosporina ad alte dosi, associazione di basse dosi di ciclosporina con metotrexate. Vi sono poi alcuni farmaci, attualmente in commercio con altre indicazioni cliniche, in corso di valutazione nel DM1 di recente diagnosi, che sembrano avere un effetto protettivo sulle β -cellule, migliorandone la sopravvivenza e favorendone la rigenerazione: il verapamil, l'associazione di sitagliptin e di inibitori di pompa protonica, la vitamina D.

Seppur relativa ad una popolazione adulta, merita di essere segnalata una recente lettera pubblicata sul New England Journal of Medicine dal titolo "Sema-
glutide in Early Type 1 Diabetes" in cui la semaglutide viene associata all'insulina basal/bolus in una decina di pazienti adulti con DM1 esordito da meno di 3 mesi, con completa sospensione della insulina prandiale in tutti e 10 i pazienti entro 3 mesi, e sospensione anche di quella basale in 7 pazienti dopo 6 mesi di trattamento, con mantenimento di adeguato controllo glicemico⁽²³⁾.

È ragionevole ritenere che a fronte di tanti potenziali trattamenti, considerando la complessità dei meccanismi immunologici non ancora del tutto noti, potrebbe risultare vincente combinare più trattamenti in modo da agire contemporaneamente su più bersagli, e allo stesso tempo identificare biomarcatori che permettano di selezionare meglio quale sia popolazione più indicata per ciascun trattamento.

L'anticorpo monoclonale teplizumab

Oggi, autunno 2023, l'unica "terapia" ufficialmente disponibile per ritardare di circa 2 anni l'esordio del diabete di tipo 1 in pazienti con DM1 preclinico è il teplizumab (nome commerciale Tzield), approvato dalla FDA il 17 novembre 2022⁽²²⁾, ma non ancora da EMA. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato della classe IgG1 che reagisce su una parte di un complesso molecolare espresso sui linfociti T - CD3, ritardando così di circa 2 anni l'esordio clinico del DM1 nei pazienti in stadio 2 della malattia, definito dalla presenza di due o più autoanticorpi e disglucemia.

Attualmente sono candidabili al trattamento i soggetti con età ≥ 8 anni, con almeno due auto anticor-

pi, che abbiano una condizione di "disglucemia" (glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL e < 125 mg/dL, glicemia ≥ 140 mg/dL e < 200 mg/dL a due ore dopo OGTT o un valore di glicemia ≥ 200 mg/dL al tempo 30, 60 o 90 minuti durante OGTT).

Il farmaco prevede la somministrazione intravenosa quotidiana, in tempo minimo 30 minuti, per 14 giorni consecutivi con una dose proporzionale alla superficie corporea. Gli effetti avversi associati al farmaco sono legati al suo meccanismo di azione e non sono trascurabili. Le reazioni avverse più comuni ($> 10\%$) sono state linfopenia, rash, leucopenia e cefalea. La possibile Sindrome da rilascio di citochine (CRS) pone indicazione ad una premedicazione. E poi sono da considerare reazioni di ipersensibilità: malattia da siero, angioedema, orticaria, rash, vomito e broncospasmo, come anche potenziali nuove infezioni o riattivazione di infezioni come quella da Epstein Barr Virus (EBV).

Infine, teplizumab può interferire con la risposta immunitaria alla vaccinazione e diminuirne l'efficacia, per cui si devono somministrare tutte le vaccinazioni indicate all'età prima di iniziare il trattamento.

Come già detto sopra, il farmaco non è ancora disponibile in Europa e al momento, quindi, non è possibile accedere a questo trattamento. Non va poi trascurato il costo, stimato in 13.840 dollari a fiala, quindi di 193.900 dollari a trattamento⁽²⁴⁾, che certamente creerà problemi di accessibilità e di sostenibilità per i Sistemi Sanitari, e allo stesso tempo renderà ineludibile una stretta selezione di candidati con caratteristiche tali da prevederne una ragionevole efficacia.

Certamente ritardare l'esordio clinico del DM1 prolunga il periodo di una vita libera dal peso del monitoraggio glicemico quotidiano, dalle sfide quotidiane dietetiche e fisiche, dalle iniezioni multiple di insulina e dal rischio di ipoglicemia. Inoltre, le concentrazioni di glucosio durante questo periodo "preclinico" senza trattamento insulinico sono – per definizione – al di sotto della soglia che contribuisce al rischio di complicanze a lungo termine, con conseguenti benefici prolungati riducendo l'esposizione precoce a livelli elevati di glucosio.

Va poi considerato che quando i pazienti progrediscono nella malattia sino a richiedere insulina, la conservazione anche limitata della funzione residua delle cellule β è associata a una minore ipoglicemia e a un migliore controllo del glucosio [come indicato da valori di emoglobina glicosilata (HbA1c)] e a una riduzione del rischio di complicazioni a lungo

termine come la retinopatia^(25,26). Certamente l'identificazione dei pazienti in uno stadio preclinico di DM1 aiuta a ridurre fino al 90% nei bambini di età inferiore ai 5 anni l'esordio con chetoacidosi, condizione associata a deficit neurocognitivi⁽²⁷⁾ dando poi alle famiglie il tempo di accettare – per quanto possibile – la diagnosi ed essere istruiti alla terapia insulinica e al monitoraggio della glicemia in un ambiente ambulatoriale tranquillo, senza essere presati dall'urgenza di uno scompenso metabolico⁽²⁸⁾. In ultimo, considerando che il controllo metabolico migliora dopo i 25 anni⁽²⁹⁾, presumibilmente grazie a una maggiore maturità e a uno stile di vita più regolare, è probabile che ritardare l'età alla quale risulta indifferibile il trattamento con insulina contribuisca sostanzialmente a ridurre la complessiva esposizione iperglicemica che caratterizzerà tutto il resto della vita. Quindi una identificazione preclinica dei pazienti a rischio di sviluppare DM1 può migliorare la qualità della vita per il paziente, portare ad un contenimento dei costi per il Sistema Sanitario, oltre che aprire nuovi scenari nella ricerca scientifica e nella clinica.

Diabete mellito tipo 1 e celiachia

Sino ad ora abbiamo volutamente preferito dare più spazio al DM1; prendiamo ora in considerazione alcuni aspetti dell'altra malattia contemplata nella legge, la celiachia (CD) e i suoi rapporti con il DM1.

La CD è una patologia di tipo autoimmune scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti. Si tratta di una patologia primariamente localizzata nell'intestino tenue le cui cause necessarie sono:

- l'ingestione del glutine con la dieta;
- la presenza dei geni predisponenti DQ2 e/o DQ8 legati al sistema di istocompatibilità Human Leucocyte Antigens (HLA)^(30,31). In Italia colpisce circa l'1% della popolazione generale. In media, ogni anno vengono effettuate circa 9.000 diagnosi con una prevalenza della malattia del 0,41%. Dai dati 2021 in Italia risultano diagnosticati 241.729 persone affette da CD di cui il 70% (168.385) appartenenti alla popolazione femminile ed il restante 30% (73.344) a quella maschile. Ancora sconosciuti ad oggi gli eventi che determinano lo sviluppo della malattia⁽³²⁾.

Si possono avere quattro forme:

- la forma classica si sviluppa nei primi tre anni di vita, dopo una latenza di alcuni mesi dall'introduzione di cereali contenenti glutine con lo svezzamento;
- la forma non classica interessa bambini di età superiore ai tre anni; è caratterizzata da sintomatologia intestinale aspecifica (es. dolori addominali ricorrenti, stomatite aftosa ricorrente, stitichezza) e/o manifestazioni extra-intestinali;
- la forma silente, in assenza di sintomi, viene individuata a seguito di screening sierologico in soggetti a rischio;
- la forma potenziale, caratterizzata da un pattern sierologico tipico, in presenza di un quadro istologico intestinale normale o solo lievemente alterato⁽³³⁾.

La concomitanza relativamente comune del DM1 e della CD – pur con una prevalenza nettamente differente (0,5 % per il DM1, 1% per la CD) – suggerisce che questi disturbi condividono eziologia e patogenesi comuni. Studi epidemiologici rilevano la presenza di CD in percentuali che vanno dall' 1,4% al 24,5 % dei bambini affetti da DM1. Per questo, viene raccomandato lo screening per malattia celiaca nei bambini con DM1⁽³¹⁾.

Studi di prevalenza condotti in tutto il mondo hanno stabilito un aumento sostanziale della prevalenza della CD nei pazienti con DM1. Circa due terzi dei pazienti con DM1 e CD sono asintomatici per CD al momento della diagnosi. La CD è risultata essere un fattore di rischio indipendente per complicanze micro e macrovascolari, così come per una maggiore morbilità nei pazienti con DM1⁽³⁴⁾.

DM1 e CD sono fortemente legati agli antigeni linfocitari umani ad alto rischio strettamente correlati (HLA-DR-DQ). Le molecole HLA ad alto rischio si legano a frammenti specifici di glutine o agli autoantigeni delle isole e presentano questi antigeni alle cellule T antigene-sensibili. In un ambiente proinfiammatorio appropriato, la risposta autoimmune provoca la distruzione degli enterociti intestinali e/o delle cellule beta pancreatiche. Studi prospettici su neonati geneticamente predisposti al DM1 e alla CD hanno dimostrato che la positività anticorpale verso entrambi i disturbi inizia nei primi 1-3 anni di vita. Le infezioni virali e l'esposizione precoce al glutine o al latte vaccino nella dieta infantile sono state implicate nella patogenesi della malattia⁽³⁵⁾.

Per quanto detto come non pensare alla complessità gestionale di un piccolo paziente con diabete

autoimmune e celiachia? Alla luce della sua diatesi autoimmune, sarà indispensabile associare una sorveglianza anche per la potenziale insorgenza di patologie autoimmuni, come quelle tiroidee, le sindromi poliendocrine, la gastrite atrofica, il morbo di Addison.

Nel concludere questa rassegna, riteniamo che questo intervento normativo intercetti il bisogno che nasce dagli sviluppi più recenti della ricerca, cogliendo la necessità di identificare da subito i pazienti a rischio di DM1 e celiachia nella prospettiva di una efficace terapia precoce o in futuro della prevenzione di queste malattie autoimmuni.

Bibliografia

1. LEGGE 15 settembre 2023, n. 130 Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica. (23G00140) (GU n. 226 del 27-9-2023) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/09/27/23G00140/sg>.
2. Atto Camera: 622: "Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica" (622) - <https://www.camera.it/leg19/126?tab=&leg=19&idDocumento=622&se-de=&tipo=>.
3. Ministero della Salute Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 8 Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" Relazione 2021 Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito - https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf.
4. Assistenza Diabetologica in età Pediatrica in Italia - Manuale operativo per l'applicazione del "Piano sulla Malattia Diabetica" in età pediatrica - Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica <http://www.siedp.it/clients/www.siedp.it/public/files/Assist.Diabetologica.pdf>.
5. Senato della Repubblica N. 801 DISEGNO DI LEGGE - COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 14 LUGLIO 2023 <https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2023/07/DDL-801-SBROLLINI-DL-Diabete-Eta-Evolutiva-min.pdf>.
6. IDF Diabetes Atlas 10th edition https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
7. Registro italiano del diabete tipo 1 (RID1) - <https://www.epicentro.iss.it/ben/2014/giugno/2>.
8. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 6:e2321281. Published 2023 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.21281, 2023.
9. Gesuita R, Rabbone I, Marconi V, et al. Trends and cyclic variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in two Italian regions over 33 years and during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab* 25:1698-1703. doi:10.1111/dom.15024, 2023.
10. Falorni A. Autoanticorpi anti-insulina pancreatica nel Diabete Mellito di Tipo 1 e nel latent autoimmune diabetes in adults (LADA) - Gruppo di Studio intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete mellito - RIMeL / IJLaM 2009; 5.
11. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science* 373(6554):506-510. doi:10.1126/science.abi4742, 2021.
12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 58:980-987. doi:10.1007/s00125-015-3514-y, 2015.
13. Winkler C, Jolink M, Knopff A, et al. Age, HLA, and Sex Define a Marked Risk of Organ-Specific Autoimmunity in First-Degree Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 42:1684-1691. doi:10.2337/dc19-0315, 2019.
14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 309:2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285, 2013.
15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 323:339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565, 2020.
16. Ministero della salute - Alimentazione e malattie croniche non trasmissibili: Diabete mellito tipo 1 - <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=nutrizione&menu=croniche&tab=1>.
17. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38:1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419, 2015.
18. Ministero della Salute - PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 1 - http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1218_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf.
19. Nigi L, Formichi C & Dotta F. La prevenzione del diabete mellito di tipo 1. *L'Endocrinologo* 23, 357-363 <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01126-0>, 2022.
20. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA* 313:1541-1549. doi:10.1001/jama.2015.2928, 2015.
21. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* 8:286-298. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00269.x, 2007.
22. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>, 2022.
23. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Semaglutide in Early Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 389:958-959. doi:10.1056/NEJMc2302677, 2023.
24. Provention prices diabetes drug above analysts' estimates at \$13,850/vial - Reuters - <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/provention-bio-diabetes-drug-cost-13850vial-2022-11-18/>.
25. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 26:832-836. doi:10.2337/diacare.26.3.832, 2003.

26. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications [published correction appears in *Diabetes Care*] [published correction appears in *Diabetes Care* 44:1072]. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. doi:10.2337/dc20-0567, 2021.
27. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 43:2768-2775. doi:10.2337/dc20-0187, 2020.
28. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 34:2347-2352. doi:10.2337/dc11-1026, 2011.
29. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018 [published correction appears in *Diabetes Technol Ther* 21:230]. *Diabetes Technol Ther* 21:66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384, 2019.
30. Relazione annuale al Parlamento sulla celiachia - Anno 2021 - Ministero della Salute Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione - <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioPubblicazioniNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=3308>, 2022.
31. Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr* 15:969-974. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.023, 2021.
32. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open* 6:e009163 doi:10.1136/bmjopen-2015-009163, 2016.
33. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. https://www.espghan.org/dam/jcr:a82023ac-c7e6-45f9-8864-e5ee5c37058/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease._ESPGHAN_Advice_Guide.pdf, 2020.
34. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64:175-179. doi:10.1097/MPG.0000000000001388, 2017.
35. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr* 92:285-292. doi:10.1159/000503142, 2019.

PUNTO DI VISTA

La gestione delle malattie cardiovascolari nel paziente con diabete secondo le linee guida ESC

Basilio Pintaudi¹

¹ SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pintaudi B. Linee Guida ESC 2023 per la gestione delle malattie cardiovascolari nel paziente con diabete: un commento. JAMD 26:223–224, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 B. Pintaudi. 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.

In occasione dell'annuale congresso dell'European Society of Cardiology (ESC) tenutosi ad Amsterdam sono state presentate le nuove Linee Guida di pratica clinica sul management della patologia cardiovascolare nelle persone con diabete. Tale documento affronta numerose tematiche relative al trattamento del diabete, proponendo raccomandazioni volte alla gestione clinica della persona con diabete allo scopo di meglio indirizzare scelte terapeutiche associate a più alto livello di beneficio. Un importante spazio è dedicato all'ottimizzazione dei fattori di rischio cardio-vascolari finalizzato alla realizzazione di un'efficace prevenzione, primaria e secondaria, degli eventi cardio-vascolari.

Diversi sono gli elementi di novità rispetto alla precedente edizione delle Linee Guida che risale al 2019. Viene anzitutto riformulata la logica di stratificazione del rischio cardiovascolare della popolazione affetta da diabete, tralasciando la categoria del pre-diabete data la mancanza di chiare evidenze. In questa nuova edizione infatti si viene invitati a utilizzare uno specifico score di rischio cardiovascolare a 10 anni (SCORE2-Diabetes) per i pazienti con diabete di tipo 2 senza evidenza di patologia cardiovascolare accertata o grave danno d'organo bersaglio. Questo punteggio fornisce dati sul rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus) in base alle caratteristiche del singolo paziente. SCORE2-Diabetes funge quindi da guida per il processo decisionale clinico nei pazienti con diabete di tipo 2 a rischio basso, moderato, alto o molto alto, ma senza patologia cardiovascolare clinicamente evidente o grave danno d'organo bersaglio. Sulla base delle evidenze derivanti da ampi studi di outcomes cardio-vascolari, le Linee Guida forniscono chiare raccomandazioni su come ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete e su come trattare i pazienti con diabete e manifestazioni cliniche di malattia cardio-renale quali malattia cardiovascolare aterosclerotica, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, e malattia renale cronica. Particolari considerazioni sono state riservate a un approccio multifattoriale e interdisciplinare, che dovrebbe coinvolgere operatori sanitari di diverse

discipline e aree di competenza per supportare un processo decisionale condiviso e implementare una strategia di trattamento personalizzata.

Alla luce dell'analisi di questo importante documento internazionale è possibile formulare alcune considerazioni rispetto all'applicabilità nel setting italiano delle raccomandazioni in esso contenute ed alla loro interpretazione clinica. Certamente un valido documento di confronto può essere rappresentato dalle Linee Guida ministeriali sulla terapia del diabete di tipo 2. Il primo aspetto riguarda la definizione tecnica di Linea Guida. Il metodo utilizzato da ESC per la valutazione della letteratura disponibile ed il delicato passaggio dall'analisi (auspicabilmente sistematica) della letteratura alla formulazione delle raccomandazioni è tipico dei documenti di consenso e non dei documenti etichettabili come vere e proprie Linee Guida. In quest'ultimo caso infatti ci si basa su un metodo ben strutturato quale ad esempio il GRADE. Nel caso di ESC le raccomandazioni finali derivano invece da un articolato processo di revisione e condivisione del documento. Ciò giustifica la modalità di attribuzione di livello di evidenza e forza delle raccomandazioni, molto spesso derivanti da considerazioni soggettive di una o più parti del board deputato alla stesura del documento.

Le Linee Guida ESC sottolineano chiaramente come le raccomandazioni proposte non debbano prevalere sulla responsabilità individuale degli operatori sanitari per prendere decisioni appropriate e accurate in considerazione delle condizioni di salute di ciascun paziente e in consultazione con lo stesso paziente o suo caregiver.

Analizzando le varie sezioni dell'intero documento, un commento di particolare rilievo riguarda la raccomandazione sull'approccio terapeutico farmacologico nel caso di pazienti con evidenza di patologia cardiovascolare accertata. In tale evenienza al clini-

co viene suggerito di utilizzare un SGLT2-inibitore o un agonista recettoriale del GLP1 con comprovato beneficio nel ridurre il rischio cardiovascolare, indipendentemente dai livelli di emoglobina glicata e dai farmaci ipoglicemizzanti concomitanti. Se poi fosse necessario un ulteriore controllo della glicemia, le Linee Guida suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento con metformina o con pioglitazone e, come terzo step terapeutico, altre classi di farmaci ipoglicemizzanti.

Viene dunque consentito l'utilizzo off-label di un farmaco (in questo caso SGLT2-i o GLP1-RA somministrati in monoterapia e comunque non in associazione alla metformina) se, con un livello di evidenza sufficiente, questo dimostra che può essere ritenuto appropriato dal punto di vista medico per una determinata condizione. Tuttavia le stesse Linee Guida affermano che è responsabilità del professionista sanitario verificare le regole normative applicabili in ciascun Paese ai farmaci e ai dispositivi al momento della prescrizione e, laddove appropriato, rispettare le regole etiche professionali. Tale raccomandazione è pertanto difficilmente applicabile nel panorama assistenziale italiano considerando diversi documenti ufficiali che regolamentano l'appropriata prescrivibilità (Linee Guida ministeriali), la rimborsabilità (Nota 100 AIFA) e le indicazioni d'uso (scheda tecnica RCP) di tali farmaci.

In conclusione, volendo esprimere un giudizio complessivo sulla bontà delle Linee Guida ESC, esse costituiscono un rilevante punto di osservazione del fenomeno diabete dal punto di vista cardiologico, offrendo interessanti spazi di collaborazione tra diversi specialisti finalizzati all'ottimizzazione del processo di cura ed al miglioramento degli outcomes clinici e legati alla qualità di vita delle persone affette da diabete.

La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Considerazioni introduttive

The management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia admitted to a non-critical clinical setting. Introductory remarks

Domenico Cucinotta¹, Salvatore Corrao², Basilio Pintaudi³

¹ Università degli Studi, Messina. ² Università degli Studi, Palermo. ³ SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Corresponding author: domenicocucinotta888@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Cucinotta D, Corrao S, Pintaudi B. La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Considerazioni introduttive. JAMD 26:225–226, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2023

Accepted September, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 D. Cucinotta. 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.

Una percentuale assai elevata delle persone ricoverate in ospedale, in particolare nei reparti di Medicina, è affetta da diabete mellito e ha tempi di degenza più lunghi e prognosi peggiore rispetto alla rimanente popolazione ospedaliera. Questo fatto, noto da tempo, è stato evidenziato in tutta la sua drammaticità dalla recente epidemia di COVID-19, alla quale le persone con diabete hanno pagato un prezzo molto alto in termini di morbilità e mortalità ospedaliera.

Tutto questo comporta un impegno assistenziale assai gravoso e con esiti non sempre positivi, soprattutto laddove non esiste una competenza diabetologica specifica e adeguatamente organizzata. Nella maggior parte delle realtà ospedaliere, soprattutto in quelle di dimensioni medio-piccole, non vi sono strutture specialistiche di Diabetologia e la cura delle persone adulte con diabete è affidata ai reparti di Medicina o di Geriatria e a chi, in tali reparti, ha maturato una competenza in questo ambito e ha spesso la necessità di compiere scelte diagnostico-terapeutiche non semplici e con possibili implicazioni medico-legali.

Sulla scorta di tali premesse la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) ha proposto alle altre Società e Associazioni coinvolte in questa problematica (AMD - Associazione Medici Diabetologi; SID - Società Italiana di Diabetologia; FADOI - Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti; SIGG - Società Italiana di Gerontologia e Geriatria; ANIM - Associazione Nazionale Infermieri di Medicina) la stesura di una linea-guida che affrontasse il tema specifico della gestione delle persone con diabete ricoverate in reparti internistici, allo scopo di fornire indicazioni adeguate per una loro corretta e aggiornata assistenza.

Su richiesta del Presidente della SIMI Giorgio Sesti le Società scientifiche hanno fornito i nominativi degli esperti per il panel che ha elaborato la linea guida e cioè Alberto Aglialoro, Gabriella Bordin, Salvatore Corrao (Co-chair metodologico), Domenico Cucinotta (Chair), Elisa Forte, Andrea Giaccari, Ada Maffettone, Fabio Monzani, Raffaele Napoli, Maurizio Nizzoli, Ruggero Pastorelli, Basilio Pintaudi (Developer), Massimo Por-

ta, Francesco Purrello, Maria Rosaria Rizzo, Angelo Scuderi, Elena Succurro. Ai lavori hanno partecipato anche il farmaco-economista Umberto Restelli e la rappresentante dell'associazione dei pazienti Rita Stara.

Il panel si è insediato il 26 maggio 2021 e, nonostante le difficoltà connesse alla coincidenza con l'evento pandemico, i lavori si sono conclusi a febbraio 2023, con l'approvazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e la pubblicazione sul sito del Sistema Nazionale Linee Guida (<https://www.iss.it/snlg-copertina>), dal quale il documento può essere scaricato.

Prima di passare all'esposizione della sintesi della linea guida, occorre ricordare alcune criticità che sono state riscontrate nel corso della stesura e che sono state felicemente superate grazie al lavoro di gruppo del panel: anzitutto la individuazione dei quesiti, effettuata secondo la metodologia GRADE, che per necessità di sintesi ha privilegiato alcuni temi a scapito di altri e, soprattutto, la formulazione

delle raccomandazioni che in alcuni casi ha comportato lunghe ed approfondite discussioni. Va infatti ricordato che, nella stesura di una linea guida, la raccomandazione si deve basare esclusivamente sulle evidenze scientifiche disponibili, anche se queste apparentemente contrastano con la opinione prevalente degli esperti. È il caso, in particolare, del quesito 5 (trattamento insulinico strutturato tipo "basal-bolus" versus terapia insulinica correttiva o "sliding scale") dove, a fronte della opinione comune nel panel sulla superiorità del trattamento strutturato, la mancanza di evidenze a supporto ha condotto ad una raccomandazione di neutralità.

Queste piccole criticità sono state felicemente superate, grazie allo spirito di collaborazione e alla disponibilità che hanno contraddistinto tutti i componenti del panel, a cui va il nostro sentito ringraziamento. Un ringraziamento va anche all'Evidence Review Team dell'Università di Palermo e ai revisori esterni Carlo Bruno Giorda, Giuseppe Paolisso e Roberto Pontremoli.

LINEA GUIDA CONGIUNTA SIMI - AMD - SID - FADOI - SIGG - ANIMO

La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

The management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia admitted to a non-critical clinical setting

Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Associazione Nazionale Infermieri di Medicina (ANIMO)

Punti chiave per l'interpretazione delle raccomandazioni

Graduazione della qualità delle prove

QUALITÀ ALTA

Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto.

QUALITÀ MODERATA

Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto.

QUALITÀ BASSA

I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

QUALITÀ MOLTO BASSA

I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

Interpretazione delle raccomandazioni

Raccomandazione forte

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Considerazioni introduttive. JAMD 26:227-231, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2023

Accepted September, 2023

Published November, 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.

Raccomandazione debole

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;
- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

Sintesi delle raccomandazioni

1. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un setting non critico è preferibile il controllo intensivo o il controllo standard non intensivo della glicemia?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare il controllo intensivo o il controllo standard della glicemia, sulla base della valutazione dei livelli glicemici e del quadro clinico complessivo, dell'accettabilità e della fattibilità in termini di risorse.

Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

L'analisi del confronto tra un approccio terapeutico caratterizzato da un controllo intensivo della glicemia rispetto ad un controllo non intensivo mostra risultati neutri sulla mortalità nel breve periodo. Si registra una sostanziale assenza di informazioni su altri outcome critici rilevanti in un setting di cura non intensivo. L'ampia eterogeneità degli studi disponibili in letteratura non consente di potere definire un range glicemico ottimale in quanto tali studi considerano differenti intervalli glicemici sia per la glicemia a digiuno che per la glicemia post-prandiale. L'analisi della letteratura economica mostra come interventi volti ad un miglior controllo della glicemia sarebbero associati ad una minore durata della degenza.

2. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è preferibile il monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio

sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare sia il classico monitoraggio glicemico capillare che, ove possibile, sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia.

Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.

Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Nessuna differenza nel numero complessivo di eventi ipoglicemici, nel numero di episodi di ipoglicemia severa e nei livelli glicemici medi con l'uso di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto al monitoraggio glicemico capillare. I dati di letteratura economica non riportano studi specificamente disegnati in setting non critico. In un contesto di setting assistenziale critico il monitoraggio in continuo della glicemia ha ridotto significativamente il tempo infermieristico, il numero di determinazioni glicemiche necessarie e il costo giornaliero per il controllo del glucosio. Va peraltro segnalato che i sistemi di monitoraggio in continuo sono più costosi di quelli tradizionali.

3. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico e precedentemente non trattati con insulina è opportuno iniziare il trattamento con insulina?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico e precedentemente non trattati con insulina si suggerisce di valutare di iniziare un trattamento insulinico, con schema e posologia variabile a seconda del livello di scompenso glicemico, oppure di avviare/proseguire una terapia ipoglicemizzante diversa dall'insulina.

Sulla base dell'esperienza clinica dei componenti del Panel ed in assenza di studi specificatamente disegnati, nei casi di non grave scompenso glicemico viene suggerito di valutare la possibilità di mantenere la terapia orale o iniettiva non insulinica in corso prima dell'ospedalizzazione, considerando comunque la necessità di eventuali opportuni aggiustamenti in relazione alla situazione clinica condizionante il ricovero ospedaliero.

Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.

Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

L'utilizzo della terapia insulinica multiiniettiva con schemi di tipo basal-bolus non si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici medi quando confrontata a terapia non insulinica condotta con farmaci incretinomimetici, specie se associati ad insulina basale. Assenza di specifiche evidenze farmaco-economiche su tale ambito.

4. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico che richiedono un trattamento insulinico è preferibile avviare una terapia insulinica basale o una terapia insulinica multiiniettiva?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico che richiedono un trattamento insulinico si suggerisce di avviare una terapia insulinica basale rispetto ad una terapia insulinica multiiniettiva.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Un limitato numero di trials clinici randomizzati ha evidenziato vantaggi sui profili glicemici e sul rischio di ipoglicemia quando i soggetti partecipanti utilizzavano schemi insulinici contenenti solo una somministrazione di insulina basale rispetto a schemi insulinici di tipo basal-bolus. Non sono disponibili studi specifici di farmaco-economia che documentino la costo-efficacia di somministrazioni insuliniche basali rispetto a schemi insulinici multiiniettivi.

5. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico con necessità di terapia insulinica è preferibile il trattamento insulinico strutturato oppure il trattamento "sliding scale"?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico con necessità di terapia insulinica è possibile utilizzare sia un trattamento insulinico strutturato che un trattamento di tipo "sliding scale".

Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.

Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

L'esito di alcuni trials clinici randomizzati ha evidenziato vantaggi sui livelli medi di glicemia e sulla du-

rata della degenza quando venivano utilizzati schemi insulinici strutturati rispetto all'utilizzo di sliding scale. Il trattamento di tipo sliding scale si associa però ad un minore rischio di eventi ipoglicemici e, forse, di mortalità. L'analisi di uno studio di farmaco-economia, condotto in un setting chirurgico, suggerisce che la terapia insulinica mediante schemi strutturati può ridurre i costi rispetto all'utilizzo di sliding scale in quanto riduce i tempi di degenza.

6. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è preferibile come insulina prandiale l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina o di insulina regolare?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'utilizzo di insulina regolare.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici severi rispetto all'utilizzo di insulina regolare. L'analisi della letteratura farmaco-economica ha evidenziato un chiaro vantaggio a carico degli analoghi rapidi dell'insulina. Questi ultimi sono costo-efficaci in quanto di facile utilizzo in un contesto non intensivo, evitano complicati aggiustamenti del dosaggio e riducono il tempo di somministrazione.

7. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è preferibile come insulina basale l'utilizzo di insulina intermedia o di analoghi lenti dell'insulina?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è possibile utilizzare come insulina basale sia l'insulina intermedia che gli analoghi lenti dell'insulina.

Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

L'analisi della letteratura ha evidenziato effetti sostanzialmente neutri su tempi di degenza, episodi di ipoglicemia e livelli glicemici medi. Non sono

disponibili specifiche evidenze farmaco-economiche.

8. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico in terapia insulinica è preferibile l'utilizzo di penne o di siringhe per insulina?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare per la somministrazione sottocutanea di insulina le penne rispetto alle siringhe.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Più alto grado di soddisfazione del paziente quando vengono utilizzate le penne per insulina. L'analisi della letteratura farmaco-economica ha evidenziato costi minori quando si utilizzano penne di insulina rispetto a siringhe.

9. In soggetti con diabete ospedalizzati in setting non critico un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica è più efficace e costo-efficace rispetto ad uno che non lo include?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, rispetto a modelli organizzativi che non includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, offre vantaggi in termini di durata di degenza media e di re-ospedalizzazioni. L'analisi della letteratura farmaco-economica ha evidenziato un chiaro vantaggio su durata di ospedalizzazione e su ricoveri successivi quando veniva adottato un modello organizzativo che includeva l'intervento di personale con competenza diabetologica rispetto a modelli che non comprendevano un intervento specialistico.

10. In soggetti con diabete ospedalizzati in setting non critico un piano strutturato di dimissione è più efficace e costo-efficace rispetto a una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si raccomanda di adottare un piano strutturato di dimissione rispetto ad una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato.

Raccomandazione forte a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: alta.

Giustificazione

Adottare un piano strutturato di dimissione offre vantaggi in termini di re-ospedalizzazioni e di stabilità glicemica. L'analisi della letteratura farmaco-economica ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi derivanti dai ricoveri successivi quando veniva adottato un modello strutturato di dimissione.

11. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico, qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di iperglicemia all'ammissione per ridurre i rischi derivanti dalla sua presenza.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Aumentato rischio di mortalità, ipoglicemie, re-ospedalizzazione e più lunga durata di degenza nel caso di presenza di iperglicemia all'ammissione. L'analisi economica evidenzia come i livelli di glicemia all'ospedalizzazione siano correlati ad una maggiore durata della degenza e a maggiori costi.

12. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico, quali sono gli esiti della ipoglicemia?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di ipoglicemia durante il ricovero per ridurre i rischi che ne derivano.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento.

Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Aumentato rischio di mortalità e maggiore durata di degenza nel caso di presenza di ipoglicemia durante la degenza, che assume pertanto un ruolo

prognostico importante e giustifica un trattamento adeguato. L'analisi economica evidenzia come soggetti affetti da diabete mellito ospedalizzati e con ricorrenti episodi di ipoglicemia mostrano una durata della degenza e un costo per il Servizio Sanitario Nazionale superiori rispetto a soggetti con diabete mellito senza ipoglicemie maggiori durante la degenza.



AIUTA LA RICERCA SUL **DIABETE**

Non ti costa nulla
e puoi aiutare tanto

Destina il tuo 5 PER MILLE
alla FONDAZIONE AMD ONLUS



Indicando questo codice fiscale
nella tua dichiarazione
dei redditi:

FONDAZIONE AMD ONLUS
08387721007

Oppure effettua la tua donazione
in favore della ricerca a:

Fondazione AMD ONLUS -
BANCA INTESA SAN PAOLO -
IT 04 C 03069 09606 100000133012

Seguici anche sui nostri siti dedicati al diabete e alla prevenzione:
www.diabetenograzie.it e www.diabete.it