

REVIEW

## Diabete di tipo 1, farmaci per l'eccesso ponderale ancora nessuno? Una revisione delle prove scientifiche a supporto dell'utilizzo di farmaci incretinici nel diabete di tipo 1

Type 1 diabetes, still no medications for excess weight? A review of the scientific evidence supporting the use of incretin-based drugs in type 1 diabetes

Marina Valenzano<sup>1</sup>, Elisa Marinazzo<sup>1</sup>, Riccardo Fornengo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSD Diabetologia e malattie metaboliche, ASL TO4.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

Corresponding author: [mvalenzano@aslto4.piemonte.it](mailto:mvalenzano@aslto4.piemonte.it)

### Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM1)\* is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic beta cells, leading to reduced life expectancy and quality of life, and a high risk of chronic complications, particularly cardiovascular disease. Despite advances in insulin therapy and delivery technologies, a substantial proportion of patients fail to achieve recommended glycemic targets and frequently present with extra-glycemic risk factors such as overweight, obesity, and insulin resistance, a condition often referred to as “double diabetes.”

In this context, incretin-based therapies, widely used in type 2 diabetes and obesity, represent a potential adjunctive strategy in DM1. Current evidence, although still limited – especially for tirzepatide – suggests significant benefits on metabolic control and body weight. Randomized clinical trials and observational studies have shown reductions in glycosylated hemoglobin of approximately 0.5%, along with decreased insulin requirements, particularly prandial insulin, and improvements in time in range. Additionally, these agents demonstrate a notable effect on weight loss, particularly in overweight or obese individuals. Meta-analyses confirm a favorable safety profile, with no significant increase in

**Citation** Valenzano M, Marinazzo E, Fornengo R. Diabete di tipo 1, farmaci per l'eccesso ponderale ancora nessuno? Una revisione delle prove scientifiche a supporto dell'utilizzo di farmaci incretinici nel diabete di tipo 1. JAMD 29:47–54, 2026.

**DOI** 10.36171/jamd.26.29.1.7

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

**Received** March, 2026

**Accepted** April, 2026

**Published** May, 2026

**Copyright** © 2026 Valenzano M. 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 declare no competing interests.

\*Elenco delle sigle e degli acronimi:

BMI = indice di massa corporea; CKD = malattia renale cronica; DM1 = diabete mellito di tipo 1; DM2 = diabete mellito di tipo 2; GLP-1 RA = agonisti recettoriali del peptide-1 simile al glucagone; GIP = peptide insulinotropico glucosio-dipendente; HbA1c = emoglobina glicata; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza, KDIGO = kidney disease improving global outcomes, OR = odds ratio, RCT = trial clinici randomizzati, SGLT2i = inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2. TIR = time in range 70-180 mg/dl (quando non diversamente specificato), UACR = rapporto albumina/creatinina urinarie.

the risk of severe hypoglycemia or diabetic keto-acidosis. Observational data also suggest a potential reduction in all-cause mortality and healthcare resource utilization. In conclusion, incretin-based therapies represent a promising adjunctive treatment option in DM1, particularly in selected patient subgroups. However, larger randomized controlled trials are needed to confirm their long-term efficacy and safety.

**KEY WORDS** type 1 diabetes; obesity; incretin-based drugs; add-on therapies; association therapies.

## Riassunto

Il diabete mellito di tipo 1 (DM1) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule beta pancreatiche, associata a ridotta aspettativa e qualità di vita e a un elevato rischio di complicanze croniche, in particolare cardiovascolari. Nonostante i progressi nella terapia insulinica e nelle tecnologie di somministrazione, una quota significativa di pazienti non raggiunge i target glicemici raccomandati e presenta frequentemente fattori di rischio extra-glicemici, tra cui sovrappeso, obesità e insulino-resistenza, configurando il cosiddetto “doppio diabete”. In questo contesto, i farmaci incretinici, già ampiamente utilizzati nel diabete di tipo 2 e nell’obesità, rappresentano una potenziale strategia adiuvante nel DM1. Le evidenze disponibili, sebbene ancora limitate soprattutto per tirzepatide, indicano benefici significativi sul controllo metabolico e sul peso corporeo. Studi clinici randomizzati e osservazionali dimostrano riduzioni dell’emoglobina glicata di circa 0,5%, una diminuzione del fabbisogno insulinico, soprattutto prandiale, e un miglioramento del tempo nel range glicemico. Inoltre, è documentato un rilevante effetto sul calo ponderale, particolarmente nei pazienti con sovrappeso o obesità. Le meta-analisi confermano un profilo di sicurezza favorevole, senza aumento significativo del rischio di ipoglicemie gravi o chetoacidosi. Dati osservazionali suggeriscono anche una possibile riduzione della mortalità e dell’utilizzo di risorse sanitarie. In conclusione, gli incretinici rappresentano una promettente opzione terapeutica aggiuntiva nel DM1, soprattutto in sottogruppi selezionati. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi randomizzati di ampie dimensioni per confermare efficacia e sicurezza a lungo termine.

**PAROLE CHIAVE** diabete tipo 1; obesità; incretine; terapie aggiuntive; terapie di associazione.

## Farmaci incretinici come terapia adiuvante nel diabete di tipo 1

Il diabete tipo 1 (DM1) è una patologia autoimmune che colpisce ogni fascia di età, sebbene sia più frequente l’esordio giovanile, e comporta la distruzione delle cellule beta pancreatiche (responsabili della produzione di insulina) in modo permanente. Il DM1 si associa pertanto ad una ridotta qualità ed aspettativa di vita (in media 16 anni in meno rispetto a quella della popolazione generale, secondo una recente pubblicazione comparsa su *The Lancet Endocrinology*<sup>(1)</sup>) ed allo sviluppo di complicanze croniche anche gravi che accompagnano la lunga durata di malattia, con impatto notevole sull’individuo e sulla società, sia dal punto di vista economico, sia assistenziale.

In tale contesto, l’utilizzo della terapia insulinica (salva-vita) modulata da tecnologie avanzate per la cura del diabete ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico, prevenendo le complicanze acute di malattia (specialmente ipoglicemie gravi ed episodi di chetoacidosi), migliorando il controllo glicemico, con benefici riconosciuti anche sulle complicanze croniche microangiopatiche (retinopatia e nefropatia diabetica).

Nonostante ciò, la mortalità nei soggetti con DM1 rimane elevata (almeno 2 volte quella della popolazione generale) e si associa prevalentemente ad eventi cardiovascolari, come infarto cardiaco ed ictus (che colpiscono circa il 40% dei soggetti)<sup>(2)</sup> con un rischio aumentato di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale.

Inoltre, i dati di letteratura, provenienti dagli studi registrativi dei dispositivi medici, mostrano che una percentuale variabile dal 34% al 53% dei pazienti con DM1 non raggiunge comunque il target di emoglobina glicata (HbA1c) < 7% (53 mmol/mol) raccomandato dalle linee guida, nonostante l’impiego di sistemi automatizzati per l’erogazione di insulina, ed anche coloro che riescono ad ottenerlo e mantenerlo presentano comunque un rischio raddoppiato di mortalità per tutte le cause e cardiovascolare<sup>(3)</sup>.

Le complicanze cardiovascolari, come noto, progrediscono anche sulla base di plurimi fattori di rischio extra-glicemici, come l’eccesso di peso, l’ipertensio-

ne arteriosa, il tabagismo, la dislipidemia. Tali fattori di rischio sono frequentemente presenti nei pazienti con DM1, anche quando l'esordio avviene in età pediatrica, come conferma un recentissimo studio condotto sul Diabetes Prospective Follow-up Registry (DPV registry) che raccoglie dati provenienti da Germania, Austria, Svizzera e Lussemburgo<sup>(4)</sup>. Quasi la metà (49,2%) dei soggetti registrati (7298 individui di età compresa tra i 17 e 26 anni) presenta almeno un fattore di rischio cardiovascolare non controllato e un quinto dei soggetti anche più di due fattori di rischio contemporaneamente (valori di HbA1c > 9% e valori pressori omerali > 130/80 mmHg).

Nei Paesi occidentali si assiste alla diffusione epidemica dell'obesità che interessa anche le persone con DM1 (il 34% dei soggetti con DM1 americani sono sovrappeso e il 28% obesi secondo stime recenti<sup>(5)</sup>) ed anche nell'età giovanile (il 25% in sovrappeso e il 7,5% obesi nel DPV Registry<sup>(4)</sup>). I dati del progetto "Annali AMD" relativamente all'anno 2024 riportano che il 14,3% delle persone con DM1 assistite da servizi di Diabetologia in Italia ha un indice di massa corporea o BMI > 30 Kg/m<sup>2(6)</sup> con percentuali lievemente inferiori nelle regioni *best performer* (come il Trentino-Alto Adige con l'11,9%, il Molise con il 12,2% e la Liguria con il 12,6%) e quote considerevoli in alcune delle regioni meridionali (20,5% in Campania) all'ultima valutazione dei dati regionali del 2023<sup>(7)</sup>.

Infine con l'aumento dell'età anagrafica e della durata di malattia, spesso si manifestano ulteriori fattori di rischio (proteinuria e riduzione del filtrato) notoriamente associati al rischio di eventi cardiovascolari oltre che al danno renale cronico.

L'utilizzo di farmaci cardio-nefro-protettivi ed anoressizzanti, di provata efficacia nel diabete tipo 2 (DM2) e nell'obesità, anche quando non complicata da diabete, può quindi rivelarsi interessante e contribuire a ridurre il rischio di complicanze e la mortalità anche nel DM1, specialmente in presenza di sovrappeso-obesità e nei casi in cui si verifica una sovrapposizione (*overlap*) di fenotipi, meccanismi patogenetici (insulino-dipendenza tipica del DM1 ed insulino-resistenza tipica del DM2) e fattori di rischio cardiovascolari e nefrologici andando a configurare il cosiddetto "doppio diabete" (*double diabetes*).

Recenti prove scientifiche supportano questa tesi, per quanto riguarda l'impiego dei farmaci incretinici (GLP-1 RA, agonisti recettoriali del peptide-1 simile al glucagone, e doppi agonisti GLP1/GIP, peptide insulino-tropico glucosio-dipendente), già raccomandati dalle linee

guida nazionali ed internazionali per la cura del DM2 e dell'obesità e spesso utilizzati nella pratica clinica diabetologica, anche se non rimborsati dai sistemi sanitari per i soggetti con DM1, ma con dati diffusi di *real world evidence*. Infatti, l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono ormai consolidate nel trattamento del DM2 ed emergono progressivamente nuove prove scientifiche a favore dell'utilizzo nel DM1, spesso negletto a causa della minore prevalenza di malattia rispetto al DM2.

## Aggiunta dei farmaci incretinici alla terapia insulinica nel DM1: efficacia clinica

### A. TIRZEPATIDE

#### Tipologia di evidenze scientifiche

- RCT (trial clinici randomizzati)  
In uno studio clinico di fase 2 di recente pubblicazione (2026)<sup>(8)</sup>, l'utilizzo del doppio agonista recettoriale tirzepatide (titolata fino alla dose di 5 mg), in pazienti con DM1 ed obesità, ha dimostrato di indurre una riduzione del peso corporeo dell'8,8% (in media -8,7 Kg, intervallo di confidenza, IC, al 95% da -5,5 a -12 Kg, P < 0,0001) a 12 settimane di osservazione rispetto al placebo, in assenza di episodi di ipoglicemia grave o chetoacidosi. L'effetto è stato osservato sulla totalità dei pazienti trattati (in tutto 24, con calo ponderale almeno di 5 Kg) ed è stato accompagnato e probabilmente in parte mediato dalla riduzione del consumo di insulina (in media -24,2 UI al giorno, pari a -35,1% rispetto al baseline, in confronto al placebo, IC al 95% da -21,3 a -46,5%, P = 0,0002). Inoltre, nel corso del prossimo biennio (2026-2027) saranno conclusi due nuovi RCT di fase 3 che valuteranno specificamente gli effetti di tirzepatide vs placebo in una casistica più ampia di pazienti con DM1 e sovrappeso/obesità<sup>(9)</sup> con un periodo di osservazione più duraturo<sup>(10)</sup>. Un RCT di fase 2, già registrato su ClinicalTrial.gov, avvierà il reclutamento a fine anno 2026, con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di dosaggi elevati di tirzepatide (titolata fino a 15 mg) in almeno 40 soggetti con DM1<sup>(11)</sup>.
- Studi di coorte  
Due studi retrospettivi monocentrici hanno indagato i risultati ottenuti su coorti di pazienti con DM1 trattati con l'aggiunta di tirzepatide.

Lo studio di Garg SK. e colleghi<sup>(12)</sup> ha raccolto le osservazioni ottenute da 62 pazienti statunitensi con DM1 e sovrappeso od obesità, trattati con una dose media di tirzepatide di  $5,6 \pm 1,9$  mg settimanali per almeno 3 mesi in un anno, confrontandole con un gruppo di controllo di 37 soggetti che non avevano assunto il farmaco. Al termine dello studio, la riduzione di HbA1c è stata pari a  $-0,67\%$  e il calo ponderale pari al  $18,5\%$  (22 Kg). Le analisi hanno confermato miglioramenti statisticamente significativi anche di altri fattori di rischio cardio-renali concomitanti (valori pressori, quadro lipidico e filtrato renale). Lo studio di Akturk HK. e colleghi<sup>(13)</sup>, più recente, ha rilevato un effetto benefico dell'aggiunta di tirzepatide (da 2,5 a 5 mg settimanali) già nei primi 3 mesi di trattamento ( $-0,45\%$  vs baseline) in termini di riduzione dei valori di HbA1c (obiettivo primario) in 26 soggetti con DM1. L'effetto è stato mantenuto dopo 8 mesi di osservazione e si è accompagnato ad una riduzione del peso e del BMI del 10% e ad un aumento del tempo trascorso nel range glicemico target (TIR), misurato con sensore per il monitoraggio in continuo, pari a  $+12\%$  (obiettivi secondari), tutti statisticamente significativi. Infine, un ulteriore studio retrospettivo, condotto su 100 pazienti con DM1 che hanno assunto semaglutide (50) o tirzepatide (50) in aggiunta alla terapia insulinica, ha confermato un effetto benefico in termini di riduzione dell'HbA1c ( $-0,54\%$ , in modo simile con entrambi i farmaci incretici) e del peso ( $-12\%$  con tirzepatide vs  $-9\%$  con semaglutide) dopo un anno di trattamento, rispetto ai controlli in sola terapia insulinica che non hanno riportato variazioni significative dei parametri antropometrici e metabolici<sup>(14)</sup>.

## B. SEMAGLUTIDE

### Tipologia di evidenze scientifiche

- Revisioni sistematiche e meta-analisi  
I GLP-1 RA sono entrati nella pratica clinica diabetologica da almeno un decennio e sono stati ampiamente testati nel DM2, ma anche nel diabete autoimmune. Le prove scientifiche raccolte sono ormai numerose, permettendo l'organizzazione dei dati per analisi su larga scala. Una recente revisione sistematica e meta-analisi<sup>(15)</sup> ad esempio, ha considerato

52 studi clinici condotti con GLP-1 RA in aggiunta ad insulina, nel DM1, di cui sono stati ottenuti i risultati aggregati. 25 studi hanno dimostrato un effetto della terapia di associazione sulla riduzione dei valori di HbA1c pari a  $-0,56\%$  (IC al 95% da  $-0,7$  a  $-0,4$ ,  $I^2 = 84\%$ ), stabile a 12-24 settimane di osservazione e maggiormente evidente nei soggetti con esordio recente di malattia diabetica, raggiungimento di dosi più elevate di GLP-1 RA o riduzione maggiore nei dosaggi dell'insulina prandiale. Proprio i dosaggi di insulina prandiale sono stati maggiormente ridotti dalla terapia combinata ( $-0,27$  UI/Kg/die a 12 mesi, IC al 95% da  $-0,58$  a  $-0,05$  UI/Kg/die,  $k = 5$ ). Soltanto 4 studi clinici hanno analizzato i dati relativi al monitoraggio glicemico in continuo, confermando un miglioramento nel controllo dell'iperglicemia post-prandiale, profili più piatti e con minore variabilità glicemica. L'impatto sul calo ponderale e sul BMI è stato consolidato in almeno 24 studi, con una riduzione del BMI (dato aggregato) pari a  $-1,05$  Kg/m<sup>2</sup> rispetto al baseline (IC al 95%, da  $-1,48$  a  $-0,62$  Kg/m<sup>2</sup>,  $I^2 = 63\%$ ,  $k = 14$ ), accompagnato da una riduzione dell'adiposità centripeta e della circonferenza vita. Il calo ponderale è stato particolarmente evidente negli studi di confronto con un braccio parallelo che ha assunto il placebo.

Effetti benefici sono stati descritti anche in una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata precedentemente<sup>(16)</sup> che ha incluso 8 studi in cui 274 pazienti con DM1 e sovrappeso/obesità sono stati trattati con semaglutide (dosi da 0,25 a 2 mg/settimanali). L'entità di riduzione dell'HbA1c è stata simile: da  $-0,54\%$  a 3 e 6 mesi di osservazione e fino a  $-0,6\%$  a 12 mesi (IC al 95% da  $-0,7\%$  a  $-0,5\%$ ,  $I^2 = 94,2\%$ ); la riduzione del fabbisogno insulinico è stata modesta, pari a  $-0,05$  o  $-0,07$  UI/Kg/die a 3 e 6 mesi di osservazione, mentre non si è osservato ulteriore beneficio in seguito. La riduzione del peso osservata è stata pari a  $-6,5\%$  (IC al 95% da  $-8,4\%$  a  $-4,6\%$ ,  $I^2 = 98,5\%$ ) a 6 mesi dall'inizio del trattamento con semaglutide rispetto ai valori baseline. Infine, in 4 studi è stato descritto un aumento del TIR, pari ad un massimo di  $+4,9\%$  in assoluto (IC al 95% da  $-0,6$  a  $10,4$ ,  $I^2 = 99,8\%$ ), cioè circa un'ora al giorno.

- RCT

Numerosi RCT sono stati condotti per valutare gli eventuali benefici di una terapia di associazione con GLP-1 RA nei soggetti con DM1. Essendo ormai disponibili prove scientifiche di rango superiore ai singoli RCT (revisioni sistematiche e meta-analisi), già citate nel paragrafo precedente, segnaliamo le pubblicazioni che indagano aspetti peculiari dell'utilizzo dei farmaci incretinici nel contesto del DM1. Ad esempio, un RCT in doppio cieco, con disegno crossover, ha valutato l'uso di semaglutide titolata fino a 1 mg/settimana in pazienti con DM1 in trattamento già ottimizzato con tecnologie avanzate (sistema ibrido avanzato ad ansa chiusa o "pancreas artificiale"<sup>(17)</sup>). L'aggiunta di semaglutide ha consentito di aumentare il tempo trascorso nel range glicemico desiderabile (TIR 70-180 mg/dl), obiettivo primario dello studio, con una differenza pari a +4,8% (DS 7,8%) in assoluto, statisticamente significativa ( $P = 0,006$ ) rispetto al placebo e senza incrementare il tempo trascorso in ipoglicemia o gli episodi di chetoacidosi.

Un'analisi post hoc<sup>(18)</sup> dello studio ADJUST-T1D<sup>(19)</sup>, specificamente mirata alla valutazione delle quantità di insulina utilizzate, ha riportato una riduzione significativa delle dosi di insulina (-22%, IC al 95% da -28% a -17%, con una riduzione della quantità totale giornaliera da 0,7 a 0,6 UI/Kg/die,  $P < 0,001$ ), specialmente per quanto riguarda i boli prandiali, con effetto immediato e sostenuto nel tempo. È interessante notare che il beneficio è stato indipendente dal BMI di partenza.
- Studi di coorte

Uno studio di coorte<sup>(20)</sup> incluso anche in una revisione sistematica citata in precedenza<sup>(16)</sup> ha arruolato un piccolo campione di pazienti con DM1 di recente insorgenza (esordio di malattia da meno di 3 mesi), normopeso e con grave scompenso glicemico ( $HbA1c > 10\%$ ). Questa particolare categoria di pazienti con DM1 precoce (*early DM1*), seppur in numero limitato (10), ha riportato una fase di remissione o "luna di miele" con l'aggiunta di semaglutide alla terapia insulinica che è stata quindi ridotta, mediante eliminazione di insulina rapida dopo 3 mesi di trattamento in tutti i pazienti inclusi e riduzione o eliminazione anche dell'insulina lenta dopo 6 mesi di trattamento in buona parte dei casi (7/10).

## Aggiunta di farmaci incretinici alla terapia insulinica nel diabete tipo 1: riduzione delle complicanze e sicurezza

### Tipologia di evidenze scientifiche

- Revisioni sistematiche e meta-analisi

Nella pubblicazione di Abdel-Rahman e coll.<sup>(15)</sup>, l'aggiunta di GLP-1 RA alla terapia insulinica ha dimostrato di non aumentare il rischio di ipoglicemia grave ed i casi di chetoacidosi sono stati rari, con un profilo di rischio non significativo (Odds ratio, OR, 0,22; 95% IC 0,12 to 0,42;  $I^2 = 0\%$ ;  $k = 2$ ). Una caratteristica distintiva rispetto a quanto osservato invece dall'aggiunta di SGLT2i alla terapia insulinica nel DM1. Gli studi meccanicistici non hanno rilevato un razionale per i casi di chetoacidosi che possono essere attribuiti a cause diverse dall'assunzione del farmaco a base di GLP-1 RA (ad esempio il malfunzionamento del microinfusore, le dosi di insulina dimenticata, le malattie intercorrenti). Parimenti non è stato osservato un incremento di eventi cardiovascolari ischemici, aritmici o di scompenso cardiaco. I dati raccolti sono stati troppo eterogenei o dispersi per poter effettuare un'analisi sull'eventuale riduzione di tali eventi nei soggetti trattati. I valori di filtrato renale si sono mantenuti stabili, non si sono verificate complicanze infettive. Il farmaco è stato interrotto con un tasso di sospensione dal 3 al 12% per i noti effetti collaterali gastrointestinali. Similmente, la revisione sistematica di Deep Dutta e colleghi<sup>(16)</sup> ha rilevato un alto tasso di eventi avversi gastrointestinali, ma non casi in eccesso di ipoglicemia e solamente un paio di casi di chetoacidosi euglicemica di grado lieve, risolta aumentando l'introito di carboidrati.
- RCT

Uno studio RCT *crossover*<sup>(21)</sup> ha documentato, in pazienti con DM1 già in trattamento con sistema ibrido ad ansa chiusa, la sicurezza e l'efficacia dell'associazione di un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) e *volagidemab* settimanale, un antagonista recettoriale del glucagone in aggiunta all'insulina. Il trattamento di associazione ha dimostrato di aumentare il TIR

del 16% senza contestuale aumento di ipoglicemie. Tale risultato è stato osservato a fronte di una riduzione del fabbisogno insulinico quotidiano di circa il 27% e di un ridotto rischio di chetoacidosi.

- Studi di coorte

Uno studio recentemente pubblicato da Garg S. e coll.<sup>(22)</sup> ha osservato gli effetti a lungo termine dell'utilizzo di GLP-1 RA e GLP-1 RA/GIP in add-on alla terapia insulinica standard: i soggetti trattati (4212 vs altrettanti controlli) hanno riportato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (Hazard ratio, HR, = 0,18; 95% IC: 0,11-0,30, P < 0,0001), una riduzione significativa dell'utilizzo di risorse sanitarie, specialmente per quanto riguarda le ospedalizzazioni (OR = 0,30; 95% CI: 0,11-0,30, P < 0,0001) e gli accessi al pronto soccorso (OR = 0,56; 95% CI: 0,43-0,71, P < 0,0001). Contestualmente è stata riscontrata una riduzione del ricorso a manovre endoscopiche, procinetici a lassativi (compatibili con una migliorata funzionalità digestiva), mentre non sono stati rilevati rischi aggiuntivi in merito ad ipoglicemie ed episodi di chetoacidosi.

Un altro recentissimo studio<sup>(23)</sup>, condotto sui dati di cartelle cliniche e pratiche sanitarie dell'*Optum de-identified Market Clarity database* (database statunitense longitudinale), ha identificato soggetti con DM1 che nel periodo 2016-2023 hanno ricevuto una prescrizione continuativa di farmaci cardio-nefro-protettivi (GLP-1 RA o gliflozine), confrontandoli con un gruppo di controllo costituito da pazienti con le medesime caratteristiche, ma in sola terapia insulinica. Nel gruppo di studio (253 pazienti), 116 soggetti (45,8%) hanno avviato solo GLP-1 RA e 61 GLP-1 RA (24,1%) in associazione a glicosurico. L'età media delle persone trattate era di 52 anni, con BMI  $34,1 \pm 7,1$  Kg/m<sup>2</sup> ed è stata rilevata una prevalenza di complicanze cardiache pari al 10% per il pregresso infarto miocardico, 14% per lo scompenso cardiaco e 12% per l'ictus. La prevalenza di malattia renale cronica (CKD), agli stadi 1-4 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), in questa coorte di pazienti era invece del 26,3%. In questo contesto, i soggetti trattati con GLP-1 RA o SGLT2i hanno riportato tempistiche inferiori per ottenere una riduzione dei valori di albuminuria (rapporto albumina/creatinina urinarie, UACR) del 30% rispetto ai controlli non in trattamento con terapie aggiuntive (ridu-

zione UACR del 30% in 6-9 mesi circa vs 12 mesi circa, HR 0,71, IC al 95% da 0,52 a 0,97, p = 0,0324). Inoltre, una quota superiore di pazienti trattati ha raggiunto il cut off di riduzione dei valori di UACR pari al 30-40-50% rispetto al baseline rispetto ai controlli (ad esempio, il 55% dei soggetti trattati ha ridotto i valori di UACR almeno del 30% vs 45,5% dei controlli, p = 0,02). Infine, i benefici delle terapie aggiuntive (GLP-1 RA in monoterapia o in associazione a SGLT2i) sono stati simili nei soggetti che presentavano microalbuminuria in partenza ed in coloro con valori inferiori alla soglia di 30 mg/g di albuminuria, per quanto riguarda l'uso del GLP-1RA singolarmente o in associazione, mentre è stata rilevata una possibile interazione tra gli effetti osservati con i farmaci SGLT2i e la presenza di microalbuminuria basale.

- Altri studi

Alla diciannovesima edizione del congresso internazionale Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, tenutosi a marzo 2026, sono stati presentati i dati preliminari di uno studio retrospettivo condotto su 97 persone con DM1 e sovrappeso/obesità, in età adolescenziale o adulta, con l'obiettivo di valutare l'impatto del trattamento con tirzepatide sulla comparsa o la progressione della retinopatia diabetica, se già presente. Il 24% dei soggetti privi di retinopatia ha sviluppato questa complicanza, perlopiù in rapporto ad un rapido declino dei valori di HbA1c nei primi 6 mesi, mentre non sono stati osservati peggioramenti in coloro che presentavano già alterazioni retiniche<sup>(24)</sup>.

## Conclusioni

Le prove scientifiche ad oggi disponibili, seppur limitate per tirzepatide, indicano un beneficio modesto, ma significativo nell'associare i farmaci incretinici alla terapia insulinica standard per il DM1. Gli effetti desiderabili riguardano principalmente il controllo glicemico (riduzioni dei valori di HbA1c di circa 0,5%, inferiori a quanto osservato nei soggetti con DM2, ma comunque non trascurabili), la riduzione dell'eccesso ponderale (con risultati variabili per semaglutide e tirzepatide) e del consumo di insulina, specialmente quella somministrata per correggere l'iperglicemia post-prandiale. Quest'ultima osservazione è stata attribuita in parte alla riduzione dell'introito calorico

mediato dai farmaci incretinici ed in parte come conseguenza indiretta del calo ponderale ottenuto. Sono stati raccolti dati anche sulla prevenzione delle complicanze cardiache e renali, sulla mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni che sembrano risentire positivamente della terapia di associazione, sebbene la qualità delle prove scientifiche sia limitata a studi di coorte. In ogni caso, l'utilizzo di GLP-1 RA e dei duplici agonisti recettoriali GLP1/GIP non è stato associato ad un eccesso di rischio di ipoglicemie o episodi di chetoacidosi, a differenza di quanto osservato con le gliflozine. Dati preliminari di uno studio non ancora pubblicato suggeriscono invece cautela per quanto riguarda il possibile rischio di comparsa di lesioni retiniche in pazienti con diabete scompensato che ottengono una rapida riduzione dell'emoglobina glicata nei primi sei mesi di trattamento. Il profilo di sicurezza dei farmaci incretinici suggerisce quindi uno spazio di impiego anche in casi selezionati con DM1 e sovrappeso od obesità, in fase precoce

dall'esordio di malattia o nel tentativo di contenere l'insorgenza di complicanze croniche cardio-renali e/o di un "doppio diabete", insulino-dipende ed al contempo insulino-resistente, con un occhio vigile sulle situazioni di grave scompenso glicemico pre-trattamento. È dunque auspicabile che, con il crescere del corpo di evidenze scientifiche sull'utilizzo delle terapie adiuvanti, sia possibile giungere alla definizione di indicazioni chiare per la prescrizione nelle persone con diagnosi di DM1, ma anche sovrappeso od obesità, ed al superamento dei limiti di rimborsabilità di tali trattamenti il cui costo ad oggi, in Italia, ricade totalmente a carico dei pazienti con ovvie ripercussioni sull'aderenza e la continuità di cura. Saranno invece necessarie ulteriori analisi mirate a specifici sottogruppi di pazienti o ricerche condotte ad hoc per approfondire gli eventuali benefici delle terapie incretiniche anche nei soggetti normopeso con DM1 (per i quali la prescrizione rimane ancora *off-label*) e/o in prevenzione dell'aggravamento del diabete autoimmune ad esordio tardivo.

#### Messaggi chiave

- **Obiettivi**

Questo lavoro di revisione della letteratura analizza le pubblicazioni scientifiche riguardanti l'utilizzo di farmaci incretinici in soggetti con diabete di tipo 1 con sovrappeso/obesità in aggiunta alla terapia insulinica.

- **Che cosa emerge**

- Sono state incluse revisioni sistematiche e meta-analisi, trial clinici randomizzati, studi di coorte di recente pubblicazione (2020-2026)
- Sono stati considerati GLP-1 RA o tirzepatide, già indicati per il trattamento del diabete tipo 2 e dell'obesità
- I benefici osservati nel diabete tipo 1 riguardano controllo glicemico, calo ponderale, riduzione del fabbisogno insulinico, riduzione delle complicanze cardio-renali e della mortalità;
- Effetti collaterali: nessun incremento di chetoacidosi o ipoglicemie, ma possibile comparsa di retinopatia diabetica

- **Rilevanza**

Sebbene le prove derivanti da trial clinici randomizzati siano limitate, i dati di letteratura risultano incoraggianti nell'ipotesi di sdoganare l'utilizzo e quindi la rimborsabilità delle incretine per casi selezionati con diabete tipo 1.

#### Key messages

- **Objectives**

This literature review analyzes scientific publications concerning the use of incretin-based drugs as add-on therapy to insulin in individuals with type 1 diabetes and overweight/obesity.

- **Key findings**

- Systematic reviews and meta-analyses, randomized clinical trials, and recently published cohort studies (2020–2026) were included.
- GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and tirzepatide were considered, as they are already indicated for the treatment of type 2 diabetes and obesity.
- The observed benefits in type 1 diabetes include improved glycemic control, weight loss, reduced insulin requirements, and a reduction in cardiorenal complications and mortality.
- Side effects: no increase in ketoacidosis or hypoglycemia was observed, although diabetic retinopathy may occur.

- **Relevance**

Although evidence from randomized clinical trials is still limited, the available literature is encouraging regarding the potential adoption and full-reimbursement of incretin-based therapies in selected cases of type 1 diabetes

## Bibliografia

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE et al. Global incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(10):741-760. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2, 2022.
- Pinés Corrales P, Sastre Marcos J, López Gallardo G et al. All-cause mortality and risk factors in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha, Spain. *DIACAM1 2010–2020 study Primary Care Diabetes* 18, 59-64, 2023.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371(21):1972-82. doi: 10.1056/NEJMoa1408214, 2014.
- Welters A, Reinauer C, Schwab KO et al. Highly Uncontrolled Cardiovascular Risk in Emerging Adults with Paediatric-Onset Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Analysis from the Diabetes Prospective Follow-Up Registry DPV. *Diabetes Obes Metab* doi: 10.1111/dom.70610, 2026.
- Resnick O, Bril F, Beauchamp G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and type 1 diabetes: a potential game changer? *Front Endocrinol (Lausanne)* 15:1520313. doi: 10.3389/fendo.2024.1520313, 2025.
- Annali AMD 2024 – Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia. Edizioni Idelson-Gnocchi 2025.
- Le Monografie degli Annali AMD 2023 – Annali Regionali 2023. Edizioni Idelson-Gnocchi 2023.
- Snaith JR, Frampton R, Samocha-Bonet D et al. Tirzepatide in Adults with Type 1 Diabetes: a Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diab Care* 49 (1): 161–170. doi: 10.2337/dc25-2379, 2026.
- A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared with Placebo in Adults with Type 1 Diabetes and Obesity or Overweight (SURPASS-T1D-1). Trial number: NCT06914895. Web site: www.clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914895) accessed April 6, 2026.
- A Long-Term Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adults with Type 1 Diabetes and Obesity or Overweight (SURPASS-T1D-2). Trial number: NCT06962280. Web site: www.clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/study/NCT06962280) accessed April 6, 2026.
- Purcell AR, Rodrigo N, Longfield MSG et al. Tirzepatide for the treatment of adults living with concurrent type 1 diabetes and overweight or obesity (TZP-T1D): a double-blind, placebo-matched randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 15(9):e093775. doi: 10.1136/bmjopen-2024-093775, 2025.
- Garg SK, Akturk HK, Kaur G, Beatson C et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Overweight and Obese Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 26(6):367-374. doi: 10.1089/dia.2024.0050, 2024.
- Akturk HK, Dong F, Snell-Bergeon JK et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Adults with Type 1 Diabetes: a Proof of Concept Observational Study. *J Diabetes Sci Technol* 19(2):292-296. doi: 10.1177/19322968231223991, 2025.
- Snell-Bergeon JK, Kaur G, Renner D et al. Effectiveness of Semaglutide and Tirzepatide in Overweight and Obese Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 27(1):1-9. doi: 10.1089/dia.2024.0328, 2025.
- Abdel-Rahman SM, Al-Shiab R, Shah E et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors as adjuncts to insulin in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 28(4):3165-3181. doi: 10.1111/dom.70506, 2026.
- Dutta D, Kamrul-Hasan ABM, Jindal R et al. Impact of semaglutide use on glycemic and metabolic profile in adults with type 1 diabetes having overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 104(50):e46446. doi: 10.1097/MD.00000000000046446, 2025.
- Pasqua MR, Tsoukas MA, Kobayati A. Subcutaneous weekly semaglutide with automated insulin delivery in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover trial. *Nat Med* 31(4):1239-1245. doi: 10.1038/s41591-024-03463-z, 2025.
- Karakus KE, Akturk HK, Kruger D et al. Effect of Semaglutide on Insulin Dose Reduction in Adults with Type 1 Diabetes and Obesity Using Automated Insulin Delivery Systems: ADJUST-T1D Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 22:dc252249. doi: 10.2337/dc25-2249, 2025.
- Shah VN, Akturk HK, Kruger D et al. Semaglutide in Adults with Type 1 Diabetes and Obesity. *NEJM Evid* 4(8):EVIDoa2500173. doi: 10.1056/EVIDoa2500173, 2025.
- Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Semaglutide in Early Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 389(10):958-959. doi: 10.1056/NEJMc2302677, 2023.
- Boeder SC, Thomas RL, Le Roux MJ et al. Combination SGLT2 Inhibitor and Glucagon Receptor Antagonist Therapy in Type 1 Diabetes: a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 48(1):52-60, 2025.
- Garg S, Kim S, Ford A et al. All-Cause Mortality and Health Care Resource Utilization in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide. *Diabetes Technol Ther* doi: 10.1177/15209156251403555, 2025.
- Caramori ML, Repetto E, Perkins C et al. Cardio-Kidney-Metabolic Therapy Use Among Adults with Type 1 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Obes Metab* doi: 10.1111/dom.70640, 2026.
- Polsky S, Beck E, Shah A et al. Incident Diabetic Eye Disease after tirzepatide treatment for 1 year in people with type 1 diabetes. Oral Presentation Topic: AS11, New Medications for Treatment of Diabetes. In: ATTD Barcelona 2026-11–14 March and ATTD-ASIA 2025 Singapore-9–11 December. *DTT* 28(3-suppl):1S-448S. doi: 10.1177/15209156251412178, 2026.