

# il Diabete

Vol. 34, N. 3, ottobre 2022



## – RASSEGNE

Terapie innovative per il diabete: effetti sul rischio di scompenso cardiovascolare nel paziente non diabetico

Uno scompenso per due, col terzo incomodo

Gliflozine e sindrome cardio-renale

## – EDITORIALI

I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Quali target glicemici nelle donne con diabete gestazionale?

## – JOURNAL CLUB

### – MEDICINA TRASLAZIONALE

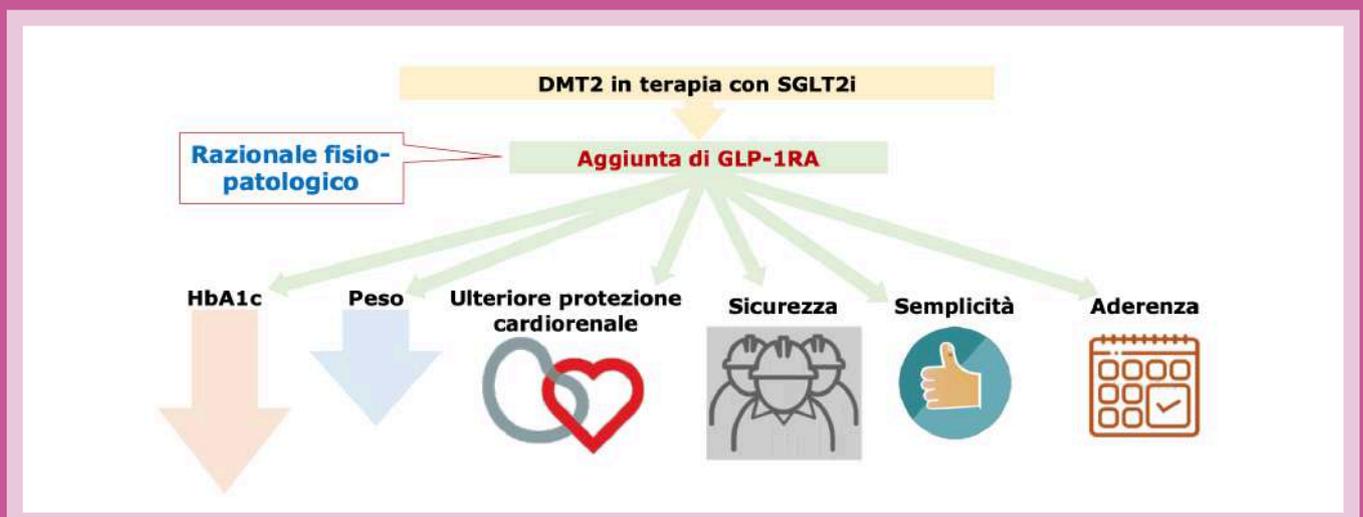
Terapia cellulare e molecolare sperimentale del diabete mellito di tipo 1 con cellule staminali: stato attuale

### – AGGIORNAMENTO CLINICO

Neuropatia diabetica e depressione: uovo o gallina?

### – LA VITA DELLA SID

28° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Milano, 14-15 ottobre 2022



# il Diabete

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Agostino Consoli (Chieti)

### *Presidente Eletto*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Gloria Formoso (Chieti-Pescara)

### *Consiglieri*

Fabio Broglio (Torino)

Massimo Federici (Roma)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Raffaele Napoli (Napoli)

Massimiliano Petrelli (Ancona)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Anna Solini (Pisa)

Giovanni Targher (Verona)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2020-2022**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Francesco Purrello (Catania)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

- 152 **Terapie innovative per il diabete: effetti sul rischio di scompenso cardiovascolare nel paziente non diabetico**

*Angelo Avogaro*

- 160 **Uno scompenso per due, col terzo incomodo**

*Gian Paolo Fadini*

- 168 **Gliflozine e sindrome cardio-renale**

*Giovanni Petralli, Edoardo Biancalana, Giulia Piazza, Anna Solini*

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

- 175 **I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2**

*Matteo Monami*

- 179 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Quali target glicemici nelle donne con diabete gestazionale?**

- 180 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 183 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE** A CURA DI CARLA GRECO, MASSIMILIANO CAVALLO

**Terapia cellulare e molecolare sperimentale del diabete mellito di tipo 1 con cellule staminali: stato attuale**

*Alessia Greco, Pia Montanucci, Teresa Pescara, Giuseppe Basta e Riccardo Calafiore*

– **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO, MASSIMILIANO CAVALLO E REFERENTI REGIONALI YOSID

- 190 **Neuropatia diabetica e depressione: uovo o gallina?**

*Umberto Capece, Chiara M.A. Cefalo, Francesca Cinti, Andrea Giaccari*

– **LA VITA DELLA SID**

- 197 **28° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Milano, 14-15 ottobre 2022**

**La cura**

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 34, N. 3, ottobre 2022

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2022 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-156-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2203

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

## **Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

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

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

## *Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

# Terapie innovative per il diabete: effetti sul rischio di scompenso cardiovascolare nel paziente non diabetico

## *Innovative therapies for treating diabetes: the effect on cardiovascular risk in patients without diabetes*

Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203a>

### ABSTRACT

*Most of the glucose is reabsorbed in the kidney by the sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2): SGLT2i inhibitors significantly reduce the renal glucose threshold in the patient with and in the patient without diabetes. This effect explains the consistent drop in blood sugar in the patient with diabetes and a decrease (5-10 mg/dl) in the non-diabetic person. Notably, SGLT2i inhibit sodium reabsorption leading to a reduction in the expansion of plasma volume and blood pressure. At the cardiovascular level, SGLT2i reduce preload and post-load, improves cardiac metabolism and bioenergetics, inhibits the sodium hydrogen antiport, and reduce the adrenergic system's activation. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) enhance endothelial function, stabilize atherosclerotic plaque and increase angiogenesis. Similar to SGLT2i, GLP-1RAs reduce arterial stiffness and low-grade inflammation. A peculiar action of GLP-1 is the inhibition of platelet aggregation, most likely linked to the ability of these drugs to stimulate nitric oxide synthesis in platelets. They also increase sodium excretion with a consequent drop in blood pressure and significantly reduce fatty liver disease, an important cardiovascular risk factor. The clinical characteristics of these two classes of drugs are described, and their benefits on the cardiovascular system in patients without diabetes are discussed.*

### KEYWORDS

*Diabetes mellitus, cardiovascular disease, heart Failure, sodium-glucose cotransporters 2, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, cardiovascular outcome trials.*

### IL CONTESTO

Nonostante i progressi nella prevenzione del rischio cardiovascolare e una tendenza alla riduzione del rischio cardiovascolare complessivo, gli individui con diabete mellito (DM) rimangono ancora ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD). Una revisione sistematica di 57 articoli che hanno coinvolto 4 milioni di persone con DM ha indicato che la prevalenza complessiva di CVD nei pazienti con DM era del 32,2%; la malattia coronarica era il fenotipo più frequentemente riportato (1). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco nel DM, la sua prevalenza varia dal 15% al 22%, che è circa 4 volte superiore ai soggetti senza DM; il rischio "lifetime" di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) nelle persone con DM è del 60% più alto rispetto a coloro senza DM (2). Le azioni dei farmaci innovativi, sia i co-trasportatori sodio glucosio di tipo 2 a livello renale (SGLT2i), sia gli agonisti del glucagone-like peptide 1 (GLP-1RA) inducono non solo la riduzione della glicemia ma producono anche numerosi effetti extra-glicemici positivi sia sulla CVD sia sullo HF. Tali effetti risultano essere pertanto significativamente benefici anche in soggetti non diabetici. Le evidenze di questi effetti extra glicemici nei pazienti non diabetici sono particolarmente numerose per quanto riguarda gli SGLT2i, mentre sono più flebili per i GLP-1RA. In questa rassegna cercheremo di riassumere le ragioni del perché gli effetti extraglicemici dei farmaci innovativi (Fig. 1)

possono essere rilevanti anche nel soggetto non diabetico.

### EFFETTI EXTRAGLICEMICI DEGLI SGLT2I

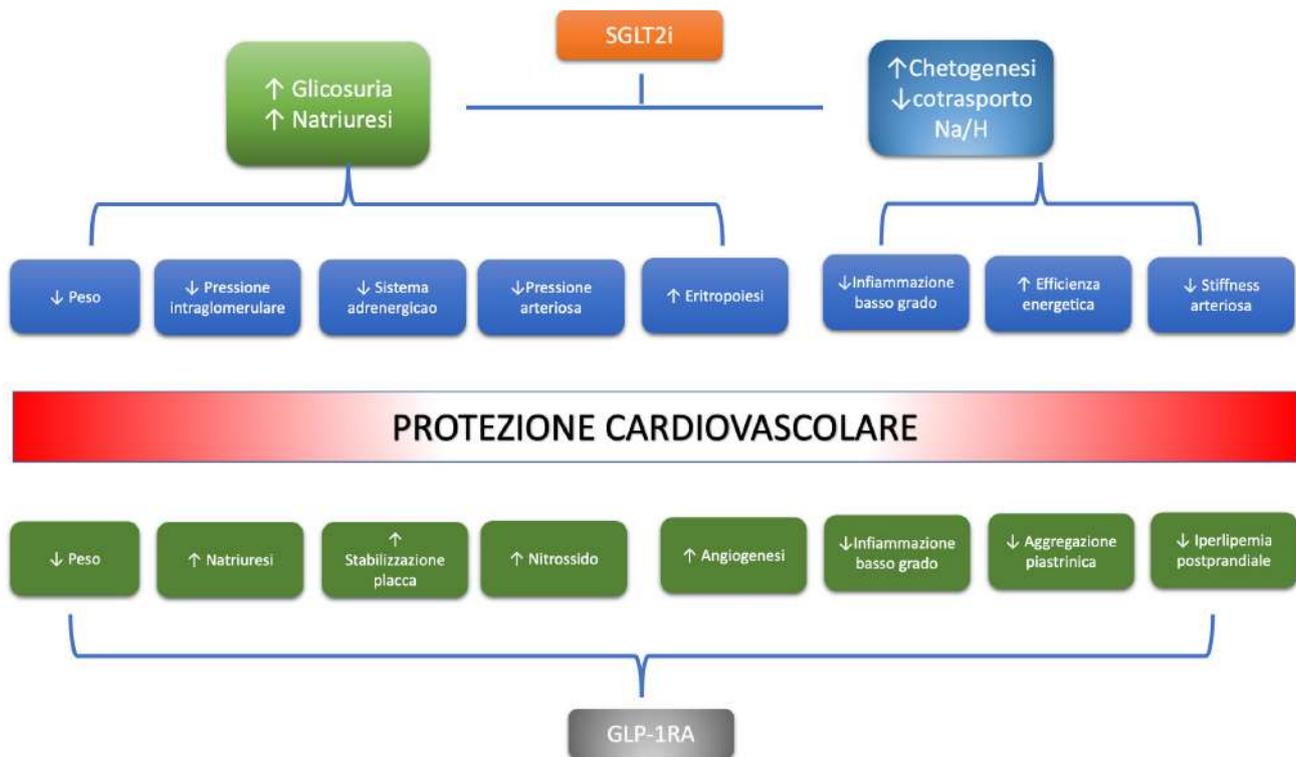
In condizioni normali tutto il glucosio filtrato dal rene viene riassorbito nel tubulo prossimale per rientrare nel torrente circolatorio attraverso i capillari peritubulari. Questo processo consta di due fasi: 1. il glucosio filtrato entra all'interno della cellula grazie a due sistemi di trasporto passivo con il sodio, SGLT2 e SGLT1; 2. Il glucosio rientra dalla cellula tubulare al torrente circolatorio grazie ai trasportatori GLUT2 nel primo tratto del tubulo prossimale dove sono presenti gli SGLT2 e grazie al GLUT1 dove sono presenti gli SGLT1 nel secondo tratto del tubulo prossimale (3).

Il glucosio compare nelle urine quando la sua concentrazione nel sangue è approssimativamente compresa tra 180 e 200 mg/dl. Pertanto è facilmente intuibile come la glicosuria sia generalmente assente in un soggetto normale, mentre è presente nel paziente con diabete in cattivo compenso metabolico. La maggior parte del glucosio viene riassorbita dagli SGLT2 mentre gli SGLT1, posti più a valle lungo il tubulo contorto prossimale, riassorbono la quota di glucosio non riassorbita dagli SGLT2. Di conseguenza, il riassorbimento del glucosio mediato dagli SGLT1 nel rene aumenta quando il carico di glucosio tubulare supera la capacità di SGLT2 o quando questi ultimi vengono inibiti. La soglia renale del paziente diabetico è più alta rispetto al non diabetico ad indicare la presenza di una maggior attività in questi soggetti degli SGLT2. Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) riducono significativamente la soglia renale al glucosio sia nel paziente con sia nel paziente senza diabete: dopo 7 giorni di trattamento con SGLT2i la soglia renale per il glucosio passa da circa 200 mg/dl a circa 40 mg/dl nel paziente diabetico e da 180 mg/dl a 50 mg/dl nel soggetto senza diabete (4). Questo effetto rende ragione del consistente calo della glicemia nel paziente con diabete e di un calo (5-10 mg/dl) nel soggetto non diabetico; indica inoltre che questi farmaci, nel soggetto non diabetico, esplicano il loro effetto positivo indipendente dalla riduzione della glicemia. A livello renale, la normalizzazione del feed-back tubulo glomerulare si traduce in una riduzione della pressione intraglomerulare con conseguente riduzione della albuminuria, un rallentamento della perdita di filtrato e una

significativa riduzione del consumo di ossigeno da parte del rene. La capacità degli SGLT2i di inibire il riassorbimento di sodio comporta una riduzione dell'espansione del volume plasmatico e della pressione arteriosa. A livello cardiovascolare gli SGLT2i inducono una riduzione della "stiffness" arteriosa e un miglioramento della funzione endoteliale con conseguente riduzione del lavoro cardiaco e un aumento della protezione dei cardiomiociti. A livello miocardico gli SGLT2i esplicano un'azione diretta: 1. riducono, grazie alla natriuresi e alla diuresi osmotica, il precarico e il post carico; 2. si associano ad un miglioramento del metabolismo cardiaco e della bioenergetica dei cardiomiociti; 3. inibiscono l'antiporto sodio idrogeno con conseguente riduzione del sodio e del calcio intracellulari; 4. riducono la necrosi e la fibrosi a livello miocardico; 5. riducono l'attivazione del sistema adrenergico (5).

### EFFETTI EXTRAGLICEMICI DEI GLP-1RA

Anche gli agonisti del GLP-1 esplicano numerosi effetti extra-glicemici: questi si ripercuotono positivamente a livello del sistema cardiovascolare (6). Tra le azioni positive di questa classe di farmaci sono da ricordare la loro capacità di normalizzare la funzione endoteliale, stabilizzare la placca aterosclerotica e aumentare l'angiogenesi. Analogamente agli SGLT2i, i GLP-1RA sono in grado di ridurre la rigidità arteriosa e la infiammazione di basso grado. Un'azione peculiare dei GLP-1 è l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, molto probabilmente legata alla capacità di questi farmaci di stimolare la sintesi di nitrossido a livello piastrinico (7). Vi sono poi numerosi effetti extra vascolari mediati dal GLP-1RA che possono ripercuotersi positivamente sulla funzione vascolare. Questi farmaci a livello renale aumentano l'escrezione di sodio con conseguente calo dei valori pressori, riducono significativamente la steatosi epatica che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare e migliorano significativamente anche il quadro lipidico soprattutto nella fase post-prandiale. La loro capacità di indurre un significativo calo di peso si associa ad una riduzione delle comorbidità legate all'obesità e a una riduzione di futuro scompenso cardiaco. Un'ipotesi mai confermata è che parte della protezione CV di questi farmaci sia mediata dai prodotti di clivaggio del GLP-1. La forma biologicamente attiva del GLP1, cioè GLP1(7-36), viene inattivata

**Figura 1** ♦ Effetti di protezione cardiovascolare dei farmaci innovativi, SGLT2i e GLP-1RA

– prevalentemente ad opera della DPP4 – per eliminazione di un dipeptide N-terminale, e trasformata così in GLP1(9-36), che è pressoché privo di affinità per il recettore del GLP1. È stato ipotizzato che parte degli effetti favorevoli del GLP1 sulla funzione miocardica in condizioni di ischemia sono condivisi anche da GLP1(9-36), cioè dalla forma “inattivata” dell’ormone. Questo effetto potrebbe suggerire la presenza di un secondo recettore, diverso da quello classico, capace di legare sia il GLP1 (7-36) che il GLP1 (9-36) e responsabile di alcuni degli effetti diretti del GLP1 sull’apparato cardiovascolare (8).

#### SGLT2I E TRIALS DI SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

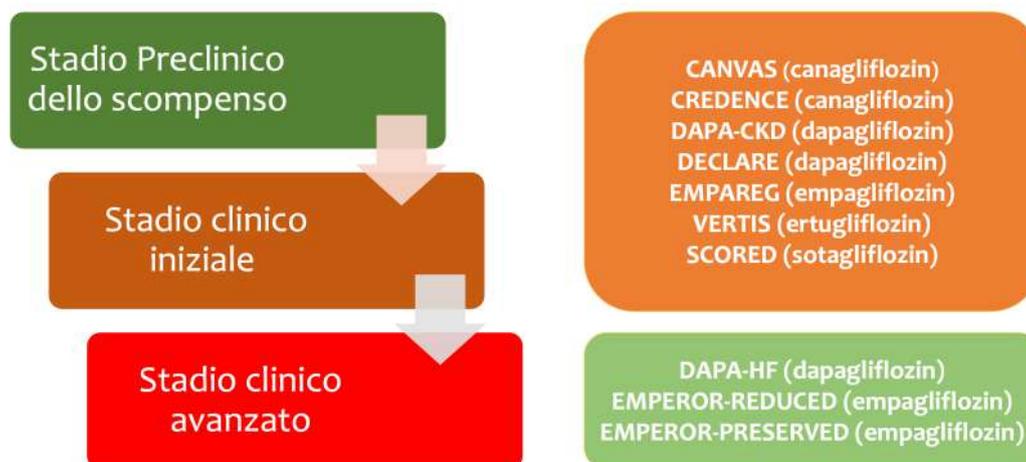
La sicurezza e l’efficacia degli SGLT2i sono state esplorate in tutte le fasi dello scompenso cardiaco.

In particolare questi farmaci sono stati valutati nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico di tipo 2, mentre nel soggetto non diabetico nelle fasi più tardive della malattia (Fig. 2). I dati della letteratura indicano chiaramente come, indipendentemente dalla presenza o meno di uno scompenso pregresso, gli SGLT2i riducono l’endpoint combinato ospedalizzazione per scompenso e morte cardiovascolare (8). Questi risultati

hanno indotto la società europea di cardiologia a riformulare le linee guida 2021 ponendo il trattamento con SGLT2i nei pazienti con diabete in classe 1 e forza della raccomandazione A: raccomandazione forte e applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi senza riserve.

Per meglio comprendere gli effetti degli SGLT2i sullo scompenso cardiaco nel paziente non diabetico vi sono due importanti premesse da fare. La prima è che nei CVOT condotti nei pazienti affetti da diabete non era stata fatta una diagnosi a priori del tipo di scompenso cardiaco: se a frazione di eiezione ridotta o conservata. La seconda è che mentre il trattamento dello scompenso a frazione di eiezione ridotta prevede l’uso di diversi farmaci quali gli ACE inibitori, gli inibitori del recettore dei mineralcorticoidi, i beta bloccanti e gli inibitori della neprilisinina, non vi erano farmaci in grado di modificare il decorso naturale della malattia nei pazienti con scompenso a frazione di eiezione conservata. In virtù di questi due nozioni sono stati condotti 3 studi di notevole importanza clinica in cui è stata valutata l’efficacia degli SGLT2i in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Due studi, il DAPA-HF e l’EMPEROR REDUCED, sono stati condotti sia in pazienti con sia senza diabete affetti da scompenso cardiaco a frazione di

**Figura 2** ♦ Posizionamento dei vari trials di sicurezza cardiovascolare sui SGLT2 in relazione alla gravità dello scompenso

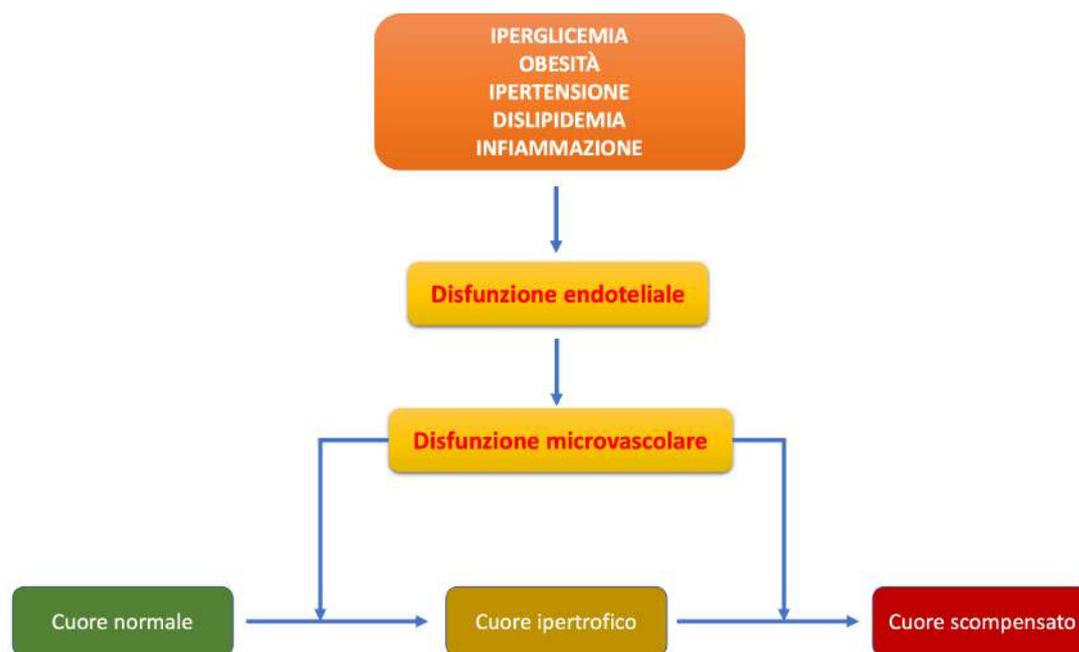


eiezione ridotta (9, 10); uno studio, l'EMPEROR PRESERVED, è stato invece condotto in pazienti sia diabetici sia non diabetici affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata (11). Nel DAPA-HF sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, la maggior parte in classe funzionale NYHA II e III: la frazione di eiezione ventricolare sinistra media era del 31% e l'NT-pro BNP medio era leggermente superiore ai 1400 pg/ml. I pazienti randomizzati a dapagliflozin 10 mg/die hanno presentato, a partire già dal primo mese di trattamento, una significativa riduzione del rischio pari al 26% dell'end-point primario (morte CV, ospedalizzazione per scompenso o visita urgente per scompenso) con una riduzione del rischio assoluto del 4,9% e un numero di casi da trattare per evitare un evento (NNT) a due anni di 21. Un'analisi di sensibilità non dimostrava alcuna differenza nella riduzione del rischio tra pazienti con e senza diabete. L'altro studio, eseguito in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta molto importante, sempre nella frazione di eiezione ridotta, è stato l'EMPEROR-REDUCED. In questo trial, pazienti appartenenti soprattutto alla classe funzionale NYHA II (75%), con frazione di eiezione di 27% e con NT-proBNP superiore a 1800 pg/ml, randomizzati a empagliflozin 10 mg/die, presentavano una riduzione del rischio per l'endpoint primario di circa il 25%. Anche in questo trial il beneficio era simile indipendentemente dalla presenza o meno di diabete.

Di grande interesse per comprendere il ruolo dell'inibizione simultanea sia gli SGLT2 che degli SGLT1 sono stati condotti due studi in cui si è valutata la sicurezza e l'efficacia di sotagliflozin: il SOLOIST e lo SCORED (12, 13). Il primo è stato condotto in pazienti con recente peggioramento di scompenso cardiaco, il secondo in pazienti con malattia renale cronica. Sotagliflozin è un inibitore non solo degli SGLT2 ma anche degli SGLT1 i quali sono espressi non solo nel rene ma anche nel tratto gastrointestinale permettendo quindi una riduzione dell'assorbimento di glucosio in fase postprandiale. Un'analisi dei dati accorpati di SCORED e SOLOIST ha dimostrato come il trattamento con sotagliflozin riduceva il rischio di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso e visita urgente per scompenso del 22% nei pazienti con frazione di eiezione <40%, del 39% in coloro con frazione di eiezione compresa tra 40-50% e del 30% nei pazienti con frazione di eiezione  $\geq 50\%$ .

In particolare lo studio SOLOIST non solo ha confermato i dati dell'EMPEROR-REDUCED e del DAPA-HF ma ha dimostrato come un SGLT2/i inibitore potesse ridurre il rischio di scompenso sia in coloro con frazione ridotta ma anche preservata.

Lo studio disegnato per verificare se un SGLT2i, in questo caso empagliflozin, fosse in grado di ridurre il rischio di ricovero in pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata è stato l'EMPEROR-PRESERVED. In questo trial sono stati arruolati pazienti appartenenti soprattutto alla classe NYHA II (81%) e III (18%) con una

**Figura 2** ◆ Ruolo della disfunzione microvascolare in relazione alla progressione del danno renale

frazione di eiezione pari al 54%. Il trattamento con empagliflozin 10 mg/die si associava ad una riduzione del rischio per l'endpoint primario (ospedalizzazione per scompenso o morte CV) del 21%. Tale riduzione si aveva indipendentemente dalla presenza di diabete. Di grande interesse sono i dati pubblicati recentemente dello studio EMPULSE nel quale 530 pazienti con una diagnosi primaria di insufficienza cardiaca cronica acuta de novo o scompensata indipendentemente dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra sono stati assegnati in modo casuale a ricevere empagliflozin 10 mg una volta al giorno o placebo per 90 giorni (14). La randomizzazione veniva effettuata una volta che i pazienti erano clinicamente stabili sono stati randomizzati in ospedale quando clinicamente stabili. L'endpoint primario dello studio era il beneficio clinico, definito come un composito gerarchico di morte per qualsiasi causa, numero di eventi di insufficienza cardiaca e tempo al primo evento di insufficienza cardiaca, o una differenza di 5 punti o maggiore nella variazione rispetto al basale nella cardiomiopatia del Kansas City Score sui sintomi. Un numero maggiore di pazienti trattati con empagliflozin ha avuto un beneficio clinico rispetto al placebo: il beneficio clinico è stato osservato sia per l'insufficienza cardiaca acuta de novo che per l'insufficienza cardiaca cronica scompensata ed è stato indipendente dalla frazione di eiezione o dalla presen-

za o assenza di diabete. Questo per quanto riguarda i dati sugli effetti degli SGLT2i sullo scompenso cardiaco. Tre trials sono attualmente in corso per valutare gli effetti di questi farmaci sul decorso dell'infarto acuto: l'EMMY, l'EMPACT-MI e DAPA-MI i cui risultati sono attesi per il 2022/3.

#### GLP-1RA E TRIALS DI SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

I trials di sicurezza cardiovascolare per i GLP-1RA sono stati condotti solamente in pazienti affetti da diabete di tipo 2: non abbiamo quindi informazioni sugli effetti di questi farmaci in pazienti non diabetici. Una meta-analisi che ha analizzato 8 studi comprendenti 60080 pazienti ha dimostrato che i GLP-1RA hanno ridotto la MACE del 14%, la mortalità per tutte le cause del 12%, il ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca dell'11% e l'endpoint composito renale del 21% senza aumento del rischio di ipoglicemia grave, retinopatia (15).

Interessanti sono invece i dati riportati sull'effetto dei GLP-1RA come terapia coadiuvante in occasione di sindrome coronarica acuta anche nel paziente non diabetico (16).

L'infusione di exenatide o liraglutide ha migliorato la funzione ventricolare sinistra sia regionale sia globale

nei pazienti con infarto miocardico acuto e grave disfunzione sistolica dopo angioplastica coronarica eseguita con successo. È stato descritto un lieve miglioramento della funzione ventricolare sinistra a 3 mesi in pazienti trattati durante evento acuto con GLP-1RA. Infine è stato riportato una riduzione delle dimensioni dell'infarto miocardico con elevazione del tratto ST in pazienti trattati con successo con angioplastica. Altrettanti studi purtroppo non hanno confermato questi risultati positivi.

### **FRAZIONE DI EIEZIONE E FARMACI INNOVATIVI: IL NESSO MANCANTE**

Una frazione di eiezione ridotta è caratterizzata da una riduzione della funzione di pompa per necrosi cardiomiocitaria determinata soprattutto da un evento ischemico: in questo caso la genesi dello scompenso è intrinseca alla funzione di pompa del cuore che risulta deficitaria. Al contrario, nello scompenso a frazione di eiezione preservata, la causa non è intrinseca al cuore ma è lo stesso organo a “subire” le conseguenze di molteplici fattori di rischio quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia. Tutti questi fattori sono in grado di produrre alterazioni significative sulla funzione contrattile del cuore: rendono l'organo più rigido e quindi meno propenso a dilatarsi. Questo deficit è legato alla presenza di una risposta infiammatoria, di disfunzione mitocondriale, di aumento di fibrosi, di resistenza all'azione dell'insulina le quali portano non solo ad una aumentata “stiffness” ma anche ad ipertrofia concentrica. Un ruolo centrale nel passaggio da ipertrofia ventricolare sinistra a scompenso cardiaco a frazione preservata viene svolto dalla disfunzione microvascolare la quale gioca un ruolo fondamentale nel passaggio da ipertrofia a scompenso (Fig. 3) (17). I sopracitati fattori di rischio, unitamente alla presenza di tessuto adiposo peri-coronarico, creano una condizione di infiammazione di basso grado. Questa prevede l'adesione dei monociti all'endotelio vascolare secondaria a aumentata espressione delle molecole di adesione, apoptosi delle cellule endoteliali, una transizione endotelio-mesenchimale. Le conseguenze sono: 1. una disfunzione endoteliale con rarefazione microvascolare; 2. un aumento della fibrosi; 3. ipertrofia, rigidità e disfunzione cardiomiocitaria.

Le conseguenze cliniche della disfunzione microvascolare sono prognosticamente rilevanti dal momento che

questa può portare ad angina microvascolare, stabile o instabile, o a infarto miocardico acuto microvascolare definito come infarto miocardico causato da spasmo microvascolare coronarico senza arterie coronarie ostruite (MINOCA). In conclusione la disfunzione microvascolare determinata dai principali fattori di rischio può portare ad evento clinico senza necessariamente prevedere, in tempi tardivi, la formazione del classico ateroma. Per tali motivi, al fine di prevenire la disfunzione microvascolare, è necessario intervenire precocemente ed efficacemente su tutti i fattori di rischio cardiovascolare, simultaneamente.

### **IL RUOLO DI GLP-1RA E SGLT2i: SEPARATI O INSIEME?**

GLP-1RA e SGLT2i non sono antitetici ma complementari nel loro meccanismo d'azione anche se molte delle loro azioni positive sul sistema CV sono identiche. Tra i loro effetti comuni si possono annoverare, la riduzione della glicemia, del peso corporeo, della pressione arteriosa, della albuminuria e dell'infiammazione di basso grado. Chiaramente l'efficacia di questi effetti varia tra le due classi di farmaci. Esistono poi degli effetti peculiari di ciascuna classe, come precedentemente descritto, effetti, questi, indipendenti dalla loro capacità di ridurre la glicemia.

Sino ad oggi gli studi di sicurezza cardiovascolare hanno consacrato l'efficacia degli SGLT2i sia nel paziente con sia nel paziente senza diabete; la sicurezza dei GLP-1RA è stata valutata invece solamente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Un capitolo controverso riguarda oggi il posizionamento dei GLP-1RA nei pazienti a rischio o con pregressa storia di scompenso cardiaco. La meta-analisi condotta da Sattar e collaboratori ha evidenziato una riduzione nel rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco dell'11% in pazienti diabetici. In letteratura sono disponibili solo 2 piccoli studi randomizzati controllati condotti in pazienti non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Lo studio LIVE (Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Stable Chronic Heart Failure Patients) condotto in 241 pazienti con o senza diabete non ha riportato differenze tra placebo e liraglutide per 24 settimane nella funzione ventricolare sinistra (18). Lo studio FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for HF Tre-

atment) sponsorizzato dal National Institutes of Health in cui veniva assegnato in modo casuale a 300 pazienti con HFrEF e recente scompenso (indipendentemente dallo stato di DMT2) trattamento con liraglutide o placebo per 6 mesi, è risultato neutro. Non vi sono a tutt'oggi dati su pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e trattamento con GLP-1RA. Purtroppo pesa, e molto, come eredità negativa, lo studio di Margulies e collaboratori che in uno studio clinico randomizzato di fase 2, in pazienti con insufficienza cardiaca accertata e ridotta LVEF recentemente ricoverati in ospedale hanno dimostrato come il trattamento con liraglutide si associava ad un non significativo aumento di decessi (19). D'altra parte gli studi di sicurezza cardiovascolare hanno evidenziato come, in nessuno di essi, sia stato riportato un aumentato rischio di scompenso. A supporto di ciò abbiamo dimostrato come il trattamento con GLP-1RA sia in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti di NT-pro-BNP (20).

## CONCLUSIONI

Gli SGLT2i riducono il rischio di scompenso cardiaco anche nel paziente non diabetico con meccanismi d'azione largamente indipendenti dalla riduzione della glicemia. È peraltro utile ricordare come l'insulino-resistenza sia presente nel paziente con scompenso cardiaco; pertanto, un loro effetto positivo sull'outcome, può essere determinato, almeno in parte dal miglioramento di questo parametro. Nel paziente con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata la disfunzione microvascolare gioca un ruolo patogenetico importante: dobbiamo correggere questa condizione normalizzando il più possibile tutti i principali fattori di rischio CV. L'azione emodinamica degli SGLT2 inibitori, combinata alla riduzione del rischio cardio-metabolico indotta dai GLP-1 agonisti, potrebbe ulteriormente ridurre non solo il rischio per malattia coronarica ma anche quello di scompenso cardiaco se iniziati precocemente nel continuum della malattia diabetica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic

literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 17(1): 83, 2018.

2. Pandey A, Omar W, Ayers C, LaMonte M, Klein L, Allen NB, et al. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 137(17): 1814-23, 2018.
3. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol* 83: 503-28, 2021.
4. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 13(1): 11-26, 2017.
5. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13: 161-74, 2020.
6. Cherney DZI, Udell JA, Drucker DJ. Cardiorenal mechanisms of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med (N Y)*. 2(11): 1203-30, 2021.
7. Barale C, Buracco S, Cavalot F, Frascaroli C, Guerrasio A, Russo I. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost.* 117(6): 1115-28, 2017.
8. Li J, Zheng J, Wang S, Lau HK, Fathi A, Wang Q. Cardiovascular Benefits of Native GLP-1 and its Metabolites: An Indicator for GLP-1-Therapy Strategies. *Front Physiol* 8:15, 2017.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 381(21): 1995-2008, 2019.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15): 1413-24, 2020.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16): 1451-61, 2021.
12. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 384(2): 129-39, 2021.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabe-

- tes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384(2): 117-28, 2021.
14. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosi-borod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28(3): 568-74, 2022.
  15. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10): 653-62, 2021.
  16. Avogaro A, Bonora E, Consoli A, Del Prato S, Genovese S, Giorgino F. Glucose-lowering therapy and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 16(5): 399-414, 2019.
  17. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 78(13): 1352-71, 2021.
  18. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. *Circulation* 142(12): 1205-18, 2020.
  19. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(5): 500-8, 2016.
  20. Avogaro A, Azzolina D, Gregori D, De Kreutzenberg S, Fadini GP, Mannucci E. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 357: 123-7, 2022.

# Uno scompenso per due, col terzo incomodo

## *Three conditions for one trial*

Gian Paolo Fadini

Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz203b>

### ABSTRACT

*The importance of differentiating between primary cardiovascular prevention and secondary prevention in diabetes will be discussed in light of the results obtained by the cardiovascular outcome trials (CVOTs). In patients with diabetes, the distinction between primary and secondary cardiovascular prevention could be artificial. The main criteria for enrollment in cardiovascular outcome trials that define the so-called patient in secondary prevention are, typically: i) the history of heart attack or unstable angina; ii) the history of ischemic or hemorrhagic stroke, iii) subclinical conditions, i.e., multivessel coronary artery disease, occlusive peripheral vascular disease with stenosis greater than 50%, or with a Winsor index less than 0.9. However, in patients with diabetes, a significant coronary atherosclerotic disease can be asymptomatic: this has important clinical implications, i.e., i. patients with diabetes are frequently undertreated, ii: it is unclear whether all asymptomatic patients should be screened for coronary artery disease for implementing optimal medical therapy. The conclusion is that placing the outpatient in the so-called primary or secondary prevention without a clinical event is impossible.*

### KEYWORDS

*Primary prevention, Secondary prevention, coronary heart disease, subclinical atherosclerosis, peripheral artery disease.*

Verrà qui trattata l'importanza di distinguere tra prevenzione cardiovascolare primaria e prevenzione secondaria nel diabete, per poi affrontare l'argomento dell'utilizzo degli SGLT2 inibitori e GLP-1 agonisti e della loro possibile associazione.

Ha senso parlare di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria nel diabete? In ambito diabetologico questa distinzione potrebbe essere un po' artificiosa, in quanto tratta in maniera piuttosto acritica dai criteri di inclusione dei trials di outcome cardiovascolare. I principali criteri di arruolamento nei trials di outcome cardiovascolare che definiscono il cosiddetto paziente in prevenzione secondaria sono, tipicamente: i) la storia di infarto o di angina instabile; ii) la storia di ictus ischemico o emorragico (pur con una certa differenza fisiopatologica tra queste due entità di eventi cerebrali), iii) condizioni subcliniche, cioè malattia cardiovascolare e aterosclerotica senza evento: la coronaropatia multivasale, con almeno due vasi con stenosi al 50%; la coronaropatia monovasale ma con evidenza di ischemia; la malattia vascolare periferica occlusiva con una stenosi superiore al 50%, oppure con un indice di Winsor minore di 0,9 (1-2). Si può già notare quindi una grossa eterogeneità tra gli eventi clinici (in-

**Tabella 1** ◆ Confronto tra gli effetti del controllo glicemico intensivo rispetto al convenzionale e gli effetti di classi farmaci ipoglicemizzanti specifiche. Risultati tratti da: Hemmingsen et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008143, 2013; Zelniker et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes. *Lancet* 393(10166): 31-39, 2019; Neuen et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(11): 845-54, 2019; Kristensen et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10): 776-85, 2019

	RETINO	NEURO	ALBUMINURIA	CKD	DEATH	MI	STROKE	HF	PAD
Intensive vs conventional	↓	?	↓	=	↑?	↓	=	=	↓
SGLT2i vs placebo	=	?	↓↓	↓↓	↓	=	=	↓↓	↑?
GLP-1RA vs placebo	↑?	?	↓	=	↓	↓	↓↓	↓	?

farto e ictus) e la malattia subclinica, entità nosologiche molto diverse e che identificano pazienti diversi. Considerare insieme questa popolazione di soggetti come equamente posti in prevenzione secondaria crea ovviamente dei problemi. È ben noto che la malattia aterosclerotica coronarica è molto spesso occulta nel paziente diabetico. Secondo studi non recentissimi, si stimava che il 18-20% dei pazienti diabetici di tipo 2 abbiano una CAD bivasale o trivasale occulta, cioè clinicamente silente, ovvero asintomatica (3). Nella pratica clinica è la norma non conoscere lo stato delle coronarie dei pazienti con diabete di tipo 2 in visita ambulatoriale, perlomeno non di tutti, perché oggi non è chiaro se esista un beneficio nello screening la coronaropatia asintomatica indiscriminatamente (4), o comunque è un argomento oggetto di discussione. Lo stesso ragionamento vale per la prevalenza della malattia vascolare periferica asintomatica, definita come in un criterio di inclusione del trial di outcome cardiovascolare, ovvero l'indice di Winsor sotto 0,9. Tra i pazienti diabetici di tipo 2 alla diagnosi, circa il 20% presentava un indice di Winsor <0,9 (5), per cui è abbastanza logico attendersi una prevalenza ancora maggiore in pazienti con una più lunga durata di malattia (es. dieci anni), come quelli arruolati nei trials di outcome cardiovascolare. La conclusione di questo ragionamento è che non sia possibile inquadrare il paziente ambulatoriale nella cosiddetta prevenzione primaria o secondaria, senza un evento clinico (es. infarto o ictus). Sappiamo infatti, che anche in assenza di evento, circa il 20% dei pazienti presenta una CAD bi- o trivasale occulta e circa il 20% presenta una

PAD occulta. Anche se il rischio cardiovascolare è molto eterogeneo tra i pazienti con diabete di tipo 2 senza storia di evento clinico, è necessario sgomberare il campo dall'equivoco che esista la prevenzione cardiovascolare primaria nel diabete, un equivoco che dal punto di vista della pratica diabetologia ci ha portato fuori strada, relegando i farmaci cardioprotettivi ai pazienti con malattia cardiovascolare già instaurata. Abbiamo quindi bisogno di farmaci innovativi, indipendentemente dalla prevenzione primaria o secondaria, poiché il controllo glicemico intensivo non produce tutti i benefici cardiovascolari delle due nuove classi di farmaci: SGLT2 inibitori e GLP-1. Infatti, il controllo glicemico intensivo rispetto a quello tradizionale non determina effetti protettivi significativi contro la morte cardiovascolare, lo stroke, e lo scompenso cardiaco. Viceversa, esercita probabilmente una protezione contro la malattia vascolare periferica, laddove invece noi possiamo ottenere risultati rilevanti con i farmaci specifici (Tab. 1).

Queste nozioni sono confermate da una recente meta-analisi della Cochrane sull'effetto del controllo glicemico intensivo rispetto a un controllo glicemico meno intensivo sugli outcome del diabete: i risultati significativi riguardano l'infarto non fatale, le amputazioni, l'outcome composito microvascolare della nefropatia, la retinopatia (soprattutto sul rischio di fotocoagulazione), ma di sicuro non la morte totale o cardiovascolare, l'ictus non fatale, le rivascolarizzazioni cardiache e periferiche e la malattia renale cronica (perdita del filtrato glomerulare). All'opposto, il controllo glicemico intensivo determina il peg-

Figura 1 ◆ Concetto di Steno-2 in pillola



gioramento di alcuni outcomes, relativi alle ipoglicemie e ad altri eventi avversi (6). Questo non dovrebbe indurre a concludere che controllare la glicemia non sia utile, perché l'iperglicemia funziona come moltiplicatore degli altri fattori di rischio, peggiorando l'impatto della dislipidemia (rende le LDL più aterogene), del fumo (riduce il potere anti-ossidante), dell'obesità (aumenta l'infiammazione), e dell'ipertensione. Quindi il controllo glicemico rimane un obiettivo, ma da solo non può risultare in un completo livello di prevenzione d'organo.

Lo studio Steno-2, un punto fermo nella letteratura diabetologica, ha insegnato che solo una prevenzione multifattoriale, cioè il trattamento di tutti i fattori di rischio contemporaneamente, può condurre al beneficio micro- e macrovascolare (7). Questa nozione ha portato all'idea di racchiudere l'approccio dello Steno-2 in una pillola (la metafora di "Steno-2 in a pill"), cioè un farmaco che agisca contemporaneamente su più fattori di rischio, ovvero il controllo glicemico, pressorio e ponderale (Fig. 1). SGLT-2 inibitori ed agonisti GLP-1 sono proprio in grado di esercitare questi effetti, anche se in modo differente. Uno dei nodi da sciogliere riguarda proprio la differenziazione tra queste due classi di farmaci, ovvero come scegliere la terapia più adatta per ogni paziente. A questo proposito, un interessante editoriale di Clifford Bailey su *The Lancet, Diabetes & Endocrinology*, ha cercato di definire una strategia, per lo più riferendosi alla consensus ADA/EASD ma senza arrivare ad una raccomandazione univoca basata sulle evidenze (8). La Consensus ADA-EASD, suggerirebbe di preferire un agonista recettoriale di GLP-1 quando prevale la malattia aterosclerotica cardiovascolare (9). Laddove invece prevale lo scompenso cardiaco o la ma-

lattia renale cronica si suggerisce di preferire un SGLT2 inibitore. Se, da un lato, il termine utilizzato ("preferibilmente") lascia un certo margine di interpretazione, di soggettività e scelta alternativa, il ragionamento si basa sul presupposto che gli agonisti recettoriali di GLP-1 siano più efficaci sugli outcomes aterosclerotici rispetto agli inibitori di SGLT-2. D'altra parte, la Consensus va oltre al bivio di scelta tra GLP-1 ed SGLT-2i prevedendo la possibilità di una combinazione, perlomeno per ottimizzare il controllo glicemico.

A proposito della scelta tra SGLT-2i e GLP-1RA, è opportuno sottolineare che le linee guida propriamente dette dell'ESC (European Society of Cardiology) non operano la distinzione suggerita dalla Consensus ADA-EASD, cioè di preferire GLP-1RA in caso di rischio aterotrombotico ed SGLT2 in caso di rischio cardiorenale (10).

Alcuni elementi per la scelta del primo farmaco cardioprotettivo devono essere ricercati nella figura iniziale che accompagna il documento di Consensus ADA-EASD (9): la preferenza deve considerare le caratteristiche del paziente e del percorso di cura, per cui la scelta da farmaco molto spesso non deve dipendere soltanto dalla prevalenza di malattia arteriosclerotica o cardiorenale o scompenso renale, ma anche dalle caratteristiche del paziente, dalle sue preferenze e dal percorso di cura in cui il paziente è inserito. In secondo luogo, prima di effettuare la scelta, ci dovremmo domandare se, per ogni specifico paziente, la nostra priorità consiste nel prevenire lo scompenso cardiaco, l'infarto/ictus o la malattia renale cronica? Si tratta di una domanda cui è difficile rispondere anche perché siamo tendenzialmente più abituati a rivolgere la nostra attenzione alla prevenzione della malattia atero-

sclerotica, considerando il fumo, il colesterolo LDL, l'ipertensione e la familiarità, mentre meno spesso consideriamo i fattori di rischio per scompenso cardiaco. Eppure, esistono molti score di rischio per predire lo scompenso cardiaco. Per esempio, il Watch-DM è uno score di rischio di scompenso cardiaco sviluppato appositamente per la popolazione diabetica (11). Per rispondere alla domanda iniziale, non possiamo ignorare i dati sull'incidenza del primo evento di malattia cardiorenale nella popolazione diabetica. In una coorte di 770.000 pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiorenale al basale, seguiti per quattro anni e mezzo: il 18% ha sviluppato una malattia cardiorenale. La più frequente è stata la malattia renale cronica, seguita dallo scompenso cardiaco e poi da ictus, infarto e malattia vascolare periferica. La conclusione da trarre sulla base di questi dati è che di fronte ad un paziente diabetico senza storia di malattia cardiorenale l'evento che più frequentemente deve essere prevenuto è lo scompenso cardiaco (12). Questo ragionamento dovrebbe far cambiare un po' la nostra abitudine di ragionare davanti al paziente, considerando di più i fattori di rischio per scompenso cardiaco: il peso, la pressione, i segni di congestione periferica, la terapia in corso, la presenza o assenza di fibrillazione atriale, la larghezza del QRS, oltre alla frazione di eiezione.

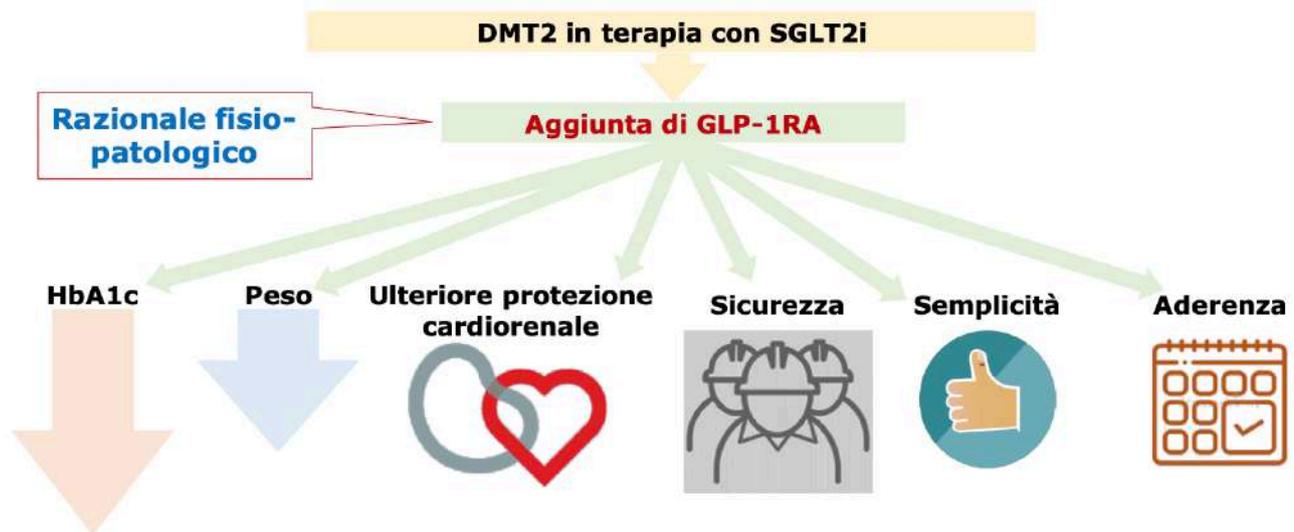
Tornando al confronto tra le due classi di farmaci innovativi, è opportuno sottolineare che, in termini di rischio di Major Adverse Cardiovascular Events aterosclerotici (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale), quando SGLT2 inibitori e GLP-1 agonisti vengono confrontati col placebo, l'effetto è praticamente uguale, in quanto l'hazard ratio è molto simile. Anche scorporando i componenti del MACE non si trovano differenze significative tra gli effetti di SGLT2i e GLP-1RA, forse con la sola eccezione dello stroke (13). D'altra parte, differenza più significativa emerge senz'altro sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, che viene ridotto marcatamente di più nel confronto tra SGLT2i e placebo rispetto a confronto GLP-1RA e placebo. Le stesse conclusioni sono raggiunte dalle network meta-analysis che cercano di simulare il confronto diretto tra SGLT-2i e GLP-1RA (14). Sulla base di questi dati bisognerebbe concludere che il rischio di eventi aterotrombotici è ridotto in maniera simile con SGLT2 inibitori e agonisti recettoriali del GLP-1.

Spostando l'attenzione sui meccanismi di protezione cardiovascolare delle due classi di farmaci, i meccanismi

attivati dagli SGLT-2i sono molteplici e non ancora ben chiariti, includendo: un effetto diuretico osmotico; la perdita del sodio prevalentemente dal volume interstiziale; lo switch metabolico verso i corpi chetonici. Questi ed altri effetti, a livello cardiaco possono determinare la riduzione del pre-carico e del post-scarico, la migliore efficienza cardiaca, forse anche in virtù dell'azione sullo scambiatore sodio-idrogeno, la riduzione del rischio aritmico, un rallentamento e rimodellamento. Insieme alla preservazione della funzione renale, questi effetti sono probabilmente responsabili dei benefici ben noti osservati nei trials, soprattutto nei confronti del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (15). Emperor Reduced ha studiato empagliflozin in pazienti con scompenso cardiaco classe da 2 a 4 e frazione di eiezione inferiore al 40% e con un aumento del BNP (16). DAPA-HF ha valutato dapagliflozin in pazienti con classe NYHA da 2 a 4 e con frazione di eiezione minore o uguale a 40%. Hazard ratio dell'outcome primario (morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) è risultato molto simile per entrambi gli studi (17). Nelle analisi di sensibilità si può osservare che l'effetto di protezione nel sottogruppo di diabetici e non diabetici è molto simile, è comunque significativo, perlomeno nominalmente, in entrambi i sottogruppi e in entrambi i trial. Il primo studio a confermare questo beneficio nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata è stato Emperor-Preserved (18): in pazienti con scompenso e frazione di eiezione superiore al 40% e aumento del proBNP in classe NYHA da 2 a 4, empagliflozin ha ridotto del 21% l'hazard relativo dell'outcome primario, con un Number Needed to Treat di 31. Anche in questa popolazione di pazienti si riduce il rischio dell'outcome composito (morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) sia in presenza sia in assenza di diabete.

Nell'interpretazione dei diversi meccanismi e profili di protezione cardiovascolare di SGLT2i e GLP-1RA può essere utile prendere in esame il profilo di espressione di SGLT2, il canale, cioè il recettore degli inibitori degli SGLT2, e il profilo di espressione del recettore di GLP-1. Mentre SGLT2 è espresso quasi esclusivamente a livello renale, GLP-1R ha un'espressione molto diffusa in tantissimi tessuti, cellule, organi, sistemi. Quindi, per SGLT2i dobbiamo ipotizzare che quasi tutti gli effetti siano mediati dall'azione nel renale, mentre per GLP-1RA possiamo ipotizzare effetti pleiotropici mediati dall'attivazione recettoriale a diversi livelli. Che il GLP-1 abbia una dimensione cardiologica è

Figura 2 ♦ Benefici della combinazione tra SGLT2i e GLP-1RA



stato ipotizzato circa 10 anni fa dal professor Drucker, prima della pubblicazione del primo risultato del primo trial di outcome (19). I meccanismi proposti includevano l'effetto anti-arteriosclerotico probabilmente diretto, l'effetto antinfiammatorio, un effetto inotropo positivo diretto a livello cardiaco. I recettori per GLP-1 sono infatti espressi a livello dei cardiomiociti, dell'endotelio, del muscolo liscio, delle cellule infiammatorie. Per esplorare meglio il beneficio dei GLP-1RA contro gli eventi aterotrombotici, possiamo ricorrere ancora alla metanalisi più aggiornata che mostra un effetto significativo sul rischio di infarto miocardico non fatale e sul rischio di stroke non fatale (20). Emerge, poolando gli studi, un effetto significativo anche contro il rischio di scompenso cardiaco. A supporto di quest'ultima possibilità può essere utile menzionare i risultati di uno studio del nostro gruppo che mostra una riduzione significativa di proBNP in corso di terapia con GLP-1RA in vari trials clinici (21). Questo effetto potrebbe essere esercitato dai GLP-1RA tramite la diffusa espressione recettoriale a livello cardiaco e, indirettamente, attraverso il calo ponderale. Infatti, negli score di rischio di scompenso cardiaco, il peso partecipa alla determinazione del rischio. In aggiunta, quando il paziente cala di peso, il rischio di scompenso cardiaco si riduce. Plottando la variazione di peso nei vari trial verso l'hazard ratio per scompenso cardiaco, otteniamo una meta-regressione inversa statisticamente significativa: per ogni chilogrammo di peso perso, il rischio relativo di scompenso cardiaco si riduce del 5,9% (22).

Assodato che anche gli agonisti recettoriali di GLP-1 possono esercitare un effetto protettivo contro il rischio di scompenso cardiaco, può essere utile sfidare il concetto che gli inibitori di SGLT2 non abbiano un effetto protettivo nei confronti degli eventi aterotrombotici. In modelli sperimentali, dapagliflozin favorisce una riduzione del processo aterosclerotico (23), e alcune review hanno raccolto le evidenze sui possibili meccanismi molecolari e cellulari tramite cui l'inibizione di SGLT2 potrebbe determinare atero-protezione (24). Sulla base dei profili di espressione del trasportatore, tali effetti dovrebbero essere considerati prevalentemente indiretti, con un'azione principale a livello renale cui segue una diffusione di alcune modificazioni fisiologiche e fisiopatologiche che porteranno a variazioni di biomarcatori circolanti, aumento della biodisponibilità all'ossido nitrico, riduzione dei marcatori di infiammazione (25). Tra questi meccanismi indiretti, non si può non citare quello che coinvolge le cellule staminali circolanti. Le cellule staminali che provengono dal midollo osseo ematopoietico circolano nel sangue periferico probabilmente per mantenere l'omeostasi vascolare di tutti gli organi e tessuti. Nel paziente diabetico una riduzione del livello di cellule staminali circolanti è espressione di un difetto di mantenimento dell'omeostasi vascolare, ed infatti i pazienti con più bassi livelli di cellule staminali circolanti hanno maggiori tassi di eventi cardiovascolari (26). In condizioni cliniche stabili, secondo i nostri dati, la terapia con SGLT2 inibitore non aumenta il livello di cellule staminali circolanti nel diabete di tipo 2 (27). Tuttavia, affrontando la questione da un punto di vista diverso,

cioè in presenza di un danno vascolare, con un modello sperimentale, si osservano degli effetti interessanti (28). Con un trattamento a base di Dapagliflozin riusciamo a ripristinare il contributo delle cellule circolanti, staminali e mature, alla riparazione di un danno endoteliale. Dal momento che il danno endoteliale è considerato il *primum movens* del processo aterosclerotico, anche sulla base di questi dati potremmo supportare il concetto che anche gli SGLT2 inibitori, non solo i GLP-1RA, siano attivi contro l'aterosclerosi. Curiosamente, abbiamo osservato che lo stesso effetto sulla riparazione del danno endoteliale attraverso le cellule staminali, ottenuto con un SGLT2 inibitore, si poteva ottenere anche con un Ketone drink, cioè una bevanda a base di beta-idrossibutirrato, oppure abbassando la glicemia allo stesso livello ottenuto con dapagliflozin. Questo aspetto conferma che il meccanismo d'azione è probabilmente multiplo ed indiretto e riporta ancora alla luce il concetto che almeno una parte dell'effetto cardio-vasculo-protettivo dei nuovi farmaci è verosimilmente mediato dal controllo glicemico. Per esempio, dati recenti, nello studio Leader suggeriscono che l'effetto di protezione esercitato da liraglutide nei confronti degli eventi cardiovascolari sia mediato per il 40-80% dalla riduzione dell'emoglobina glicata (29).

Infine, ritornando alla scelta tra SGLT2i e GLP-1RA, è importante sottolineare che con la combinazione di queste due classi di farmaci si potrà ottenere un sinergismo molto rilevante, agendo su peso, pressione e glicata con target molecolari differenti, ottimizzando in sicurezza la protezione cardiorenale (Fig. 2). Dati iniziali suggeriscono che questa combinazione possa infatti fornire un vantaggio anche in termini di rischio di eventi. Uno studio osservazionale americano condotto su tre registri con due coorti, dimostra che pazienti che hanno aggiunto un SGLT2 inibitore a una terapia già in corso con GLP-1 hanno avuto un rischio di evento cardiovascolare significativamente inferiore rispetto a coloro che hanno aggiunto una sulfonilurea (30).

In conclusione, gli elementi chiave emersi da questa trattazione possono essere riassunti in un invito a superare due barriere concettuali che riguardano: 1) la suddivisione artificiosa tra prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria; 2) l'idea che SGLT2i inibitori siano attivi solo contro il rischio di scompenso cardiaco e malattia renale, mentre GLP-1RA siano attivi solo contro il rischio di eventi aterotrombotici. Tale superamento si concretizza oggi

nell'opportunità di usare SGLT2i e GLP-1RA in combinazione in tutti i pazienti che ne abbiano bisogno, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311-22, 2016.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-28, 2015.
3. Lee KY, Hwang BH, Kim TH, Kim CJ, Kim JJ, Choo EH, Choi IJ, Choi Y, Park HW, Koh YS, Kim PJ, Lee JM, Kim MJ, Jeon DS, Cho JH, Jung JI, Seung KB, Chang K. Computed tomography angiography images of coronary artery stenosis provide a better prediction of risk than traditional risk factors in asymptomatic individuals with type 2 diabetes: A long-term study of clinical outcomes. *Diabetes Care* 40: 1241-48, 2017.
4. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using ct angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: The factor-64 randomized clinical trial. *JAMA* 312: 2234-43, 2014.
5. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22:1310-14, 2005.
6. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008143, 2013.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-91, 2008.
8. Bailey CJ. Choosing glp-1 receptor agonists or sgl-2 inhibitors by cardiorenal risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 97-99, 2020.

9. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 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* 43: 487-93, 2020.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 esc guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the easd. *Eur Heart J* 41: 255-323, 2020.
11. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, Basit M, Kannan V, Grodin JL, Everett B, Willett D, Berry J, Pandey A. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: The watch-dm risk score. *Diabetes Care* 42: 2298-2306, 2019.
12. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 22: 1607-18, 2020.
13. Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, Giugliano D. Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: An updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol* 20: 210, 2021.
14. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med* 36: 444-52, 2019.
15. Verma S, McMurray JVV. Sglt2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia* 61: 2108-17, 2018.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383: 1413-24, 2020.
17. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381: 1995-2008, 2019.
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Pina IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385: 1451-61, 2021.
19. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 33:187-215, 2012.
20. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JVV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with glp-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 653-62, 2021.
21. Avogaro A, Azzolina D, Gregori D, De Kreutzenberg S, Fadini GP, Mannucci E. The effect of glp-1 receptor agonists on n-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 357: 123-27, 2022.
22. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, Juni P, Farkouh ME, Udell JA. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular

- outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 418-35, 2020.
23. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, Nagashima M, Kushima H, Watanabe T, Hirano T. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLoS One* 10: e0143396, 2015.
  24. Liu Z, Ma X, Ilyas I, Zheng X, Luo S, Little PJ, Kamato D, Sahebkar A, Wu W, Weng J, Xu S. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitors on atherosclerosis: From pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics* 11: 4502-15, 2021.
  25. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (sglt2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 5: 632-44, 2020.
  26. Fadini GP, Albiero M. Impaired haematopoietic stem / progenitor cell traffic and multi-organ damage in diabetes. *Stem Cells* 40(8): 716-23, 2022
  27. Bonora BM, Cappellari R, Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. Effects of sglt2 inhibitors on circulating stem and progenitor cells in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3773-82, 2018.
  28. Albiero M, Tedesco S, Amendolagine FI, D'Anna M, Migliozzi L, Zuccolotto G, Rosato A, Cappellari R, Avogaro A, Fadini GP. Inhibition of sglt2 rescues bone marrow cell traffic for vascular repair: Role of glucose control and ketogenesis. *Diabetes* 70: 1767-79, 2021.
  29. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Pratley RE, Linder M, Monk Fries T, Orsted DD, Zinman B. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: An exploratory mediation analysis of the leader trial. *Diabetes Care* 43: 1546-52, 2020.
  30. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of sglt2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline glp-1ra therapy. *Circulation* 143: 770-79, 2021.

# Gliflozine e sindrome cardio-renale

## *Gliflozines and cardio-renal syndromes*

Giovanni Petralli, Edoardo Biancalana, Giulia Piazza, Anna Solini

Scuola di Medicina Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203c>

### ABSTRACT

*SGLT2 inhibitors are molecules able to reduce blood glucose levels and body weight, and to lower systolic blood pressure. They also exert important diuretic and modulatory effects of renal hemodynamics, as well as a series of anti-inflammatory actions, thus contributing to reduce the cardiovascular burden in subjects with and without type 2 diabetes. Such benefit mainly translates into reduced risk for hospitalization due to heart failure, and reduced decline of glomerular filtration, associated with a powerful anti-albuminuric effect. For this reason, they constitute an indispensable treatment in a modern approach to cardiorenal prevention. This review recapitulates the clinical evidence supporting the use of SGLT2 inhibitors in these patients, and the main mechanisms of cardiorenal protection.*

### KEYWORDS

*SGLT2 inhibitors, heart failure, diuretic effect, oxygen bioavailability.*

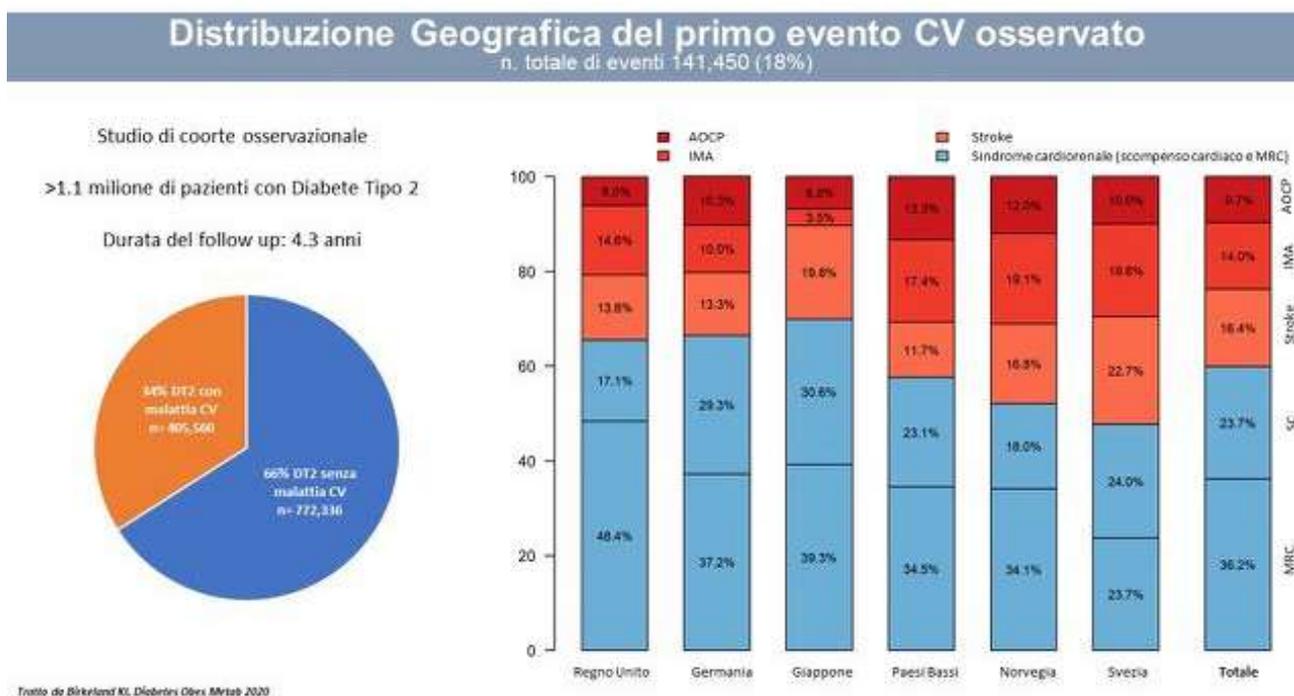
### INTRODUZIONE

Con il termine di *sindrome cardiorenale* (SCR) si intende un insieme di alterazioni della funzionalità renale e cardiaca sostenute da segnali emodinamici, immuno-mediati e neurormonali. La SCR è tutt'altro che rara: in un recente studio osservazionale (Fig. 1) condotto in 177.896 soggetti con diabete di tipo 2 (34% in prevenzione secondaria) seguiti per 5 anni, il 60% dei 137.081 nuovi eventi cardiovascolari era classificabile come SCR (scompenso cardiaco,

HF, o malattia renale cronica, CKD) (1), ed è caratterizzata da un'alta mortalità.

La prevalenza di HF è molto elevata nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2), gravato inoltre da una prognosi peggiore, sia in termini di eventi cardiovascolari che di mortalità (2). Diversi meccanismi contribuiscono alla disfunzione sistolica e diastolica che si osserva nel paziente diabetico. La malattia coronarica, causa principale di HF a frazione di eiezione ridotta (HFReEF) nella popolazione generale, non rappresenta l'elemento dominante in questa classe di pazienti, in cui l'infiammazione sistemica e l'alterato metabolismo glicolipidico sono in grado di modificare il rilascio miocardico ben prima che si manifesti una riduzione della EF. Il fenotipo dominante di HF nel diabete è, piuttosto, quello a EF preservata (HFpEF) (3) che, avendo un decorso clinico più subdolo, viene spesso diagnosticato tardivamente. Parallelamente, negli ultimi due decenni, la prevalenza della CKD e della insufficienza renale terminale nel diabete si è mantenuta stabilmente elevata. Molte condizioni associate a CKD contribuiscono allo sviluppo di HF, che a sua volta ha un impatto negativo sul declino della funzione renale. La riduzione del filtrato glomerulare (eGFR) è un importante predittore di insorgenza di HF, e correla con il rischio di ospedalizzazioni. Non sorprende, quindi, che le due entità cliniche coesistano e si intreccino nel paziente diabetico innescando un pericoloso circolo vizioso (4).

Figura 1 ♦ Rappresentazione grafica dei risultati dello studio osservazionale riportato in (1)



Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) sono una classe di ipoglicemizzanti orali che, inibendo l'attività del trasportatore SGLT2 nel tubulo renale prossimale, aumentano la escrezione urinaria del glucosio e riducono la glicemia, con un rischio pressoché nullo di ipoglicemia. Gli effetti benefici degli SGLT2i si estendono oltre l'efficacia ipoglicemizzante, ma i meccanismi sottesi alla cardio e nefroprotezione documentata da trial clinici randomizzati e da studi real-life sono tuttora parzialmente ignoti (5). Gli effetti sistemici comprendono la riduzione della glicemia, della pressione arteriosa e del peso corporeo che, indirettamente, contribuiscono a ridurre la severità dello scompenso nel paziente con e senza diabete. La SGLT2 inibizione, però, è in grado di innescare una serie di meccanismi riflessi che agiscono direttamente a livello del cuore e dei vasi. In questa rassegna verranno presi in considerazione alcuni degli effetti extraglicemici degli SGLT2i, con particolare attenzione al ruolo del rene nella protezione cardio-renale offerta da questa classe di farmaci.

#### GLIFLOZINE ED EFFETTO DIURETICO

Il tubulo prossimale è il segmento del nefrone in cui quasi tutto il glucosio filtrato viene riassorbito; è inoltre responsabile del riassorbimento di circa il 70% del sodio filtrato,

principalmente grazie all'azione del trasportatore NHE3. Il tubulo prossimale interagisce anche con molti mediatori della comunicazione cuore-rene, tra cui il RAAS e il sistema nervoso autonomo e con specie reattive dell'ossigeno (ROS) e molecole infiammatorie, candidandosi ad essere uno dei principali attori nella nefro e cardio-protezione esercitata dagli SGLT2i.

Un aspetto interessante della riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF e di morte cardiovascolare nei pazienti trattati con SGLT2i non è solo la sua entità, ma il fatto che essa si manifesti molto precocemente, a breve distanza dall'inizio della terapia. Molti autori hanno suggerito che questi effetti rapidi siano mediati da modificazioni della emodinamica renale indotte dagli SGLT2i; quindi, aumento della diuresi e della natriuresi, con conseguente riduzione della pressione arteriosa e della volemia. Si osserva, dunque, una riduzione del pre- e del post-carico, ma anche alcune variazioni metaboliche che comportano un metabolismo cardiaco favorevole, con aumento della produzione di ATP, miglioramento della funzione cardiaca e riduzione della massa ventricolare sinistra.

L'effetto diuretico delle gliflozine induce solo una modica contrazione della volemia, come testimoniato da Jensen et al. in una sottoanalisi dello studio Empire HF (6); per quanto riguarda gli elettroliti, aumenta (seppur modica-

mente, in cronico) la natriuresi, mentre il K non si modifica; vi è un aumento dei livelli ematici di Mg, e una aumentata escrezione di acido urico. Questo è molto diverso da ciò che si osserva con un diuretico dell'ansa, che induce una aumentata escrezione di Na, K e Mg e una ridotta escrezione di acido urico. Quindi, in qualche modo, gli SGLT2i devono essere considerati come dei diuretici non tradizionali per lo scompenso cardiaco. Essi si differenziano nettamente dai diuretici dell'ansa, in quanto riducono prevalentemente il volume interstiziale, con una modesta riduzione del volume intravascolare. Ciò spiega anche come, a fronte della riduzione della pressione sistemica, essi non aumentino la frequenza cardiaca, comportandosi come diuretici particolarmente intelligenti. Da sottolineare anche la stretta relazione tra SGLT2i e sistema nervoso simpatico: la riduzione del tono adrenergico e delle catecolamine plasmatiche in risposta agli SGLT2i è documentata (7). Meccanismi ancillari che contribuiscono alla riduzione della pressione arteriosa sono il miglioramento della funzione endoteliale e la riduzione della stiffness arteriosa (8).

#### **GLIFLOZINE E MODULAZIONE DELL'ANTIORTO SODIO-IDROGENO**

Tra i meccanismi alla base della cardio e nefroprotezione degli SGLT2i appare particolarmente interessante la possibile interazione con lo scambiatore sodio-idrogeno (NHE). NHE1 è espresso sulla cellula endoteliale cardiaca, e la sua inibizione risulta in un miglioramento della funzione contrattile (9). Questi farmaci modulano anche la calcio-calmodulina 2 K2, riducendo in tal modo la eccitabilità anomala del miocardio e migliorando il suo metabolismo energetico. La isoforma 3 di questo scambiatore (NHE3), identificato nel rene di modelli animali di nefropatia come possibile mediatore del danno (10-12), ha un ruolo tuttora non chiaro nell'uomo.

#### **GLIFLOZINE ED OSSIGENAZIONE TISSUTALE**

L'uso degli SGLT2i si associa ad un aumento di circa due punti percentuali di ematocrito; questo dato, confermato anche nei pazienti con scompenso cardiaco (13) ed inizialmente guardato con preoccupazione, ha poi condotto a scoprire come questi farmaci inducano un miglioramento della ossigenazione tissutale. L'effetto non è da imputare

ad una contrazione dei fluidi intravascolari, ma ad un reale incremento della massa eritrocitaria, conseguente ad un aumento della produzione di eritropoietina (EPO) (14). Altri meccanismi coinvolti sono le variazioni della emodinamica glomerulare, il riequilibrio tra Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$  e 2 $\alpha$  a favore di questa seconda isoforma attraverso l'attivazione della trascrizione di SIRT1 e AMPK e la inibizione della trascrizione di Akt e mTORC1, indotte dalla perdita di calorie secondaria alla glicosuria (15). Il piccolo incremento della produzione di  $\beta$ -OH-butirrato, diretta conseguenza della glicosuria che induce un aumento della chetogenesi, con effetti vantaggiosi dal punto di vista energetico ed antinfiammatorio, può contribuire ad aumentare la sintesi di EPO (16).

Inoltre, il mancato riassorbimento di glucosio a livello del tubulo contorto prossimale si traduce in una riduzione del carico di lavoro del tubulo, garantendo una migliore ossigenazione corticale (17).

#### **GLIFLOZINE E STRESS OSSIDATIVO, INFIAMMAZIONE E FIBROSI**

Le gliflozine inducono una riduzione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno con riduzione dell'infiammazione e della fibrosi interstiziale renale e cardiaca, ed un miglioramento della funzione endoteliale e dell'attività mitocondriale. Per quanto riguarda il rene, la funzionalità cellulare è migliorata, anche attraverso la promozione dell'autofagia, con ridotto danno podocitario, minor accumulo di matrice extracellulare e riduzione della glomerulosclerosi e della fibrosi (18).

L'effetto antifibrotico, che nel rene si traduce soprattutto in una ridotta espansione mesangiale, è mediato dalla riduzione di IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NLPR3 inflammasoma, IL-6 (19), nonché dalla riduzione di TGF- $\beta$ , esito di una down-regolazione dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS), la cui produzione è aumentata nel diabete con meccanismo NADPH-dipendente (20). È interessante sottolineare come anche la inibizione di NHE3 si traduca in una riduzione del sodio citosolico, con conseguente maggiore fluidità della membrana mitocondriale e quindi minore produzione di ROS e maggior efficienza energetica (21). Questo meccanismo sembra esitare specificatamente a livello renale in un aumento della biodisponibilità di ATP, con conseguente mantenimento della popolazione cellulare

di fibroblasti produttori di EPO e riduzione della loro transizione verso un fenotipo pro-fibrotico (22).

### GLIFLOZINE ED ACIDO URICO

La riduzione della uricemia operata dalle gliflozine sembrerebbe derivare dalla competizione del farmaco con il trasportatore GLUT9 (23) e dall'effetto su URAT1 (24). Questo si traduce in un aumento dell'escrezione urinaria di acido urico, con riduzione dei livelli plasmatici e ricadute positive sulla pressione arteriosa e sulla funzionalità renale in termini di ridotta produzione di ROS e ridotta angiogenesi.

### EVIDENZE CLINICHE DI NEFROPROTEZIONE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

#### Pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

Gli SGLT2i sono in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nel paziente con e senza diabete. La gran parte dei pazienti arruolati nei principali CVOTs non aveva HF al basale, e pertanto il beneficio osservato rifletteva essenzialmente una riduzione dell'incidenza di HF (25). Negli ultimi anni diversi studi clinici hanno evidenziato come l'effetto protettivo di questa classe di farmaci si estenda per tutto lo spettro dello scompenso cardiaco e sia indipendente dalla presenza di diabete. Il DAPA-HF trial, pubblicato nel 2019, è stato il primo studio che ha incluso pazienti con HFrEF (<40%), dei quali oltre la metà non diabetici. Dapagliflozin, aggiunto alla terapia medica ottimale, ha ridotto significativamente l'endpoint primario (un composito di morte per cause cardiovascolari o peggioramento acuto di scompenso cardiaco), con una riduzione del 31% delle ospedalizzazioni (26). L'effetto cardioprotettivo di dapagliflozin, inoltre, è risultato indipendente dalla funzione renale al basale (il 41% dei pazienti presentava un eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> all'arruolamento). Andando ad analizzare il rischio di endpoint renale secondario, definito come declino sostenuto del eGFR ≥50%, ESRD o morte per cause renali, emergeva una tendenza alla riduzione con dapagliflozin, pur non statisticamente significativa (HR, 0.71 [95% CI, 0.44-1.16]; p=0.17). L'aspetto più interessante si osserva analizzando l'andamento del eGFR nel tempo: superata la iniziale, transitoria riduzione del eGFR, legata al riarrangiamento emodinamico del

glomerulo, dapagliflozin rallenta la velocità di declino della funzione renale di circa un terzo rispetto a quanto osservato nel braccio in placebo (-1.09 [95% CI, -1.40/-0.77] vs -2.85 [95% CI, -3.17/-2.53], p <0.001) (27).

L'EMPEROR Reduced trial, pubblicato nel 2020, presentava un disegno simile al DAPA-HF, con il vantaggio di aver arruolato pazienti con un grado maggiore di disfunzione ventricolare e compromissione renale. Lo studio ha confermato il beneficio cardio e nefroprotettivo già emerso con dapagliflozin, con una riduzione del 25% dell'endpoint primario indipendentemente dalla presenza di diabete (28). Empagliflozin ha significativamente rallentato la velocità di declino del eGFR (-0.55 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno nel braccio in trattamento vs -2.28 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nel braccio in placebo, p<0.001). Analizzando più dettagliatamente gli outcomes renali si osserva, inoltre, una riduzione significativa dell'endpoint renale secondario (definito come necessità di dialisi o riduzione sostenuta del eGFR ≥40% o caduta del eGFR >5 o 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a seconda che il eGFR di partenza fosse superiore o inferiore a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), presente sia nel gruppo con diabete che, più marcata, in quello senza diabete (rispettivamente -47% e -58%) (29).

#### Pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata

Risultati positivi in termini di cardioprotezione sono stati riportati anche nei trial più recenti condotti in pazienti con EF preservata. Questi dati rappresentano una novità importante, in quanto in questa classe di pazienti i farmaci classicamente utilizzati per trattare lo HF hanno mostrato effetti modesti e talvolta inconcludenti (30). L'EMPEROR Preserved trial ha arruolato quasi 6000 pazienti con e senza diabete, di cui circa i due terzi aveva una EF >50%. Circa la metà presentava CKD al basale. L'endpoint primario, anche qui un composito di morte per causa cardiovascolare e peggioramento acuto di scompenso cardiaco, si è verificato nel 13.8% dei pazienti nel braccio in trattamento e nel 17.1% nel braccio placebo (HR 0.79; 95% CI, 0.69-0.90; p<0.001). Empagliflozin ha inoltre ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 27%, indipendentemente dalla presenza di diabete (31). Per quanto riguarda gli outcomes renali, anche in questa classe di pazienti veniva confermato il rallentamento del declino di eGFR emerso nell'EMPEROR Reduced (-1.25 vs -2.62 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno con empagliflozin e placebo, rispet-

**Figura 2** ◆ Schema riassuntivo di alcuni dei molteplici effetti nefroprotettivi delle gliflozine



tivamente). Nonostante l'effetto statisticamente significativo sulla slope di eGFR, la riduzione dell'endpoint renale composito non raggiungeva la significatività statistica. Relativamente agli outcomes renali, una post-hoc analisi che ha combinato i dati dell'EMPEROR Preserved e Reduced ha mostrato che, in un follow-up mediano di 21 mesi, un evento avverso maggiore renale si verificava nel 2.8% dei pazienti che ricevevano empagliflozin e nel 3.5% di quelli che ricevevano placebo, pur con una netta eterogeneità tra i due studi (HR 0.51 [95% CI 0.33-0.79] vs HR 0.95 [95% CI, 0.73-1.24]) (32). È interessante notare come, se si stratificano i pazienti dell'EMPEROR Preserved utilizzando come limite per l'endpoint renale una caduta di eGFR  $\geq 50\%$  insieme alla morte per cause renali (avvicinandoci quindi al criterio adottato nel DAPA-HF) si ottiene una riduzione significativa dell'endpoint, ad ulteriore conferma della nefroprotezione esercitata da empagliflozin nei pazienti con HFpEF (33).

Infine, conferme analoghe sono emerse nello studio DELIVER, recentemente pubblicato, che ha arruolato oltre 6000 pazienti con HF e EF  $>40\%$ . In questo studio, Dapagliflozin ha ridotto del 18% l'endpoint primario composito (morte per cause CV e peggioramento di HF) con effetto

indipendente dalla presenza di diabete e dalla EF di partenza (34).

## CONCLUSIONI

Gli SGLT2 inibitori esercitano una protezione renale rilevante in pazienti con DMT2 con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, effetto verosimilmente presente anche in pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata. I dati appaiono promettenti anche nei pazienti scompensati non diabetici. I meccanismi molecolari che mediano questi effetti sono molteplici, e si aggiungono ai noti effetti metabolici di queste molecole, con ricadute positive dirette o indirette su diversi organi (Fig. 2).

## BIBLIOGRAFIA

1. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 22(9): 1607-18, 2020.
2. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med* 130(6S): S40-S50, 2017.

3. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J* 45(2): 146-57, 2021. Erratum in: *Diabetes Metab J* 45(5): 796, 2021.
4. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 10.1038/s41581-022-00616-6, 2022.
5. Chiriaco M, Tricò D, Solini A. Mechanisms of cardio-renal protection of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 66: 102272, 2022.
6. Jensen J, Omar M, Kistorp C et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a pre-specified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(2): 106-16, 2021.
7. Verma S. Are the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors Due to Inhibition of the Sympathetic Nervous System? *JACC Basic Transl Sci* 5(2): 180-82, 2020.
8. Solini A, Giannini L, Seghieri M et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 16(1): 138, 2017.
9. Zuurbier CJ, Baartscheer A, Schumacher CA et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1: persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovasc Res* 117(14): 2699-2701, 2021.
10. Hu C, Lakshminpathi J, Stuart D et al. Profiling renal sodium transporters in mice with nephron Ift88 disruption: Association with sex, cysts, and blood pressure. *Physiol Rep* 10(5): e15206, 2022.
11. Leite APO, Li XC et al. Angiotensin II and AT<sub>1a</sub> Receptors in the Proximal Tubules of the Kidney: New Roles in Blood Pressure Control and Hypertension. *Int J Mol Sci*. Feb 22; 23(5): 2402, 2022.
12. Borges-Júnior FA, Silva Dos Santos D, Benetti A et al. Empagliflozin Inhibits Proximal Tubule NHE3 Activity, Preserves GFR, and Restores Euvolemia in Nondiabetic Rats with Induced Heart Failure. *J Am Soc Nephrol* 32(7): 1616-29, 2021.
13. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.
14. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 141(8): 704-07, 2020.
15. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis* 77(2): 280-86, 2021.
16. Byrne NJ, Soni S, Takahara S et al. Chronically Elevating Circulating Ketones Can Reduce Cardiac Inflammation and Blunt the Development of Heart Failure. *Circ Heart Fail* 13(6): e006573, 2020.
17. Laursen JC, Søndergaard-Heinrich N, de Melo JML et al. Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *EClinicalMedicine* 28; 37100895, 2021.
18. Daenen K, Andries A, Mekahli D et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 34(6): 975-91, 2019.
19. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 13(1): e006277, 2020.
20. Maki T, Maeno S, Maeda Y et al. Amelioration of diabetic nephropathy by SGLT2 inhibitors independent of its glucose-lowering effect: A possible role of SGLT2 in mesangial cells. *Sci Rep* 18; 9(1): 4703, 2019.
21. Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S. et al. Na<sup>+</sup> controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature* 586(7828): 287-91, 2020.
22. Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G et al. SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 35(7): e3171, 2019.
23. Novikov A, Fu Y, Huang W et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 316(1): F173-F185, 2019.
24. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 17(5): 663-671, 2022.

25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 26; 373(22): 2117-28, 2015.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.
27. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF Circulation 143(4): 298-309, 2021.
28. Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15): 1413-24, 2020.
29. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 143(4): 337-49, 2021.
30. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 37(5): 455-62, 2016.
31. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16): 1451-61, 2021.
32. Packer M, Butler J, Zannad F et al. EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 385(16): 1531-33, 2021.
33. Packer M, Zannad F, Butler J et al. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 23(10):1798-99, 2021.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 22; 387(12): 1089-98, 2022.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

# I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2

## *Glycemic targets and the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes*

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche AOU-Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203d>

### ABSTRACT

**Background/aim:** different guidelines provide similar, but not identical, therapeutic targets for HbA<sub>1c</sub> in type 2 diabetes. These targets can also depend on the different pharmacological strategies adopted for intensifying glycemic control. This editorial is aimed at providing a reference for the choice of glycemic targets in patients with type 2 diabetes, as recommended by the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes.

**Methods and results:** the present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients), either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). For glucose-lowering drugs inducing hypoglycemia, a marginally protective effect on the risk of MACE was observed for HbA<sub>1c</sub> 48–58 mmol/mol, whereas a significant reduction of microvascular complications was observed for HbA<sub>1c</sub><49 mmol/mol, but with higher risk of severe hypoglycaemia. Drugs not inducing hypoglycaemia were associated with a reduction of MACE, renal adverse events, and all-cause mortality, for HbA<sub>1c</sub><7% (no data for lower targets). **Conclusions:** the present paper illustrates the recommendations of the Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes on therapeutic targets for HbA<sub>1c</sub>. In synthesis, the improvement of glycemic control with drugs not inducing hypoglycemia is associated with a reduction in the risk of long-term chronic vascular and renal complications, and all-cause mortality suggesting an HbA<sub>1c</sub> target of 53 mmol/mol. When the reduction of HbA<sub>1c</sub> is achieved with drugs inducing hypoglycemia, a progressive reduction of complications and an increase in the risk of severe hypoglycemia is observed suggesting higher HbA<sub>1c</sub> thresholds (49–58 mmol/mol).

### KEYWORDS

Type 2 diabetes, Italian guidelines, insulin therapy.

## INTRODUZIONE

Il rischio di malattie cardio e cerebrovascolari e di morte per tutte le cause è, come noto, significativamente aumentato nei pazienti con livelli di HbA<sub>1c</sub> più elevati (1). Numerosi trial che avevano come scopo quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare nel soggetto con diabete di tipo 2 hanno mostrato, infatti, una minore incidenza di eventi macro (2-3) e microvascolari (3) nel gruppo di trattamento intensivo. I risultati ottenuti possono, tuttavia, variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico (2, 4-8) o farmaci che abbiamo dimostrato un qualche effetto, positivo o negativo, diretto o indiretto, sul sistema cardiovascolare e/o sui fattori di rischio cardiovascolari (9-12).

## QUALI TARGET CON I FARMACI ASSOCIATI AD IPOGLICEMIA?

Il rischio che target glicemici più ambiziosi, in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), potessero accompagnarsi ad un aumentato rischio di letalità, è stato per lungo tempo dibattuto sulla base dei risultati di alcuni grandi trial che avevano, come scopo principale, proprio quello di verificare gli effetti del controllo glicemico "aggressivo" su alcuni hard endpoint (complicanze croniche e mortalità). Tale ipotesi è stata formulata soprattutto dopo la pubblicazione di due grandi trial (13-14) - uno dei quali interrotto prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento (14) - che mostravano un eccesso di mortalità nel gruppo di intervento. Sono state fatte numerose ipotesi nel tentativo di spiegare questo inatteso risultato, quali quelle legate agli effetti deleteri da un punto di vista cardiovascolare degli eventi ipoglicemici (2, 15), del raggiungimento troppo rapido dei target glicemici (16) e dell'aumento di peso nei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante "aggressivi", dove ovviamente l'uso di insulina e insulino secretagoghi (2) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (15, 17).

Queste considerazioni e preoccupazioni nella sottopopolazione di pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati all'ipoglicemia (specie nelle decadi più avanzate di età o in pazienti con bassa aspettativa di vita o gravi comorbidità) sono state recepite dalle recenti linee guida italiane (18). Infatti, i dati provenienti da trial clinici randomizzati di durata di almeno 2 anni e con una differenza di HbA<sub>1c</sub> tra gruppi di intervento di almeno 0,5%, mostrano come, se da un lato un più accurato controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> tra 49 e 58 mmol/mol) sia efficace nel ridurre il rischio di MACE (seppure marginalmente), dall'altro target di HbA<sub>1c</sub> più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol), in grado di ridurre le complicanze microvascolari, abbiano, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore numero di ipoglicemie severe (18).

Inoltre, non essendo disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasettantacinquenni con diabete e osservando benefici dell'intensificazione del controllo glicemico solo dopo 2 anni di trattamento, nei soggetti di età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata, il raggiungimento di target più ambiziosi potrebbe non avere comunque un rapporto costo-beneficio favorevole, raccomandando cautela nell'intensificazione del trattamento in queste sottopopolazioni di pazienti (3).

La conclusione, quindi, per i pazienti trattati con insulina si traduce nella seguente raccomandazione: "Si raccomanda un target di HbA<sub>1c</sub> tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia" (18).

In sintesi, le nuove linee guida italiane sconsigliano nei pazienti insulino-trattati il raggiungimento di target più ambiziosi (eccetto casi selezionati e in presenza di sistemi di monitoraggio in continuo o on demand, specie se allarmati) (2, 3). In questo capitolo, non vengono di fatto nominate le sulfaniluree, in quanto al capitolo della terapia farmacologica si legge chiaramente come tale classe di farmaci, senza distinzione alcuna, non vada più considerata tra le pos-

sibili opzioni terapeutiche nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2, raccomandando una loro deprescrizione, indipendentemente dal compenso glicometabolico (4, 18).

### QUALI TARGET CON I FARMACI NON ASSOCIATI AD IPOGLICEMIA?

L'obiettivo di questo specifico quesito è stato quello di confrontare le differenti soglie di HbA<sub>1c</sub> nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari nei pazienti trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia. I trial inclusi nella valutazione sono stati scelti considerando gli stessi criteri di inclusione (ovvero trial clinici randomizzati di durata di almeno 2 anni e con una differenza di HbA<sub>1c</sub> tra gruppi di intervento di almeno 0,5%) (3).

In particolare, dopo aver effettuato una metanalisi atta a confrontare le diverse soglie di HbA<sub>1c</sub>, è emerso come in questi trial il raggiungimento e il mantenimento di valori di HbA<sub>1c</sub> inferiori a 53 mmol/mol fosse associato a una riduzione significativa del rischio di complicanze macrovascolari con un rapporto costo/beneficio variabile per quanto riguarda gli aspetti farmacoeconomici (più favorevole per metformina, pioglitazone e SGLT-2 inibitori, e meno favorevole per gli analoghi del GLP-1).

I risultati della metanalisi prodotta dal panel di esperti (3) ha mostrato infatti come i trial nei quali i pazienti allocati al braccio di trattamento raggiungevano valori di HbA<sub>1c</sub> tra 49 e 53 mmol/mol, avessero un rischio di MACE ridotto di oltre il 20% rispetto ai controlli.

La mancanza di dati sugli effetti del raggiungimento e mantenimento di livelli di HbA<sub>1c</sub> più stringenti non ha permesso al panel di raccomandare (se non come raccomandazione debole) target di HbA<sub>1c</sub> inferiori o uguali a 48 mmol/mol. Tuttavia, visto le evidenze indirette derivanti da trial effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, è possibile ipotizzare che raggiungere un controllo glicemico più ambizioso possa determinare una riduzione del rischio di complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.

Da sottolineare, infine, come gli studi di farmacoeconomia considerati, sembrano suggerire nei pazienti con livelli di HbA<sub>1c</sub> più bassi (quando ottenuti con farmaci non associati ad ipoglicemia), un minore utilizzo di risorse da parte dei sistemi sanitari, con minori ospedalizzazioni per complicanze croniche del diabete.

In sintesi, le nuove linee guida italiane consigliano nei pazienti trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia di raggiungere target almeno tra 49 e 53 mmol/mol potendo spingersi anche a valori inferiori in casi selezionati (18).

### CONCLUSIONI

In conclusione, nel paziente affetto da diabete di tipo 2 il raggiungimento di target glicemici inferiori a 53 mmol/mol è da considerarsi l'obiettivo principale per la totalità dei pazienti non trattati con insulina (per i quali sono invece raccomandati valori tra 53 e 58 mmol/mol). Nei pazienti senza gravi comorbidità o bassa aspettativa di vita e non appartenenti a decenni di età molto avanzate, target più ambiziosi potrebbero produrre ulteriori benefici in termini di prevenzione delle malattie microvascolari, a patto che vengano raggiunti senza aumentare eccessivamente il rischio ipoglicemico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362(9): 800-11, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa0908359.
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 19(9): 604-12, 2009. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
3. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 31(9): 2539-46, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.

4. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. NMCD 30(10): 1601-08, 2020. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.032.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (11): Cdo08143, 2013. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
6. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373(9677): 1765-72, 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
7. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 4(5), 2015. doi: 10.1161/jaha.114.001577.
8. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(5): 356-66, 2015. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00044-3.
9. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 23(4): 1052-56, 2021. doi: 10.1111/dom.14286.
10. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. NMCD 30(7): 1106-14, 2020. doi: 10.1016/j.numecd.2020.03.013.
11. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, et al. Effects of pioglitazone on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. NMCD 32(3): 529-36, 2022. doi: 10.1016/j.numecd.2021.12.006.
12. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. NMCD 31(3): 699-704, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
14. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.
15. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012. doi: 10.2337/dc11-0996.
16. Hamnvik OP, McMahon GT. Glycemic targets for patients with type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med* 76(3): 227-33, 2009. doi: 10.1002/msj.20117.
17. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018. doi: 10.2337/dc17-2252.
18. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3), 2021.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

**Il Diabete n. 3/2022**DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2203e>**Tighter or less tight glycaemic targets for women with gestational diabetes mellitus for reducing maternal and perinatal morbidity: A stepped-wedge, cluster-randomised trial** ♦ *Quali target glicemici nelle donne con diabete gestazionale?*

Crowther CA et al. PLoS Med 19(9): e1004087, 2022.

La definizione dei target glicemici ideali per le diverse categorie di pazienti è ancora argomento di discussione nella comunità medico-scientifica internazionale, come ben evidenziato dall'editoriale del prof. Monami, che illustra il razionale alla base della decisione di inserire nelle linee guida italiane più aggiornate, target di emoglobina glicata inferiori a 53 mmol/mol per la totalità dei pazienti non trattati con insulina.

Lo studio denominato. "TARGET Trial" si è proposto l'obiettivo di definire se un controllo glicemico più stringente potesse risultare in un miglioramento degli outcomes in una categoria di pazienti diabetici con caratteristiche specifiche, quali sono le donne con diabete gestazionale. Lo studio è stato condotto in 10 ospedali neozelandesi, reclutando un totale di 1100 pazienti, nel periodo compreso tra Maggio 2015 e Novembre 2017. Tutti gli ospedali utilizzavano inizialmente target non stringenti, con i seguenti obiettivi glicemici: glicemia a digiuno (FPG): <5,5 mmol/L (<99 mg/dL), glicemia ad un'ora <8,0 mmol/L (<144 mg/dL), glicemia post-prandiale <7,0 mmol/L (<126 mg/dL). Il disegno dello studio, riassunto in figura 1 prevedeva che ogni 4 mesi, 2 ospedali iniziassero ad adottare target più stringenti (FPG ≤5,0 mmol/L -≤90 mg/dL; glicemia ad 1 ora ≤7,4 mmol/L -≤133 mg/dL), glicemia post-prandiale ≤6,7 mmol/L) -≤121 mg/dL). L'outcome principale era rappresentato dalla macrosomia fetale, mentre come outcome secondari venivano valutati lo stato di salute globale della madre e del neonato. Complessivamente al termine dello studio per 598 donne (602 neonati) erano stati utilizzati target stringenti, mentre per 502 pazienti (506 neonati) i targets impiegati erano stati quelli maggiormente permissivi. La percentuale di neonati macrosomici non è risultata significativamente differente nei due gruppi (88/599, 14.7% versus 76/502, 15.1%; [adjRR] 0.96, 95% intervallo di confidenza [CI] 0.66 -1.40, P=0.839). L'outcome composito che teneva conto di mortalità perinatale, trauma perinatale e distocia di spalla era ridotto nel gruppo con target più stringenti, dopo correzione per variabili confondenti quali età gestazionale alla diagnosi di diabete, BMI materno, etnia e anamnesi positiva per precedente diabete gestazionale (8/599, 1.3% versus 13/505, 2.6%, adjRR 0.23, 95% CI 0.06 to 0.88, P=0.032). Al contrario gli outcome materni (emorragie maggiori, coagulopatie, embolismi e complicanze ostetriche) erano più elevati nel gruppo con controllo glicemico maggiormente stringente (35/595,

5.9% versus 15/501, 3.0%, adjRR 2.29, 95% CI 1.14 to 4.59, P=0.020). È doveroso sottolineare che nonostante i risultati siano stati pubblicati nel mese di Settembre 2022, lo studio si è concluso nel Novembre 2017, quindi inevitabilmente non tiene conto di nuovi strumenti terapeutici e di ausili per il monitoraggio della glicemia che si sono andati affermando negli ultimi 5 anni. Ciononostante, i risultati di questo studio, che andranno confermati in altre popolazioni, portano un interessante contributo al dibattito sui targets glicemici, soprattutto in popolazioni con caratteristiche particolari, quali le donne affette da diabete gestazionale.

OSPEDALE	PRIMA DI NOVEMBRE 2015	NOVEMBRE 2015 (INIZIO DELLO STUDIO)	MARZO 2016	LUGLIO 2016	NOVEMBRE 2016	MARZO 2017
1	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
2	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
3	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
4	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
5	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
6	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti	Target stringenti
7	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti
8	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti	Target stringenti
9	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti
10	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target non stringenti	Target stringenti

*In questo numero, in linea con il tema dell'Editoriale e della rubrica di Aggiornamento dalla letteratura, troverete i commenti che hanno suscitato maggiore interesse tra quelli selezionati per la tematica "Terapia del diabete dieta e farmaci (megatrials e meta-analisi)". Ricordiamo ai lettori che ad Aprile di quest'anno la Rubrica Journal Club della SID ha debuttato anche su Twitter (SID Italia (@Sid\_Italia) / Twitter) e li invitiamo a condividere i commenti che ritengono interessanti con i loro followers.*

**Tirzepatide e sicurezza cardiovascolare, primi segnali per un sorpasso terapeutico? Si ma senza fretta! - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini**

Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, Zoungas S. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022 Mar; 28(3): 591-598

Link al commento del Journal Club Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis (siditalia.it)

Twitter (3) SID Italia on Twitter: "Journal Club SID Tirzepatide e sicurezza cardiovascolare, primi segnali per un sorpasso terapeutico? Si ma senza fretta! - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini <https://t.co/XJlwVlyVd7>" / Twitter

**L'epidemiologia del diabete tipo 2 si sposta verso gli adolescenti? Le terapie dovranno fare lo stesso! - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini**

Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, Bismuth E, Dib S, Cho JI, Cox D; AWARD-PEDS Investigators. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 387(5): 433-443, 2022

Link al commento del Journal Club: Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes (siditalia.it)

Twitter (3) SID Italia on Twitter: "Journal Club SID L'epidemiologia del diabete tipo 2 si sposta verso gli adolescenti? Le terapie dovranno fare lo stesso! - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini <https://t.co/GAVgbNpqaE>" / Twitter

**Chi vuole il posto in prima fila? Inibitori SGLT2 e metformina a confronto - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini**

Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Paterno E. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 175(7): 927-937 2022

Link al commento del Journal Club: Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin: A Cohort Study (siditalia.it)

Twitter: (3) SID Italia on Twitter: "Journal Club SID Chi vuole il posto in prima fila? Inibitori SGLT2 e metformina a confronto - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini <https://t.co/mOMP4uNAJQ>" / Twitter

**Obesità e rischio di diabete: le misure di peso e altezza alla fine possono bastare? - A cura di Ilaria Dicembrini e Mario Luca Morieri**

Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ, Emadi A, Shahinfar H, Moosavi H, Shab-Bidar S. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 376:e067516, 2022

Link al commento del Journal Club: Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies (siditalia.it)

Twitter: (3) SID Italia on Twitter: “Journal Club SID Obesità e rischio di diabete: le misure di peso e altezza alla fine possono bastare? - A cura di Ilaria Dicembrini e Mario Luca Morieri <https://t.co/k41DgUDyIv>” / Twitter

**Bevande zero = zero evidenze nella prevenzione delle complicanze cardimetaboliche? - A cura di Ilaria Dicembrini e Mario Luca Morieri**

Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care* 45(8): 1917-1930, 2022

Link al commento del Journal Club: Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies ([siditalia.it](http://siditalia.it))

Twitter: (3) SID Italia on Twitter: “Journal Club SID Bevande zero= zero evidenze nella prevenzione delle complicanze cardimetaboliche? - A cura di Ilaria Dicembrini e Mario Luca Morieri <https://t.co/IiW5pCaZrX>” / Twitter

a cura di Carla Greco<sup>1</sup>, Massimiliano Cavallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia;

<sup>2</sup>Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

Terapia cellulare e molecolare  
sperimentale del diabete mellito  
di tipo 1 con cellule staminali:  
stato attuale  
*Cell and molecular therapy for the  
treatment of type 1 diabetes mellitus  
by stem cells: current status*

Alessia Greco, Pia Montanucci, Teresa Pescara,  
Giuseppe Basta e Riccardo Calafiore

Struttura Complessa di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche (MISEM), Laboratorio Trapianti Cellulari Endocrini ed Organi Ibridi, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203f>

**ABSTRACT**

*Advances in cell and molecular technology have fostered development of innovative approaches to manage type 1 diabetes mellitus. The main focus is to replace destroyed  $\beta$  cells by induced pluripotent-(hiPSC) and/or mesenchymal stem cells (hMSC) thanks to multi-step differentiation protocols. The aim is to obtain  $\beta$ -like cells invisible to the host's immune system by their physical envelopment within recombinant, last generation biopolymers that prevent contact between embodied cells and host's immune system, thereby avoiding recipient's general immunosuppression with its global side effects.*

**KEYWORDS**

*Hyperglycemia, cure, cell differentiation, insulin, biopolymers.*

**INTRODUZIONE**

Il diabete mellito è ormai definito una “global epidemics” per la sua crescente prevalenza nella popolazione mondiale. Soprattutto temibili agli effetti della salute dei soggetti colpiti, sono le complicanze acute e croniche di questo disordine metabolico, a volte anche letali se non sottoposte a trattamenti adeguati ed ancora prima a idonee misure preventive. Il diabete di tipo 1 (DMT1) colpisce pazienti di tutte le età, ma principalmente adolescenti e giovani. Si tratta una malattia autoimmune in quanto il sistema immunitario attacca e distrugge le cellule  $\beta$  del pancreas insulino-secerenti, avendo come conseguenza l'immediata necessità di istituire un regime terapeutico con insulina esogena “life-time”. La distruzione delle cellule  $\beta$  dipende da una progressiva infiltrazione di linfociti CD4 auto reattivi dell'insula pancreatica (condizione patologica infiammatoria nota come insulite) con progressiva e selettiva distruzione delle  $\beta$ -cellule; l'insulite specifica può precedere anche di molti anni i difetti insulino-secretori che porteranno poi all'emergenza clinica del DMT1. Nonostante i miglioramenti che la ricerca ha conseguito in termini di farmacoterapia, di monitoraggio e di gestione clinica a lungo termine del paziente diabetico, il rischio di mortalità prematura nel paziente con DMT1 supera di 2-10 volte quello della popolazione generale. La cura radicale del DMT1 è l'obiettivo che la comunità scientifica si è posta già da qualche decennio, con lo sviluppo di terapie cellulari e/o molecolari sperimentali, nel tentativo di validare una possibile alternativa alla terapia insulinica. In tal senso, il campo della medicina rigenerativa offre rilevanti opportunità per generare cellule  $\beta$  o  $\beta$ -like da diversi stadi di cellule staminali, a scopo sostitutivo. Tra

le possibili strategie terapeutiche vi sono: 1) induzione della rigenerazione endogena delle cellule  $\beta$ ; 2) trapianto di insule pancreatiche di donatori e/o di cellule  $\beta$ -like, derivate principalmente da cellule staminali umane indotte alla pluripotenza (hiPSC) (1). Le cellule staminali sono dunque opportunamente differenziate in vitro, verso il fenotipo insulino-secrente, in modelli cellulari 2D o 3D. Oltre alla necessità di ottenere una adeguata risposta insulinica, tale approccio innovativo, per diventare una terapia condivisa, deve ancora superare importanti ostacoli come la ricorrenza della malattia autoimmune (tipica del DMT1) e i rischi associati al rigetto di trapianto di cellule *non-self*. Per ovviare a quest'ultima problematica, negli anni sono stati condotti e validati studi volti a immuno-isolare gli aggregati cellulari all'interno di microcapsule di alginato di sodio "clinical grade" e poli-amminoacidi, prima del trapianto (2-3).

Anche se le cellule insulino-secrenti possono essere generate da una varietà di tipi di cellule staminali come le cellule staminali pluripotenti e le cellule staminali embrionali, le cellule ideali potrebbero derivare dalle cellule degli stessi pazienti (autologhe), espanse in vitro a livelli appropriati, mediante specifiche e controllate tecniche di coltura. Fisiologicamente, le cellule  $\beta$  sono particolarmente sensibili a diversi tipi di stress, che ne compromettono fortemente la loro morfologia e, di conseguenza, la loro funzione. Ciononostante, la capacità di tali cellule di "trasformarsi" in cellule de-differenziate per poi essere re-differenziate verso fenotipi cellulari insulino-secrenti potrebbe rappresentare la soluzione ideale.

#### DIFFERENZIAMENTO $\beta$ -CELLULARE E CELLULE STAMINALI INDOTTE ALLA PLURIPOTENZA (HIPSC)

Le hiPSC generate per la prima volta nel 2006 a partire da cellule somatiche adulte mediante riprogrammazione genetica, sembrano possedere le stesse caratteristiche e capacità differenziative delle cellule staminali embrionali (ESC), ovviando così ai problemi anche etici correlati all'impiego di queste ultime (4); inoltre, le hiPSC possiedono l'ulteriore vantaggio di poter essere derivate anche da pazienti con diabete, limitando la potenziale risposta autoimmune (5). Al fine di indurre la differenziazione delle hiPSC in cellule del *lineage* pancreatico endocrino è stata sviluppata in vitro una strategia per riprodurre i normali stadi di sviluppo del pancreas umano, attraverso un processo *multi-step* che utilizza l'espressione di fattori di trascrizione chiave coinvolti nell'organogenesi, nella fattispecie pancreatica. Negli ultimi anni vari gruppi di ricerca hanno descritto e proposto diversi protocolli con l'obiettivo di ottenere cellule capaci di produrre e secernere insulina in risposta al glucosio, con il fine di normalizzare la glicemia, in modelli diabetici murini (6).

Nel caso specifico della differenziazione di cellule staminali pluripotenti, le varie fasi di sviluppo vengono indotte utilizzando una complessa e diversificata combinazione di fattori di crescita o composti chimici e/o piccole molecole. Essendo il pancreas un organo di derivazione endodermica, tra i fattori più importanti vi è l'Attivina nodale (responsabile dello sviluppo dell'endoderma definitivo) seguita poi da Wnt, l'acido retinoico, hedgehog, il fattore di crescita dei fibroblasti, il fattore di crescita epidermico, la proteina morfogenetica ossea e Notch, per attivare o inibire le vie di *signaling* coinvolte (7-8). Tuttavia, la generazione di queste cellule resta complessa, sia in termini di tempistica e costo, sia talvolta di inefficienza nell'ottenimento del fenotipo desiderato, spesso correlato ad una instabilità intrinseca delle colture di hiPSC (9). Negli ultimi 5 anni, i protocolli di differenziazione sono stati ulteriormente modificati e perfezionati, ottenendo comunque cellule con un fenotipo assimilabile al massimo alle cellule  $\beta$  native (10). Generalmente, le cellule differenziate in vitro assumono una morfologia tridimensionale (sotto forma di sferoidi, nel caso di protocolli che prevedono una coltura in sospensione e non in adesione) ed esprimono livelli di ormoni solo in parte assimilabili alle cellule  $\beta$  e altri geni specifici; tuttavia, è emerso che il microambiente attorno a ogni singola cellula, all'interno di uno sferoide, non è controllato ad hoc e dunque può non essere ottimale, per la differenziazione e successivamente per la funzione cellulare. Questo potrebbe essere importante poiché il normale ambiente insulare intorno alle singole cellule  $\beta$  native ha un effetto drammatico sia sulla loro struttura che sulla funzione (11).

Dalla quasi totalità dei protocolli descritti in letteratura, emerge che le cellule  $\beta$  derivate da hiPSC contengono e secernono poca insulina rispetto alle cellule  $\beta$  native, non rispondono altrettanto bene alle normali concentrazioni di glucosio nel sangue e hanno una durata limitata. Pertanto, da questi protocolli sperimentali si ottengono tipicamente

sferoidi di poche centinaia di cellule composte da cellule  $\alpha$ -like immature assieme ad altri tipi cellulari poli-ormonali, come cellule  $\alpha$  e  $\delta$ , secernenti rispettivamente glucagone e somatostatina.

### CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI DERIVATE DALLA MATRICE DI WHARTON DEL CORDONE OMBELICALE (HUCMS) NEL DIFFERENZIAMENTO $\beta$ -CELLULARE

Rispetto alle hESC e alle hiPSC, le cellule staminali mesenchimali (MSC) non sono state molto spesso considerate per la generazione di cellule insulino-secernenti, nonostante siano cellule privilegiate e altamente plastiche che possono essere isolate e coltivate da vari tessuti come, tra gli altri, il cordone ombelicale (Gelatina di Wharton) (12). Le MSC costituiscono una popolazione di cellule staminali adulte multipotenti e sono state descritte come cellule aderenti alla plastica, con morfologia fibroblastoide (13-14), con la peculiare capacità di differenziare spontaneamente, sia in vitro sia in vivo, in tutti i tessuti specializzati di derivazione embrionale mesodermica (tessuto osseo, tessuto cartilagineo e tessuto adiposo), ma anche ectodermica ed endodermica. Le MSC isolate dalla matrice di Wharton del cordone ombelicale, note come hUCMS mostrano inoltre l'espressione variabile di marcatori associati alla pluripotenza come OCT 3/4, SSEA1 e NANOG, che indubbiamente contribuiscono al loro ampio potenziale di differenziazione e capacità proliferativa (15).

Le hUCMS, tuttavia, possiedono anche alcuni marcatori genetici e di superficie che sono comuni anche alle altre MSC, fra questi il CD10, CD13, CD29, CD44, CD73, CD90 ed il CD105, e il marcatore aggiuntivo CD117 (16), senza esprimere d'altra parte i marcatori delle cellule staminali ematopoietiche come il CD31, CD34, il CD45 e l'antigene leucocitario umano (HLA)-DR. In vitro, le hUCMS hanno dimostrato di possedere proprietà immuno-modulatorie, in quanto sono in grado di sopprimere la proliferazione dei linfociti e la formazione di cellule T citotossiche e *natural killer* in colture linfocitarie miste (17). Possono inoltre indurre la differenziazione delle cellule dendritiche tollerogeniche e promuovere l'espansione delle Treg CD25+ (18). I meccanismi che regolano il potenziale immunosoppressivo e immuno-regolatorio delle hUCMS non sono stati pienamente chiariti, tuttavia sono state avanzate due ipotesi: 1) secrezione di fattori solubili quali indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO), l'interleuchina (IL)-6, *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$ 1, l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF), *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE-2) (19); 2) interazione diretta cellula-cellula con le cellule del sistema immunitario. La capacità immunosoppressiva delle hUCMS non è innata, ma principalmente indotta da citochine pro-infiammatorie, in particolare da Interferon (IFN)- $\gamma$ ; è stato anche ipotizzato che la produzione di citochine pro-infiammatorie durante la risposta immunitaria sia in grado di indurre l'espressione delle chemochine da parte delle hUCMS.

Oltre alle molecole immuno-regolatorie, le hUCMS esprimono costitutivamente gli antigeni non classici HLA-G e le molecole co-inibitorie B7-H1 e B7-H4, che modulano la risposta immunitaria (20). In condizioni fisiologiche, l'espressione costitutiva di HLA-G è presente in organi immuno-privilegiati (come testicolo, ovaio e cellule fetali) ed è associato a proprietà tollerogeniche mediante l'interazione con i recettori inibitori presenti sulle cellule dendritiche (DC), *natural killer* (NK) e le cellule T.

Dati l'ormai indubbio potere immunomodulatorio e la propensione a differenziare verso il fenotipo endodermico delle hUCMS, la comunità scientifica si sta interrogando sulla possibilità di studiare protocolli ad hoc per utilizzare tali cellule nella terapia cellulare del diabete mellito di tipo 1. Difatti, è stata dimostrata la possibilità di indurre il differenziamento verso il fenotipo insulino-secernente, seppur in modo ancora incompleto.

In vitro, la differenziazione delle cellule  $\beta$  da cellule staminali mesenchimali segue in linea generale due passaggi principali: il primo prevede che le cellule vengano differenziate in progenitori pancreatici (utilizzando la nicotinamide con o senza fattori di crescita o peptidi, in colture ad alto contenuto di glucosio), mentre il secondo induce la maturazione delle cellule  $\beta$ -like, grazie all'azione combinata di nicotinamide, sodio butirato, exendina-4 o peptide-1 simile al glucagone GLP-1 (21).

È evidente che il processo differenziativo delle MSC, a differenza di quello di hESC o hiPSC, inizia dallo stadio pancreatico, avendo già completato lo sviluppo dell'endoderma definitivo (22). Può accadere che le cellule differenziate

mostrino fenotipi anomali rispetto alla convenzionale cellula  $\beta$  e i cluster cellulari siano costituiti da una popolazione eterogenea di cellule endocrine (23): quindi ciò che si ottiene è una popolazione variabile di cellule non specificamente funzionali con fenotipi cellulari poli-ormonali.

Pertanto, i protocolli attuali generano cellule che presentano soltanto alcune delle caratteristiche biologiche delle cellule  $\beta$ , e si rende così necessaria un'ulteriore ottimizzazione del processo di riprogrammazione in vitro, per poter arrivare a generare cellule quanto più simili alle cellule  $\beta$  mature e funzionali per gettare le basi per un futuro impiego in terapia.

Inoltre, oggi si fa sempre più interessante lo sviluppo di una coltura tridimensionale (3D) multicellulare, sia per garantire una maggiore funzionalità del tessuto che si intende ricreare, che per ottenere un'efficiente differenziazione e maturazione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, in quanto la l'organoide così ottenuto simula l'ambiente fisiologico cellulare intrinseco (polarizzazione cellulare, allineamento e nicchie) (24).

## REGOLAZIONE TRASCRIZIONALE

Un grande numero di fattori di trascrizione è implicato nel controllo del differenziamento endocrino-pancreatico e molti di questi sono già espressi nei primi stadi dello sviluppo dell'organo ed appartengono alle famiglie dei fattori tipo *homeodomain* (Pdx1, Hb9, Hnf6, Pax4, Pax6, Nkx2.2, Nkx6.1, Isl1), alla famiglia *basic helix-loop-helix* (bHLH) (Ngn3, NeuroD) e alla famiglia *forkhead/winged helix* (Foxa2/Hnf3 $\beta$ ).

È noto che homeobox 1 pancreatico e duodenale (PDX1), neurogenina-3 (NEUROG3) e/o MAF BZIP Transcription Factor A (MAFA), sono tra i geni fondamentali coinvolti nel processo differenziativo delle cellule  $\beta$ . PDX1, noto anche come fattore 1 del promotore dell'insulina, è un fattore di trascrizione che nei vertebrati è necessario per lo sviluppo del pancreas, inclusa la maturazione delle cellule  $\beta$  e la differenziazione duodenale. Infatti, PDX1 interagisce direttamente con NEUROD1 (Differenziazione neuronale 1), e forma un complesso di attivazione trascrizionale sul promotore dell'insulina. In sinergia con NKX2.2 (NK2 homeobox 2), un fattore di trascrizione a valle di NEUROG3, e FOXA2 (Forkhead box protein A2), un gene marcatore chiave per le cellule endodermiche definitive, PDX1 regola l'espressione di MAFA, specifica delle cellule  $\beta$ , attraverso il legame alla regione del potenziatore MAFA. A sua volta MAFA e le proteine MAFB (MAF BZIP Transcription Factor B) correlate regolano anche l'espressione PDX1. Studiando quindi la modulazione dell'espressione di tali marcatori si può seguire il pathway differenziativo in vitro delle cellule e generare, a partire da cellule non  $\beta$ , cellule insulino-secerenti. In vitro l'espressione di PDX1 viene "up-regolata" mediante il trattamento delle colture cellulari con fattori di crescita e/o piccole molecole, come l'acido retinoico, il fattore di crescita dei fibroblasti 7 (FGF-7) e 10 (FGF-10), gli inibitori del segnale Hedgehog (Sant-1) e gli attivatori della via del segnale della proteina chinasi. L'espressione di NEUROG3 viene invece "up-regolata" mediante il trattamento con gli inibitori del recettore TGF- $\beta$  di tipo I ed in particolare Alk5 inibitore II. L'espressione di MAFA si "up-regola" mediante trattamento con lo stesso Alk5 inibitore II e l'ormone tiroideo T<sub>3</sub> in associazione alla beta-cellulina, per favorire dunque l'indirizzamento verso un fenotipo maturo (25).

## FUNZIONE IN VITRO DELLE HIPSC DIFFERENZIATE

Dalla nostra esperienza e con le nostre condizioni di coltura otteniamo in partenza hiPSC che crescono in *cluster* separati, ben delineati e morfologicamente omogenei in cui l'analisi in immunofluorescenza per i marcatori specifici della pluripotenza conferma la presenza di Oct4, Sox2, Nanog, c-Myc e Ki67 su tutte le cellule di ciascun *cluster*; in aggiunta l'analisi citofluorimetrica conferma che in media oltre il 90% delle cellule è basalmente triplo positivo per Sox2, Oct4 e Nanog.

A seguito del protocollo di differenziamento da noi adottato e condotto su un modello di coltura 3D, in cui è stata indotta l'aggregazione meccanica delle hiPSC (26-27) si ottengono cellule di fenotipo endocrino, il più delle volte con fenotipo  $\beta$ -like, e talvolta con un fenotipo poli-ormonale, a conferma dell'efficienza del protocollo non ancora ottimizzata.

L'analisi del trascrittoma condotta mediante qPCR per i vari fattori coinvolti nel processo di differenziazione (ovvero, PDX-1, NKX6.1, SOX9, PTF1a, FOXA2, SOX17, CXCR4, c-KIT, Glut e Glucokinase), diversi da quelli espressi dalle cellule  $\beta$  (MafA, MafB, NKX2.2 e NKX6.1), ha evidenziato la modulazione della maggior parte di essi al termine del processo di maturazione. Tutti gli aggregati 3D che hanno completato il protocollo di differenziamento sono stati caratterizzati in primis per il contenuto dei tre principali ormoni pancreatici. La microscopia a fluorescenza ha confermato la presenza di insulina, ma anche di glucagone e somatostatina, sebbene a minore intensità. La produzione di insulina da parte degli sferoidi cellulari differenziati è stata dimostrata mediante TEM, dalla quale è stato possibile visualizzare granuli di insulina, all'interno degli sferoidi cellulari, alcuni dei quali associati a insulina, glucagone e somatostatina con le caratteristiche di ormoni di deposito, e altri invece di recente sintesi. Alcune aree degli aggregati cellulari, invece, non hanno mostrato granuli ormonali, probabilmente a causa di una alterata differenziazione di alcune delle cellule costituenti gli sferoidi, che potrebbero aver virato verso un fenotipo epatico. Ciò è plausibile data la vicinanza ontogenetica di pancreas e fegato.

A livello funzionale, l'incubazione statica con il glucosio ha confermato che la maggior parte dei lotti di hiPSC correttamente differenziati erano in grado di rispondere fisiologicamente a variazioni di concentrazione del glucosio. In questi lotti, la quantità di insulina secreta rispetto alle isole umane era bassa, ma con una cinetica secretoria del tutto fisiologica. La produzione finale di insulina, a 30 mM KCl, ha confermato la presenza di insulina residua, indicando dunque che le cellule ottenute erano in grado di immagazzinare insulina. Tuttavia, in alcuni lotti, quando la differenziazione era sub-ottimale, la quantità di insulina secreta, rispetto alle isole umane, era molto bassa e la cinetica era anormale, come già riportato in letteratura (28).

## IMMUNOPROTEZIONE: DALLE MICROCAPSULE AI BIOMATERIALI

Le hiPSC, differenziate e non, essendo dotate di complessi di istocompatibilità (HLA) per poter essere trapiantate devono essere sottoposte ad immuno-protezione per evitare e limitare la risposta del ricevente, e dunque un rigetto da parte dell'ospite. Per evitare la terapia immunosoppressiva generalizzata, si può ricorrere alle tecnologie di microincapsulamento. Oltre alle classiche microcapsule costituite da microsfele di acido alginico, a lungo studiate nel nostro laboratorio sia in studi preclinici, che clinici pilota in pazienti diabetici (2004-2009), sono potenzialmente disponibili materiali alternativi. È in effetti possibile ricorrere all'impiego di polimeri ricombinanti per ricoprire fisicamente, mediante una procedura di *coating* conformale, le hiPSC differenziate da destinare al trapianto, con lo scopo di renderle invisibili al sistema immunitario, senza alterarne però la loro struttura e la funzione.

La nostra attività di ricerca, condotta nell'ambito di un progetto europeo Horizon 2020, ci ha permesso di testare polimeri ricombinanti di elastina, chimicamente modificati (ELR) (29), per effettuare un *coating* prima del trapianto, in modelli murini. Si tratta di materiali peptidici ottenuti come proteine ricombinanti da un costrutto di DNA puramente sintetico (30-31). Gli studi condotti dapprima in vitro e poi in vivo su animali diabetici immuno-competenti confermano l'effettiva *performance* del polimero, in quanto non sono state riscontrate alterazioni né nella vitalità né nella funzione delle cellule  $\beta$ -like derivate dalle hiPSC, né tantomeno negli animali riceventi. Infatti, anche a diverse settimane dal trapianto non è emersa alcuna attivazione del sistema immunitario, se non quella fisiologicamente correlata alla procedura chirurgica nella sede di impianto, rappresentata nel nostro caso dalla cavità peritoneale. Il rivestimento con il polimero di hr-elastina risulta inoltre semipermeabile, il che significa che la membrana consente l'afflusso di ossigeno, sostanze nutritive e glucosio e rilascio di insulina attraverso la membrana capsulare, mentre impedisce il passaggio ai mediatori umorali che cellulari del sistema immunitario dell'ospite.

## CONCLUSIONI

A parte i recenti progressi, la terapia cellulare per la cura del diabete ha dovuto affrontare sfide per il successo nello sviluppo di cellule  $\beta$ -like funzionali e successivamente nel trapianto delle stesse. Ad oggi, lo sviluppo di cellule staminali produttrici di insulina non è ancora vicino al punto in cui il percorso clinico è fattibile, ed indubbiamente ulteriori studi aiuteranno a definire meglio questi aspetti.

È evidente però che il miglioramento delle strategie differenziative delle hiPSC associato all'individuazione ed al superamento delle criticità nella coltura e nell'immunogenicità delle stesse, gli studi sull'immuno-protezione e il tentativo di impiegare fonti cellulari alternative come le cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale, o la combinazione di vari elementi staminali, rappresentino grandi sfide per la terapia cellulare del diabete mellito di tipo 1, fornendo sempre più possibilità concrete di ottenere in futuro una sorgente possibilmente illimitata di cellule  $\beta$ -like funzionali e mature.

## BIBLIOGRAFIA

1. Van Hoof D, D'Amour KA, German MS. Derivation of insulin-producing cells from human embryonic stem cells. *Stem Cell Res* 3(2-3): 73-87, 2009.
2. Calafiore R, Basta G, Luca G, Calvitti M, Calabrese G, Racanicchi L, et al. Grafts of microencapsulated pancreatic islet cells for the therapy of diabetes mellitus in non-immunosuppressed animals. *Biotechnol Appl Biochem* 39(Pt 2): 159-64, 2004.
3. Calafiore R, Basta G, Luca G, Lemmi A, Montanucci MP, Calabrese G, et al. Microencapsulated pancreatic islet allografts into nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes: first two cases. *Diabetes Care* 29(1): 137-8, 2006.
4. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5): 861-72, 2007.
5. Maehr R, Chen S, Snitow M, Ludwig T, Yagasaki L, Goland R, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(37): 15768-73, 2009.
6. Rezanian A, Bruin JE, Arora P, Rubin A, Batushansky I, Asadi A, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 32(11): 1121-33, 2014.
7. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 24(11): 1392-401, 2006.
8. Toyoda T, Mae S, Tanaka H, Kondo Y, Funato M, Hosokawa Y, et al. Cell aggregation optimizes the differentiation of human ESCs and iPSCs into pancreatic bud-like progenitor cells. *Stem Cell Res* 14(2): 185-97, 2015.
9. Hogrebe NJ, Maxwell KG, Augsornworawat P, Millman JR. Generation of insulin-producing pancreatic beta cells from multiple human stem cell lines. *Nat Protoc* 16(9): 4109-43, 2021.
10. Nair GG, Liu JS, Russ HA, Tran S, Saxton MS, Chen R, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived beta cells. *Nat Cell Biol* 21(2): 263-74, 2019.
11. Singh R, Cottle L, Loudovaris T, Xiao D, Yang P, Thomas HE, et al. Enhanced structure and function of human pluripotent stem cell-derived beta-cells cultured on extracellular matrix. *Stem Cells Transl Med* 10(3): 492-505, 2021.
12. Hass R, Kasper C, Bohm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal* 9: 12, 2011.
13. Haniffa MA, Collin MP, Buckley CD, Dazzi F. Mesenchymal stem cells: the fibroblasts' new clothes? *Haematologica* 94(2): 258-63, 2009.
14. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 7(5): 393-5, 2005.
15. Salama E, Eldeen GN, Abdel Rasheed M, Abdel Atti S, Elnoury A, Taha T, et al. Differentially expressed genes: OCT-4, SOX2, STAT3, CDH1 and CDH2, in cultured mesenchymal stem cells challenged with serum of women with endometriosis. *J Genet Eng Biotechnol* 16(1): 63-9, 2018.

16. La Rocca G, Anzalone R, Corrao S, Magno F, Loria T, Lo Iacono M, et al. Isolation and characterization of Oct-4+/HLA-G+ mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix: differentiation potential and detection of new markers. *Histochem Cell Biol* 131(2): 267-82, 2009.
17. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 30(1): 42-8, 2002.
18. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2: 8, 2005.
19. Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells* 26(11): 2865-74, 2008.
20. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 57(1): 11-20, 2003.
21. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Sivanathan KN, Nitschke J, Zhou XF, Coates PT, Drogemuller CJ. An overview on small molecule-induced differentiation of mesenchymal stem cells into beta cells for diabetic therapy. *Stem Cell Res Ther* 10(1): 293, 2019.
22. Al Madhoun A, Ali H, AlKandari S, Atizado VL, Akhter N, Al-Mulla F, et al. Defined three-dimensional culture conditions mediate efficient induction of definitive endoderm lineage from human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 7(1): 165, 2016.
23. Santos TM, Percegon LS, Gonzalez P, Calil A, Corradi Perini C, Faucz FR, et al. Expression of pancreatic endocrine markers by mesenchymal stem cells from human umbilical cord vein. *Transplant Proc* 42(2): 563-65, 2010.
24. Dayem AA, Lee SB, Kim K, Lim KM, Jeon TI, Cho SG. Recent advances in organoid culture for insulin production and diabetes therapy: methods and challenges. *BMB Rep* 52(5): 295-303, 2019.
25. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Res Ther* 8(1): 240, 2017.
26. Schulz TC, Young HY, Agulnick AD, Babin MJ, Baetge EE, Bang AG, et al. A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells. *PLoS One* 7(5): e37004, 2012.
27. Millman JR, Xie C, Van Dervort A, Gurtler M, Pagliuca FW, Melton DA. Generation of stem cell-derived beta-cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun* 7: 11463, 2016.
28. Docherty FM, Sussel L. Islet Regeneration: Endogenous and Exogenous Approaches. *Int J Mol Sci* 22(7), 2021.
29. Testera AM, Girotti A, de Torre IG, Quintanilla L, Santos M, Alonso M, et al. Biocompatible elastin-like click gels: design, synthesis and characterization. *J Mater Sci Mater Med* 26(2): 105, 2015.
30. Gonzalez de Torre I, Santos M, Quintanilla L, Testera A, Alonso M, Rodriguez Cabello JC. Elastin-like recombinamer catalyst-free click gels: characterization of proelastic and intrinsic viscoelastic properties. *Acta Biomater* 10(6): 2495-2505, 2014.
31. Girotti A, Reguera J, Rodriguez-Cabello JC, Arias FJ, Alonso M, Matestera A. Design and bioproduction of a recombinant multi(bio)functional elastin-like protein polymer containing cell adhesion sequences for tissue engineering purposes. *J Mater Sci Mater Med* 15(4): 479-84, 2004.

a cura di Carla Greco<sup>1</sup>, Massimiliano Cavallo<sup>2</sup>  
e Referenti Regionali YoSID

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>2</sup>Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

## Neuropatia diabetica e depressione: uovo o gallina? ◆ Diabetic neuropathy and depression: chicken or egg?

Umberto Capece, Chiara M.A. Cefalo,  
Francesca Cinti, Andrea Giaccari

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
IRCCS–Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203g>

### ABSTRACT

**Background:** Painful diabetic neuropathy has been identified as the major determinant of depressive symptoms in people with diabetes. It is also known that the manifestations of diabetic neuropathy can be heterogeneous and sometimes insidious to recognize and treat.

**Clinical case:** We present the diagnostic-therapeutic course of a case in which diabetic neuropathy was strongly influenced by a significant psychopathological component.

**Discussion/Conclusions:** The boundary between depression and neuropathy can be blurred, and determining which pathology came first is controversial.

### KEYWORDS

Neuropathy, depression, pain, diabetes.

### INTRODUZIONE

La neuropatia diabetica è comunemente considerata come la Cenerentola delle complicanze del diabete: poco studiata, diagnosticata e trattata. Tuttavia, nella sua forma di polineuropatia diabetica (PND) interessa il 20% dei pazienti affetti da diabete (30% se consideriamo casistiche di ambulatori specialistici) e del 15% se consideriamo la forma dolorosa di PND (NDD), sebbene i dati di prevalenza siano marcatamente variabili a seconda delle casistiche considerate e dei metodi diagnostici utilizzati (1-2). Invece nella sua forma di neuropatia diabetica autonoma interessa il 20% dei soggetti diabetici, 30% nei

soggetti con diabete di tipo 1 e 60% in quelli di tipo 2 di età avanzata o maggiore durata del diabete. Inoltre, una forma precoce di neuropatia autonoma è presente nel 15,3% dei soggetti con diabete tipo 2 (3).

Una classificazione completa, e tra le più utilizzate, suddivide le forme di neuropatia diabetica in due grandi gruppi: forme focali e multifocali e forme generalizzate (4). A quest'ultima categoria appartengono le forme precedentemente menzionate (polineuropatia diabetica con e senza dolore, neuropatia autonoma).

Sebbene rimanga poco indagata e dunque diagnosticata, la neuropatia diabetica dolorosa (NDD) è stata individuata come il maggior determinante di sintomi depressivi in persone con diabete, in quanto interferisce con la capacità di godere della vita, con le attività quotidiane e con il sonno (5-6). È noto, inoltre, come le manifestazioni della neuropatia diabetica possano essere eterogenee e talora insidiose, sia da riconoscere che da trattare (7-8).

Di seguito illustreremo l'iter diagnostico-terapeutico di un caso in cui il quadro di neuropatia diabetica era fortemente influenzato da una significativa componente psicopatologica.

### CASO CLINICO

GG è una donna di 52 anni, giunta a ricovero nel nostro reparto proveniente da Pronto Soccorso per la comparsa di deficit motorio agli arti inferiori. Riferiva un precedente

**Figura 1** ♦ Questionario DN4 per la valutazione della presenza e dell'intensità del dolore neuropatico

<b>DOMANDA 1</b>		
Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?		
• Bruciante/urente	Si	No
• Sensazione di freddo doloroso	Si	No
• Scosse elettriche	Si	No
<b>DOMANDA 2</b>		
Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?		
• Formicolio	Si	No
• Punture di spillo	Si	No
• Intorpidimento	Si	No
• Prurito	Si	No
Esame del paziente		
<b>DOMANDA 3</b>		
Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rivelare una o più delle seguenti caratteristiche?		
• Ipoestesia al tatto	Si	No
• Ipoestesia alla puntura	Si	No
<b>DOMANDA 4:</b>		
Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:		
• Sfiocamento della pelle	Si	No

TIA sei mesi prima, in assenza di esiti. Inoltre, in anamnesi emergevano: diabete mellito tipo LADA da circa 12 anni, ipertensione arteriosa essenziale, ipotiroidismo in tiroidite cronica autoimmune e depressione. In PS veniva sottoposta a una TC senza mdc, che risultava negativa per eventi emorragici acuti, gli esami ematochimici effettuati apparivano nei limiti della norma fatta eccezione per la glicemia (354 mg/dl).

Il diabete era trattato con schema insulinico basal-bolus (lispro 6 UI- 10 UI- 6 UI, glargine U-100 18 UI la sera), mentre per il disturbo depressivo la paziente assumeva una multipla terapia con paroxetina 20 mg ½ cp (un inibitore selettivo del re-uptake della serotonina), lorazepam 1 mg (benzodiazepina) cui era stata recentemente aggiunta dal Medico di Medicina Generale una dose minima di pregabalin 25 mg (un antiepilettico). Assumeva inoltre terapia tiroxinica e con ACE-inibitore. Dal colloquio con GG emergevano ulteriori informazioni cliniche. Poco più di un anno fa, la paziente aveva riportato una caduta accidentale con fratture vertebrali e del bacino, pertanto era stata costretta ad un utilizzo sempre più frequente

della carrozzina e del deambulatore. Ciò aveva determinato uno stato di sedentarietà progressivo e perdita del tono muscolare. A tale quadro si erano aggiunti, da circa 6 mesi, l'insorgenza di parestesie e intenso bruciore, dapprima agli arti inferiori e successivamente anche alla mano destra, ed una sensazione di sazietà precoce e nausea in seguito all'assunzione di cibo che aveva portato la paziente a ridurre progressivamente il suo introito calorico con un conseguente repentino calo ponderale (12 kg in 6 mesi). Il BMI calcolato era di 17 Kg/m<sup>2</sup>. Riferiva frequenti ipoglicemie (diario delle glicemie non in visione) delle quali era particolarmente preoccupata, e che l'avevano spesso indotta a ridurre le unità di insulina da somministrare. Ammetteva, tuttavia, di non essere costante nelle misurazioni della glicemia e che il controllo glicemico era scarso con grande variabilità nel corso della giornata. I sintomi riferiti, insieme alla difficile gestione del diabete, avevano inciso sensibilmente sul suo umore. I parenti della paziente riferivano di aver notato negli ultimi mesi un iniziale rallentamento nell'eloquio e nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e che i suoi discorsi

si erano progressivamente orientati su tematiche di natura ipocondriaca.

Indagando meglio la storia diabetologica della paziente, GG aveva assunto, con scarso beneficio, terapia con metformina e poi con metformina e gliclazide per i primi 5 anni. Solo in seguito al dosaggio degli anticorpi anti-GAD, risultati positivi, la paziente era stata indirizzata ad una terapia insulinica multi-iniettiva, sospendendo la terapia orale. Riferiva inoltre di aver ricevuto una prescrizione dietetica e gli strumenti per il monitoraggio della glicemia, ma che le dosi di insulina erano “fisse”, con minima educazione di correzione delle iperglicemie pre-prandiali e nessun rudimento di carbo-counting.

**Durante la degenza.** La paziente effettuava gli esami ematochimici di routine che documentavano scompenso glicemico e colesterolo LDL non a target: emoglobina 14.1 g/dl, glicemia 203 mg/dl, HbA1c 9.3%, creatinina 0.63 mg/dl, eGFR 103.1 ml/min, colesterolo totale 205 mg/dl, HDL 66 mg/dl, trigliceridi 103 mg/dl, LDL-C 117 mg/dl.

Ad approfondimento dell'ipostenia agli arti inferiori la paziente eseguiva RM encefalo che risultava nella norma. Esclusa pertanto la genesi ischemica, veniva posto il sospetto di un interessamento neuropatico: l'esame obiettivo neurologico degli arti inferiori documentava un'alterazione della sensibilità vibratoria (valutata sia con diapason che con biotesiometro) e della sensibilità pressoria (monofilamento: 6/10 risposte corrette al piede destro, 5/10 al sinistro) una lieve riduzione della sensibilità dolorifica, mentre la forza muscolare risultava conservata ai quattro arti e il riflesso achilleo non evocabile. Quadro fortemente suggestivo per Polineuropatia diabetica. A ciò si associava la presenza di dolore neuropatico caratterizzato attraverso la somministrazione del questionario DN4 (9) (Fig. 1), che riportava un punteggio di 8/10.

Per valutare, invece, l'intensità del dolore neuropatico e il suo impatto sulle comuni attività giornaliere, venivano utilizzati i seguenti strumenti: Visual analog scale (VAS) e Brief Pain Inventory (BPI) (10), quest'ultimo sottolineava come il sintomo dolore influisse su una ridotta qualità di vita della paziente.

La successiva elettroencefalografia eseguita al nervo surale bilateralmente documentava valori di ampiezza del potenziale di azione nervoso sensitivo inferiori alla norma con velocità di conduzione conservata, compatibili con polineuropatia diabetica. La terapia antidepressiva veniva ottimizzata con l'ausilio del consulente psichiatra (paroxetina 20 mg 1 cp die), mentre il pregabalin veniva incrementato fino a 75 mg x3.

Per ottimizzare al meglio la terapia insulinica, si optava per un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia tramite sensore FGM,

che evidenziava marcata iperglicemia notturna in assenza di episodi di ipoglicemia (pur riferiti dalla paziente anche per glicemie >100 mg/dl). Un progressivo aumento della dose di insulina basale (Glargine U-300 32 UI, Lispro 6-10-6 UI) permetteva di dimettere la paziente con un evidente miglioramento dei profili glicemici, seppure con persistenza di una certa variabilità glicemica. Inoltre, veniva consegnato piano dietetico normocalorico con pasti molto frazionati, a schema glucidico fisso e a basso indice glicemico in attesa che la paziente apprendesse la conta dei carboidrati. Veniva inoltre iniziata terapia con statina (atorvastatina 40 mg) e confermata terapia con paroxetina 20 mg, pregabalin 75 mg x3 e lorazepam 1 mg, oltre a levotiroxina 75 mg e ramipril 5 mg. Programmati inoltre una EGDS (per escludere una patologia gastrica di tipo organico) ed una scintigrafia gastrica (nel sospetto clinico di gastroparesi che spesso si associa alla PND).

**Controllo ad 1 mese.** GG giungeva presso l'ambulatorio di Diabetologia. I dati registrati del sensore FGM mostravano ancora una variabilità giornaliera dei valori glicemici ma in miglioramento rispetto al mese precedente, con un time in range pari a 51% a confronto con 32% durante il ricovero, con la presenza di qualche raro evento di ipoglicemia.

Il dolore neuropatico si era notevolmente ridotto, così come il suo impatto sulla qualità della vita (come evidenziato dai questionari DN4 e BPI a confronto con i precedenti).

L'EGDS era risultata nella norma; anche la scintigrafia gastrica (eseguita con un pasto marcato con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) documentava svuotamento gastrico ritmico costante nel tempo, escludendo pertanto la gastroparesi diabetica. La deambulazione appariva notevolmente migliorata, l'umore in ripresa e riferiva inoltre di aver iniziato ad alimentarsi più volentieri con un incremento ponderale di 2 kg.

La paziente lamentava, tuttavia, vertigini e cali pressori nel passaggio dalla posizione distesa a quella seduta, nonché scarsa tolleranza allo sforzo, reperti che ponevano il sospetto di un interessamento del sistema nervoso autonomo cardiovascolare. Come indicato dalle linee guida sul tema (11), venivano eseguiti Deep Breathing, Lying to Standing, Manovra di Valsalva (test che valutano modifiche della frequenza cardiaca) e test dell'ipotensione ortostatica (test che valuta modifiche della pressione arteriosa), si otteneva uno score autonomico pari a 7/8 diagnostico di neuropatia autonoma cardiovascolare (Cardiovascular Autonomic Neuropathy, CAN).

**Controlli diabetologici successivi.** Mediante il progressivo apprendimento della conta dei carboidrati la paziente otteneva una notevole riduzione della variabilità glicemica, con emoglobina glicata pressoché stabile intorno al 7%. Le ipoglicemie erano rare e la paura delle stesse scompariva, in parte grazie all'utilizzo del moni-

toraggio continuo della glicemia, in parte grazie alla ripresa di una corretta alimentazione e dello stato psicologico della paziente. Nelle visite successive veniva sospeso il pregabalin, senza riacutizzazione della sintomatologia dolorosa. La paziente riferiva con soddisfazione di aver proseguito i controlli psichiatrici con miglioramento del tono dell'umore.

## DISCUSSIONE

La Polineuropatia Diabetica (PND) è definita come la presenza di segni e/o sintomi di disfunzione del nervo periferico in soggetti diabetici dopo che siano state escluse altre cause. È tipicamente simmetrica, sensitivo-motoria e lunghezza-dipendente (12). La presentazione sensitiva della neuropatia diabetica è caratterizzata da un corredo sintomatologico particolarmente ampio ed eterogeneo. I sintomi vengono divisi in “negativi” e “positivi”. Tra i primi si annovera un’ipoestesia che riguarda tutte le sensibilità: tattile superficiale, propriocettiva, termica e dolorifica. La distribuzione di tale sintomatologia assume una caratteristica localizzazione “distale” a calza o a guanto. Mentre i sintomi “positivi” sono caratterizzati essenzialmente da parestesie, disestesie, allodinie o dolore. I sintomi motori invece sono caratterizzati da riduzione della motilità e della forza segmentaria, senso di peso muscolare ed astenia, facile faticabilità dopo sforzi moderati.

La neuropatia autonoma è una compromissione del sistema nervoso autonomo nell’ambito del diabete (e pre-diabete) non attribuibile ad altre cause. Può avere diverse manifestazioni cliniche a seconda dei distretti interessati: cardiovascolari, gastrointestinali (principalmente gastroparesi e alterazioni dell’alvo), genitourinarie, sudomotorie e pupillari. Quelle cardiovascolari costituiscono la CAN (*Cardiovascular Autonomic Neuropathy*) che può presentarsi con tachicardia, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento del QT, ipotensione ortostatica e *reverse dipping*, ridotta risposta simpatico-adrenergica all’ipoglicemia. La CAN è un fattore di rischio per mortalità e morbilità cardiovascolare per tutte le cause (11, 13). Nel caso di GG le manifestazioni neuropatiche evidenziate sono la PND e la CAN. La prima può essere sospettata in base a segni e/o sintomi suggestivi, ma la diagnosi definitiva può essere conferita solo dall’elettroencefalografia (Fig. 2) (12).

La seconda può essere indagata mediante quattro test: tre che valutano modifiche nella frequenza cardiaca e uno che valuta modifiche nella pressione arteriosa. La diagnosi è confermata quando risultano positivi due dei test sulla frequenza, mentre si parla di CAN avanzata quando oltre a questi è positivo anche il test dell’ipotensione ortostatica (Fig. 3) (11).

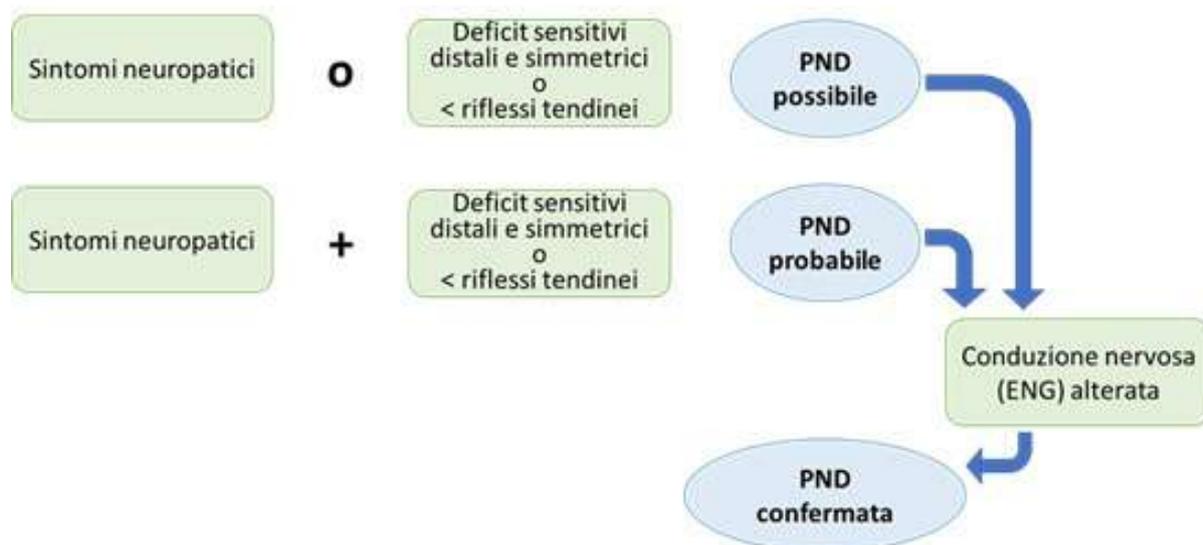
Sebbene assente in questo caso clinico, la diagnosi di gastroparesi richiede la presenza di sintomi (questionari GCSI e Compass 31) + documentazione di ritardo dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia gastrica (esame gold standard) o, in alternativa, con il breath test all’acido ottanoico con  $^{13}\text{C}$  (14). Nel caso di GG i sintomi quali dispepsia e anoressia sono di non facile inquadramento e potrebbero essere manifestazioni della depressione, così come della paura dell’iperglicemia e parziale rifiuto del diabete. Allo stesso modo il calo ponderale può essere associato tanto all’anoressia, quanto allo stato di sedentarietà con perdita progressiva del tono muscolare o allo stesso scompenso glicemico.

Non è possibile escludere che tra i determinanti dello stato depressivo vi fosse il dolore neuropatico presente in circa la metà delle forme di PND. Allo stesso tempo il dolore potrebbe essere una somatizzazione della patologia psichiatrica che sarebbe la componente preponderante nel caso della paziente in oggetto; oppure essere secondario alla neuropatia ma estremamente acuito dalla patologia psichiatrica.

Inoltre è fondamentale distinguere il dolore neuropatico dal dolore nocicettivo (non associato alla PND). In questo possono essere d’aiuto alcuni dispositivi come il DN4 con alta specificità e buona sensibilità (9, 15).

Per valutare la risposta al trattamento possono venire in supporto ulteriori dispositivi come il Brief Pain Inventory che valuta l’intensità del dolore, la sede, l’eventuale modifica in associazione al trattamento e l’interferenza con le attività quotidiane, il sonno, l’umore, il camminare, il lavoro (10). Va ribadito che anche trattando adeguatamente il dolore, attenendosi alle linee guida più attuali, il successo terapeutico non è sempre raggiunto. Il trattamento è principalmente sintomatico. I trattamenti patogenetici finora ipotizzati quali l’acido alfa-lipoico, le vitamine del gruppo B, la vitamina D non possiedono dati certi di efficacia (16).

Sul trattamento sintomatico le linee guida ADA 2017 considerano farmaci di I linea la duloxetina e il pregabalin in

**Figura 2** ♦ Algoritmo diagnostico della PND


monoterapia oppure combinati (13). In caso di inefficacia o effetti collaterali questi farmaci possono essere sostituiti con quelli di II linea tra cui il gabapentin, la venlafaxina e i TCA. Gli oppioidi sono considerati una III linea e il loro inserimento va concordato con il terapista del dolore. Non esiste concordanza tra le linee guida sulla scelta del primo farmaco (17). Il pregabalin ha il vantaggio di poter essere utilizzato anche nell'insufficienza renale avanzata (sebbene con aggiustamenti posologici) mentre la duloxetina è controindicata se il eGFR è minore di 30 ml/min. Per il pregabalin il dosaggio di partenza nella PND dolorosa è 75 mg BID con titolazione di 75 mg ogni 4-7 giorni. La dose massima è 600 mg. Nel caso di GG, pertanto, la terapia di partenza con pregabalin 25 mg era certamente insufficiente per quanto riguarda il controllo della PDD. È nota l'azione ansiolitica per cui può essere una buona scelta nel paziente neuropatico e ansioso. Gli effetti collaterali più frequenti sono sonnolenza, capogiri e cefalea (16).

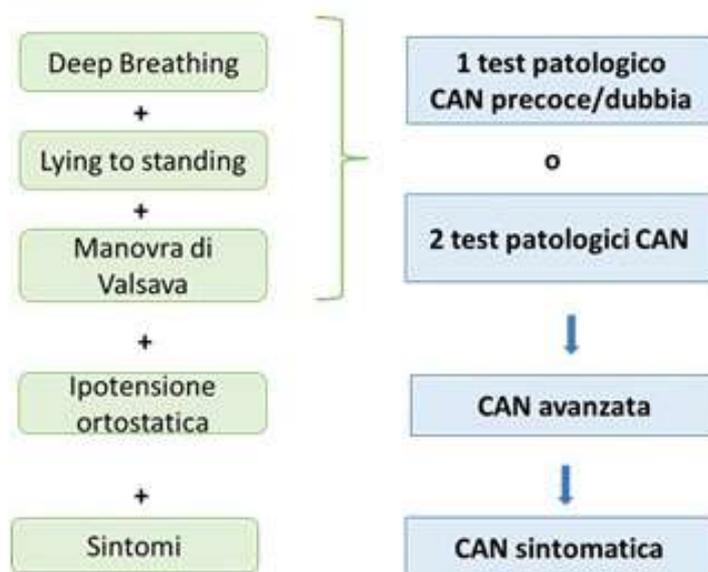
La presenza della forma dolorosa di PND non è tuttavia facilmente oggettivabile in questo caso clinico. Basti pensare che la sospensione del trattamento farmacologico non ha avuto alcun effetto sul dolore della paziente. Il dolore è un'esperienza soggettiva della persona e mentre per la diagnosi di PND esiste un test di conferma dato dalla elettro-neurografia per la valutazione del dolore esiste il racconto del paziente e il supporto dei questionari citati prima. La somatizzazione dei sintomi depressivi potrebbe

quindi essere il principale responsabile dei segni e sintomi riferiti.

La depressione è una delle malattie più diffuse a livello globale. Nel corso della vita, la depressione colpisce un adulto su sei e le donne ne sono colpite due volte più spesso degli uomini (18). Si caratterizza per sintomi affettivi, cognitivi e comportamentali. Può inoltre manifestarsi a livello somatico. Alcuni pazienti possono, infatti, somatizzare la tristezza manifestando maggiormente sintomi somatici (stanchezza cronica, dolori diffusi, problemi gastro-intestinali). In alcuni casi si può arrivare a negare il disturbo dell'umore preoccupandosi solamente dei sintomi fisici, fino a manifestare veri e propri deliri ipocondriaci.

Come descritto nel DSMV, un disturbo depressivo può manifestarsi attraverso un'alterazione del ritmo sonno-veglia, variazioni nelle abitudini alimentari (con aumento o diminuzione dell'appetito), riduzione del desiderio sessuale e altre problematiche relative alla sfera sessuale. In casi di depressione molto profonda si può osservare un rallentamento generale della motricità del paziente (rallentamento psicomotorio). Inoltre, diversi studi sostengono l'ipotesi che la depressione possa influenzare il metabolismo, il sistema immunitario e il funzionamento del sistema nervoso autonomo (19). Ad esempio, lo stress acuto provoca l'attivazione immediata del sistema simpatico e la riduzione del parasimpatico. Alcune metanalisi hanno evidenziato una ridotta variabilità della frequenza

Figura 3 ♦ Algoritmo diagnostico della CAN



cardiaca nelle persone affette da depressione, sebbene secondo alcuni altri autori questo era spesso dovuto all'assunzione dei TCA caratterizzati da proprietà anticolinergiche (20-21).

## CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato ribadisce come il soggetto con diabete mellito sia molto spesso un paziente complesso, con plurime comorbidità e con una componente psicologica spesso determinante per il manifestarsi e il decorso della patologia stessa. La sintomatologia che aveva condotto la paziente al pronto soccorso era stata scaturita in parte da motivazioni organico-metaboliche conseguenti alla errata gestione del diabete, in parte da cause psicologiche legate al rifiuto della malattia e ad uno stato di rassegnazione con estraneazione dal sé e dal mondo circostante. Il confine tra depressione e neuropatia può essere labile e stabilire quale patologia sia sopraggiunta per prima è controverso. Alla luce di quanto esposto, si rimarca l'importanza di un approccio multidisciplinare (diabetologo, nutrizionista, psichiatra, neurologo, gastroenterologo ecc.) che possano accudire in toto le necessità, le esigenze e le problematiche del soggetto affetto da diabete; oltre alla necessità di affrontare con adeguati tool diagnostici il sospetto di neuropatia diabetica periferica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 126:3-22, 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1.
2. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In Bonora E, Sesti G (a cura di) *Il diabete in Italia*. Bologna, BUP, 2016: 233-256.
3. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care* 38: 1487-933, 2015.
4. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46(Suppl 2): S54-7, 1997. doi: 10.2337/diab.46.2.s54.
5. D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis res* 13: 418-28, 2016.
6. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 22(8): 681-85, 2006. doi: 10.1097/01.ajp.0000210910.49923.09.
7. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ, Tai KS, Leslie D. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in

- general practice settings. *Eur J Pain* 11(6): 652-64, 2007. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.10.004.
8. Said G. Diabetic neuropathy- a review. *Nature Clinical Practice Neurology* 3(6): 331-40, 2007.
  9. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 4(5): 66, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-66.
  10. Bonafé FSS, de Campos LA, Marôco J, Campos JADB. Brief Pain Inventory: A proposal to extend its clinical application. *Eur J Pain* 23(3): 565-76, 2019. doi: 10.1002/ejp.1330.
  11. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes; clinical impact, assessment, diagnosis and management. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 639-53, 2016.
  12. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck P, et al. On behalf of The Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic criteria, Estimation of severity, and Treatments *Diab Care* 33: 2285-93, 2010.
  13. Rodica Pop-Busui, Andrew J.M. Boulton, Eva L. Feldman, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40(1): 136-54, 2017.
  14. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 108(1): 18-37, 2013.
  15. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 40:136-54, 2012.
  16. Spallone V, Cefalo CMA. Trattamento del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 28: 127-41, 2018.
  17. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline or jungle?. *Curr Diab Rep* 12: 403-13, 2012.
  18. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 420: 21-27, 2004.
  19. Penninx B, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine* 2013, 11: 129, 2013.
  20. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 74: 200-11, 2007.
  21. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 67: 1067-74, 2010.

## LA VITA DELLA SID

28° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia  
Milano, 14-15 ottobre 2022

## La cura

## COMUNICAZIONI ORALI

**LA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE ASSOCIATO A SENSORE (SAP) CON FUNZIONE PREDITTIVA DI SOSPENSIONE PER BASSI LIVELLI DI GLUCOSIO (pLGS) RIDUCE IL TEMPO IN IPOGLICEMIA NELLE DONNE CON DIABETE DI TIPO 1 IN GRAVIDANZA**

Dodesini AR<sup>1</sup>, Ciriello E<sup>2</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Bosisio C<sup>2</sup>, Giunta MR<sup>2</sup>, Scaranna C<sup>1</sup>, Bellante R<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Trevisan R<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Malattie Endocrine 1 – Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; <sup>2</sup>U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano

La gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1 (DT1) è associata ad alto rischio di complicanze materne e fetali. Uno stretto controllo glicemico riduce tali complicanze, ma si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia materna (IM). Lo scopo dello studio è stato paragonare il tasso di IM espresso con Time Below Range (TBR, livello 2 se glicemia <54 mg/dl, livello 1 se glicemia <63 mg/dl) durante le 21 gravidanze di 19 donne con DT1 trattate con microinfusore insulinico con sensore (SAP) con funzione predittiva di sospensione per bassi livelli di glucosio (pLGS) con 13 gravidanze di donne trattate con terapia insulinica multiniettiva (MDI) con sensore in continuo real-time (rtCGM), che hanno partorito al Papa Giovanni XXIII di Bergamo nel periodo 2016-2020.

Il TBR nei due gruppi è riportato nella tabella diviso per trimestre.

	I° trimestre (n=28)		II° trimestre (n=33)		III° trimestre (n=34)	
	MDI/rtCGM (n=10)	SAP/pLGS (n=18)	MDI/rtCGM (n=13)	SAP/pLGS (n=20)	MDI/rtCGM (n=13)	SAP/pLGS (n=21)
TBR (%) <54 mg/dl	4,51±3,72	1,60±1,32 *	4,09±4,01	1,79±1,27 †	2,77±1,93	0,94±0,85 *
TBR (%) <63 mg/dl	8,81±7,81	3,53±2,27 †	8,08±6,65	4,08±2,38 †	6,14±3,70	2,42±1,62 *

\* p<0.001, † p<0.05 vs MDI/rtCGM

Durante le 21 gravidanze delle donne con DT1 in SAP con pLGS, le attivazioni (n: 9849) del pLGS sono iniziate 16 volte (0,16%) per glicemie <54 mg/dl e 167 volte (1,7%) per glicemie <63 mg/dl. Il numero medio di attivazioni giornaliere del pLGS è risultato simile nel primo (3,3±0,9) e secondo trimestre (3,0±1,3), minore nel terzo (1,9±1,1, p<0.001) mentre la durata media è risultata in progressiva riduzione (I° trimestre: 73,2±24,4 minuti; II° trimestre: 68,7±14,0; III° trimestre: 65,7±14,0, p=ns). Nonostante la piccola dimensione della popolazione di donne DT1 in gravidanza osservata, il nostro studio conferma l'ancor elevato rischio di IM soprattutto nel primo e secondo trimestre di gravidanza anche con l'utilizzo del rtCGM e evidenzia come SAP con pLGS sia uno strumento efficace nel ridurre il rischio di IM in tutta la gravidanza.

## INERZIA TERAPEUTICA ED INSULINA: NUOVI SCENARI GUIDATI DALL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Musacchio N<sup>1</sup>, Ponzani P<sup>2</sup>, Guaita G<sup>3</sup>, Giorda C<sup>4</sup>, Di Cianini G<sup>5</sup>, Heidbreder R<sup>6</sup>, Santin P<sup>7</sup>, Zilich R<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Past President AMD; <sup>2</sup>Responsabile SSD Diabetologia e Malattie metaboliche ASL 4 Chiavari (GE); <sup>3</sup>Diabetes and Endocrinology Unit, ASL SULCIS, Iglesias (SU), Italy; <sup>4</sup>Diabetes and Endocrinology Unit, ASL TO5, Chieri (TO), Italy; <sup>5</sup>AMD President, Diabetes and Metabolic Diseases Unit, Health Local Unit Nord-West Tuscany, Livorno Hospital, Italy; <sup>6</sup>PsychResearchCenter, LLC, Powhatan, VA, 23139, USA; <sup>7</sup>Data Scientist Deimos, Udine, Italy; <sup>8</sup>Mix-x Partner, Milano, Italy

**Introduzione:** L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare i driver, che caratterizzano le situazioni d'inerzia nell'inizio della terapia insulinica. **Metodi:** Dal database Annali dell'Associazione Medici Diabetologi, contenente le visite di 1,5 milioni di pazienti della rete dei centri di diabetologia italiani per il periodo 2005-2019, sono state analizzate tutte le situazioni in cui sarebbe stato appropriato utilizzare la terapia insulinica. È stato utilizzato una Logic Learning Machine (LLM), una tecnica in "clear box a regole esplicite". I dati sono stati sottoposti a una prima fase di modellazione per consentire al ML di selezionare automaticamente i fattori più rilevanti, seguite da quattro ulteriori fasi di modellazione che hanno individuato le variabili chiave in grado di discriminare la presenza o l'assenza di inerzia. **Risultati:** Il modello predittivo presenta una precisione molto buona (77-79%) e le funzioni di 'explainable artificial intelligence' della llm hanno evidenziato che, oltre alla glicata elevata a cui vengono insulinizzati i pazienti (>8.7), un altro driver molto importante è rappresentato dalla differenza di HbA1c tra due visite consecutive, ovvero il gap hba1c, il quale, se è <6,6 mmol/mol (0,6%), è più probabile che il medico mostri inerzia, mentre, se il gap hba1c è >11 mmol/mol (1,0%) è più probabile che il paziente venga insulinizzato. **Conclusioni:** I risultati rivelano, per la prima volta, il ruolo dominante rappresentato dalla variazione di A1c rispetto alla visita precedente e l'importanza delle variabili dinamiche, che riflettono

l'andamento glicemico del paziente, più che i valori alla singola visita. I risultati dimostrano inoltre che LLM può fornire informazioni a supporto della medicina basata sull'evidenza (EBM) utilizzando dati del mondo reale.

## IMPATTO DELL'ADERENZA A GLP1-RA E SGLT2-I SUGLI ESITI CLINICI E SUI COSTI NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2

Ciardullo S<sup>1,2</sup>, Savaré L<sup>3</sup>, Rea F<sup>3</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>, Corrao G<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; <sup>2</sup>Policlinico di Monza; <sup>3</sup>Centro Nazionale di Farmacoepidemiologia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

**Obiettivo:** Valutare l'impatto dell'aderenza agli agonisti del GLP-1 e agli inibitori SGLT2 sugli esiti clinici e sui costi nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). **Materiali e metodi:** I 121.115 residenti in Regione Lombardia (Italia) di età ≥ 40 anni nuovi utilizzatori di metformina nel periodo 2007-2015 sono stati seguiti per identificare coloro che hanno iniziato la terapia con GLP1-RA o SGLT2-I. L'aderenza alla terapia farmacologica è stata definita come una percentuale di giorni coperti >75%. All'interno di ciascuna classe di farmaci, per ogni paziente aderente, un paziente non aderente è stato matchato per età, sesso, durata e aderenza al trattamento con metformina e propensity score. L'outcome primario era un composito di inizio di terapia con insulina, ospedalizzazione per complicanze micro e macrovascolari e mortalità per tutte le cause. I costi sono stati valutati sulla base dei rimborsi da parte del sistema sanitario nazionale. **Risultati:** Dopo il matching, sono state incluse 1068 coppie di utilizzatori di GLP1-RA aderenti e non aderenti e 1068 coppie di utilizzatori di SGLT2-I aderenti e non aderenti. In entrambi i gruppi, i pazienti aderenti hanno manifestato un'incidenza significativamente più bassa dell'outcome primario (HR 0,81, IC 95% 0,70-0,96 per GLP1-RA e HR: 0,75, IC 95% 0,60-0,93 per SGLT2-i). Una significativa riduzione dei ricoveri è stata riscontrata per i pazienti aderenti nel gruppo GLP1-RA, ma non per il gruppo SGLT2-i. I risultati sono stati coerenti quando le analisi sono state stratificate per età e sesso, nonché quando si è modificata la definizione di aderenza (PDC>80%). Mentre i maggiori costi correlati al farmaco nel gruppo aderente sono stati controbilanciati dalla diminuzione dei costi di ospedalizzazione nei pazienti trattati con SGLT2-I, questo non è

avvenuto per GLP1-RA. **Conclusioni:** L'aderenza al trattamento farmacologico con GLP1-RA e SGLT2-I ha effetti clinici positivi. Dovrebbero essere compiuti sforzi per massimizzare l'aderenza al fine di tradurre gli effetti positivi di questi farmaci dimostrati nei trial anche nella pratica clinica quotidiana.

### IL RUOLO POTENZIALE DEL MIR-331 NELLO SVILUPPO DEL DANNO DA IPERGLICEMIA NEI SOGGETTI DELLO STUDIO DIAPASON E VALIDAZIONE DEI TARGET NELLE CELLULE ENDOTELIALI ESPOSTE A VARIABILITÀ GLICEMICA

La Sala L

IRCCS Multimedica, Milano – PST via Fantoli

L'identificazione di nuovi marcatori molecolari potrebbe essere utile per ridurre o ritardare la progressione verso il diabete, migliorando lo stile di vita o sviluppando nuovi bersagli terapeutici. I microRNA (miR) sono emersi come molecole epigenetiche in grado di regolare l'espressione genica. Recentemente, il miR-331 è stato associato a un'alterazione del metabolismo glucidico, ma la sua funzione non è chiara. Qui, abbiamo valutato il ruolo potenziale del miR-331 circolante (c-miR-331) nell'insorgenza dei danni da iperglicemia nella coorte selezionata (n=78) del Diabetes Prediction And Screening Observational Study (DIAPASON) sulla base del punteggio FINDRIS  $\geq 9$ . La real time qPCR è stata utilizzata per il rilevamento di c-miR-331 in 26 controlli (CTR, 40-72 anni), 26 prediabete (PRE, 44-71 anni) e 26 soggetti con nuova diagnosi di DMT2 (DIA, 45-74 anni), basato sui criteri diagnostici ADA per 2hPG. 531 soggetti sono stati sottoposti a misurazioni plasmatiche dei principali microRNA coinvolti nel metabolismo del glucosio, in particolare il miR-331. La validazione in vitro è stata effettuata mediante l'uso di cellule endoteliali nello specifico HUVEC esposte per 21 giorni a, normo (NG), oscillante (OG) ed alto (HG) glucosio cronico. È stata valutata l'apoptosi mediante citofluorimetria. I dati sono stati mostrati come  $2^{-\Delta Ct}$  ed espressi come media  $\pm$  DS. Sono stati calcolati ANOVA, analisi ROC e  $\rho$  di Spearman. Usando il criterio diagnostico basato sul cut-off per il gruppo dei diabetici, 2hPG  $>200$  mg/dL, abbiamo osservato una riduzione significativa del miR-331 plasmatico nei DMT2 ( $p=0,001$ ) rispetto ai soggetti con 2hPG  $<140$  mg/dl (CNT). c-miR-331 è cor-

relato a FPG ( $\rho=0,32$ ,  $p=0,004$ ), 2hPG ( $\rho=0,4$ ,  $p=0,0008$ ) e HbA1c ( $\rho=0,22$ ,  $p=0,05$ ). Inoltre, la curva ROC ha dimostrato l'accuratezza diagnostica di c-miR-331. Abbiamo osservato nel modello cellulare che il livello di c-miR-331 era significativamente coerente con le alterazioni del miR-331 intracellulare. L'analisi bioinformatica e l'analisi in citofluorimetria ha evidenziato coerentemente un aumento di una "late-apoptosi", suggerendo una connessione stretta fra questo miR e il danno da iperglicemia. Ringraziamenti: Ricerca Corrente Ministero della Salute; Fondazione Invernizzi (Milano); EFSD.

### THE EFFECTS OF CEREBELLAR AND SPINAL DC ON GLYCOMETABOLIC CONTROL

Folli F<sup>1,2</sup>, Maiorana N<sup>3</sup>, Ferrucci R<sup>3,4</sup>, Priori A<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Science, University of Milan, Milan, Italy; <sup>2</sup>Endocrinology and Metabolism, Department of Health Science, ASST Santi Paolo e Carlo University Hospital, Milan, Italy; <sup>3</sup>Aldo Ravelli Research Center for Neurotechnology and Experimental Brain Therapeutics, Department of Health Science, University of Milan, Milan, Italy; <sup>4</sup>Neurology Clinic, ASST Santi Paolo e Carlo, San Paolo University Hospital, Milan, Italy

**Background and aims:** Transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) are neuromodulation techniques widely used in the treatment of neurological and psychiatric diseases. While both tDCS and tsDCS have been proven their clinical effectiveness, little is known about the Tdcs effects on glucose metabolism. The present research aims to study the effects of cerebellar tDCS and tsDCS on glycometabolic control. **Methods:** 20 healthy subject were recruited (8 Female; aged 24-55), 14 subjects were stimulated with cerebellar tDCS, 6 subjects were stimulated with tsDCS. We delivered anodal, cathodal (2 mA, 20 minutes) and sham tDCS, in three separate sessions at intervals of at least 3 days. In each session, glucose was evaluated before (To), during (after 10 minutes T1), at the end (T2) and 10 minutes after the end of the tDCS (T3), using a self-monitoring glucose sensor system. **Results:** Anodal cerebellar tDCS decreased glucose level by about 2.57% at T1 [(mean $\pm$ SD) To vs T1: 79.96 $\pm$ 16 vs 77.90 $\pm$ 13.47;  $p=0.04$ ] while cathodal and sham cerebellar stimulation left it unchanged ( $p>0.05$ ). Furthermore, tsDCS decreased glucose level by about 4.66% at T1 [To vs T1:

89.50 ±13 vs 85.33±14; p=0.024] and by 6.33 % at T2 [To vs T2: 89.50 ±13 vs 83.83 ± 14; p=0.027]. **Conclusion:** Our results showed that both anodal cerebellar tDCS and tsDCS decreased blood glucose levels in healthy subjects, proving the role of DC stimulation in fostering the glucose uptake. The possibility of modulating glucose by tDCS provides new potentials opportunities for the development of novel therapeutic approaches to treat diabetes.

### **PATOLOGIA ULTRASTRUTTURALE DELLE ISOLE DI LANGERHANS IN TOPI TRATTATI CON ROSUVASTATINA E KNOCKOUT PER IL RECETTORE DELLE LDL. MODELLI PER LA COMPrensIONE DELL'EFFETTO DIABETOGENO DI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI**

Pes I<sup>1</sup>, Finzi G, Camacho Pereira A<sup>2</sup>, Sessa<sup>3</sup>, Saad MJA<sup>2</sup>, Folli F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Departamento de Clinica Medica, UNICAMP, Campinas, SP, Brasile; <sup>3</sup>Dipartimento di Anatomia Patologica – Università degli Studi dell'Insubria, Varese

**Introduzione:** La patogenesi del diabete indotto da statine è ignota. **Scopi:** L'obiettivo è la valutazione delle alterazioni ultrastrutturali del pancreas endocrino indotte da deplezione di colesterolo, con trattamento con statine, knockout per il recettore delle LDL (LDL.R-KO) e la combinazione di statine e LDL.R-KO. **Metodi:** Sono state esaminate in microscopia elettronica (microscopio Philips/FEI Morgagni) le isole di Langerhans di topi C57BL/6 suddivisi in quattro gruppi: 1) topi controllo; 2) topi trattati con rosuvastatina per un mese; 3) topi LDL.R-KO; 4) topi LDL.R-KO trattati con rosuvastatina per un mese. **Risultati:** La rosuvastatina danneggia cellule β (mitocondri rigonfi con creste disorganizzate e corpi lamellari nel reticolo endoplasmatico) e cellule α (dilatazioni del reticolo endoplasmatico e danno ai granuli di glucagone). Nei topi LDL.R-KO ci sono danni delle cellule β (mitocondri rigonfi e dilatazioni delle cisterne dell'apparato di Golgi e del reticolo endoplasmatico) e delle cellule α (dilatazioni del reticolo endoplasmatico). Infine, nei topi LDL.R-KO trattati con rosuvastatina sono stati osservati i danni più gravi sia in cellule β (nuclei apoptotici, mitocondri rigonfi, accumuli di materiale denso all'interno del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi e alterazioni a carico dei granuli insulinici con morfologia irregolare e

contenuto disorganizzato), sia a carico delle cellule α (nuclei apoptotici, mitocondri rigonfi e danno ai granuli di glucagone con contenuto disorganizzato). In nessuna di queste condizioni di deplezione di colesterolo è stato osservato un danno a carico delle cellule δ (somatostatina). **Conclusioni:** Questo studio dimostra alterazioni ultrastrutturali specifiche e modulate da deplezione di colesterolo in cellule β e α pancreatiche, ma non in cellule δ pancreatiche.

### **POSTER DISCUSSI**

#### **GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN CYSTIC FIBROSIS AND DIABETES MELLITUS**

Mingione A<sup>1</sup>, Pivari F<sup>2</sup>, Zulueta A<sup>2</sup>, Dei Cas M<sup>3</sup>, Barcellona M<sup>2</sup>, Loretelli C<sup>4</sup>, Pes I<sup>5</sup>, Caretti A<sup>2</sup>, Paroni R<sup>3</sup>, Vaira V<sup>6</sup>, Morlacchi L<sup>7</sup>, Righi I<sup>8</sup>, Fiorina P<sup>4</sup>, Nosotti M<sup>8</sup>, Rosso L<sup>8</sup>, Signorelli P<sup>2,9</sup>, Folli F<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dep. of Biomed. and Clin. Sci., UNIMI; <sup>2</sup>Biochem. and Molecular Bio. Laboratory, Dep. of Health Science, UNIMI; <sup>3</sup>Laboratory of Clinic. Biochem. & Mass Spectrometry, Dep. of Health Sciences, UNIMI; <sup>4</sup>UO Endocrinol. Fatebenefratelli-Sacco Hospital, Milan; <sup>5</sup>Endocrinol. Metab. Unit, Health Sci. Dep UNIMI; <sup>6</sup>Division of Pathology, Foundation IRCCS Ca' Granda; <sup>7</sup>Respiratory Unit and Adult Cystic Fibrosis Center, Int. Med. Dep., Fondazione IRCCS Cà Granda; <sup>8</sup>Thoracic surgery and transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca Granda <sup>9</sup>"Aldo Ravelli" Center for Neurotechnology & Exp. Brain Therap., UNIMI

Dyslipidemia and an altered balance of lipid regulating hormones were reported in Cystic Fibrosis (CF). CF is a chronic inflammatory disease caused by CFTR mutations associated with exocrine and endocrine pancreas secretory defects from birth. This latter dysfunction contributes to lessen fat free mass (FFM), to impaired glucose tolerance and to promote CF related diabetes (CFRD), a major comorbidity affecting glucose-lipid metabolism. In order to unveil lipid metabolism deregulation contribution in CFRD, we obtained preliminary data from an observational study on severe CF patients with diabetes/prediabetes and other lung diseases patients (LD), compared to diabetes type 1 and type 2 patients (T1DM and T2DM) and healthy subjects (H), matched for gender, age and BMI. We measured their plasma inflammatory cytokines, glucose and lipid regulatory hormones. Hypoinsulinemia (0,7 fold) and reduced C peptide (0,6 fold) were

detected in CF vs H, with plasma insulin levels lower than T1DM. IL 1b and IL8 increase up to comparable levels in CF and LD vs H (5 and 2,5 fold respectively), also increasing vs T1DM and T2DM. IL 6 and MCP1 increased in CF patients vs H and T1DM, T2DM, at much higher levels than LD. Among lipid regulatory proteins, we observed a significant reduction of Adipsin (0,5 fold) and Leptin (0,63 fold) and plasma protein lipase (0,7 fold), in CF vs H. A similar trend was observed versus T1DM and T2DM. Moreover, a trend of increased fatty acids transporters (FABP2 and FABP4) and resistin was observed in CF vs H. These data suggest that CF energy metabolism significantly differ from other pulmonary diseases and from diabetes mellitus, with enhanced inflammation and lipid mobilization and reduced consumption. Altogether, these changes affect BMI, immune surveillance and systemic inflammation. (We thank the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation).

#### **ESISTE UN FENOTIPO ELETTIVO NELLA SCELTA DECISIONALE PER SEMAGLUTIDE ORALE NELLA NORMALE PRATICA CLINICA? DATI PRELIMINARI DI UN GRUPPO DI LAVORO IN LOMBARDIA**

Berra CC<sup>1</sup>, Amoresano L<sup>2</sup>, De Cata P<sup>3</sup>, De Felice G<sup>4</sup>, Desenzani P<sup>5</sup>, Grassa B<sup>6</sup>, Guazzini B<sup>7</sup>, Querci F<sup>8</sup>, Manfrini R<sup>9</sup>  
<sup>1</sup>IRCCS MultiMedica Sesto San Giovanni<sup>2</sup>; ASST Valtellina e Alto Lario; <sup>3</sup>IRCCS Maugeri Pavia; <sup>4</sup>ASST Nord Milano; <sup>5</sup>ASST Spedali Civili Brescia; <sup>6</sup>ASST Lariana Mariano Comense; <sup>7</sup>ASST Melegnano-Matresana; <sup>8</sup>ASST Bergamo Est; <sup>9</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Nonostante i GLP1ra vengano riconosciuti tra i farmaci più efficaci nel garantire benefici glicemici ed extraglicemici, il loro utilizzo nella normale pratica clinica è ancora sub-ottimale. La recente disponibilità del primo GLP1ra orale (semaglutide) apre nuove possibilità terapeutiche per un trattamento sempre più precoce dei fattori di rischio del DMT2. La presente valutazione osservazionale retrospettiva, condotta da 9 centri in Lombardia, analizza le caratteristiche fenotipiche di pazienti, al momento della prima prescrizione di semaglutide orale o iniettivo, trattati dal 15 marzo al 1 giugno 2022 secondo normale pratica clinica, ai fini di indagare i drivers prescrittivi e il fenotipo clinico elettivo nella scelta decisionale. 426 pazienti di varie età, durata di malattia e BMI sono stati trattati con semaglutide: 310 (72,8%) con

la formulazione orale e 116 (27,2%) con l'iniettiva. L'età del paziente non sembra essere un driver prescrittivo distintivo, mentre si evidenzia un uso preferenziale di semaglutide orale nelle neodiagnosi (16% vs 12,7%) e di iniettivo in pazienti con durata di malattia >10 anni (31,4% vs 24%). Il 61,4% dei pazienti first users di semaglutide orale ha un BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, mentre l'iniettivo rappresenta la scelta preferenziale nei pazienti con peggiore compenso glicometabolico (BMI>35 kg/m<sup>2</sup> 28,8% iniettivo vs 9,7% orale; HbA1c>8% 42,5% iniettivo vs 27,3% orale). I dati mostrano che semaglutide, indipendentemente dalla formulazione, rappresenta una scelta terapeutica adottata in un ampio spettro di pazienti, i cui criteri decisionali si associano principalmente agli effetti riconosciuti di efficacia glicemica, calo ponderale e protezione cardiovascolare. La disponibilità della formulazione orale rappresenta un'innovazione, utile ad anticipare ed ampliare l'uso e i benefici dei GLP1ra nelle prime fasi di trattamento, subito dopo metformina, anche in pazienti senza gravi scompensi glicometabolici.

#### **IL PASSAGGIO AD UN SISTEMA IBRIDO AD ANSA CHIUSA AVANZATO PERMETTE DI CONSEGUIRE I TARGET DEL CGM IN ADULTI CON DIABETE DI TIPO 1 INDIPENDENTEMENTE DALLA PRECEDENTE STRATEGIA DI TERAPIA INSULINICA E DAL COMPENSO GLICEMICO INIZIALE**

Borella ND, Lepore G, Bellante R, Rossini A, Corsi A, Dodesini AR, Scaranna C, Trevisan R  
 USC Mal. Endocrine- Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

**Obiettivi:** I sistemi ibridi ad ansa chiusa avanzati (AHCL) rappresentano l'ultimo progresso nel trattamento del diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Alcuni trials controllati, randomizzati e studi di real world evidence hanno dimostrato che i sistemi AHCL sono una strategia sicura ed efficace nella gestione della terapia insulinica. Scopo di questo studio retrospettivo, monocentrico, di real-world evidence è stato valutare l'effetto sul controllo metabolico, mediante monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), del passaggio da quattro differenti modalità di terapia insulinica ad un sistema AHCL in pazienti adulti con DMT1. **Materiali e metodi:** 102 pazienti con DMT1 (età media 42,1±16,3 anni, maschi/femmine 47/55,

durata del diabete 21,4+13,3 anni, BMI 24,4+4,5 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 59,9 mmol/mol), in trattamento con quattro diverse modalità di terapia insulinica [terapia insulinica multi-iniettiva (MDI), infusione continua di insulina sottocutanea (CSII), pompa potenziata dal sensore (SAP) con sospensione predittiva di ipoglicemia (PLGS) e sistema ibrido ad ansa chiusa (HCL)] sono stati valutati a due e sei mesi dopo il passaggio a un sistema AHCL (Mini-med<sup>TM</sup> 780G, Medtronic, Northridge, CA). **Risultati:** A due mesi dal trasferimento, i parametri medi del CGM sono migliorati in tutti e quattro i gruppi di trattamento. A sei mesi i partecipanti di tutti e quattro i gruppi hanno raggiunto un GMI medio <53 mmol/mol, TIR >70%, TBR <4% e CV <36%, valori raccomandati dall'ADA Standard of Medical Care in Diabetes 2022, incluso il gruppo MDI che presentava il peggiore controllo glicemico di base. **Conclusioni:** Il trasferimento a un sistema AHCL porta ad un rapido e duraturo miglioramento del controllo glicemico che persiste fino a sei mesi, indipendentemente dal trattamento e dal controllo glicemico precedente.

#### SICUREZZA ED EFFICACIA DEGLI INIBITORI SGLT2 NEL PAZIENTE ANZIANO: STUDIO SOLD

Chiodaroli M<sup>1</sup>, Lunati ME<sup>2</sup>, Cimino V<sup>3</sup>, Gandolfi A<sup>2</sup>, Trevisan M<sup>1</sup>, Montefusco L<sup>2</sup>, Pastore I<sup>2</sup>, Tinari C<sup>2</sup>, Pace C<sup>1</sup>, Betella N<sup>4</sup>, Favacchio G<sup>4</sup>, Bulgheroni M<sup>5</sup>, Bucciarelli L<sup>5</sup>, Massari G<sup>6</sup>, Mascardi C<sup>6</sup>, Girelli A<sup>6</sup>, Morpurgo PS<sup>2</sup>, Folli F<sup>7</sup>, Luzi L<sup>8</sup>, Mirani M<sup>4</sup>, Bertuzzi F<sup>9</sup>, Berra C<sup>5</sup> and Fiorina P<sup>2,10,11</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; <sup>2</sup>Division of Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy; <sup>3</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences L. Sacco Endocrinology and Diabetology, Pio Albergo Trivulzio, Milan, Italy; <sup>4</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano, Italy; <sup>5</sup>IRCCS MultiMedica Sesto San Giovanni, Milano, Italy; <sup>6</sup>ASST Spedali Civili Brescia, Milano, Italy; <sup>7</sup>Endocrinology and Metabolism, Department of Health Science, Università di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo, Milan, Italy; <sup>8</sup>Metabolism Research Center, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italy; <sup>9</sup>Division of Diabetology, Niguarda Hospital, Milan, Italy; <sup>10</sup>Nephrology Division, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>11</sup>International Center for T1D, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università di Milano, Italy

**Introduzione e scopo:** Gli SGLT2-inibitori (SGLT2-i) possono avere importanti benefici nel trattamento del diabete mellito dell'anziano, tuttavia il loro utilizzo è ancora limitato. Lo studio SOLD (SGLT2-i in Old Diabetic patients) è uno studio multicentrico, real-life, volto ad analizzare l'efficacia e la sicurezza degli SGLT2i in soggetti con età ≥70 aa.

**Materiali e metodi:** Sono stati analizzati retrospettivamente 739 adulti diabetici (età media 75.4±3.9 aa) che hanno iniziato SGLT2-i dopo 70 aa. Sono stati raccolti dati al baseline, 6 e 12 mesi di follow-up. **Risultati:** SGLT2-i (37.5% Empagliflozin, 35.7% Dapagliflozin, 26.1% Canagliflozin, 0.7% Ertugliflozin) sono stati prescritti in terapia add-on a Metformina (88.6%), insulina basale (36.1%), rapida (20.4%) e altre terapie ipoglicemizanti (29.6%). 565 soggetti hanno completato il follow up, 174 (23.5%) hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. Al follow up si è evidenziata una riduzione statisticamente significativa di HbA<sub>1c</sub> (baseline vs 12 mesi: 7.8±1.1 vs 7.1±0.8%, p<0.001) e BMI (baseline vs 12 mesi: 29.2±4.7 vs 28.1±4.5 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001). I valori di GFR sono rimasti stabili, con una significativa riduzione dei valori di albumina urinaria rispetto al baseline (-16.5 mg/L, p=0.008). Nel sottogruppo di pazienti con età ≥80 aa, si è evidenziata una riduzione significativa di HbA<sub>1c</sub> (baseline vs 12 mesi: 7.9±0.9 to 6.9±0.7%, p<0.001), senza alterazioni del GFR. Complessivamente, il tasso di sospensione è stato differente nei vari gruppi di età (<75 aa vs ≥80 aa: 19.1 vs 35%, p=0.005), le infezioni del tratto genito-urinario e intolleranza sono state le cause più frequenti di sospensione. **Conclusioni:** Il trattamento con SGLT2-i si è dimostrato ben tollerato e sicuro nella popolazione di pazienti diabetici anziani e si conferma una valida opzione terapeutica, sebbene sia necessario attento monitoraggio, soprattutto nei pazienti più fragili.

#### LA PANDEMIA COVID-19: UN'OCCASIONE PER L'AUTOTITOLAZIONE DELL'INSULINA BASALE IN LOMBARDIA

Disoteco OE<sup>1</sup>, Lepore G<sup>2</sup>, Carpinteri R<sup>3</sup>, Ciardullo S<sup>4</sup>, Etori S<sup>5</sup>, Madaschi S<sup>6</sup>, Dodesini AR<sup>2</sup>, Bossi AC<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ASST GOM Niguarda, Milano; <sup>2</sup>ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; <sup>3</sup>Osp. Esine (BS); <sup>4</sup>Policlinico Monza, MB; <sup>5</sup>Osp. Chiari (BS); <sup>6</sup>Spedali Civili Brescia; <sup>7</sup>Humanitas Gavazzeni, Bergamo

La corretta titolazione dell'insulina basale Degludec (Deg) e Degludec/Liraglutide (iDegLira) consente ai pazienti con

diabete mellito di tipo 2 (DMT2) di raggiungere il target di glicemia a digiuno (FPG). La persistenza della pandemia ha spinto i diabetologi lombardi a sviluppare soluzioni di titolazione dell'insulina basale che potessero essere gestite dal paziente in modo indipendente.

Sono stati raccolti dati aggregati di 387 soggetti (F 60%, M 40%) con DMT2 (90% aveva HbA1c>7,0% e 84,5% BMI>25 kg/m<sup>2</sup>): 129 pazienti erano in terapia con Deg e 258 con iDegLira.

La titolazione è stata effettuata in 244 pazienti attraverso modifiche indicate dal team diabetologico e in 132 attraverso l'algoritmo di titolazione prestrutturato "Titoland". 11 pazienti hanno ricevuto solo indicazioni strutturate scritte per la titolazione. I pazienti con gestione da parte del team diabetologico (inizio studio FPG basale media 174,7 mg/dl) hanno raggiunto una FPG adeguata (122 mg/dl dopo 6,1 settimane, aumento della dose di insulina basale 4,7 UI/die); con le indicazioni ricavate dalla web-app "Titoland" (inizio studio FPG basale media 178,5 mg/dl) hanno ottenuto risultati sovrapponibili (127 mg/dl dopo 7 settimane, aumento della dose di insulina basale 7 UI/die). Meno soddisfacente il miglioramento (inizio studio FPG basale media 199 mg/dl) dei DMT2 ai quali sono state date indicazioni strutturate, ma non ulteriormente rinforzate (140 mg/dl dopo sei mesi, con aumento di 5,9 UI/die).

Il processo di autotitolazione guidato dal programma "Titoland" si è rivelato adeguato, di facile comprensione e gestione, tale da offrire una valida alternativa in tutte le situazioni in cui non è possibile fornire un feedback clinico regolare ai pazienti che sono in terapia con insuline basali, come quanto verificatosi in occasione della recente pandemia COVID-19.

#### **EFFETTI DIRETTI ED INDIRETTI DI SARS-COV-2 SULLE ISOLE PANCREATICHE UMANE**

<sup>1</sup>Abdelsalam A, <sup>1</sup>Ben Nasr M, <sup>1</sup>D'Addio F, <sup>2</sup>Montefusco L, <sup>1</sup>Maestroni A, <sup>1</sup>Loretelli C, <sup>2</sup>Rossi A, <sup>2</sup>Pastore I, <sup>1</sup>Ippolito E, <sup>1</sup>Seelam AJ, <sup>1</sup>Petrazzuolo A, <sup>1</sup>Loreggian L, <sup>1</sup>Uselli V, <sup>1</sup>Assi E, <sup>3</sup>Galli M, <sup>4</sup>Folli F, <sup>1</sup>Fiorina P

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università di Milano, Milano; <sup>2</sup>U.O. Endocrinologia, ASST FBF-Sacco, Milano; <sup>3</sup>U.O. Malattie Infettive, ASST FBF-Sacco, Milano; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano; ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Recentemente abbiamo fornito evidenze che l'infezione da SARS-CoV-2 può causare alterazioni metaboliche e sviluppo di iperglicemia in pazienti con COVID-19. In questo studio ci proponiamo di verificare se SARS-CoV-2 esercita un'azione tossica diretta e/o indiretta sulle isole pancreatiche di pazienti con COVID-19 e iperglicemia di nuova diagnosi. I nostri dati mostrano che, pur in assenza di autoimmunità periferica anti-isole, il siero di questi pazienti ha un effetto tossico sulla funzione beta cellulare delle isole pancreatiche umane *in vitro*. Tale effetto viene abolito dal blocco selettivo delle citochine IL1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , i cui livelli sono elevati nel COVID-19, ed i recettori delle quali sono fortemente espressi nelle isole pancreatiche umane. Nel siero di alcuni pazienti con COVID-19 abbiamo rilevato la presenza di frammenti di DNA non metilato contenenti il promotore per l'insulina, un indicatore di morte beta cellulare. Dall'analisi istologica di tessuti pancreatici ottenuti da donatori con iperglicemia e deceduti per COVID-19, è emersa la presenza di un modesto infiltrato linfocitario delle isole e dei linfonodi pancreatici. Negli stessi tessuti è stata infine rilevata la presenza di RNA virale SARS-CoV-2-specifico mediante qPCR e di granuli immaturi di insulina o proinsulina mediante microscopia elettronica, indicanti un alterato processo di maturazione della proinsulina e la sussistenza di degenerazione beta cellulare. I nostri dati dimostrano che SARS-CoV-2 può compromettere la funzione e la vitalità delle isole pancreatiche umane, favorendo la generazione di condizioni infiammatorie e, potenzialmente, mediante tropismo diretto nelle isole pancreatiche. Ciò potrebbe quindi rappresentare una possibile causa delle anomalie metaboliche osservate nei pazienti con COVID-19.

#### **ANALISI SPETTRALE DELLA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA IN PAZIENTI DIABETICI CON NEUROPATIA PERIFERICA**

Borghì E<sup>1,2</sup>, Carlotti E<sup>1,2</sup>, Scarano O<sup>1,2</sup>, Corbani A<sup>1,2</sup>, Genelletti T<sup>1,2</sup>, Brami V<sup>1</sup>, Tusi MC<sup>1</sup>, Desenzani P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Generale Presidio di Montichiari, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia

È stato dimostrato che l'analisi spettrale della frequenza cardiaca è in grado di quantificare il relativo contributo

della attività ortosimpatica e vagale alla variabilità del ritmo. I pazienti con diabete mellito di 2 tipo affetti da neuropatia periferica potrebbero presentare anche un maggior grado di disfunzione autonoma; tuttavia, questo aspetto non è stato ancora appropriatamente indagato. Abbiamo inserito in questo studio preliminare 5 pazienti diabetici di 2 tipo senza segni clinici di neuropatia e 4 diabetici di 2 tipo con segni clinici di neuropatia (test con monofilamento/diapason ed eventualmente approfondimento con elettromiografia/elettroencefalografia, ipotensione ortostatica, disturbi urinari/rettali, a giudizio del diabetologo) afferenti al nostro ambulatorio diabetologico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una acquisizione del segnale elettrocardiografico (ECG sec. Holter) per 20 minuti durante clinostatismo e per 20 minuti in ortostatismo. Il segnale è stato successivamente digitalizzato e trasformato in intervalli RR (tacogramma) mediante appropriato software (CER-S, Cardiacalm srl, Montichiari - Bs). I tacogrammi sono stati importati ed analizzati mediante metodica di analisi spettrale autoregressiva (analisi Box-Jenkins) mediante software HeartScope II (CER-S, Cardiacalm srl, Montichiari - Bs). Sono state calcolate le potenze spettrali in unità assolute ( $\text{msec}^2$ ) e normalizzate (%), sia nel range delle basse frequenze (LF: 0.03-0.20 Hz) sia delle altre frequenze (0.20-0.40 Hz), indicative, rispettivamente dell'attività ortosimpatica e parasimpatica. È stato inoltre calcolato il rispettivo rapporto (LF/HF). Risultati: una analisi preliminare dei dati ha identificato una tendenza del gruppo con neuropatia periferica a mostrare una minore modulazione del sistema autonomo fra clino ed ortostatismo (vedi tabella) nonché a presentare, in clinostatismo, valori di attività ortosimpatica superiori.

Gruppo	LFa	HFa	LF n.u.	HF n.u.	LF/HF
Diabetici senza neuropatia clino	69±46	42±44	45±25	31±18	2.28±1.92
Diabetici senza neuropatia orto	120±100	32±22	57±19	14±1.78	4.06±1.35
Diabetici con neuropatia clino	120±54	28±12	69±9.34 p=0.10 vs controlli	16±4.95	4.92±1.98 =0.09 vs controlli
Diabetici con neuropatia orto	88±53	47±51	39±29	16±11	3.74±3.53

Clino: clinostatismo, orto: ortostatismo, A: unità assolute, n.u.: unità normalizzate.

La differenza fra LF/HF clino/orto era di  $+1.79\pm 3.01$  nei diabetici senza neuropatia e di  $-1.8\pm 5.04$  nei diabetici con neuropatia ( $p=0.08$ ) suggerendo un mancata modulazione autonoma. In conclusione, i nostri dati suggeriscono che pazienti con neuropatia periferica presentano anche segno di disfunzione autonoma più marcati rispetto ai controlli (minore modulazione clino/ortostatismo, maggiore attività autonoma basale). Pertanto, l'esecuzione di una valutazione della variabilità della frequenza cardiaca con analisi spettrale in clinostatismo ed ortostatismo potrebbe rappresentare un test utile clinicamente per identificare precocemente i pazienti diabetici con segni di disautonomia.

#### THE EFFECTS OF CEREBELLAR AND SPINAL DC ON GLYCOMETABOLIC CONTROL

Folli F<sup>1</sup>, Pecori Giralaldi F<sup>2,3</sup>, Maiorana N<sup>1,4</sup>, Ferrucci R<sup>1,4</sup>, Priori A<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy;

<sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy; <sup>3</sup>Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milan, Italy;

<sup>4</sup>Aldo Ravelli Research Center for Neurotechnology and Experimental Brain Therapeutics, Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy

**Background and aims:** Transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) are neuromodulation techniques widely used in the treatment of neurological and psychiatric diseases. While both tDCS and tsDCS have been proven their clinical effectiveness, little is known about the Tdcs effects on glucose metabolism. The present research aims to study the effects of cerebellar tDCS and tsDCS on glycometabolic control. **Methods:** 20 healthy subject were recruited (8 Female; aged 24-55), 14 subjects were stimulated with cerebellar tDCS, 6 subjects were stimulated with tsDCS. We delivered anodal, cathodal (2 mA, 20 minutes) and sham tDCS, in three separate sessions at intervals of at least 3 days. In each session, glucose was evaluated before (T<sub>0</sub>), during (after 10 minutes T<sub>1</sub>), at the end (T<sub>2</sub>) and 10 minutes after the end of the tDCS (T<sub>3</sub>), using a self-monitoring glucose sensor system.

**Results:** Anodal cerebellar tDCS decreased glucose level by about 2.57% at T1 [(mean±SD) To vs T1: 79.96±16 vs 77.90±13.47; p=0.04] while cathodal and sham cerebellar stimulation left it unchanged (p>0.05). Furthermore, tsDCS decreased glucose level by about 4.66% at T1 [To vs T1: 89.50 ±13 vs 85.33±14; p=0.024] and by 6.33 % at T2 [To vs T2: 89.50 ±13 vs 83.83 ± 14; p=0.027]. **Conclusion:** Our results showed that both anodal cerebellar tDCS and tsDCS decreased blood glucose levels in healthy subjects, proving the role of DC stimulation in fostering the glucose uptake. The possibility of modulating glucose by tDCS provides new potentials opportunities for the development of novel therapeutic approaches to treat diabetes.

### DULCÒDIA (DULaglutide in the therapeutic Continuum in DIAbetes): VALUTAZIONI

Malighetti ME<sup>1</sup>, Donini D<sup>2</sup>, Betella N<sup>3</sup>, Villari P<sup>4</sup>, Bonfadini S<sup>5</sup>, Bellante R<sup>6</sup>, Veronesi G<sup>7</sup>, Lepore G<sup>6</sup>, Bossi AC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cesano Boscone, Milano; <sup>2</sup>S. Clemente, Mantova; <sup>3</sup>Ist. Humanitas Gavazzeni Bergamo; <sup>4</sup>Gavardo, Brescia; <sup>5</sup>Spedali Civili, Brescia; <sup>6</sup>ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Centro per la Ricerca in Epidemiologia e Medicina, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

**Scopo:** Studio di real-world evidence (osservazionale, retrospettivo, multicentrico) svolto per valutare la relazione tra la precocità di avvio della terapia con dulaglutide (D) e l'evoluzione di alcuni parametri clinici in soggetti con diabete tipo 2 (DMT2), nell'ipotesi che un utilizzo precoce di GLP1-RA possa mantenere la funzione delle beta-cellule. **Metodica e casistica:** Sono stati studiati 1785 pazienti (M 1106, F 679, età media 67±10,4 anni, durata del diabete 10,3±8 anni), naïve alla terapia con GLP1-RA, avviati a D nel periodo ottobre 2020 – febbraio 2021 come da usuale pratica clinica, secondo le indicazioni AIFA. I dati di HbA1c, glicemia basale (FPG), BMI, circonferenza della vita registrati al baseline, dopo 6 e 12 mesi sono stati valutati in base a durata del DMT2 (0-5, 6-10, 11-15, >15 anni) ed al numero di farmaci utilizzati prima dell'avvio della terapia con D (1, 2, 3, >3), considerando il numero di classi di farmaci utilizzato quale proxy di esaurimento della funzione beta-cellulare. **Risultati:** Dopo 12 mesi di terapia si è verificata una significativa riduzione rispetto al basale sia di HbA1c (52,3±10,5 vs 63,3±15,3, p<0,0001) sia di FPG (132,7±28,2 vs 168,5±80,1 mg/dl, p<0,0001). Dopo 12

mesi di terapia i soggetti con una minor durata di DMT2 (0-5 anni) avevano un livello di HbA1c significativamente inferiore (48,4±10,4 mmol/mol, p<0,0001) rispetto a quelli con durata 6-10 anni (53,8±10,4), 11-15 anni (55,2±11,7) e >15 anni (53,9±7,9 mmol/mol) ed i soggetti trattati con 1 sola classe di ipoglicemizzanti avevano un valore di HbA1c significativamente minore (48,2±11 mmol/mol, p<0,0001) rispetto a quelli trattati con 2 classi di farmaci (53,2±9,9) con 3 classi di farmaci (53,4±10) e con >3 classi di farmaci (53,7±11,7). **Conclusioni:** Un utilizzo precoce di GLP1-RA sembra favorire una più efficace risposta terapeutica con maggior probabilità di raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel DMT2. Le osservazioni a medio e lungo termine potranno permettere di valutare se tale "early treatment" si correla ad un minor rischio di complicanze croniche e ad una maggior stabilità del controllo glicemico.

### LIPIDOMICS OF CYSTIC FIBROSIS WITH DIABETES AND OTHER TYPES OF DIABETES MELLITUS

Mingione A<sup>1</sup>, Pivari F<sup>2</sup>, Zulueta A<sup>2</sup>, Dei Cas M<sup>3</sup>, Barcellona M<sup>2</sup>, Loretelli C<sup>4</sup>, Pes F<sup>5</sup>, Caretti A<sup>2</sup>, Paroni R<sup>3</sup>, Vaira V<sup>6</sup>, Morlacchi L<sup>7</sup>, Righi I<sup>8</sup>, Fiorina P<sup>4</sup>, Nosotti M<sup>8</sup>, Rosso L<sup>8</sup>, Folli F<sup>5</sup>, Signorelli P<sup>2,9</sup>

<sup>1</sup>Dep. of Biomed. and Clin. Sci., UNIMI; <sup>2</sup>Biochem. and Molecular Bio. Laboratory, Dep. of Health Science, UNIMI; <sup>3</sup>Laboratory of Clinic. Biochem. & Mass Spectrometry, Dep. of Health Sciences, UNIMI; <sup>4</sup>UO Endocrinol. Fatebenefratelli-Sacco Hospital, Milan; <sup>5</sup>Endocrinol. Metab. Unit, Health Sci. Dep UNIMI; <sup>6</sup>Division of Pathology, Fondazione IRCCS Ca' Granda; <sup>7</sup>Respiratory Unit and Adult Cystic Fibrosis Center, Int. Med. Dep., Fondazione IRCCS Cà Granda; <sup>8</sup>Thoracic surgery and transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca Granda <sup>9</sup>"Aldo Ravelli" Center for Neurotechnology & Exp. Brain Therap., UNIMI

Cystic Fibrosis (CF) is a chronic inflammatory disease caused by CFTR mutations, primarily affecting the lungs. CF patients frequently develop insulin deficiency, often associated to insulin resistance (CF Related Diabetes, CFRD) and an altered regulation of glucose and lipid metabolism. Lipids metabolism alteration characterizes diabetes and specifically an increase in sphingolipids synthesis has been reported in type 2 diabetes mellitus (T2DM), with higher level of dihydroceramides in patients' plasma. CF patients show reduced lipids in plasma and lipid accumulation in peripheral organs, such

as liver pancreas and the airways. The aim of our study was to compare the plasma lipid content in CF patients with diabetes/prediabetes and other lung diseases patients (LD), to diabetes type 1 and type 2 patients (T1DM and T2DM) and healthy subjects (H), through lipidomics analysis. We obtained preliminary data from an observational study on these patients matched for gender, age and BMI. From multivariate analysis (PLSDA), we observed that CF lipidome separated from the other groups whereas there was no clear distinction between H and LD. DM was significantly different from H, LD and CF. A positive correlation between insulin levels and dihydroceramides, a ceramide precursor in the de novo synthesis of sphingolipids, was observed between H and DMT2. In CF, the glycosylated ceramides were increased instead (1,6 fold), flanked by a reduction in sphingomyelins (0,2 fold), in respect to H; a similar trend was found comparing CF and T1DM and T2DM. From lipidomics analysis we observed a higher plasma concentration of free fatty acids in CF and LD vs H (2,4 and 2,7 fold, respectively) and vs T1DM and T2DM. We observed an increase in acyl-aminoacids in CF vs H (5 fold) and a decrease in phosphatidylcholines and lysophosphatidylcholines in CF vs all the other groups. In addition, CF exhibited an overall reduced levels of acyl-carnitine, lyso-glycerol-phospholipids and ether-lipids. From this data, we conclude that CF lipids metabolism is altered in the formation of acyl-complex lipids. Ongoing studies could identify novel lipid circulating prognostic markers as well as therapeutic targets, to counteract CF disease progression and CFRD comorbidity development. (We thank the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation).

## POSTER

### BUONE PRATICHE: INDAGINE IN DONNE CON DIABETE DI TIPO 1 ALL'ACCESSO IN AMBULATORIO DIABETE & GRAVIDANZA

Incampo G<sup>1</sup>, Caretto A<sup>2,3</sup>, Laurenzi A<sup>2,3</sup>, Molinari C<sup>2,3</sup>, Pedone E<sup>2,3</sup>, Zanardini A<sup>2</sup>, Cellai C<sup>2</sup>, Burini A<sup>2</sup>, Rosa S<sup>4</sup>, Dozio N<sup>3</sup>, Castiglioni MT<sup>4</sup> e Scavini M<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna ad indirizzo Endocrino-Metabolico, <sup>3</sup>Diabetes Research Institute, <sup>4</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo dello studio è stato documentare la preparazione delle donne con diabete di tipo 1 (DMT1) che accedono a un ambulatorio Diabete & Gravidanza (D&G) nel: 1) prevenire (uso di sensore senza/con allarme) e trattare (disponibilità a domicilio del glucagone) le ipoglicemie gravi; b) rilevare la chetosi (disponibilità strisce e dispositivo per chetonemia / strisce per chetonuria); e 3) ottimizzare il controllo glicemico post-prandiale (conoscenza e utilizzo del conteggio dei carboidrati). Abbiamo analizzato i dati della scheda anamnesi delle pazienti con DMT1 compilata al primo accesso all'ambulatorio D&G dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano per programmazione o inizio di gravidanza non programmata nel periodo 2018-2021. Nella tabella le caratteristiche generali delle pazienti e i risultati relativi a prevenzione e trattamento delle ipoglicemie gravi, rilevazione della chetosi e utilizzo del conteggio dei carboidrati.

	Pazienti con accesso per programmare la gravidanza (n=54)	Pazienti con accesso per inizio di gravidanza non programmata (n=43)
Età (anni)	32 (30-37)	33 (30-38)
Durata DMT1 (anni)	12 (9-22)	14.5 (10-24)
Seguite presso altro centro	26.2%	48.2%
Assunzione folina 5 mg	43.9%	75.5%
Ultima HbA1c (mmol/mole)	6.9 (6.5-7.3)	7.0 (6.3-7.5)
Microalbuminuria	3.2%	4.6%
Retinopatia	15.8%	23.4%
Terapia insulinica con microinfusore	53.5%	50%
Utilizzo di sensore:		
No	17.1%	30.2%
Senza allarme per ipoglicemia	36.6%	26.4%
Con allarme per ipoglicemia	46.3%	43.4%
Disponibilità glucagone a domicilio	51.3%	54.4%
Disponibilità misurazione chetoni:		
No	54.8%	66.7%
Strisce chetonuria	6.4%	15.4%
Strisce e dispositivo chetonemia	38.7%	18.0%
Conoscenza conteggio carboidrati:		
No	15.0%	38.4%
Si conosce, ma non usa	20.0%	17.3%
Si conosce e usa	65.0%	44.2%

La proporzione di pazienti con DMT1 che utilizza un sensore, dispone di glucagone e strisce per la misurazione dei

chetoni e utilizza il conteggio dei carboidrati è 26.7% nelle donne che iniziano a preparare una gravidanza e 8.3% nelle donne che iniziano una gravidanza non programmata. Questa osservazione, seppur su casistica limitata e specifica, suggerisce la necessità di maggior attenzione a prescrizione, educazione terapeutica e costante verifica del corretto utilizzo di strumenti e comportamenti che limitano il rischio di eventi glicemici estremi nei pazienti con DM1 nella vita quotidiana.

### DIVERSE ALTERAZIONI DELO SFINGOLIPIDOMA PLASMATICO COME “SIGNATURE” DI INTOLLERANZA GLUCIDICA O DI DIABETE

Dei Cas M<sup>1</sup>, Bianco E<sup>1</sup>, Bignotto M<sup>1</sup>, Morano C<sup>1</sup>, Rigoldi C<sup>1</sup>, Trevisi G<sup>1</sup>, Berra C<sup>2</sup>, Zermiani P<sup>1</sup>, Zuin M<sup>1</sup>, Battezzati PM<sup>1,2</sup>, Folli F<sup>1,2</sup>, Paroni R<sup>1</sup>

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

**Introduzione e obiettivi:** Lo studio epidemiologico CA.ME.LI.A (CARDiovascular risks, MEtabolic syndrome, Liver, and Autoimmune disease) (2009-2011) aveva come obiettivo identificare i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari in una popolazione rappresentativa del Nord Italia (n=2545, 1251 uomini). In questo lavoro abbiamo caratterizzato lo sfingolipidoma plasmatico per correlarlo retrospettivamente con il metabolismo del glucosio e l'indice di massa corporea (BMI). **Materiali e metodi:** La popolazione è stata stratificata in 6 categorie: (1) NGT/NBW (glicemia a digiuno (FG) <110 mg/dL)/ BMI≤24,9 kg/m<sup>2</sup>; (2) NGT/OWO (BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>); (3) IFG/NBW (FG 110-125 mg/dL); (4) IFG/OWO; (5) DM/NBW (FG≥126 mg/dL) e (6) DM/OWO. La analisi di lipidomica è stata effettuata mediante LC-MS/MS su un numero selezionato di soggetti per ciascuna classe. La differenza tra i gruppi veniva valutata mediante GraphPad Prism 7.0, e MetaboAnalyst 4.0. **Risultati:** Le alterazioni più significative si sono evidenziate quando l'intolleranza al glucosio era associata alle condizioni di sovrappeso o obesità. In particolare, i diidrocetamidi risultavano aumentati nel gruppo IFG/OWO (0,39±0,18 uM) rispetto a NGT/OWO (0,35±0,18 uM) e anche al DM/OWO (0,32±0,2 uM), probabilmente essendo l'accumulo di queste molecole un marker precoce di intolleranza glucidica. Nei pazienti DM, sia obesi (DM/OWO, 13,9±7,2 uM) che normopeso (DM/NBW 16,6±6 uM), gli

esosilceramidi risultavano significativamente più bassi rispetto al gruppo NGT/NBW (19,9±6 uM). Lo stesso trend era mostrato dai derivati lattosilati. Sfingosina-1P (S1-P), specie catabolica ma dotata di potente attività di signaling, era ridotta significativamente nei IFG/OWO e DM/OWO (1,8±0,5 e 1,8±0,7 uM) rispetto ai NGT/OWO (2,2±0,7 uM). **Conclusioni:** Sono presenti caratteristiche alterazioni degli sfingolipidi sia in presenza di diabete che di intolleranza glucidica. Quando la intolleranza è associata a sovrappeso o obesità le alterazioni sono sinergiche.

### LA DIETA CHETOGENICA COME OPZIONE TERAPEUTICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA DIABESITÀ: ANALISI DI UN CAMPIONE

Plebani L, Morpurgo PS, Gandolfi A, Lunati ME, Tinari C, Vallone LM, Bolla A, Argenti S, Lamon V, Marelli O, Volpi G, Fiorina P

ASST Fatebenefratelli Sacco Milano, Unità di Diabetologia ed Endocrinologia

La dieta chetogenica è un protocollo nutrizionale caratterizzato da un ristretto apporto calorico (circa 800 kcal/die), con un contenuto di carboidrati inferiore ai 50 g/die ed un apporto proteico medio di 1 g pro kg di peso corporeo. I benefici di questo trattamento consistono nella riduzione dei livelli di insulina e nell'induzione di uno stato di chetosi ovvero di utilizzo di corpi chetonici quali fonte alternativa di energia. Ciò permette di ottenere un significativo calo ponderale in tempi relativamente brevi, ma anche un miglioramento del profilo glicemico e lipidico (è stata osservata infatti la riduzione di glicemia, trigliceridi e colesterolo LDL). Scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia della dieta chetogenica in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 afferenti al nostro Centro nella riduzione del peso corporeo, nel miglioramento del profilo glicemico e nella riduzione della terapia farmacologica assunta. Abbiamo analizzato i dati relativi a 20 pazienti diabetici affetti da sovrappeso corporeo/obesità sottoposti a dieta chetogenica per tre mesi; sono stati valutati (al valore basale ed a tre mesi dall'inizio del trattamento) i seguenti parametri: glicemia, HbA1c, colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL e trigliceridi, creatinina, uricemia, AST, ALT, peso (BMI), pressione sistolica e diastolica, terapia farmacologica in uso.

A distanza di tre mesi i pazienti hanno beneficiato della terapia nutrizionale in termini di riduzione di glicemia ed HbA<sub>1c</sub>, calo ponderale (e classe di BMI) e riduzione dei farmaci ipoglicemizzanti in uso.

Nel nostro campione di pazienti quindi la dieta chetogenica si è dimostrata un trattamento efficace nel calo ponderale e nel miglioramento del profilo glicemico, con un buon profilo di tollerabilità.

### L'ASSE IGFBP<sub>3</sub>/TMEM<sub>219</sub> REGOLA L'OMEOSTASI DELLE BETA CELLULE

Assi E, D'Addio F, Maestroni A, Ben Nasr M, Usuelli V, Loretelli C, Abdelsalam A, Seelam AJ, Loreggian L, Petrazzuolo A, Bertuzzi F, Fadini GP, Orsi E, Folli F, Del Prato S, Fiorina P

*Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università degli Studi di Milano, Milano*

Diabete mellito di tipo 1 (DMT<sub>1</sub>) e diabete di tipo 2 (DMT<sub>2</sub>) sono caratterizzati dalla degenerazione progressiva di cellule beta pancreatiche, per la quale, ad oggi, non esiste un rimedio terapeutico efficace. In questo studio dimostriamo che le cellule beta pancreatiche esprimono il recettore di morte TMEM<sub>219</sub> e che il legame con il suo ligando insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP<sub>3</sub>) conduce alla perdita di massa e di funzione beta cellulare. Abbiamo osservato elevati livelli sierici di IGFBP<sub>3</sub> in pazienti con DMT<sub>1</sub> o DMT<sub>2</sub> ed in soggetti a rischio di sviluppare DMT<sub>1</sub> o DMT<sub>2</sub>, così come in modelli preclinici di diabete. Tali evidenze suggeriscono che disfunzioni dell'asse IGFBP<sub>3</sub>/TMEM<sub>219</sub> sono associate ad un'alterata omeostasi delle cellule beta. Inoltre, la temporanea inibizione dell'asse IGFBP<sub>3</sub>/TMEM<sub>219</sub> *in vitro* o *in vivo* preserva il pool di cellule beta pancreatiche, prevenendo/rallentando l'insorgenza del diabete, mentre il blocco prolungato dell'asse permette l'espansione delle beta cellule. Infine, il ripristino dei livelli fisiologici di IGFBP<sub>3</sub> osservato in diverse coorti di pazienti è associato a un miglioramento della funzione beta cellulare. I dati di questo studio rivelano che l'asse IGFBP<sub>3</sub>/TMEM<sub>219</sub> regola l'omeostasi delle cellule beta e che esso è alterato nei soggetti con DMT<sub>1</sub> o DMT<sub>2</sub>. Il targeting dell'asse IGFBP<sub>3</sub>/TMEM<sub>219</sub> può rappresentare perciò una innovativa opzione terapeutica per il trattamento del diabete.

### RISULTATI CLINICI DOPO UN ANNO DI UTILIZZO DEI SISTEMI IBRIDI HCL 780G, STUDIO OSSERVAZIONALE SU UNA POPOLAZIONE DI 73 PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 1 AFFERENTE ALLA DIABETOLOGIA DI MARIANO COMENSE

Ciucci A

*UOS Diabetologia-Presidio Polispecialistico Mariano Comense (Como), ASST Lariana*

Le nuove metriche per il raggiungimento del buon compenso glicemico vanno ormai ben oltre l'emoglobina glicata e si incentrano soprattutto sulla evidente necessità di ridurre la variabilità glicemica. L'emoglobina glicata è da sempre considerato il marcatore per lo sviluppo delle complicanze croniche micro e macrovascolari. Oggi Time in Range (TIR), Coefficiente di variazione (CV), Glucose Management Indicator (GMI), sono ritenuti parametri fondamentali per l'ottimizzazione metabolica del paziente oltre ad essersi, anche loro, dimostrati correlati con lo sviluppo delle complicanze croniche di malattia.

**Scopo:** Valutare i risultati ottenuti nella nostra struttura con il passaggio all'utilizzo dei nuovi sistemi ibridi HCL (Minimed 780C) in termini di miglioramento del compenso metabolico rispetto alle indicazioni della consensus internazionale del 2019 e rispetto ai dati di Real Life emersi in Europa ed Italia. **Metodo:** Abbiamo analizzato una popolazione di 73 pazienti diabetici di tipo 1 che hanno iniziato ad utilizzare i sistemi ibridi passando dalla terapia multiniettiva, con o senza monitoraggio in continuo della glicemia, o da un sistema integrato non semi-automatizzato nell'ultimo anno, da maggio 2021 a giugno 2022. **Risultati:** Nel periodo di osservazione abbiamo ottenuto un TIR 79,1%, Time Below range (TBR) di 1° livello (glicemia < 70 mg/dl) 2,3%, TBR di 2° livello (glicemia < 54 mg/dl) 1,1%, Time Above Range (TAR) di 1° livello (glicemia > 180 mg/dl) 15,6 % ed un TAR di 2° livello (glicemia > 250 mg/dl) 3,3%. Il GMI medio osservato è risultato 6,6%, il CV 32,4%, la glicemia media è risultata essere 154 mg/dl, con una media di utilizzo del sistema integrato del 96%.

**Conclusioni:** Lo studio ha evidenziato come dopo 12 mesi di utilizzo dei sistemi HCL la nostra popolazione si è allineata rispetto ai target previsti dal consensus del 2019 ed anche rispetto ai dati Real Life recentemente presentati, a dimostrazione che i sistemi ibridi sono ad oggi, quello che più si avvicina ad un pancreas artificiale in quanto mimano in maniera sempre più vicina alla realtà la se-

creazione fisiologica di insulina. Tutto ciò ha ovviamente generato grande soddisfazione nei pazienti che hanno visto finalmente concretizzate le loro aspettative.

### CARATTERISTICHE DELLO STATO NUTRIZIONALE IN PAZIENTI DIABETICI E NON IN TRATTAMENTO EMODIALITICO CRONICO PRESSO ASST BERGAMO OVEST: ANALISI DEI DATI PRELIMINARI

De Mori V<sup>1</sup>, Ongis G<sup>2</sup>, Berzi D<sup>1</sup>, Camozzi D<sup>1</sup>, Forloni F<sup>1</sup>, Palmerio G<sup>3</sup>, Galli E<sup>3</sup>, Meregalli G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine- Centro Regionale per il Diabete Mellito, Treviglio (BG); <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Biologia Applicata alle Scienze dell'Alimentazione; <sup>3</sup>ASST Bergamo Ovest, UOC Nefrologia e Dialisi, Treviglio (BG)

**Background:** La nefropatia diabetica colpisce circa il 30% dei pazienti con DMT1 e il 40% con DMT2 ed è una delle maggiori complicanze a lungo termine del diabete. I pazienti con CKD sottoposti a dialisi hanno un aumentato rischio di morbilità e mortalità dovuti all'aumento della prevalenza di malnutrizione. **Scopo:** Valutare lo stato nutrizionale nei pazienti emodializzati presso la dialisi dell'ASST BergamoOvest. Analizzare differenze tra il gruppo non diabetico e diabetico sullo stato nutrizionale. **Materiali e metodi:** Ad ogni paziente, in dialisi da almeno 3 mesi e collaborante, previa firma del Consenso Informato, sono stati valutati esami ematochimici e registrati i principali parametri antropometrici. È stato inoltre somministrato un Food Frequency Questionnaire per la valutazione delle abitudini alimentari. **Risultati:** Sono stati arruolati 103 pazienti con età dialitica 5±5 anni (56 M, 47 F, 36% diabetici con 20,3 ± 9,4 anni di diabete). I pazienti diabetici erano più anziani rispetto ai non diabetici (70,5±11,6 vs 65,2±15,6 anni). Entrambi i gruppi presentavano sovrappeso (BMI 26,3 ±6,4 vs 28,1±6 kg/m<sup>2</sup>). I parametri di malnutrizione risultavano essere nei limiti inferiori di norma: transferrina 187,3± 42 vs 181,9±38 mg/dL, albumina 3,9±0,3 vs 3,79±0,3 g/dL, pre albumina 23,7±5 vs 21,6±6,1 mg/dL. I pazienti diabetici presentavano un buon compenso glicometabolico (HbA1c 46,7±13,3 mmol/mol). Dall'analisi del questionario alimentare è emerso che la maggior parte dei pazienti non raggiungevano il consumo settimanale consigliato dalle LG di frutta, verdura, pesce e legumi. **Conclusioni:** Una valutazione nutrizionale approfondita fin dall'inizio della dialisi

è di fondamentale importanza per la salute dei pazienti, in qualsiasi stadio della malattia per poter prevenire il quadro di malnutrizione che si può instaurare frequentemente in questa categoria di pazienti. Risulta inoltre importante effettuare incontri di educazione alimentare per indirizzare il paziente alle corrette scelte alimentari.

### VALUTAZIONE DELL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA IN PAZIENTI DIABETICI E NON IN TRATTAMENTO EMODIALITICO CRONICO PRESSO ASST BERGAMO OVEST

Ongis G<sup>1</sup>, De Mori V<sup>2</sup>, Berzi D<sup>2</sup>, Camozzi D<sup>2</sup>, Forloni F<sup>2</sup>, Palmerio G<sup>3</sup>, Galli E<sup>3</sup>, Meregalli G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, Biologia Applicata alle Scienze dell'Alimentazione, Milano; <sup>2</sup>ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine- Centro Regionale per il Diabete Mellito, Treviglio (BG); ASST Bergamo Ovest, UOC Nefrologia e Dialisi, Treviglio (BG)

**Background:** Il diabete rappresenta una delle principali cause di malattia renale cronica (CKD). Un corretto stile di vita aiuta a prevenire la CKD e mantenere un buon controllo glicometabolico. La Dieta Mediterranea (DM) rappresenta un sano modello alimentare per il controllo delle patologie metaboliche e la prevenzione delle complicanze legate a diabete e a nefropatia. **Scopo:** Valutare l'aderenza alla DM dei pazienti emodializzati presso la dialisi dell'ASST Bergamo Ovest. Analizzare differenze tra il gruppo non diabetico e diabetico sull'aderenza alla DM. **Materiali e metodi:** Ad ogni paziente, in dialisi da almeno 3 mesi e collaborante, previa firma del Consenso Informato, sono stati valutati esami ematochimici e registrati i principali parametri antropometrici. A 84 pazienti (48M, 36 F, 38% diabetici con 20,9±9,3 anni di diabete) dei 103 pazienti dializzati presso la dialisi dell'ASST Bergamo Ovest è stato somministrato il questionario PREDIMED costituito da 14 items per la valutazione dell'aderenza alla DM (score: ≤5 scarsa aderenza, 6-9 media aderenza, ≥10 buona aderenza). **Risultati:** I pazienti diabetici (età media 70,8±10,6 anni, BMI 26,2±6,6 kg/m<sup>2</sup>) presentano per il 65,6% un livello di aderenza alla DM medio e per il 34,4% una bassa aderenza, mentre i pazienti non diabetici (età media 64,4±14,7 anni, BMI 28,2±6,4 kg/m<sup>2</sup>) presentano per il 44,3% una media aderenza e per il 55,7% una bassa aderenza. Nessun paziente presenta uno score di buona aderenza alla Dieta Mediterranea, probabilmente

per le attenzioni alimentari che si rendono necessarie durante il trattamento dialitico. **Conclusioni:** Incontri di educazione alimentare dovrebbero essere proposti a tutti i pazienti che iniziano il percorso dialitico, soprattutto ai quelli non affetti da diabete, che non hanno mai ricevuto indicazioni nutrizionali sulla corretta alimentazione, ma solamente indicazioni alimentari pre-dialisi per la conservazione della funzionalità renale.

### EFFICACIA DELLA SLEEVE GASTRECTOMY SULLA RIDUZIONE PONDERALE IN PAZIENTI AFFETTE DA DIABETE MELLITO

Muraca E<sup>1</sup>, Cingi B<sup>2</sup>, Oltolini A<sup>1</sup>, Ciardullo S<sup>1</sup>, Pizzi M<sup>3</sup>, Pizzi P<sup>3</sup>, Sarro S<sup>4</sup>, Lattuada G<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Policlinico di Monza, Medicina metabolica; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca; <sup>3</sup>Policlinico di Monza, Centro per lo studio, la ricerca e la terapia dell'obesità; <sup>4</sup>Policlinico di Monza, Psicologia clinica

**Introduzione:** L'obesità e il diabete (DM) hanno una rilevante associazione e nel DM la perdita di peso migliora il controllo metabolico, ad oggi la chirurgia bariatrica è il trattamento di maggior efficacia per il calo ponderale. Tuttavia, non sono molti i dati riguardo l'efficacia della Sleeve Gastrectomy (SG) in questi pazienti. **Scopo:** Valutare la perdita di peso a 6/12/24 mesi in una coorte di pazienti sottoposti a SG. **Materiali e metodi:** Studio caso-controllo osservazionale retrospettivo di 35 pazienti affette da DM e sottoposte a SG confrontate con 35 controlli non affetti da DM paragonabili per età e BMI. Sono stati rilevati il calo ponderale e, relativamente al gruppo di studio, la glicata e la terapia antidiabetica. **Risultati:** Le pazienti affette da DM hanno una inferiore perdita di peso a 12 mesi (28.3±7.7% vs 33.3±8.4% p=0.017) e una tendenza a 24 mesi (28.9±10.4% vs 33.4±9.9% p=0.069) e rispetto al basale hanno maggiore indice di adiposità viscerale, maggiore stima del grasso epatico, sono più insulinoresistenti e con maggiore prevalenza di sindrome metabolica/dislipidemia. A 12 mesi l'82.9% delle pazienti DM sono in sola terapia nutrizionale ed è significativa la riduzione della terapia insulinica (14.3% basale vs 2.9% 12 mesi, p=0.043). Infine, l'80.0% delle pazienti ha raggiunto valori di glicata ≤6.5% con una sola paziente ≥7.0%. **Conclusioni:** La SG in pazienti affette da DM ha portato a riduzioni di peso inferiori rispetto al gruppo di control-

lo; possiamo ipotizzare che questo dipenda da un profilo metabolico basale diverso e sfavorevole. Nonostante ciò, sono significativi i risultati all'interno del gruppo di pazienti affetti da DM rispetto alla remissione e al miglioramento del controllo metabolico.

### OUTCOMES NEONATALI SFAVOREVOLI NEL DIABETE GESTAZIONALE: ESPERIENZA MONOCENTRICA IN 1503 PAZIENTI CONSECUTIVE

Bolla AM<sup>1</sup>, Ghielmetti A<sup>1,2</sup>, Gandolfi A<sup>1</sup>, Morpurgo PS<sup>1</sup>, Lunati ME<sup>1</sup>, Plebani L<sup>1</sup>, Vallone LM<sup>1</sup>, Tinari C<sup>1</sup>, Volpi G<sup>1</sup>, Spadaccini G<sup>1</sup>, Vignali MA<sup>1,2</sup>, Fiorina P<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SSD Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Milano

**Contesto:** Il diabete gestazionale (DG) è un importante fattore di rischio per outcomes neonatali sfavorevoli (ONS), pertanto occorre raggiungere stringenti obiettivi glicemici tramite terapia dietetica e, se necessario, insulinica. **Scopo:** Descrizione in contesto real-life dei predittori di 3 dei principali ONS potenzialmente associati a DG: macrosomia (MN), ipertrofia cardiaca (ICN) ed ipoglicemia (IN) neonatali. **Pazienti e metodi:** Studio retrospettivo su tutte le pazienti con diagnosi di DG (criteri AMD/SID 2018) afferite alla Clinica Ostetrica Macedonio Melloni (Milano) dal 01/12/2016 al 31/12/2019. Criteri di esclusione: diabete pre-gestazionale, gravidanza gemellare, morte endouterina fetale, parto presso altra struttura. Individuate 1503 pazienti, compenso glicemico completo disponibile in 903, valutato con SMBG e classificato in scarso (<50%), discreto (50-74%), buono (75-99%) o ottimo (100% rilevazioni a target). **Risultati:** Ad analisi multivariata predittori indipendenti: a) di MN: pregressa MN (OR 8.4, P<0.01), compenso glicemico complessivamente scarso (OR 2.4, P<0.01) e obesità pre-gravidica (OR 3.95, P<0.05); b) di ICN: poliabortività (OR 19.2, P<0.01) e MN (OR 8.3, P<0.01); c) di IN: compenso glicemico almeno buono all'ultima visita (protettivo OR 0.4, P<0.01) e MN (OR 4.5, P<0.01). Per ciascuno dei 3 ONS terapia insulinica all'ultima visita e diagnosi precoce (entro 18 settimane) non predittori indipendenti. Le donne con diagnosi precoce sono risultate più frequentemente obese (42% vs 19.9%, P<0.01) e appartenenti a etnia a rischio (74.4% vs 62.9%, P<0.01), meno frequentemente con eccessivo incremento ponderale in gravidanza rapportato al BMI (42.8%

vs 55.7%,  $P < 0.01$ ), e più spesso in terapia insulinica all'ultimo controllo (48.4% vs 31.9%,  $P < 0.01$ ), senza maggior incidenza dei 3 ONS. **Conclusioni:** Nel DG un compenso glicemico non ottimale è predittore indipendente di macrosomia ed ipoglicemia neonatali, mentre la terapia insulinica non è associata agli ONS considerati. I pazienti con diagnosi precoce di DG richiedono più spesso insulina per raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati.

### VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA A BREVE TERMINE IN PAZIENTI CON HFREF CON E SENZA DMT2 IN TRATTAMENTO CON ARNI DOPO L'ASSOCIAZIONE CON SGLT2i

Cannistraci R<sup>1,2</sup>, Mazzetti S<sup>4</sup>, Acone L<sup>3,4</sup>, Lattuada G<sup>1</sup>, Mortara A<sup>4</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Policlinico di Monza, Medicina metabolica; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; <sup>3</sup>Università degli Studi di Pavia, Pavia; <sup>4</sup>Policlinico di Monza, Cardiologia

**Introduzione:** La terapia con sacubitril/valsartan (ARNI) nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (HFrEF) ha mostrato benefici su mortalità, re-ospedalizzazioni e sullo strain miocardico (Global Longitudinal Strain, GLS) indice affidabile di contrattilità miocardica. Gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) sono raccomandati dalle linee guida 2021 della European Society of Cardiology (ESC) per i pazienti con HFrEF indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2 (DMT2). **Scopo:** Valutare l'andamento a breve termine (6 mesi di Follow-Up) dei principali parametri ecocardiografici e del GLS in pazienti con HFrEF (con e senza DMT2) in terapia con ARNI e dopo associazione con SGLT2i. **Materiali e metodi:** Valutazione ecocardiografica basale e dopo 6 mesi di 40 pazienti ambulatoriali suddivisa in tre sottogruppi: gruppo 1: pazienti senza DMT2 in terapia con ARNI (n=20); gruppo 2: pazienti con DMT2 in trattamento con ARNI (n=11); gruppo 3: pazienti con DMT2 in trattamento con ARNI più SGLT2i (n=9). **Risultati:** Si è osservato un miglioramento tempo-dipendente ( $p < 0.05$ ) del volume telediastolico (LVEDV), volume telesistolico (LVESV), frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e GLS nei paziente del gruppo 1 e del gruppo 2. Nei pazienti del gruppo 3 vi è stato una tendenza al miglioramento del GLS che non ha raggiunto la significatività ( $p < 0.1$ ). **Conclusioni:** La terapia con ARNI in pazienti con HFrEF

modifica efficacemente anche a breve termine la contrazione e il rimodellamento ventricolare sinistro e questo effetto si conferma indipendentemente dalla presenza di DMT2. L'associazione con SGLT2i non sembra apportare ulteriori benefici sul rimodellamento positivo.

### PERSISTENZA ALLA TERAPIA CON INIBITORI DI SGLT2 IN PAZIENTI CON DMT2

Cannistraci R<sup>1,2</sup>, De Marco A<sup>2</sup>, Lattuada G<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

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

**Introduzione:** Gli inibitori di SGLT2 (SGLT2-i) hanno un ruolo centrale nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e la persistenza terapeutica è fondamentale per garantirne gli effetti protettivi cardiorenali. **Scopo:** Analizzare in un contesto real-world le cause di mancata persistenza alla terapia con SGLT2-i in pazienti con DMT2 nel periodo 2015-2020. **Materiali e metodi:** Studio osservazionale retrospettivo monocentrico di 412 pazienti con una prima prescrizione di SGLT2-i. La "persistenza" è stata definita: interruzione della terapia con SGLT2-i o necessità di terapia aggiuntiva anti-iperlicemizzante. **Risultati:** I pazienti non "persistenti" sono stati il 55.8% con una persistenza mediana di 27.5 mesi (95% CI 22.5-32.5 mesi). I principali motivi di non "persistenza" sono stati: 73.5% per HbA1c non a target (di cui 62.7% ha necessitato una terapia aggiuntiva ed il 37.3% ha sospeso SGLT2-i) e le infezioni genitali (15.7%). I pazienti "persistenti" e non persistenti si sono differenziati per: durata di malattia ( $8.3 \pm 7.3$  e  $11.2 \pm 7.9$  anni), BMI ( $34.95 \pm 20.35$  e  $30.86 \pm 5.78$ ), HbA1c ( $7.78 \% \pm 1.4$  e  $8.15 \pm 1.25$ ), utilizzo al basale di sulfaniluree (12.6% e 26.2%) e di inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (6% e 18.8%) con p value  $< 0.05$ . **Conclusioni:** Il 56% dei pazienti che hanno ricevuto la prescrizione di un SGLT2-i ha dovuto interrompere la somministrazione o ha dovuto introdurre una rescue -therapy per raggiungere il target di Hb glicata. Il mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico è risultata essere la motivazione principale di interruzione della terapia. L'ampliata rimborsabilità terapeutica offerta dalla Nota AIFA 100 ridurrà nel futuro la quota di pazienti con necessità di sospensione del SGLT2i per un mancato raggiungimento del target glicemico.

## DUE GENERAZIONI DI SISTEMA IBRIDO AD ANSA CHIUSA IN ADULTI CON DIABETE DI TIPO 1 BEN COMPENSATO

Laurenzi A<sup>1,2</sup>, Caretto A<sup>1,2</sup>, Pedone E<sup>1,2</sup>, Molinari C<sup>1,2</sup>, Zannardini A<sup>1</sup>, Scavini M<sup>1,2</sup>, Piemonti L<sup>1,2,3</sup>, Bosi E<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna ad indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano; <sup>3</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

**Introduzione:** I sistemi ad ansa chiusa ibridi (HCL) sono uno strumento importante per il miglioramento del compenso glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1). Nelle ultime generazioni di HCL l'algoritmo, che nella precedente generazione si basava sulle sole modifiche automatiche della velocità di infusione basale, è stato migliorato con l'ulteriore introduzione di boli correttivi automatici per la gestione delle iperglicemie. Scopo dello studio è il confronto delle metriche glicemiche con l'uso della prima generazione di HCL Minimed 670G e la seconda generazione 780G in un gruppo di pazienti con DMT1 in buon compenso glicemico. **Metodi:** Studio retrospettivo monocentrico su pazienti che hanno effettuato il passaggio da Minimed 670G a 780G nel periodo 01.03.2021-28.02.2022. Sono stati analizzati i dati dello scarico microinfusore nelle 4 settimane antecedenti e successive al cambio di modalità di terapia, caricati su piattaforma Carelink. **Risultati:** Sono stati inclusi nell'analisi 34 pazienti. La mediana dei giorni analizzati è di 31 giorni (IQR 30-31) nel periodo 670G e 29.5 giorni (28-31) nel periodo 780G. Il tempo di utilizzo del sensore è stato 92.7% (84.5-96.0) nel periodo 670G e 91% (86.0-95.2) nel periodo 780G. La percentuale di tempo in target (TIR) 70-180 mg/dl è rimasta stabile (670G 76.6% (72.9-79.3) vs 780G 77.6% (69.9-80.0),  $p=0.526$ ) mentre si è ridotta la percentuale di TIR ristretto 70-140 mg/dl (670G 47.9% (43.4-52.7) vs 780G 50.3% (45.7-56.6),  $p=0.068$ ). Non vi sono state modifiche nelle percentuali di tempo sopra e sotto il target e negli indici di variabilità glicemica. Il Glucose management indicator (GMI) si è ridotto da 6.9% (6.7-7.0) a 6.8% (6.6-7.0),  $p=0.047$ . **Conclusioni:** In pazienti con DMT1 in buon compenso glicemico e con TIR sopra target, dopo passaggio a sistema HCL avanzato si documenta un miglioramento significativo (ma clinicamente modesto) dell'emoglobina glicata stimata e un miglioramen-

to marginalmente significativo del TIR ristretto (70-140 mg/dL), senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

## FATTORI PREDITTORI DI OUTCOMES CLINICI IN DIABETICI RICOVERATI PER COVID-19

\*Resmini E<sup>1</sup>, \*Madaschi S<sup>1</sup>, Bonfadini S<sup>1</sup>, Massari G<sup>1</sup>, Gamba P<sup>2</sup>, Sandri M<sup>2</sup>, Calza S<sup>2</sup>, Cimino E<sup>1</sup>, Zarra E<sup>1</sup>, Dotti S<sup>1</sup>, Mascadri C<sup>1</sup>, Agosti B<sup>1</sup>, Garrafa E<sup>2</sup>, Girelli G<sup>1</sup>

\* primo nome congiunto

<sup>1</sup>UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico e Diabetologico; ASST degli Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e Molecolare, Università di Brescia, Brescia

**Introduzione:** i pazienti diabetici hanno una maggiore mortalità per COVID-19, infezioni ed un'alterata risposta infiammatoria. È dibattuto il ruolo del controllo glicemico, sia previo, sia durante il ricovero, sulla mortalità. Inoltre non è chiaro se l'iperglicemia abbia un effetto diretto o necessiti di meccanismi infiammatorio mediati. **Obiettivo:** identificare predittori di outcomes clinici (mortalità intraospedaliera, durata della degenza, insufficienza respiratoria, necessità di terapia intensiva), considerando le relazioni tra iperglicemia, marcatori di infiammazione e storia clinica. **Pazienti e metodi:** Studio osservazionale retrospettivo monocentrico di 291 diabetici ricoverati con COVID-19 negli Spedali Civili di Brescia dal 1.02.2020 al 31.03.2021, con anche cartella elettronica ambulatoriale, da cui si sono stati estratti dati di controllo glicemico, terapia, complicanze. Sono stati eseguiti entro 24h dal ricovero: glucosio, parametri infiammatori, creatinina. L'analisi d'associazione per la mortalità è stata condotta utilizzando il modello di regressione di Cox. Inoltre una causal mediation analysis ha permesso la stima degli effetti diretti ed indiretti della glicemia sulla mortalità. **Risultati:** L'analisi preliminare mostra che glucosio all'ingresso  $\geq 165$  mg/dL, ridotta funzionalità renale, sono associati ad aumentato rischio di mortalità e durata del ricovero ( $p<0.01$ ), mentre un aumento dei parametri infiammatori (globuli bianchi, neutrofilo, linfociti, monociti, eosinofili, fibrinogeno, rapporto neutrofilo/linfociti, LDH, piastri, procalcitonina), è associato ad aumentato rischio di tutti gli outcomes ( $p<0.001$ ). L'incremento dei basofili è associato ad una riduzione di mortalità ed insufficienza respiratoria ( $p=0.03$ ,  $p=0.04$ ). L'iperglicemia ha prevalentemente un effetto diretto sul-

la mortalità, non mediato dall'infiammazione ( $p < 0,001$ ). Pazienti con complicanze microvascolari hanno maggiore mortalità ( $p = 0,03$ ). **Conclusioni:** Glicemia, funzionalità renale e parametri infiammatori sono risultati essere predittori di mortalità. L'iperglicemia ha un effetto diretto, non mediato dall'infiammazione, sulla mortalità.

#### **ASSOCIAZIONE TRA PIEDE DIABETICO, SCOMPENSO GLICOMETABOLICO E COMPLICANZE MICRO- E MACROVASCOLARI. STUDIO DELLA CASISTICA AFFERENTE ALL'AMBULATORIO DEL PIEDE DIABETICO DELL'OSPEDALE SAN PAOLO DAL 2018 AL 2021**

Bonfanti L, Manfrini R., Zakaria A, Berra C, Pietrogrande L, Ianni L, Folli F

Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano, Milano

**Introduzione:** Le complicanze associate al diabete mellito ne costituiscono il principale fattore di comorbidità e mortalità. Tra queste, il piede diabetico affligge il 5% dei pazienti, causando il 3% dei ricoveri per diabete e 7 mila amputazioni/anno. **Obiettivi:** Lo studio vuole analizzare la casistica dell'ambulatorio del piede diabetico dell'Ospedale San Paolo di Milano, valutandone prevalenza di complicanze, correlazione con scompenso glicometabolico e presenza, rischio e progressione delle ulcerazioni. **Materiali e metodi:** Sono stati coinvolti 129 pazienti – 74 uomini (57,4%) e 55 donne (42,6%) – di cui 124 con DM2 (96,1%), valutati alla prima ed all'ultima visita con un periodo medio di follow-up di 2 anni (20 lost to follow-up). Sono stati raccolti dati sulla patologia diabetica e relativa terapia, complicanze associate, categoria di rischio ulcerativo, dati laboratoristici, presenza e classificazione delle lesioni tramite scale Wagner e Texas. **Risultati:** Il 100% dei soggetti presenta neuropatia periferica e retinopatia diabetico-ipertensiva, mentre in 128 (99,2%) presentano arteriopatia periferica; si riscontra inoltre in 63 soggetti (48,8%) nefropatia diabetica, in 46 (35,7%) cardiopatia ischemica ed in 22 (17,1%) vasculopatia cerebrale, dimostrando come la totalità dei soggetti sia affetta da almeno 3 complicanze diabete-correlate. Per questo, tra i 102 soggetti valutabili, si evidenziano solo pazienti a rischio ulcerativo moderato (grado 2, 56 pazienti) o elevato (grado 3, 46). Dopo 2 anni di follow-up si riscontrano solo 17 casi di ulcerazioni, con aumento dei soggetti Wagner 0 – da 66

(51,2%) a 92 (84,4%) ( $p$ -value  $< 0,0001$ ) –, diminuzione dei gradi Wagner 1-2 da 42 (32,5%) a 17 (15,6%) ( $p$ -value  $< 0,01$ ) ed azzeramento dei gradi 3-4 dai precedenti 21 (16,3%) ( $p$ -value  $< 0,0001$ ). Non è stata invece evidenziata una correlazione tra livello di HbA1C e gravità delle ulcerazioni. **Conclusioni:** Lo studio ha dimostrato un miglioramento significativo delle condizioni cliniche dei pazienti, mostrando una netta riduzione delle lesioni ulcerative di lieve-media entità ed un azzeramento di quelle gravi. Ciò evidenzia l'effetto fortemente positivo del trattamento ambulatoriale del piede diabetico, sia sotto l'aspetto preventivo che curativo.

#### **POCUS (POINT OF CARE ULTRASOUND) NEL SETTING DELL'AMBULATORIO DI DIABETOLOGIA: ESPERIENZA PERSONALE CON SONDA BUTTERFLY IQ**

Desenzani P, Brami V, Tusi

MC Ambulatorio di Diabetologia - Medicina Generale del Presidio di Montichiari, ASST Spedali Civili di Brescia

Nei secoli passati l'ispezione, la palpazione, la percussione e l'auscultazione hanno rappresentato i pilastri della semeiotica fisica ma, come afferma Eugene Braunwald (JAMA Cardiol 2018; 3:346-50), è giunto il tempo di aggiungere a questi quattro un "quinto pilastro", ovvero l'insonazione. Negli ultimi anni si è assistito allo sviluppo della bedside sonography ovvero l'ecografia eseguita e interpretata dal clinico al letto del malato. Gli AA anglosassoni hanno definito questa indagine ecografica al letto del malato point of care ultrasound (POCUS). Questa definizione ben si adatta in ambienti – come i reparti di medicina interna – dove l'indagine ultrasonografica segue a integrazione e compendio dell'esame clinico. Minore è l'evidenza in letteratura di un suo possibile utilizzo anche in setting ambulatoriali ed in particolare in quello della diabetologia. Si riporta una esperienza pilota eseguita c/o l'Ambulatorio di Diabetologia del Presidio di Montichiari utilizzando la sonda portatile Butterfly iQ (Promedica Bioelectronics). Si tratta di un ecografo portatile collegato all'iPad in grado di eseguire delle scansioni ecografie visibili tramite App direttamente sullo schermo del dispositivo mobile. Butterfly iQ utilizza una tecnologia innovativa chiamata Ultrasound on chip che riesce, grazie a questo chip specializzato, a sostituire tutti e tre i tipi di sonda ecografica tradizionale rendendo

possibile utilizzo in un unico strumento per tutti i tipi di diagnosi ecografica. Grazie poi all'intelligenza artificiale (AI) implementata nell'App dedicata Butterfly iQ è in grado di processare i dati grezzi estratti dagli US e di trasformarli nelle immagini che vengono visualizzate sullo schermo dell'iPad. Nella nostra esperienza pilota di 6 mesi riguardante una casistica di circa 100 pazienti giunti alla nostra attenzione per prima visita diabetologia l'utilizzo del POCUS ha consentito di valutare: 1) ispessimenti dell'intima/media delle carotidi e/o stenosi dei TSA superiori al 50%; 2) nodulo/i tiroidei; 3) vari gradi di steatosi epatica, colecistolitiasi, organomegalia, versamenti endoaddominali, aneurismi e/o calcificazioni dell'aorta addominale, determinazioni delle dimensioni della vena cava inferiore; 4) lipoipertrofie cutanee in sede di iniezioni d'insulina; 5) pervietà degli assi venosi profondi tramite esecuzione della CUS. Il riscontro delle problematiche sopraelencate ci hanno consentito a) di indirizzare, con adeguato grado di urgenza, i pazienti verso esecuzione di esami di 2 livello (Ecocolordoppler TSA, ANGIOTC dei TSA, esecuzione di FNAC di noduli tiroidei con eventuale determinazione dei livelli della calcitonina, esecuzione di TC addome con mdc, ecocolordoppler venoso o arterioso degli arti inferiori, ecocardiogramma) e b) di poter eseguire la migliore scelta fra le molteplici terapie antiiperglicemiche disponibili e per la prevenzione del RCV. La nostra esperienza è stata resa possibile dalla disponibilità della strumentazione ecografica e dell'ipad (acquisiti con fondi delle donazioni per emergenza Covid) e dal fatto che alcuni dei Diabetologi avevamo conseguito nel loro iter formativo un diploma SIUMB per esecuzione della ecografia internistica. In conclusione si può auspicare che la figura del Diabetologo moderno 2.0 possa avere anche competenze in ambito ecografico al fine di poter eseguire un esame clinico completo ed integrato dal POCUS per avere a disposizione il maggior numero di informazioni cliniche, implementare la migliore terapia e indirizzare il paziente diabetico ad eseguire eventuali accertamenti diagnostici nel minor tempo possibile.

## LA “DIABESITÀ” IN UNA POPOLAZIONE DEL NORD ITALIA: UN’ANALISI EPIDEMIOLOGICA RETROSPETTIVA

Dei Cas M<sup>1</sup>, Bianco E<sup>1</sup>, Bignotto M<sup>1</sup>, Morano C<sup>1</sup>, Rigoldi C<sup>1</sup>, Trevisi G<sup>1</sup>, Berra C<sup>2</sup>, Zermiani P<sup>1</sup>, Zuin M<sup>1</sup>, Paroni R<sup>1</sup>, Battezzati PM<sup>1,2</sup>, Folli F<sup>1,2</sup>

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

**Introduzione e obiettivi:** Il progetto CA.ME.LI.A (Cardiovascular risks, MEtabolic syndrome, Liver, and Autoimmune disease) è uno studio epidemiologico svolto ad Abbiategrasso tra il 2009 ed il 2011 con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio metabolici per le malattie cardiovascolari in una popolazione rappresentativa del Nord Italia. In questo lavoro caratterizziamo la suddetta popolazione in relazione al metabolismo del glucosio e all'indice di massa corporea (BMI). **Materiali e metodi:** La popolazione (n=2545, 1251 uomini e 1294 donne) è stata stratificata in 6 categorie: (1) normale tolleranza al glucosio (NGT, glicemia a digiuno (FG)<110 mg/dL) e BMI≤24,9 kg/m<sup>2</sup> (peso normale, NBW); (2) NGT/BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso o obeso, OWO); (3) Glucosio a digiuno alterato (IFG, FG110-125 mg/dL)/NBW; (4) IFG/OWO; (5) Diabete (DM, FG≥126 mg/dL)/NBW e (6) DM/OWO. **Risultati:** L'86% della popolazione presenta una tolleranza al glucosio normale (NGT) il resto (14%) è intollerante (IFG) (7%) o diabetica DM (7%); Il 51% è OWO. Il sesso maschile prevale significativamente tra i soggetti IFG (10% vs 4%) e DM (9% vs 5%) e tra gli OWO (61% vs 42%, p<0,0001. Il tessuto adiposo viscerale (VAT) risulta positivamente correlato a BMI e intolleranza al glucosio: NGT/OWO 40±18 mm vs IFG/OWO 49±22 mm e vs DM/OWO 54±21 mm (p < 0,0001). La circonferenza addominale è maggiore nei pazienti OWO con IFG e DM rispetto a NGT/OWO (IFG/OWO 103±10 cm, DM/OWO 107±12 cm vs NGT/OWO 99±9 cm, p < 0,0001). La prevalenza di livelli elevati di Proteina C Reattiva (PCR > 5 mg/L) è maggiore nei soggetti OWO rispetto ai NW e aumenta con l'aumento del livello di intolleranza al glucosio: NGT/NW 6% vs NGT/OWO 14% vs DM/OWO 24%, p < 0,0001, l'Homa Index è più alto nei soggetti OWO. **Conclusioni:** La popolazione del progetto CA.ME.LI.A conferma la stretta relazione tra intolleranza al glucosio, insulino-resistenza e sovrappeso/obesità: una maggior percentuale di massa grassa viene rilevata nei soggetti con intolleranza al glucosio, i valori più alti in soggetti DM.

## INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI IN UNA POPOLAZIONE DEL NORD ITALIA: UNO STUDIO LONGITUDINALE

Bianco E<sup>1</sup>, Dei Cas M<sup>1</sup>, Bignotto M<sup>1</sup>, Morano C<sup>1</sup>, Rigoldi C<sup>1</sup>, Trevisi G<sup>1</sup>, Berra C<sup>2</sup>, Zermiani P<sup>1</sup>, Zuin M<sup>1</sup>, Paroni R<sup>1</sup>, Folli F<sup>1,2</sup>, Battezzati PM<sup>1,2</sup>

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

**Introduzione e obiettivi:** Il progetto CA.ME.LI.A (Cardiovascular risks, MEtabolic syndrome, Liver, and Au-toimmune disease) è uno studio volto ad identificare i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (CV) nella popolazione di Abbiategrosso, rappresentativa del Nord Italia. In questo lavoro ci proponiamo di valutare se l'intolleranza glucidica (IGM) e/o il sovrappeso/obesità (OWO) possano essere associati ad un aumentato rischio CV. **Materiali e metodi:** Il tempo 0 è stato definito come il momento di iscrizione allo studio (2009); l'osservazione si conclude il 30 agosto 2017, o al 1° evento CV (guarigione o morte), o con la perdita del soggetto al follow-up. Lo studio dell'incidenza degli eventi è stato condotto con il metodo Kaplan-Meier utilizzando il log rank test. L'analisi univariata è stata condotta con modelli tempo-dipendenti di Cox. La popolazione (n=2545, 1251 uomini, 1294 donne) è stata stratificata in 6 gruppi: **1.** Normale tolleranza al glucosio (NGT) (glicemia a digiuno, FG<110 mg/dL)/BMI≤24,9 kg/m<sup>2</sup> (peso normale, NBW); **2.** NGT/BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso o obeso, OWO); **3.** Glucosio a digiuno alterato (IFG) (FG 110-125 mg/dL)/NBW; **4.** IFG/OWO; **5.** Diabete (DM) (FG≥126 mg/dL)/NW; **6.** DM/OWO. **Risultati:** Durante il periodo di follow-up si sono verificati 163 eventi CV con un tasso di incidenza di circa 1,5 per 100 anni-paziente; gli uomini hanno avuto un numero maggiore di eventi rispetto alle donne (106 vs 57; 4,2% vs 2,2%, Fig.1). Il DM ha avuto una maggiore incidenza di eventi rispetto sia a IFG che a NGT (IFG 13% vs DM 21%; NGT 5%). Anche l'OWO era associato a un rischio CV più elevato (NW 3% vs OWO 10%). Quando l'IFG coesisteva con OWO, l'incidenza di eventi CV aumentava ulteriormente, con DM/OWO più alto che in IFG/OWO (24% vs 15%); in NGT/NW l'incidenza è stata del 3%. Viene verificata una differenza negli eventi CV tra OWO e DM/OWO e tra OWO e IFG/OWO. **Conclusioni:** Le curve di sopravvivenza mostrano che in entrambi i sessi OWO, IFG e DM mostrano una mortalità più elevata rispetto a NW e NGT. Tra i

pazienti con OWO, la concomitante presenza di diabete porta ad un maggior rischio di eventi o morte.

## INDAGINE MONOCENTRICA SULLA PERSISTENZA DEL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE ORALE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Mazzoleni F<sup>1</sup>, Betella N<sup>1</sup>, Tresoldi AS<sup>1</sup>, Vena W<sup>1,2</sup>, Bossi AC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetologia, Ist. Humanitas Gavazzeni, Bergamo; <sup>2</sup>Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano

**Obiettivo:** Semaglutide orale (SO) è il primo GLP1-RA non iniettivo, grazie alla formulazione dell'analogo incretino con SNAC (Sodio N-Amino Caprilato) che ne permette un buon assorbimento gastrico. SO rappresenta una valida alternativa per pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) agofobici o che rifiutano terapie iniettive per la gestione della loro malattia. Gli effetti indesiderati gastroenterici (assimilabili a quelli di classe) sono potenzialmente ridotti grazie alla lenta titolazione del dosaggio (incremento da 3 a 7 mg/die dopo 28 giorni, ulteriormente aumentabile sino a 14 mg/die). La tollerabilità di SO è motivo di interesse per comprendere come affrontare tale problematica nella pratica clinica. **Materiali e metodi:** Sono stati raccolti retrospettivamente mediante intervista telefonica i livelli di tollerabilità gastrointestinale di SO, valutati con Scala Likert (LS da 1: buona tollerabilità, a 5: assolutamente scarsa tollerabilità) in 57 pazienti (34 M; 23 F; età media 69,1±7,7 anni; durata media DMT2 11,7±8,0 anni; glicemia basale media al baseline 148,5±38,8 mg/dL; HbA1c media al baseline 55,7±12,3 mmol/mol) dopo un periodo di 1-6 mesi dall'inizio del trattamento. **Risultati:** 42 pazienti (73,7%) proseguono il trattamento con SO mostrando soddisfacente evoluzione delle glicemie basali (media 130,9±25,8 mg/dL; tollerabilità di SO: LS=1,26±0,9); 9 pazienti (15,8%) hanno sospeso la terapia per comparsa di effetti indesiderati (nausea moderata-grave e/o vomito, con LS=4,66±0,16); 6 pazienti (10,5%) non hanno mai assunto SO (4 per motivazioni personali; 2 poiché consigliati in tal senso dal proprio MMG o dal Farmacista di riferimento). **Conclusioni:** È necessario un miglioramento del percorso educativo e motivazionale dei pazienti, con un maggior coinvolgimento dei sanitari territoriali, per favorire l'inizio e il mantenimento di un trattamento con GLP1-RA con potenziali effetti favorevoli glico-metabolici e di prevenzione cardiovascola-

re nel DMT2. Il contatto telefonico personale ha permesso di “recuperare” al trattamento con SO i 6 pazienti che non avevano ancora instaurato la terapia.

### EFFICACIA DELLE TECNOLOGIE AVANZATE IN UN PERCORSO STRUTTURATO PER LA TRANSIZIONE: È SEMPRE IL MONITORAGGIO A FARE LA DIFFERENZA

Zarra E<sup>1</sup>, Agosti B<sup>1</sup>, Felappi B<sup>2</sup>, Cimino E<sup>1</sup>, Madaschi S<sup>1</sup>, Resmini E<sup>1</sup>, Dotti S<sup>1</sup>, Girelli A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico e Diabetologico;

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili, Brescia

**Introduzione:** I dati della letteratura confermano che, anche tra i pazienti in transizione dalla pediatria alla diabetologia adulti, l'uso continuativo di strumenti di misurazione interstiziale della glicemia, indipendentemente dalla modalità di erogazione di insulina (multiniettiva MDI o microinfusiva CSII) determina un beneficio in termini di glicata (HbA1c). **Scopo:** Valutare in questa popolazione gli effetti dell'utilizzo delle tecnologie durante l'intero percorso di transizione. **Materiali e metodi:** Dal gennaio 2014 al dicembre 2021, 137 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1) hanno effettuato la transizione presso l'ambulatorio congiunto adulti/pediatria della UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico e Diabetologico; i pazienti effettuavano MDI o CSII/ Sensor Augmented Pump-SAP/ con somministrazione automatica di insulina-AID (con o senza strumenti di misurazione interstiziale intermittente I-CGM o real-time continua RT-CGM). **Risultati:** I pazienti totali seguiti sono stati 137, i pazienti in terapia con la sola MDI all'inizio del percorso erano 54%, quelli in MDI+ I-CGM/RT-CGM all'inizio del percorso erano 19%; i pazienti in CSII senza I-CGM/RT-CGM erano 12%, quelli in CSII + I-CGM/RT-CGM erano 15% (8pz SAP, 1 patchpump + I-CGM/RT-CGM, 5pz CSII abbinato+ I-CGM/RT-CGM, 6 AID). Alla fine del percorso i pazienti in MDI erano 21%, in MDI+ I-CGM/RT-CGM 46%; i pazienti in CSII senza I-CGM/RT-CGM erano 4%, quelli con CSII con I-CGM/RT-CGM erano 30% (1 pz SAP, 10 patchpump + I-CGM/RT-CGM, 6pz CSII abbinato+ I-CGM/RT-CGM, 23 AID). Abbiamo osservato nel periodo 2014-2021 un aumento dei pz in MDI + I-CGM/RT-CGM (+36pz) e un aumento dei pazienti in terapia con i sistemi ibridi (+17 pz). A causa della ridotta numerosità del campione non abbiamo potuto dividere per tipo di CSII/

SAP/AID o RT-CGM utilizzato, ma la HbA1c dei pazienti in MDI e CSII senza e con I-CGM/RT-CGM è risultata essere rispettivamente di  $8.3\% \pm 1.28$  v  $7.6\% \pm 1.17$  con una differenza media di  $0.714\%$  statisticamente di significativa ( $p=0.0003$ ). **Conclusioni:** Anche nella fase della vita di maggior difficoltà all'ottenimento di un controllo glicemico adeguato un uso continuativo di strumenti di misurazione interstiziale della glicemia migliora la glicata, indipendentemente dal tipo di terapia insulinica utilizzata.

### CHETONEMIA E FUNZIONE RENALE NEL PAZIENTE CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Tinari C, Lunati ME, Sarti BM, Plebani L, Vallone L, Gandolfi A, Morpurgo P, Bolla A, Fiorina P

Ospedale Fatebenefratelli-Sacco, Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Milano

**Introduzione:** Lo squilibrio tra chetogenesi e chetolisi che si verifica nel paziente con DM può determinare un aumento dei corpi chetonici circolanti. Gli effetti dell'iperchetonemia sulla progressione delle complicanze sono ancora poco noti. **Scopo:** Valutare una correlazione tra chetonemia e malattia renale nei pazienti con DMT2. **Materiali e metodi:** Abbiamo valutato 55 pazienti affetti da DMT2 (M/F 38/17, età media  $67.7 \pm 9.1$  aa, anni di malattia  $10.7 \pm 9.2$  aa). Sono stati esclusi pazienti in terapia con insulina o SGLT2-i. La chetonemia è stata misurata mediante rilevazione dei livelli di beta idrossibutirrato ( $\beta$ HB) nel sangue capillare utilizzando lo strumento GlucoMen Aero (Menarini Diagnostic). Sono state effettuate 6 misurazioni/die, prima e dopo ogni pasto. **Risultati:** Sono stati confrontati i parametri metabolici e i valori di  $\beta$ HB a digiuno e post-prandiali suddividendo i soggetti in base alla classificazione KDIGO: Gruppo 1 (n=34), basso rischio (GFR  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR  $<30$  mg/g); Gruppo 2 (n=15), rischio moderato (GFR  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR 30-300 mg/g o GFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR  $<30$  mg/g); Gruppo 3 (n=6), rischio elevato e rischio molto elevato (GFR  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR  $>300$  mg/g o GFR 45-59ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR 30-300 mg/g o GFR 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR  $<30$  mg/g o GFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e ACR  $>300$  mg/g). I 3 gruppi sono risultati paragonabili per età ( $p=0.694$ ), anni di malattia ( $p=0.455$ ), BMI ( $p=0.472$ ) e valori di HbA1c ( $p=0.064$ ). I valori di  $\beta$ HB a digiuno sono risultati progressivamente più elevati, passando

dal Gruppo 1 al 3 (Gr.1:  $0.261 \pm 0.17$ , Gr.2:  $0.285 \pm 0.08$ , Gr.3:  $0.46 \pm 0.13$  mmol/L,  $p=0.038$ ). I valori di  $\beta$ HB post prandiali sono risultati progressivamente maggiori nei 3 gruppi, sebbene in maniera non significativa (Gr. 1:  $0.264 \pm 0.13$ , Gr. 2:  $0.276 \pm 0.09$ , Gr. 3:  $0.36 \pm 0.09$  mmol/L,  $p=0.258$ ).

**Conclusioni:** Nella presente casistica, le concentrazioni di  $\beta$ HB sono risultate significativamente maggiori nei pazienti con aumentato rischio renale. Pertanto, i risultati preliminari dello studio mostrano una relazione tra aumentati livelli di corpi chetonici e nefropatia diabetica avanzata.

### LA TRANSIZIONE DEL PAZIENTE CON DMT1 DALLA PEDIATRIA ALLA DIABETOLOGIA ADULTI: EFFICACIA DI UN PERCORSO STRUTTURATO

Agosti B<sup>1</sup>, Zarra E<sup>1</sup>, Bonfadini S<sup>1</sup>, Prandi E<sup>2</sup>, Massari G<sup>1</sup>, Mascadri C<sup>1</sup>, Badolato R<sup>2</sup>, Girelli A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico e Diabetologico;

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica; ASST Spedali Civili, Brescia

**Introduzione:** Il periodo di transizione dal Centro Diabetologico Pediatrico a quello dell'Adulto dovrebbe garantire ai giovani con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) la migliore continuità assistenziale nel passaggio delle cure tra i due team. **Scopo:** Valutazione del controllo glicemico in termini di variazione della emoglobina glicata (HbA1c) nei giovani con DM1 dopo un percorso strutturato di transizione dal servizio di pediatria a quello dell'adulto. **Materiali e metodi:** Dal gennaio 2014 al dicembre 2021, 137 giovani con DMT1 hanno effettuato la transizione presso l'ambulatorio congiunto adulti/pediatra della UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico e Diabetologico. Il percorso, della durata di 2 anni, prevede nel primo anno valutazioni ambulatoriale congiunte con il pediatra e nel secondo anno con il solo diabetologo. Durante il percorso vengono programmati 2-3 incontri/anno, con una valutazione di HbA1c, almeno 2v/anno. I dati sono stati ricavati dalla cartella clinica diabetologica informatizzata. **Risultati:** I 137 giovani avevano un'età media alla prima visita di  $18.6 \pm 0,8$  aa. La durata media del percorso è stata di  $2,37 \pm 1,5$  aa; l'età media dei pazienti inviati all'ambulatorio routinario dell'adulto alla fine del percorso è stata di  $21 \pm 1,5$  aa. Le visite medie effettuate sono state  $5,5 \pm 4,1$ /anno/paziente. HbA1c media all'inizio del percorso era di  $8,09 \pm 1.69\%$  e alla fine di  $7,62 \pm 1.4\%$  ( $p=0.0013$ ). Stratifi-

cando per valori di HbA1c (4 sottogruppi A $\leq 7\%$ , B $>7\%$   $\leq 8\%$ , C $>8\%$   $\leq 9\%$ , D $>9\%$ ) abbiamo osservato che i pazienti del gruppo A sono aumentati dal 16% al 30% con HbA1c rispettivamente di  $7,4 \pm 0,8\%$  e  $6,42 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,001$ ); i pazienti del gruppo B si sono ridotti dal 39 al 34%, con una HbA1c rispettivamente di  $8,38 \pm 1,3\%$  e  $7,6 \pm 0,2\%$  ( $p=0,003$ ). I pazienti del gruppo C si sono ridotti dal 23 al 18% con HbA1c rispettivamente di  $8,71 \pm 0,9\%$  e  $8,38 \pm 0,9\%$  e i pazienti del gruppo D si sono ridotti dal 23 al 12%, con HbA1c rispettivamente di  $9,81 \pm 0,6\%$  e  $10,51 \pm 1,0\%$ . **Conclusioni:** I nostri dati dimostrano come un percorso strutturato e condiviso di accompagnamento durante l'età transizionale può migliorare il controllo glicemico anche in una fase molto spesso difficile per la gestione della malattia.

### L'OBESITÀ DURANTE LO SVILUPPO PUBERALE NEL MASCHIO È ASSOCIATA A INSULINORESISTENZA: VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELLA MODIFICAZIONE DELL'APPORTO ALIMENTARE IN ADOLESCENTI OBESI E SOVRAPPESO

Mancini M<sup>1</sup>, Faletto M<sup>1</sup>, Diana F<sup>1</sup>, Andreassi A<sup>1</sup>, Tosi M<sup>1</sup>, Matelloni IA<sup>1</sup>, Malighetti ME<sup>2</sup>, Pecori Giralardi F<sup>1</sup>, Folli F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano Statale, Milano; <sup>2</sup>Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano

**Scopo:** Studio di RWE atto a valutare la risposta ad una modifica della dieta in adolescenti maschi obesi e sovrappeso in termini di miglioramento dell'insulinoresistenza. **Metodica e casistica:** Sono stati osservati 127 maschi, sovrappeso (27) e obesi (100), di età media di  $12,27 \pm 1,79$  anni. I pazienti sono stati classificati utilizzando il BMI z-score (BMIzsc), e sono stati sottoposti al basale all'esecuzione di test di laboratorio, alla valutazione dei parametri antropometrici e a ecosonografia dell'adipe addominale; hanno ricevuto un counseling dietetico e infine sono stati rivalutati in due visite di follow up a 7 e 15 mesi. **Risultati:** Al To glicemia, emoglobina glicata, colesterolo e trigliceridi sono nei limiti di norma; transaminasi sono ai limiti superiori, come insulinemia basale ( $14,81 \pm 8,63 \mu\text{U/mL}$ , v.n. $<15$ ); percentuale di massa grassa  $28,98 \pm 6,007\%$  (v.n.23-26%), HOMA-IR  $3,23 \pm 1,95$  (v.n. 0,23-2,5), HOMA-B%  $213,29 \pm 124,3$  (v.n. $<100$ ) sono superiori ai limiti di norma, mentre QUICKI  $0,33 \pm 0,03$  (v.n. $>0,339$ ) risulta inferiore. Il BMIzsc si riduce in maniera significativa da  $1,914 \pm 0,32$  a  $1,689 \pm 0,413$  ( $p < 0,0001$ ). L'adipe

sottocutaneo si riduce significativamente da  $16,34 \pm 4,203$  mm a  $15,504 \pm 4,63$  ( $p=0,0082$ ) come l'adipe viscerale  $34,667 \pm 9,882$  mm a  $32,524 \pm 9,363$  mm ( $p=0,0424$ ) e la percentuale di massa grassa che scende al  $25,186 \pm 6,66\%$ . Lo spessore dell'adipe preperitoneale invece non varia significativamente ( $p=0,9663$ ). L'insulinemia non subisce variazioni statisticamente significative come l'HOMA-IR; il valore medio dell'HOMA-B% decresce costantemente, senza raggiungere la significatività ( $p=0,1558$ ). Il QUICKI aumenta in maniera significativa solo tra il 1° e il 2° DH ( $p=0,0296$  1°DH/2°DH,  $p=0,5341$  1°DH/3°DH).

**Conclusioni:** La modificazione dell'apporto alimentare in adolescenti obesi e sovrappeso con documentata insulinoresistenza ha portato a una riduzione significativa del BMIzsc, dello spessore dell'adipe sottocutaneo e viscerale e della percentuale di massa grassa. Le variazioni di insulinemia, HOMA-IR, HOMA-B% e QUICKI hanno mostrato un trend in miglioramento dell'insulinossibilità, pur non raggiungendo la significatività, presumibilmente per il breve periodo di osservazione.

#### L'OBESITÀ DURANTE LO SVILUPPO PUBERALE NEL MASCHIO È ASSOCIATA AD INSULINORESISTENZA: VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELLA MODIFICAZIONE DELL'APPORTO ALIMENTARE SULLA PROGRISSIONE DEL DANNO EPATICO IN ADOLESCENTI OBESI E SOVRAPPESO

Mancini M<sup>1</sup>, Diana F<sup>1</sup>, Faletto M<sup>1</sup>, Andreassi A<sup>1</sup>, Tosi M<sup>1</sup>, Matelloni IA<sup>1</sup>, Malighetti ME<sup>2</sup>, Pecori Giralardi F<sup>1</sup>, Folli F<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano Statale, Milano; <sup>2</sup>Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano

**Scopo:** Studio di real-world evidence (osservazionale, monocentrico) mirato a valutare la risposta ad una modificazione della dieta in adolescenti maschi obesi e sovrappeso per quanto riguarda la funzionalità epatica  
**Metodica e casistica:** Sono stati osservati 127 maschi, sovrappeso (27) e obesi (100), di età media di  $12,27 \pm 1,79$  anni. I pazienti sono stati classificati utilizzando il BMI z-score. Questi soggetti, reclutati tra il 2013 e il 2020, sono stati sottoposti al tempo zero all'esecuzione di test di laboratorio, alla valutazione dei parametri antropometrici e allo studio ecosonografico dell'adipe addominale; hanno ricevuto un counseling dietetico e sono stati rivalutati in due visite di follow up programmate a distanza di 7

e 15 mesi. **Risultati:** Al To glicemia ( $87,78 \pm 5,32$  mg/dL), emoglobina glicata ( $34,45 \pm 3,08$  mmol/mol), colesterolo ( $158,65 \pm 26,94$  mg/dL) e trigliceridi ( $88 \pm 43,82$  mg/dL) erano nei limiti di norma; transaminasi ai limiti superiori (AST  $30,48 \pm 8,41$  U/L, ALT  $35,04 \pm 19,45$  U/L), come insulinemia basale ( $14,81 \pm 8,63$   $\mu$ U/mL, v.n. <15) e QUICKI  $0,33 \pm 0,03$  (v.n. >0,339); HOMA-IR  $3,23 \pm 1,95$  (v.n. 0,23-2,5), HOMA-B%  $213,29 \pm 124,3$  (v.n. <100), McAuley index  $7,24 \pm 1,6$  (v.n.  $\geq 5,8$ ) superavano i valori di norma. Le AST e le gammaGT diminuivano significativamente al terzo DH ( $p = 0,0322$  1°DH/3°DH,  $p = 0,0253$  1°DH/3°DH rispettivamente), le ALT invece diminuivano significativamente sin dalla seconda visita ( $p = 0,011$  1°DH/2°DH,  $0,0008$  1°DH/3°DH). **Conclusioni:** Le transaminasi ai limiti superiori di norma al basale possono essere considerate un marker precoce di evoluzione verso NAFLD, comune complicanza temibile e sottostimata in pazienti affetti da obesità associata ad insulinoresistenza, con alto rischio di evoluzione in NASH. La correzione della dieta in questo gruppo di pazienti ha portato ad una riduzione significativa dei marker di funzionalità epatica.

#### DIABETE GESTAZIONALE E AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO: IL SISTEMA ONETOUCH REVEAL

Gandolfi A<sup>1</sup>, Bolla AM<sup>1</sup>, Morpurgo PS<sup>1</sup>, Ghielmetti A<sup>2</sup>, Volpi G<sup>1</sup>, Fiorina P<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SSD Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Milano

**Contesto:** In epoca post-Covid la telemedicina ha assunto un ruolo sempre più importante nella pratica clinica per molte patologie, tra cui il diabete gestazionale (DG) che richiede molteplici interazioni medico-paziente in un ristretto intervallo temporale. **Scopo:** Valutare i potenziali benefici nell'utilizzo dell'applicazione per cellulare e portale web OneTouch Reveal collegati al glucometro Lifescan OneTouch Verio Reflect nel DG. **Pazienti e metodi:** Sono stati valutati i profili glicemici capillari di 17 donne con DG seguite presso il nostro centro nel corso di controlli ambulatori standard e contatti da remoto, telefonici o via e-mail, mediante consultazione del portale OneTouch Reveal. È stato scelto l'intervallo di obiettivo pre-pasto 60-90 mg/dl e post-pasto (un'ora dopo l'inizio) 70-130 mg/dl. Reports consultati: aderenza al monitoraggio, glicemia media pre e post-pasto, valori

minimi/massimi e % sotto e sopra target nelle varie fasce orarie, confronto andamento rispetto a precedente visita, analisi dei commenti inseriti. **Risultati:** Le pazienti, nei 15 giorni successivi all'ultima visita, mostravano un'alta aderenza con media di 5,2 rilevazioni die, una % di valori a target tra 43 e 90%, glicemia media 106 mg/dl. Nel 60% dei casi venivano inserite note per motivare iperglicemie legate a situazioni intercorrenti. **Conclusioni:** Dall'utilizzo di una applicazione per smartphone con trasmissione automatica dei dati da glucometro a portale web possono derivare numerosi vantaggi. Per il medico: la possibilità di visualizzare in tempo reale i profili delle pazienti, intervenire tempestivamente in termini terapeutici se necessario, individuare eventuali discrepanze diario/meter associate a peggiori outcomes, ridurre i tempi di visita grazie alla consultazione dei vari report generati dal portale stesso e ottenere una maggiore compliance. Per la paziente l'opportunità di gestire in modo proattivo la propria malattia ricevendo puntuali feedback dal Curante.

Unico svantaggio riscontrato: la lunga durata della sessione di training al primo incontro necessaria per educare all'utilizzo del glucometro, scarico e registrazione all'App, sincronizzazione con glucometro e con la clinica.

#### **ADD-ON DI DULAGLUTIDE AD EMPAGLIFLOZIN E RAMIPRIL IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME NEFROSICA IN IGA NEPHROPATY**

Malighetti ME<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano

**Scopo:** Dimostrare un effetto additivo di dulaglutide alla terapia con RAASi e SGLT2i sulla proteinuria in paziente diabetico di tipo 2 con sindrome nefrosica in IgA Nephropaty. **Metodica e casistica:** Case report di un paziente affetto da DM2 dal 2005, cardiopatia schemica, in trattamento ipoglicemizzante con insulina basale degludec, metformina ed empagliflozin. Il paziente ha presentato una porpora agli arti inferiori e all'addome nel gennaio 2020 (istologico: vasculite leucocitoclastica). Dall'estate 2020 comparsa di proteinuria marcata per cui veniva aggiunto ramipril da un collega nefrologo. La biopsia renale eseguita a giugno 2021 confermava la diagnosi di GN a depositi mesangiali di IgA in vasculite di Henoch-Schoenlein. **Risultati:** nel tempo si è assistito ad un pro-

gressivo lento miglioramento dei valori di proteinuria (9/2020 3,7 g/die, 3/2021 3,15 g/die, 6/2021 1,2 g/die) con la prosecuzione della terapia con empagliflozin e l'aggiunta di ramipril al dosaggio massimo tollerato di 5 mg al dì. A ottobre 2021 veniva aggiunta dulaglutide e i valori di proteinuria a 1/2022 risultavano pari a 1 g/die, mentre all'ultimo controllo di 5/2022 erano di 0,42 g/die. **Conclusioni:** La terapia per IgAN è ancora discussa. La terapia aspecifica (RAASi, SGLT2i) sta dimostrando sempre più frequentemente la propria efficacia, con un rapporto rischio/beneficio migliore rispetto alla terapia specifica steroidea. L'effetto nefroprotettivo dei farmaci già in uso è dimostrato essere additivo. In questo caso è stato sfruttato anche l'effetto nefroprotettivo antialbuminurico dimostrato nei CVOTs con dulaglutide e che è risultato ulteriormente additivo.

#### **EFFICACIA DI UN PERCORSO DI COUNTING SU TIME IN RANGE E VARIABILITÀ GLICEMICA IN PAZIENTI CON DM1 E LADA**

Mattioni R, Brambilla L

Asst Nord Milano, Presidio dei poliambulatori, Poliambulatorio Farini

La maggior parte degli studi di efficacia sul counting utilizza come parametro HbA1c. Solo una minoranza dei più recenti utilizza le nuove metriche legate al monitoraggio in continuo del glucosio.

Abbiamo quindi voluto valutare il percorso di counting del nostro ambulatorio utilizzando non solo la metodica tradizionale del questionario somministrato a inizio e fine corso ma anche un confronto tra l'AGP dei 15 giorni prima del corso e quello delle due settimane immediatamente seguenti l'ultimo incontro. Lo studio ha riguardato 10 pazienti con DM1/LADA di età compresa tra 28 e 84 anni di cui 9 in terapia insulinica multi-iniettiva e 1 in terapia con microinfusore. Il percorso prevedeva un incontro collettivo con un massimo di 5 pazienti della durata di 90-120 minuti in cui medico e nutrizionista tenevano una lezione strutturata e interattiva sul counting. Seguivano due incontri individuali per l'applicazione della metodica condotti con la tecnica del diario alimentare. Dall'analisi dei questionari emergeva che tutti i pazienti avevano acquisito una competenza medio-alta sul counting (punteggio medio finale di 8.9/11 vs. punteggio medio iniziale di 5.1/11). Il confronto dell'AGP quindicinale precedente

il corso con quello seguente evidenziava una riduzione significativa della variabilità glicemica espressa come coefficiente di variazione che passava da 35,1 a 32,2% e un aumento significativo del Time In Range da 62.9 a 66.3%. In conclusione l'utilizzo dell'AGP in aggiunta al tradizionale questionario ci ha permesso di stabilire l'efficacia del nostro percorso di counting. Siamo consapevoli che questo miglioramento necessita di ulteriori e periodici incontri per mantenersi nel tempo.

### EVIDENZE REAL-WORLD DELL'UTILIZZO DELLA METFORMINA A RILASCIO PROLUNGATO SUI PARAMETRI CLINICI E DI ADERENZA NEL DMT2

Castagna G<sup>1,2</sup>, Marelli G<sup>1</sup>, Brambilla L<sup>1</sup>, Carpani A<sup>3</sup>, Alberghina F<sup>3</sup>, Paredi R<sup>3</sup>, Impellizzeri C<sup>3</sup>, Acerbis M<sup>3</sup>, Ferlini MG<sup>3</sup>, Rivolta G<sup>3</sup>, Chiavenna E<sup>3</sup>, Rigamonti A<sup>3</sup>, Molteni L<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Ambulatoriale di Diabetologia, Endocrinologia e cura delle Malattie Metaboliche, Ospedale Sacra Famiglia, Fatebenefratelli, Erba (CO); <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; <sup>3</sup>Medico di Medicina Generale, AST Insubria, Distretto di Erba (CO)

**Introduzione:** La Metformina a Rilascio Prolungato (RP), rispetto alla Metformina Regular, riduce gli effetti collaterali e il numero somministrazioni giornaliere. Ci sono pochi dati sulla soddisfazione del paziente nell'utilizzo di questa formulazione innovativa. **Scopo:** Valutare se, in un contesto real life, lo shift da Metformina a Metformina RP migliori l'incidenza di effetti collaterali e la qualità di vita percepita dal paziente con un conseguente miglioramento dell'aderenza terapeutica e del compenso glicemico. **Materiali e metodi:** È stato sottoposto un questionario di gradimento da restituire a 2 mesi dalla consegna a 69 pazienti, seguiti presso un Centro di Diabetologia o dal MMG, al momento del cambio terapeutico da Metformina a Metformina RP. Sono stati raccolti i dati riguardanti la ragione della sostituzione e il compenso glicemico al baseline e dopo 2 mesi. **Risultati:** La sostituzione terapeutica è stata dettata da: intolleranza alla Metformina (51%), semplificazione terapeutica (38%), formulazione innovativa (21%). Il numero medio di pastiglie giornaliere si è ridotto significativamente da 2,28 a 1,66, ( $p < 0.01$ ), con una riduzione media della HbA1c di 3,81 mmol/mol. Gli effetti collaterali, principalmente gastrointestinali, sono diminuiti per incidenza (68% vs 11%  $P < 0.05$ ) e per intensità (da 6,17/10 a 3,82/10). L'84,2%

dei pazienti percepiva un miglioramento soggettivo della qualità di vita e del controllo glicemico. Il 93,8% si è detto soddisfatto del cambio terapeutico. **Conclusioni:** In un contesto real life, la Metformina RP migliora la qualità di vita percepita dai pazienti, riducendo il numero di pastiglie giornaliere e gli effetti collaterali. Ciò si traduce in un miglior compenso glicemico, che ipotizziamo essere correlato a una migliore aderenza terapeutica.

### LE NUOVE FORME FARMACEUTICHE (GLUCAGONE NASALE E SOLUZIONI STABILI DI GLUCAGONE) HANNO AUMENTATO L'USO DI GLUCAGONE NEL TRATTAMENTO DELLE IPOGLICEMIE GRAVI? UN'ANALISI SULLE VENDITE DI GLUCAGONE IN VARI PAESI

Pontiroli AE<sup>1</sup>, Tagliabue E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Milano; <sup>2</sup>IRCCS Multimedica, Milano

Anche se raccomandato per il trattamento in ambito extra-ospedaliero delle ipoglicemie gravi, il glucagone è usato raramente, soprattutto per difficoltà di uso sia da parte dei pazienti che dei care-givers. Dagli ultimi 3 anni sono disponibili nuovi farmaci [glucagone nasale (2019), una soluzione non-acquosa di glucagone (2019), e una soluzione acquosa di dasiglucagon, molecola di glucagone modificata in sette aminoacidi (2021, solo in US)]. Lo scopo di questo studio è valutare se la disponibilità di nuovi farmaci ha ampliato l'uso del glucagone. I dati di distribuzione del glucagone (forme tradizionali e nuovi farmaci) dal 2014 al 2021 sono stati forniti da IQVIA; i dati sulla prevalenza di diabete sono derivati dall'IDF Diabetes Atlas del 2021.

L'uso del glucagone è risultato estremamente variabile nei diversi paesi considerati, è stato costante con lievi oscillazioni dal 2014 al 2018, ed è sempre stato maggiore nei paesi in cui sono stati registrati i nuovi farmaci dal 2019 (US, Canada, Europa, Italia, Giappone, da 5.038.137 a 4.991.537 unità) che nei paesi che non hanno poi registrato i nuovi farmaci (Argentina, Australia, Cina, Irlanda, New Zealand, Russia, Sud Africa, Turchia, UK, da 474.436 a 524.491 unità). L'arrivo dei nuovi farmaci ha incrementato la vendita globale di glucagone nei paesi in cui i nuovi farmaci sono stati registrati (a 5.499.811 unità), ma a spese delle formulazioni tradizionali; infatti, non considerando i nuovi farmaci, le vendite sono simili

o inferiori agli anni precedenti (4.635.666 unità). Si può concludere che solo i nuovi farmaci, di uso più agevole, sembrano aver aumentato le possibilità di impiego di glucagone nelle ipoglicemie gravi sia da parte dei pazienti che dei care-givers.

necessitato di ricovero ospedaliero, ma anche quello di correlarle alla terapia antidiabetica in atto.

## STUDIO RETROSPETTIVO SULLE IPOGLICEMIE

<sup>1</sup>Pieramati L, Mantovani E

<sup>1</sup>ASST Mantova

Pensando che l'ipoglicemia (valore di glicemia plasmatica <70 mg /dl), soprattutto quella "unawareness" sia una grave complicanza della malattia diabetica, sia per il paziente sia per l'impatto socio-economico che ne consegue (ricoveri...), abbiamo valutato l'incidenza di ricoveri per ipoglicemia iatrogena nei P.S. degli ospedali di Mantova, Asola e Pieve di coriano (ASST di Mantova). Le ipoglicemie infatti possono causare incidenti stradali, traumi per cadute, oltre che l'aumento di patologie cardiache (dovute alla risposta adrenergica) e neurologiche (la neuroglicopenia infatti può causare disfunzione cognitiva, perdita di coscienza e coma), nonché aritmie (anche tachicardie ventricolari). Inoltre sappiamo che l'ipoglicemia è il principale fattore limitante di un controllo glicemico ottimale.

Durante l'anno 2021 sono stati ricoverati nei suddetti ospedali 55.000 pazienti, di cui 237 presentavano ipoglicemia testata su sangue venoso. Di questi però non tutti erano pazienti diabetici, infatti alcuni pazienti presentavano ipoglicemie dovute ad altre patologie (cachessia, malnutrizione, M. di Addison, attività fisica intensa...). I pazienti diabetici sono risultati essere in tutto 50, di cui 45 di tipo 2 (quasi tutti in terapia con sulfoniluree...), mentre 5 erano paz. diabetici di tipo 1. Alcuni di questi hanno necessitato di ricoveri in vari Reparti (Medicina, Cardiologia, Rianimazione, Ortopedia...), altri sono stati dimessi con le opportune modificazioni terapeutiche. È stato registrato un solo decesso, ma trattavasi di un anziano fragile con glicemia venosa di 10 mg %! La terapia quindi era sia con ipoglicemizanti orali (sulfoniluree, glinidi, metformina, acarbiosio...) sia con insulina. Le nuove classi infatti di farmaci (gliflozine, GLP1-RA, inibitori DPP-IV) non provocano ipoglicemie. Scopo del nostro studio retrospettivo multicentrico è stato quello di monitorare sia l'incidenza delle ipoglicemie che hanno