

il Diabete

Vol. 34, N. 4, dicembre 2022



– RASSEGNE

Meccanismi comuni tra diabete e declino cognitivo

Diabete e declino cognitivo: dall'epidemiologia ai test diagnostici

Crononutrizione: una tematica emergente nella gestione del diabete di tipo 2

– EDITORIALI

L'elefante nella stanza

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

La terapia cellulare autologa è efficace nel trattamento delle ulcere del piede diabetico

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Il ripristino della funzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2: aspetti traslazionali

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

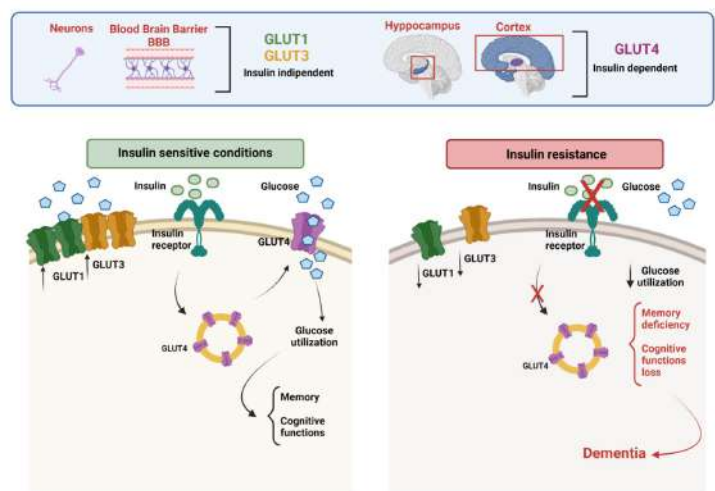
Il monitoraggio in continuo della glicemia: stato dell'arte

– LA VITA DELLA SID

Congresso Regionale AMD-SID Abruzzo/Molise Chieti (CH), 12 novembre 2022

Il Diabete paradigma di cronicità, coniugare eccellenza e prossimità dell'assistenza

MECCANISMI COMUNI TRA DIABETE E DECLINO COGNITIVO



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

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)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

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

DIABETE E SISTEMA NERVOSO CENTRALE: PARTNER IN CRIME?

222 **Meccanismi comuni tra diabete e declino cognitivo**

Vittoria Cataldo, Lucia Scisciola, Martina Franzese, Armando Puocci, Michelangela Barbieri

228 **Diabete e declino cognitivo: dall'epidemiologia ai test diagnostici**

Gianluigi Ferrazza, Alessandro Nucera, Stefano Rizza

244 **Crononutrizione: una tematica emergente nella gestione del diabete di tipo 2**

Cristiana Randazzo, Carola Buscemi, Anna Maria Barile e Silvio Buscemi

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

254 **L'elefante nella stanza**

Alberto Piaggese, Roberto Ferraresi, Mauro Gargiulo

259 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

La terapia cellulare autologa è efficace nel trattamento delle ulcere del piede diabetico

261 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

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

Il ripristino della funzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2: aspetti traslazionali

Mara Suleiman, Carmela De Luca, Silvia Del Guerra, Marta Tesi, Lorella Marselli

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

271 **Il monitoraggio in continuo della glicemia: stato dell'arte**

Concetta Irace, Sergio Di Molfetta

– **LA VITA DELLA SID**

281 **Congresso Regionale AMD-SID Abruzzo/Molise Chieti (CH), 12 novembre 2022**

Il Diabete paradigma di cronicità, coniugare eccellenza e prossimità dell'assistenza

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 34, N. 4, dicembre 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 979-12-5477-212-6

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2204

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

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.

DIABETE E SISTEMA NERVOSO CENTRALE: PARTNER IN CRIME? DIABETES AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: ARE THEY PARTNERS IN CRIME?

Meccanismi comuni tra diabete e declino cognitivo *Diabetes and cognitive impairment: interconnected mechanisms*

Vittoria Cataldo, Lucia Scisciola, Martina Franzese, Armando Puocci, Michelangela Barbieri

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania, L. Vanvitelli

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204a>

ABSTRACT

The increased prevalence of diabetes (DM) constitutes a major public health problem, primarily due to its numerous comorbidity and complications. It is widely demonstrated that DM is a significant risk factor for the development of cognitive impairment. Metabolic diseases can influence cognitive functions through multiple interconnected mechanisms. Cerebral insulin resistance, oxidative stress, neuroinflammation, and neuroendocrine dysfunctions can further the development of neurodegeneration diseases. The identification of the molecular mechanisms involved represents the target for the founding of early potential markers and new therapeutic targets of neurodegenerative diseases.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), Alzheimer's Disease (AD), insulin-resistance, neuro-inflammation.

EPIDEMIOLOGIA

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ed il declino cognitivo sono condizioni fisiopatologiche ampiamente prevalenti tra la popolazione geriatrica, ed ancora oggi rappresen-

tano una crescente sfida sanitaria. Ci sono circa 463 milioni di persone affette da diabete nel mondo (9,3%), e si stima che saranno circa 578 milioni (10,2%) entro il 2030 e 700 milioni entro il 2045 (10,9%) (1). Al contempo, almeno 50 milioni di persone soffrono di demenza, mentre il 20% delle persone dopo i 65 anni è affetto da Mild Cognitive Impairment, che progredisce verso la demenza in un terzo dei casi entro 5 anni. L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa e rappresenta la causa più comune di demenza negli anziani; a causa della proporzione crescente di anziani, si prevede che entro il 2050 più di 140 milioni di persone in tutto il mondo soffriranno di demenza di Alzheimer (2). Tale forma di demenza ha un lento esordio caratterizzato nella maggior parte dei casi da perdita della memoria a breve termine ed un decorso progressivo caratterizzato da difficoltà di linguaggio, disorientamento, sbalzi d'umore, perdita di motivazione, incapacità di gestire la cura di sé e problemi comportamentali. Le caratteristiche neuropatologiche dell'AD sono rappresentate dall'accumulo cerebrale di placche senili extracellulari e fibrille composte da aggregati di peptidi β -amiloide, grovigli neurofibrillari intracellulari (NFT)

costituiti principalmente da proteina tau iperfosforilata, infiltrazione microgliale, neuroinfiammazione e significativa perdita neuronale. Recenti evidenze dimostrano come i pazienti diabetici abbiano un maggior rischio di sviluppare demenza di Alzheimer e/o demenza vascolare rispetto alla popolazione generale (3). Sebbene il diabete di tipo 2 sia principalmente una sindrome metabolica periferica e la demenza un disturbo neurologico entrambe le malattie condividono diversi fattori di rischio, di cui l'invecchiamento è sicuramente il più importante. Sulla base di questo dato epidemiologico sono state proposte diverse teorie in grado di spiegare il collegamento fisiopatologico tra le due malattie. Pertanto, lo scopo di questa rassegna è quello di riassumere le attuali conoscenze sui meccanismi molecolari che collegano il DMT2 con lo sviluppo di demenza, insieme a possibili strategie terapeutiche emergenti.

METABOLISMO DEL GLUCOSIO NEL CERVELLO

Al fine di soddisfare le richieste metaboliche dell'encefalo è necessario mantenere un costante apporto di glucosio, che rappresenta il principale substrato energetico (Fig. 1). Il glucosio è una molecola polare e idrofila, pertanto il suo passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (BEE), avviene mediante trasportatori specifici, i trasportatori del glucosio (GLUT). Questi consentono il trasporto del glucosio nell'ambiente intracellulare (4).

I trasportatori del glucosio GLUT-1 e GLUT-3 sono ampiamente espressi a livello della barriera emato-encefalica, GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 e GLUT-4 sono presenti nella membrana delle cellule gliali, mentre GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4 e GLUT-8 sono espressi nei neuroni (5).

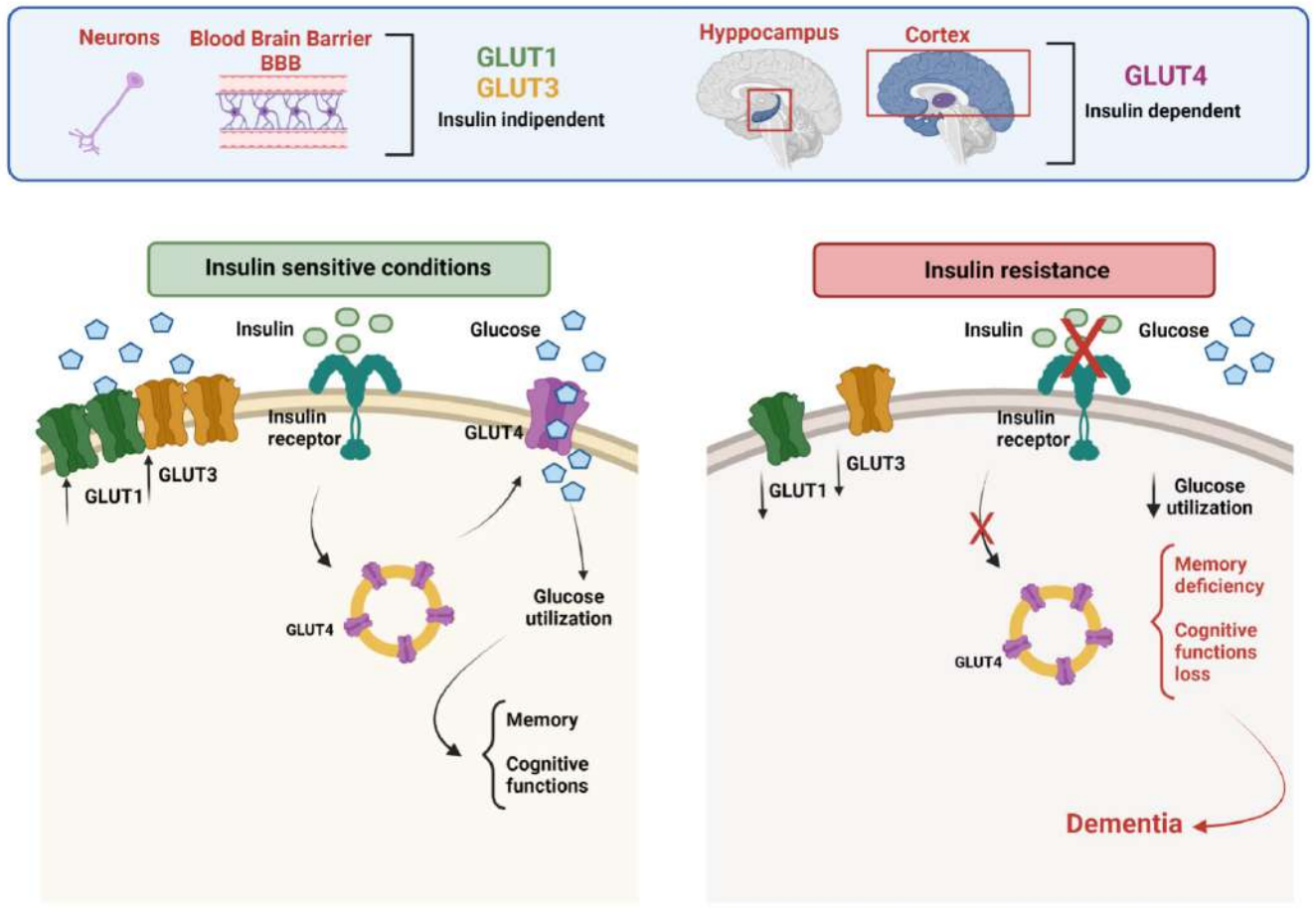
Il fatto che a livello cerebrale il trasporto attraverso la BBB e l'utilizzo del glucosio a livello neuronale avviene tramite trasportatori del glucosio insulino indipendenti, il GLUT1 ed il GLUT3, altamente espressi nelle cellule endoteliali della BBB, ha indotto inizialmente i ricercatori a pensare che l'insulina non avesse un'influenza significativa sul metabolismo del glucosio cerebrale. Oggi si sa che a livello celebrale sono espressi anche dei trasportatori insulino-dipendenti GLUT4 e GLUT8 localizzati nei corpi cellulari neuronali nella corteccia e nel cervelletto, ma principalmente nell'ippocampo e nell'amigdala, dove mantengono le funzioni cognitive. In particolare è stato dimostrato che l'insulina può regolare l'assorbimento

del glucosio da parte del GLUT 1 e del GLUT3 influenzando la loro espressione superficiale e che l'insulina stimola la traslocazione di GLUT4 alla membrana plasmatica dell'ippocampo aumentando l'assorbimento di glucosio in condizioni di aumentata attività neuronale e di richiesta energetica quale ad esempio durante i processi di apprendimento.

Tecniche di neuroimaging hanno evidenziato, nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer, riduzioni regionali (rispetto ai controlli sani) del tasso metabolico del glucosio cerebrale (CMRglc), osservate utilizzando la tomografia a emissione di positroni con FDG-PET, confermando il ruolo chiave del metabolismo glucidico a livello del SNC (6).

Tuttavia, per garantire l'omeostasi del glucosio, è necessario che anche l'insulina attraversi la barriera ematoencefalica attraverso un trasportatore saturabile. In particolare l'insulina periferica può accedere al cervello attraverso la barriera ematoencefalica tramite un sistema di trasporto selettivo, anche se ci sono prove pur limitate che l'insulina sia sintetizzata in alcuni neuroni piramidali nell'ippocampo, nella corteccia prefrontale. L'insulina è riconosciuta oggi come un fattore neurotrofico e neuromodulatore implicata nei processi di proliferazione e differenziazione neuronale. Studi hanno evidenziato la presenza di recettori insulinici a livello del bulbo olfattorio, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, del cervelletto, della corteccia cerebrale e dell'amigdala. I recettori dell'insulina (IR) sono espressi sia dai neuroni che dalle cellule della glia. La scoperta della presenza dei recettori insulinici a livello cerebrale ha fatto sì che l'encefalo fosse considerato un organo insulino-sensibile (7). Difatti, ad oggi è noto che alterazione delle vie di segnalazione attivate dall'insulina possono influenzare i processi di invecchiamento cerebrale, neurodegenerazione e plasticità neuronale. Pertanto, a seguito del legame dell'insulina ai suoi recettori, l'enzima fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) si unisce al substrato associato al recettore dell'insulina (IRS-1), provoca l'attivazione della proteina chinasi B (PKB); la via di segnalazione PI3K /Akt attiva mTOR 1 e GSK3 β coinvolte nei processi di crescita e differenziazione cellulare. L'attivazione della PI3K è coinvolta nel processo di plasticità sinaptica mediante la traslocazione del recettore del glutammato alla membrana plasmatica. L'attivazione di GSK3 β regola invece i processi di proliferazione e plasticità neurale, e la sua attivazione

Figura 1 ◆



induce l'iper-fosforilazione della proteina tau, considerata un fattore determinante della patogenesi dell'AD (8). GSK3 β inoltre sembra agire come un interruttore molecolare nel processo di apprendimento e memoria. Un evento viene fissato nella memoria attraverso processi chiamati potenziamento a lungo termine (LTP) che consistono in un rafforzamento persistente di una connessione sinaptica, e la depressione a lungo termine (LTD) che rappresenta invece un indebolimento a lungo termine di una connessione sinaptica. L'insulina è in grado di promuovere la plasticità sinaptica modulando il potenziamento a lungo termine (LTP) o la depressione a lungo termine (LTD) delle sinapsi ippocampali (9). L'insulina inoltre induce la fosforilazione inibitoria di GSK3 β , riducendo così la sua attività enzimatica. Anche la sintesi proteica mediata da mTORC1 è implicata nei processi di plasticità sinaptica e nella regolazione dell'autofagia, un importante meccanismo coinvolto nella degradazione delle protei-

ne mal ripiegate e organelli danneggiati ed implicato nell'insorgenza di malattie neurodegenerative (10). L'insulina, infine, è in grado di modulare la neurotrasmissione a livello delle sinapsi, diminuendo la quantità di recettori AMPA nella membrana post-sinaptica, aumentando l'espressione funzionale del recettore GABA sulle membrane post-sinaptiche e dendritiche dei neuroni del SNC, ed aumentando il rilascio di noradrenalina e dopamina (11). Pertanto, è evidente come tali vie di segnalazione siano implicate non semplicemente nel bilancio energetico e nella regolazione metabolica dell'organismo, ma anche nei processi di neuromodulazione. Tale coinvolgimento del segnale insulinico a livello cerebrale nel processo di memorizzazione e apprendimento è stato confermato su cervelli umani post-mortem di pazienti affetti da AD. A livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo, infine, il segnale indotto dall'insulina è propagato attraverso il si-

stema nervoso autonomo per coordinare la produzione epatica di glucosio nel fegato e la termogenesi del tessuto adiposo sia bianco (WAT) che bruno (BAT) attraverso l'inibizione del rilascio di acetilcolina dalle afferenze vagali a livello epatico e tramite il rilascio di noradrenalina sulla superficie cellulare degli adipociti.

INSULINO-RESISTENZA: MODULATORE CHIAVE TRA DIABETE MELLITO E DEMENZA DI ALZHEIMER

La disregolazione dell'omeostasi del glucosio aumenta il rischio di demenza nei pazienti diabetici e non diabetici, ed è associata a riduzione del volume dell'ippocampo ed a declino cognitivo. Numerosi studi clinici hanno rilevato performance cognitive peggiori e una maggiore incidenza di demenza nei soggetti con DMT2. Numerosi dati epidemiologici dimostrano che il grado di insulino-resistenza (IR) si associa ad un declino delle funzioni cognitive. I dati dello studio INCHIANTI hanno dimostrato che un elevato grado di IR era associato al decadimento cognitivo. Sulla base di questo dato epidemiologico sono state proposte diverse teorie in grado di spiegare il collegamento fisiopatologico tra le due malattie (12).

IR è un'alterazione chiave della segnalazione di questo ormone e rappresenta la pietra miliare del T2DM, promuovendo uno stato cronico di iperinsulinemia e iperglicemia. Ciò determina una ridotta capacità delle cellule di rispondere all'insulina e compromissione degli effetti metabolici non solo a livello periferico ma anche centrale (Fig. 1).

La down-regulation della via di segnalazione dell'insulina promuove la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata e ROS che causano neurotossicità e danni cerebrali.

A tal proposito, nel cervello umano post-mortem è stato dimostrato che il progredire del deterioramento cognitivo si associava alla progressiva riduzione dell'espressione dei livelli di insulina, del suo recettore e dell'affinità con il recettore stesso a livello del lobo temporale e che i livelli di insulina e IGF-1, così come il fattore di crescita neuronale, sono significativamente ridotti nel liquido cerebrospinale nel fasi iniziali del deterioramento cognitivo nella malattia di Alzheimer.

Nonostante l'insulina eserciti un ruolo neurotrofico a concentrazioni moderate, livelli più alti di questo ormone possono associarsi a formazione di specie reattive

dell'ossigeno (ROS), aumento della deposizione di amiloide- β ($A\beta$), iperfosforilazione della proteina tau, ed accumulo di NFT nel cervello. Nel complesso, queste condizioni possono contribuire alla patogenesi e allo sviluppo dell'AD (13). Entrando più nello specifico nei meccanismi patogenetici specifici della malattia di Alzheimer e comuni con il diabete è stato dimostrato che l'insulina regola il metabolismo dell' $A\beta$ e della proteina tau, e che l'IR lo può portare all'iperfosforilazione della tau e alla sovrapproduzione di $A\beta$ che promuovono la formazione di oligomeri tossici di depositi di placche amiloidi e di grovigli neurofibrillari nel cervello.

In modo analogo l'IR si associa ai depositi di amiloide nelle isole pancreatiche denominati amilina o IAPP polipeptide amiloide delle isole.

Il legame tra l'IR e la cascata amiloidea è spiegabile con una serie di potenziali interazioni tra $A\beta$ e insulina, innanzitutto l'insulina e $A\beta$ sono entrambi substrati per l'enzima di degradazione dell'insulina (IDE) e inducono attività IDE. L'insulina può promuovere la degradazione dell' $A\beta$ e quindi inibire la sua deposizione attraverso l'induzione dell'attività IDE, ma l'iperinsulinemia può portare a una ridotta degradazione dell' $A\beta$ attraverso la competizione per IDE. Tra le ipotesi suggerite, vi sono inoltre dati in aumento a sostegno di un coinvolgimento precoce delle alterazioni mediate da $A\beta$ nell'ipotalamo che portano alla disregolazione metabolica periferica. È stato dimostrato che i livelli plasmatici di Ab40/42 sono aumentati nei pazienti con iperglicemia. Ciò può verificarsi anche prima della comparsa dei sintomi associati al deterioramento cognitivo. In particolare è stato dimostrato che l' $A\beta$ cerebrale attraversa la BEE e influenza i tessuti periferici, portando all'insulino-resistenza periferica attivando Janus Kinase 2 (JAK2)/STAT3/Suppressor of Cytokine Signaling-1 (SOCS-1) a livello degli epatociti.

IL RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO E DELLA NEUROINFAMMAZIONE NELLO SVILUPPO DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

Strettamente correlati alla ridotta funzione insulinica sono la disfunzione mitocondriale e lo stress ossidativo entrambi implicati nella patogenesi sia dell'AD sia del diabete di tipo 2.

È facile comprendere come il cervello sia particolarmente vulnerabile al danno ossidativo e alla disfunzione mito-

condriale a causa dell'elevato metabolismo neuronale, della loro dipendenza dai mitocondri per ottenere energia e delle loro basse difese antiossidanti. L'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale, sono tutti fattori in grado di esacerbare l'insulino-resistenza oltre che contribuire allo sviluppo di patologia neurodegenerativa (14). Nel cervello di pazienti con demenza di Alzheimer è stata riscontrata una diminuzione dell'attività del piruvato deidrogenasi e dell' α -chetoglutarato deidrogenasi, enzimi coinvolti nel ciclo di Krebs, che possono portare a disfunzione mitocondriale, riduzione del metabolismo del glucosio e stress ossidativo neuronale con conseguente alterazioni dell'omeostasi del calcio e al rilascio di fattori proapoptotici (15). È stato anche osservato che, oltre all'invecchiamento, il processo infiammatorio ha un ruolo cruciale nella neurodegenerazione e quindi nell'insorgenza delle patologie correlate. Un ruolo di primaria importanza è assunto dall'inflammasoma NLRP3. L'inflammasoma è un complesso multiproteico la cui attivazione genera la produzione di citochine proinfiammatorie come IL-1 β e IL-18 che favoriscono l'insorgenza di un'infiammazione cronica e, conseguentemente, lo sviluppo di malattie neurodegenerative influenzando la deposizione delle proteine A β e tau. Recenti studi condotti in topi con delezione del gene NLRP3 hanno mostrato un effetto protettivo nello sviluppo dell'insulino-resistenza indotta da A β (16).

CONCLUSIONI

L'aumento della prevalenza del diabete (DM) rappresenta un importante problema di salute pubblica soprattutto per le numerose comorbidità e complicanze correlate. Ad oggi è ampiamente dimostrato che il DM è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi cognitivi. L'insulino-resistenza sembra giocare un ruolo chiave insieme alla neuroinfiammazione, allo stress ossidativo ed alla disfunzione mitocondriale nello sviluppo delle patologie neurodegenerative. L'identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti rappresenta il punto di partenza per l'individuazione di markers precoci di malattia e di nuovi potenziali target terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes

- Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 10(1): 107-11, 2020. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
2. Stanciu GD, Bild V, Ababei DC, Rusu RN, Cobzaru A, Paduraru L, Bulea D. Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *J Clin Med* 9(6): 1713, 2020. doi: 10.3390/jcm9061713.
3. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, Khoo CS and Kumar J (2022) Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front. Aging Neurosci* 14: 742408, 2022. doi: 10.3389/fnagi.2022.742408.
4. Kyrtata N, Emsley HCA, Sparasci O, Parkes LM and Dickie BR. A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 15: 626636, 2021. doi: 10.3389/fnins.2021.626636.
5. Garcia-Serrano AM, Duarte JMN. Brain Metabolism Alterations in Type 2 Diabetes: What Did We Learn From Diet-Induced Diabetes Models? *Front Neurosci* 14: 229, 2020. doi: 10.3389/fnins.2020.00229.
6. Zilberter Y, Zilberter M. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: Ways and mechanisms of metabolic correction. *J Neurosci Res* 95 (11): 2217-35, 2017. doi: 10.1002/jnr.24064.
7. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoekel LE, Holtzman DM, Nathan DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 14(3): 168-81, 2018. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
8. Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol* 17(8): 468-83, 2021. doi: 10.1038/s41574-021-00498-x.
9. Jaworski T, Banach-Kasper E, Gralec K. GSK-3 β at the Intersection of Neuronal Plasticity and Neurodegeneration. *Neural Plast* 2019: 4209475, 2019. doi: 10.1155/2019/4209475.
10. Mueed Z, Tandon P, Maurya SK, Deval R, Kamal MA and Poddar NK. Tau and mTOR: The Hotspots for Multifarious Diseases in Alzheimer's Development. *Front Neurosci* 12: 1017, 2019. doi: 10.3389/fnins.2018.01017.

11. Gralle M. The neuronal insulin receptor in its environment. *J Neurochem* 140(3): 359-67, 2017. doi: 10.1111/jnc.13909.
12. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, Zanetti O, Guralnik JM, Ferrucci L. Insulin resistance in cognitive impairment: the INCHIANTI study. *Arch Neurol* 62(7): 1067-72, 2005. doi: 10.1001/archneur.62.7.1067.
13. Mullins RJ, Diehl TC, Chia CW and Kapogiannis D. Insulin Resistance as a Link between Amyloid-Beta and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci* 9: 118, 2017. doi: 10.3389/fnagi.2017.00118.
14. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 100: 108-22, 2016. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200.
15. Potenza MA, Sgarra L, Desantis V, Nacci C, Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants* 10: 1257, 2021. [https:// doi.org/10.3390/antiox10081257](https://doi.org/10.3390/antiox10081257).
16. Bai H, Zhang Q. Activation of NLRP3 Inflammasome and Onset of Alzheimer's Disease. *Front. Immunol* 12: 701282, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.701282.

Diabete e declino cognitivo: dall'epidemiologia ai test diagnostici

Diabetes and cognitive impairment: from epidemiology to diagnostic tests

Gianluigi Ferrazza, Alessandro Nucera, Stefano Rizza

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204b>

ABSTRACT

Today, 463 million people worldwide suffer from diabetes, while 374 million have prediabetes. Unfortunately, this number is expected to double by 2030. However, data about the prevalence of diabetes are influenced by the age group to which it refers. For example, in 2000, 12% of people between 65 and 70 years old as well as 15% of the over 80s were affected by diabetes. Nowadays, the percentage of over 65s with diabetes is about 20-25%, with some geographical differences. Dementia is another critical health problem which is greatly increasing especially among the elderly. While it is well known that diabetes is a significant risk factor for worsening vision, renal function, and increased risk of cardiovascular disease, a number of recent epidemiological evidence reported that diabetes can also be considered a risk factor for cognitive dysfunction. Therefore, while basic research and trials on human models are focused on understanding the pathophysiological mechanisms underlying the development of cognitive decline in individuals with diabetes, in clinical practice the prevention of cognitive decline in the individual with diabetes is critically important. In this paper, we will discuss the pathogenetic mechanisms, clinical approach, and diagnostic strategies that can be used in a clinical-ambulatory setting for early diagnosis of cognitive decline in patients with diabetes.

KEYWORDS

Diabetes, dementia, elderly, cognitive evaluation, depression, quality of life.

INTRODUZIONE: EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE NELL'ANZIANO

Come noto, la prevalenza del diabete nella terza e quarta età è in continua crescita, con alcune differenze tra i diversi paesi (1). Negli Stati Uniti il diabete affligge più del 25% dei soggetti con età superiore a 65 anni mentre circa la metà (il 51% degli over-65) ha un prediabete. Inoltre, l'incidenza di neo-diagnosi di diabete tra le persone di età pari o superiore a 65 anni è di 11,5 casi ogni 1.000 persone all'anno (2).

In Europa, i dati sulla prevalenza sono leggermente inferiori, con un tasso di circa il 20% nelle persone over-65 (3), ma con alcune differenze tra le nazioni europee. Si va dal 14-16% in Danimarca (4), al 15%-18% nel Regno Unito (5) fino 19%-31% in Grecia (6). In Italia, paese che condivide con il Giappone il primato dell'aspettativa di vita alla nascita (7) la percentuale più alta di casi di diabete (66,3%) si verifica tra i pazienti di età superiore ai 65 anni. Questo dato, estremamente allarmante, rende particolarmente urgente e allo stesso tempo difficile la programmazione di strategie diagnostiche-terapeutiche dedicate a questa vasta popolazione di pazienti.

Le tre fonti amministrative da cui sono generati i dati epidemiologici italiani (farmaceutica territoriale, schede di dimissione ospedaliera e archivio delle esenzioni per patologia), fanno riferimento a circa 11,3 milioni di citta-

Tabella 1 ◆ **Caratteristiche demografiche delle persone con diabete in Italia (fonti amministrative)**

CLASSI DI ETÀ	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
0-19	2.376	0,7	2.658	0,8	5.034	0,7
20-34	4.292	1,2	10.440	3,1	14.732	2,1
35-49	21.593	6,1	26.693	7,8	48.286	6,9
50-64	97.023	27,3	65.608	19,2	162.631	23,3
65-79	164.519	46,2	140.078	41,0	304.597	43,7
>=80	66.136	18,6	95.792	28,1	161.928	23,2
Totale	355.939	100,00	341.269	100,0	697.208	100,0

dini di ogni età (circa un sesto degli italiani). Esse hanno permesso di identificare circa 700 mila persone con diabete. Tale numero corrisponde ad una prevalenza del diabete pari al 6,2%, un dato quasi doppio rispetto a quello italiano di 20 anni prima, ma abbastanza stabile rispetto a quello di 2 anni fa. L'utilizzo dei dati che si riferiscono alle prescrizioni farmaceutiche ha permesso di identificare la quota maggiore di casi di diabete (circa 89%), seguiti da quelli forniti dai registri di esenzione ticket per patologia (circa 70%) e dai registri delle Schede di Dimissione Ospedaliera [SDO] (circa 7%). Quest'ultima percentuale, molto inferiore rispetto a quella fornita dagli altri due registri, sottostima largamente la presenza di diabete per un noto difetto di notifica che coinvolge i pazienti ricoverati in ospedale. La prescrizione farmacologica è l'unica fonte di identificazione nel 27% dei casi, mentre la scheda SDO è utile in meno dell'1% dei casi. Solo il 3,8% circa dei casi è rilevato da tutte e tre le fonti contemporaneamente.

Circa il 67% dei diabetici identificati con le tre fonti amministrative di cui sopra si colloca nella fascia di età pari o superiore ai 65 anni. Circa un paziente su 5 ha età pari o superiore a 80 anni, l'1% ha età inferiore a 20 anni e circa il 32% dei soggetti è in età lavorativa (20-64 anni). La prevalenza fra i 20 e i 49 anni è maggiore nelle femmine mentre fra i 50 e gli 80 anni è superiore nei maschi. La prevalenza complessiva, quindi, è maggiore nei maschi (tabella 1, grafico 1). Questi dati confermano il fatto che il diabete si colloca a diritto tra le patologie comuni dell'età geriatrica (8).

EPIDEMIOLOGIA DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO NELL'ANZIANO

Il 60-70% delle forme di demenza è rappresentato dalla demenza Alzheimer. Le demenze di origine vascolare invece rappresentano la seconda forma più comune, e costituiscono circa il 20% delle demenze. Meno frequenti, ma non per questo meno gravi, sono la demenza a corpi di Lewy, la demenza associata a malattia di Parkinson, la demenza frontotemporale, la demenza da malattia da prioni (Creutzfeldt-Jakob), la demenza da Corea di Huntington, la demenza da idrocefalo normoteso e la demenza da sindrome di Wernicke-Korsakoff. Attualmente 55 milioni di persone nel mondo vivono con la demenza. Si stima che il deterioramento cognitivo, che costituisce frequentemente uno stadio prodromico della demenza, colpisca il 20% delle persone di età pari o superiore a 65 anni, ma il dato più allarmante è che circa un terzo di questi casi evolverà in demenza entro 5 anni. In un recente studio canadese la prevalenza di demenza, che rappresenta la forma più severa di disfunzione cognitiva, è di circa l'8% tra le persone con età superiore ai 65 anni e del 34% in coloro che superano gli 85 anni (9). Esistono inoltre alcuni dati piuttosto solidi, emersi dall'analisi di alcuni grossi e famosi studi longitudinali, che confermano questa correlazione. In particolare, nel Framingham Study (10) 2.123 persone con età tra i 55 e gli 88 anni sono state sottoposte ad una valutazione cognitiva attraverso l'esecuzione di una batteria di test neuropsicologici. A distanza di circa 30 anni dalla prima visita le persone con diabete mostravano un declino cognitivo significativamente più marcato rispetto ai non diabetici. Nello studio giapponese Adult Health

Figura 1 ♦ Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età

Study (11), in cui gli autori hanno seguito negli anni i sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki, a 40 anni di distanza i soggetti con diabete avevano un rischio di 1.3 volte più alto di sviluppare demenza vascolare e di 4.4 volte più alto di sviluppare demenza Alzheimer.

INVECCHIAMENTO, DIABETE E DETERIORAMENTO COGNITIVO

L'invecchiamento del nostro organismo determina alcuni cambiamenti nella composizione corporea. Tra i principali si annoverano la diminuzione della massa magra e il crollo della densità minerale scheletrica a cui si contrappone un aumento del grasso corporeo (12). La riduzione della massa magra determina una perdita di massa muscolare, la sarcopenia, a cui segue una diminuzione generale delle funzioni muscolari. Di contro, come noto, l'incremento della massa grassa corporea porta ad un rischio elevato di sviluppare il diabete. Ma quando il diabete si manifesta nei pazienti più anziani, in genere complica un quadro clinico già caratterizzato dalla presenza di multiple comorbidità. Queste spesso conducono a un regime farmacologico complesso che include un numero elevato di farmaci che è alla base di una condizione di fragilità e

di cattiva qualità di vita. In particolare, se ad una persona anziana viene posta la diagnosi di diabete nel 40% dei casi ha già almeno 4 patologie croniche, alcune molto gravi ed invalidanti come BPCO, artrosi, osteoporosi, incontinenza urinaria e demenza (13). Tra le varie comorbidità la demenza è tra le più comuni sindromi geriatriche associata al diabete nei pazienti con età superiore a 70 anni. Inoltre, il deterioramento cognitivo e la fragilità condividono meccanismi biomolecolari comuni come lo stress ossidativo, la frequente alterazione dei processi biologici riparativi, e l'autofagia. Essi sono strettamente correlati tra loro e tutti legati all'invecchiamento (14). La condizione di fragilità inoltre determina una maggiore vulnerabilità quando il paziente anziano è esposto a fattori di stress o ad eventi esterni, che anche quando relativamente modesti, lo espongono ad un rischio maggiore di esiti avversi, come la disabilità, l'ospedalizzazione e il pericolo di morte. Anche se i principali fattori di rischio riconosciuti per demenza sono il basso livello educativo, i deficit uditivi, il fumo, l'abuso di alcool, la depressione, la sedentarietà/inattività fisica, l'isolamento sociale e l'inquinamento, il diabete esercita un ruolo estremamente importante. Infatti, esiste una chiara relazione tra l'età di insorgenza del diabete ovvero il numero di anni in cui il paziente con-

vive con questa patologia, e le conseguenze negative sul tessuto cerebrale (15). È noto, infatti, che esiste una relazione diretta tra esordio precoce del diabete, come anche dell'ipertensione arteriosa, e il rischio di incorrere più rapidamente a danni strutturali come l'atrofia cerebrale ed eventualmente a deterioramento cognitivo o demenza (16). Pertanto, gli anziani con diabete dovrebbero essere seguiti clinicamente non solo per le note complicanze croniche micro- e macro-vascolari del diabete, ma anche per un rischio elevato di sviluppare deterioramento cognitivo (16), poiché certamente il diabete e le sue complicanze aumentano il rischio delle forme più comuni di demenza, come il morbo di Alzheimer e la demenza vascolare (17). Questo dato è stato confermato da numerose osservazioni cliniche che hanno descritto una progressiva riduzione delle funzioni intellettive precedentemente acquisite, come la memoria e il pensiero, e l'insorgenza di disturbi comportamentali nei pazienti anziani con diagnosi di diabete rispetto a persone delle stesse età ma con normale tolleranza al glucosio (18-19) (Tab. 2).

GLICEMIA E CERVELLO

La forma più comune di demenza, la demenza Alzheimer, riconosce una patogenesi principalmente metabolica. L'ipotesi patogenetica identifica nell'alterato metabolismo della proteina progenitrice della amiloide (APP) il meccanismo di innesco biochimico principale. Inoltre, l'incremento dello stress ossidativo e le alterazioni della proteina Tau condurrebbero ad un'aumentata sintesi di β -amiloide che, accumulandosi nel sistema nervoso centrale sotto forma di placche, determinerebbe un effetto tossico sui neuroni e sulle loro trasmissioni sinaptiche, a cui segue una diffusa apoptosi cerebrale e le fasi cliniche dello sviluppo della malattia.

Il diabete, quando mal controllato dalla terapia farmacologica, conduce ad ampie oscillazioni glicemiche che se diventano frequenti e di grave entità hanno delle conseguenze nefaste sul sistema nervoso centrale. L'ipoglicemia, soprattutto se severa, può determinare alterazione della funzione neuronale in pochi minuti.

Il glucosio, infatti, rappresenta per l'organismo il principale substrato energetico da cui ricavare energia di pronto utilizzo per lo svolgimento delle principali funzioni d'organo. Sebbene la maggior parte dei tessuti, in assenza di glucosio, sia in grado di ottenere energia da substrati

differenti, come acidi grassi e corpi chetonici, gli organi glucosio-dipendenti come cervello, midollare del surrene, midollo e retina necessitano costantemente di glucosio per portare avanti la propria macchina metabolica. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che il cervello, in stato di digiuno prolungato, sia in effetti capace di ricavare energia da fonti energetiche alternative come i corpi chetonici o altre sostanze (20). Ciononostante, riduzioni repentine delle concentrazioni di glucosio nel sangue, come accade negli stati di ipoglicemia, non darebbero il tempo necessario alle strutture nervose di adattarsi alla condizione di stress. Il controllo dell'omeostasi glicidica e delle funzioni cerebrali è garantito da due strutture: a) i recettori dei neuroni gluco-sensibili, capaci di misurare la concentrazione plasmatica di glucosio cerebrale; b) gli astrociti, cellule di sostegno in grado di ricavare e fornire al cervello glucosio e lattato. I neuroni gluco-sensibili traducono il valore di concentrazione di glucosio sanguigno in un segnale elettrico capace di informare le strutture cerebrali circa la quota disponibile di substrato energetico, al fine di modulare l'attività cerebrale sulla base delle riserve pronte all'uso. Come avviene nelle cellule alfa e beta del pancreas, anche in questi particolari neuroni cerebrali l'alternarsi dell'attività eccitatoria e inibitoria garantisce il corretto funzionamento dell'omeostasi glicidica cerebrale. Quando la riduzione della concentrazione ematica di glucosio è brusca, come avviene in corso di ipoglicemia severa, questi neuroni andrebbero incontro a una sofferenza metabolica tale da far perdere le normali funzioni omeostatiche. Alcuni studi su modelli animali hanno altresì dimostrato che, nelle stesse condizioni, si assiste a un aumento delle aree di necrosi a livello ipotalamico e corticale, dove risiedono le strutture garanti dell'omeostasi glucidica (21). Venendo a mancare l'adeguato meccanismo di controllo e di modulazione, tutto il sistema entra in sofferenza. Già uno stato di ipoglicemia moderata ma ricorrente potrebbe condurre a una disfunzione sinaptica irreversibile, anche in assenza di necrosi (22). Tra i numerosi meccanismi coinvolti, peraltro non del tutto conosciuti, il basso livello ematico del glucosio determinerebbe una intensa depolarizzazione neuronale. Questa a sua volta stimolerebbe un aumento del rilascio di aspartato e glutammato, un passaggio dello zinco nello spazio extracellulare e ad un'attivazione massiva dell'enzima poly ADP-ribose polymerase-1 (23). Segue un danno neurotossico con conseguente morte neuronale,

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche demografiche delle persone con diabete in Italia (fonti amministrative)**

STUDIO	NAZIONE POPOLAZIONE ETÀ MEDIA ANNI DI FOLLOW-UP	CRITERI DEMENZA	DEMENTIA RR (95 % RR)		
			TUTTE	ALZHEIMER	DEMENTIA VASCOLARE
Ott et al.	Olanda 6.370 anziani 11% con DM Età media 68,9 FU: 2,1 anni	DSM-III (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,2-3,1)	2,0 (0,7-5,6)
Lunchsinger et al.	USA 1.262 soggetti sani 20 % con DM Età media: 75,6 FU: 4,3 anni	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CJSAD (Dva)	-	1,3 (0,84-1,88)	3,4 (1,20-6,91)
Pella et al.	USA 2.574 anziani di etnia giapponese 35 % con DM Età media: 77 FU: 3 anni	DSM-III-R (demenza) NINDS-ARDA (DA) CADDTC (Dva)	1,5 (1,01-2,2)	1,8 (1,1-2,9)	2,3 (1,1-5,0)
Hassing et al.	Svezia 702 pazienti 15 % con DM Età media: 83 FU: 6-8 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	-	0,85 (0,36-2,02)	3,63 (1,35-9,76)
MacKnight et al.	Canada 5574 anziani 9% con DM Età media: 74 FU: 5 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) ICD.10 (Dva)	1,26 (0,9-1,76)	1,30 (0,83-2,03)	2,03 (1,15-3,57)
Xu et al.	Canada 1301 anziani 8,8% con DM Età media: 81 FU: 4,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,5 (1,0-2,1)	1,3 (0,9-2,1)	2,6 (1,2-6,1)
Akomolafe et al.	USA 2210 anziani 9,1 % con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CADDTC (Dva)	1,2 (0,74-1,96)	1,15 (0,65-2,05)	0,81 (0,18-3,70)
Hayden et al.	USA 3264 over 65 10,5 % con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,56 (0,90-2,56)	1,33 (0,66-2,05)	2,33 (0,88-5,17)
Iris et al.	USA 2574 anziani 12,6 % con DM Età media: 74,7 FU: 5,4 anni	Test neurofisiologici ed esame neurologico NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,44 (1,03-2,01)	1,62 (0,96-2,67)	0,80 (0,30-2,09)

localizzata soprattutto a livello della corteccia, nel neostriato e nell'ippocampo.

DIABETE E DECLINO COGNITIVO

Sebbene i meccanismi coinvolti nel danno strutturale e funzionale cerebrale nel paziente diabetico siano noti (Fig. 2), il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e di tipo 2 (DMT2) possono presentare un decadimento cognitivo con caratteristiche cliniche diverse (Tab. 3). Il DMT1 esordisce bruscamente e richiede urgentemente una terapia insulinica sostitutiva. L'iperglicemia cronica che consegue ad un inadeguato regime insulinico sostitutivo aumenta il rischio di complicanze microvascolari come retinopatia, neuropatia e nefropatia (24). Uno schema insulinico intensivo riduce il rischio di queste complicanze, ma aumenta quello di ipoglicemie (25). Il verificarsi di ipoglicemie severe è in parte dovuto ad uno schema insulinico inadeguato, ma in parte anche alla difficoltà fisiopatologiche e comportamentali del soggetto con DMT1 a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia (26). Le continue ipoglicemie determinano un adattamento neuronale ed un abbassamento improprio della soglia glicemica superata la quale si attivano le contro-risposte, condizione conosciuta come "impaired hypoglycaemia awareness". Pertanto, il trattamento insulinico del soggetto con DMT1 è caratterizzato da profonde oscillazioni della glicemia e da disturbi metabolici ed ormonali che potrebbero contribuire allo sviluppo di una disfunzione cognitiva. In particolare, vengono danneggiati alcuni sottodomini cognitivi che includono l'intelligenza, l'attenzione, la velocità psicomotoria, la flessibilità cognitiva e la percezione visiva (27). L'età è un determinante fondamentale poiché il cervello dei giovani con DMT1 potrebbe essere particolarmente vulnerabile in quanto in loro è molto più complicato raggiungere un buon controllo glicemico rispetto ai soggetti con DMT2. Ne consegue che i pazienti con DMT1, soprattutto se particolarmente giovani, hanno un rischio molto elevato di sviluppare deficit cognitivi (28-29). Tuttavia, la severità della disfunzione cognitiva nei soggetti con DMT1 appare comunque modesta (30) e caratterizzata soprattutto da una ridotta velocità di risposta e da un rallentamento mentale generalizzato, sia nei bambini che negli adolescenti (31-32), mentre non appaiono modificate l'apprendimento e la memoria anche in pazienti francamente scompensati. Anche se le frequenti ipogli-

cemie sono considerate da tempo il meccanismo principale che causa il declino cognitivo nel DMT1 (33) alcuni studi più recenti suggeriscono invece che l'iperglicemia cronica e la malattia microvascolare sono alla base della patogenesi della demenza nel DMT1 (34). In ogni caso, i cambiamenti neurofisiologici alla base della disfunzione cognitiva nel DMT1 rimangono in larga parte sconosciuti. Studi elettroencefalografici in soggetti diabetici di varia età hanno registrato delle anomalie significative a carico dell'attività delle onde cerebrali (α , β e γ), in particolare nelle regioni temporo-occipitali rispetto ai controlli non diabetici, mentre l'attività delle onde δ e θ è aumentata nelle regioni frontali (35-36). Inoltre, altri studi funzionali hanno descritto anomalie a carico della connettività neuronale in persone con DMT1 (37), a prescindere dalla presenza di complicanze microvascolari. Altri autori hanno descritto una significativa variazione della perfusione cerebrale in pazienti con DMT1, soprattutto localizzata a carico del cervelletto, dei lobi frontali e fronto-temporali (38-39). In ogni caso, sebbene questi e altri studi abbiano descritto la presenza di alterazioni della perfusione ematica collegati al cattivo controllo glicemico, una vera e forte correlazione non è stata mai individuata e non esiste una reale evidenza che anomalie della perfusione possano giocare un ruolo cruciale nello sviluppo di disfunzione cognitiva nel DMT1. Dal punto di vista dell'anatomia cerebrale, alcuni studi hanno descritto che i soggetti con DMT1 mostrano una riduzione del 4-5% della materia grigia cerebrale, dato che correla con il compenso glicemico valutato attraverso l'emoglobina glicata (HbA1c), ma non con il declino cognitivo o con la storia di ipoglicemie (40). Altri studi con la risonanza magnetica con tensore di diffusione (in inglese "Diffusion Tensor Imaging, DTI) hanno descritto la presenza di alterazioni microstrutturali della materia bianca in giovani adulti con DMT1, localizzate soprattutto nella corona radiata e nelle diramazioni ottiche, e strettamente correlate alla durata del diabete, al controllo glicemico e ad alcuni specifici deficit cognitivi (41). Per quanto riguarda invece lo studio metabolico-funzionale del cervello del soggetto con DMT1, i dati disponibili non hanno fornito dei risultati di rilievo, probabilmente a causa della difficoltà di interpretare tali dati in condizione di iperglicemia marcata. Purtroppo, alcuni studi hanno descritto una correlazione tra il controllo glicemico e concentrazione glicemica e accumulo di neurotrasmettitori in regione frontale, dati che sugger-

scono un possibile cambiamento fisiopatologico nel cervello dei soggetti con DMT1 (42).

Anche se il cervello è certamente un organo target del DMT2, i meccanismi fisiopatologici attraverso cui questa malattia determini lo sviluppo delle disfunzioni cognitive rimangono difficili da individuare con chiarezza a causa della coesistenza di numerose comorbidità che possono contribuire ad aggravare un deficit cognitivo. Tra queste, la malattia cerebrovascolare è la principale. Come noto il diabete aumenta il rischio di stroke di 1.5-2 volte, con un aumento di circa 1.15 (95% CI 1.08-1.23) per ogni incremento di 1% di HbA1c (43). Nello specifico, sebbene il peggioramento della velocità psicomotoria e di altre funzioni cognitive siano state oggetto di studio, i deficit di memoria e della sfera dell'apprendimento sono le caratteristiche che maggiormente caratterizzano il decadimento cognitivo nel DMT2 (44). Inoltre, anche se esistono alcuni dati che mettono in dubbio il ruolo del DMT2 nel favorire lo sviluppo del declino cognitivo (45-46), studi longitudinali che hanno arruolato un numero elevato di pazienti con DMT2 confermano che il diabete aumenta il rischio di sviluppo di demenza (47). In particolare, il DMT2 determina un incremento del 50-100% del rischio della demenza Alzheimer e del 100-150% quello della demenza vascolare (47). Tuttavia, sebbene sia noto che la base fisiopatologica condivisa da diabete e demenza sia fondata su sostanziali anomalie metaboliche e vascolari, tra le quali si annoverano la malattia cerebrovascolare ischemica, la gluco-tossicità neuronale, il metabolismo alterato dell'amiloide, lo stress ossidativo e l'incremento marcato dell'infiammazione cronica sistemica (48-49), il meccanismo biomolecolare che spieghi la forte associazione epidemiologica di queste due malattie rimane ancora da chiarire. Se si paragonano i risultati dei test cognitivi dei pazienti con DMT1 con quelli dei soggetti con DMT2 emergono delle sostanziali differenze (50). In effetti, i pazienti con DMT2 hanno una durata della malattia in genere più breve, un controllo glicemico migliore, e meno complicanze microvascolari rispetto ai soggetti con DMT1. Al contrario i pazienti con DMT2 presentano più frequentemente complicanze macrovascolari, e sono più frequentemente affetti da ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa ed obesità. È plausibile, pertanto, che nel paziente con DMT2 la macroangiopatia determini atrofia corticale e disfunzione cognitiva mentre nel soggetto con DMT1 sarebbe più la

glucotossicità e la malattia microvascolare a causare la demenza. Diversi lavori inoltre hanno dimostrato che i pazienti con DMT2, con segni di atrofia corticale e subcorticale, presentano un flusso sanguigno cerebrale ridotto rispetto ai controlli sani (51). I pazienti affetti da DMT2 presentano anomalie strutturali cerebrali molto evidenti. Lesioni della sostanza bianca, atrofia cerebrale ed infarti lacunari sono molto frequenti e correlati alla presenza di altre complicanze macrovascolari (52), nonostante la velocità con cui peggiora l'atrofia cerebrale nel soggetto con DMT2 sembri piuttosto lenta (incremento del volume ventricolare dello 0.11% in 4 anni) (53). Tra le lesioni descritte, gli infarti lacunari sono molto frequenti nel paziente diabetico, ma spesso sono silenti (54). Altra lesione anatomica frequente nel soggetto con DMT2 è l'atrofia dell'ippocampo. L'atrofia dell'ippocampo è spesso l'unica anomalia strutturale riscontrabile in diabetici di mezza età e senza altre comorbidità rispetto a controlli sani senza diabete (44). L'ippocampo è particolarmente suscettibile a cambiamenti metabolici improvvisi come le crisi ipoglicemiche (55). Tra l'altro, la degenerazione atrofica dell'ippocampo è tra le più precoci a comparire ed è stata descritta anche nei soggetti anziani con un prediabete (54). L'atrofia dell'ippocampo correla con il deficit di memoria a breve termine ed è correlata significativamente con i livelli di HbA1c (44). Inoltre, l'atrofia dell'ippocampo è una delle caratteristiche neuro-strutturali più tipica del DMT2. Sia il DMT1 che il DMT2 presentano una ridotta densità della materia grigia e lesioni della materia bianca, ma l'atrofia corticale è più evidente nel DMT2, che colpisce spesso le persone più anziane. La ragione per cui l'atrofia dell'ippocampo è più comune nel paziente con DMT2 non è chiara, anche perché la regione ippocampale rimane molto suscettibile alla marcata variabilità glicemica, caratteristica più tipica del DMT1. Infine, i pazienti con DMT2 presentano una concentrazione di metaboliti cerebrali specifici differente rispetto ai soggetti sani e con DMT1 (56). Per esempio, il mioinositolo, che è normalmente presente negli astrociti, aumenta considerevolmente nella materia bianca frontale dei pazienti anziani con DMT2 (57). Esso correla con la presenza di macroangiopatia ma non correla con i livelli di HbA1c; questo indica che la gliosi frontale aumenta secondariamente alle complicanze macrovascolari e non per effetto della glucotossicità neuronale. Nel cervello del paziente

Tabella 3 ◆ Alterazioni delle funzioni cognitive più presenti nei pazienti con diabete

DIABETE DI TIPO 1	DIABETE DI TIPO 2
Attenzione Memoria Apprendimento Efficienza psicomotoria Problem solving Vocabolario Intelligenza generale Abilità visuocostruttive Percezione visuale Flessibilità mentale Funzioni esecutive	Memoria Velocità psicomotoria Funzioni esecutive Velocità di processamento Funzionalità motrici complesse Fluidità verbale Attenzione Depressione

con DMT1 invece sono aumentati la colina e il N-acetilspartato (un marker di danno neuronale) (56).

PAZIENTE DIABETICO ANZIANO CON DECADIMENTO COGNITIVO

L'età anagrafica non è un buon indicatore dello stato di salute di un soggetto, e in assoluto, non permette di immaginare il quadro clinico di una persona. È possibile imbattersi infatti in un soggetto ultranovantenne che è invecchiato senza grosse problematiche di salute e che corre la maratona, o in un settantenne più sfortunato, affetto da sarcopenico, con lesioni da decubito, con catetere vescicale a permanenza e disfagia. Quando il paziente anziano è anche diabetico, il quadro si complica ulteriormente. A causa del diabete, infatti, può soffrire di deficit visivi, di instabilità posturale (a causa di una neuropatia periferica o da ripetute ipoglicemie), di aumentato rischio di depressione e di declino cognitivo. Pertanto, esiste una grande eterogeneità clinica in funzione del grado di fragilità del paziente diabetico anziano, soprattutto se affetto da decadimento cognitivo. Ne deriva che la cura dei pazienti diabetici anziani è particolarmente ardua a causa di questa marcata eterogeneità clinica e funzionale, della quale si deve tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. In tal senso può essere di aiuto la Valutazione Multidimensionale.

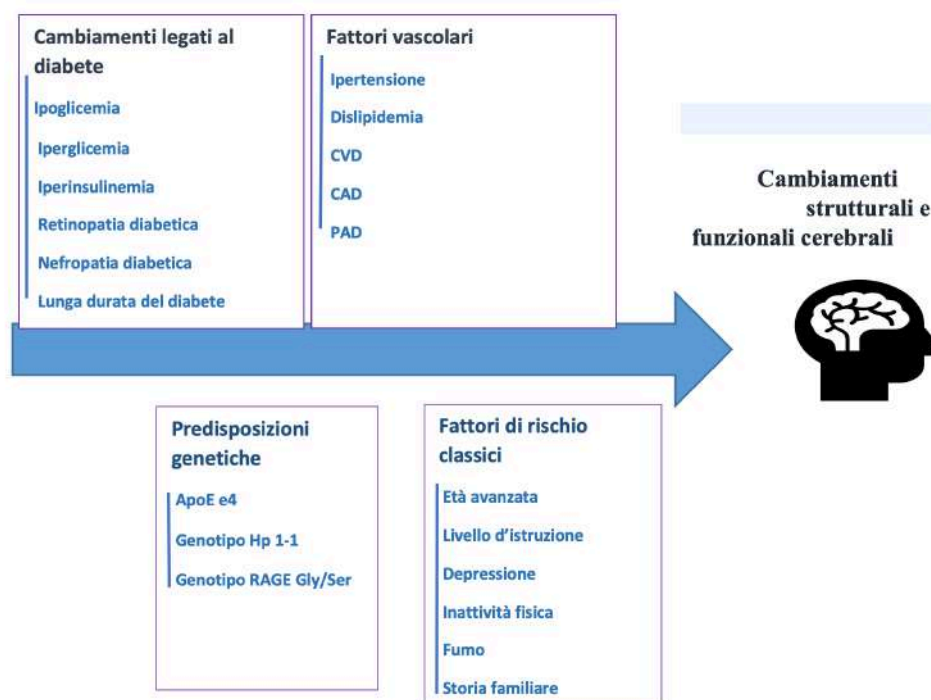
VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

La Valutazione Multidimensionale (VMD) è un processo diagnostico multidisciplinare utile a determinare le condizioni cliniche, lo stato psicologico e le capacità

funzionali di una persona anziana fragile, al fine di sviluppare un piano coordinato e integrato per una gestione più corretta che permetta di stabilire anche le necessità future di quel paziente anziano (58). Attraverso l'utilizzo di alcuni test, i diversi aspetti del paziente vengono considerati e integrati in un piano coordinato di assistenza indispensabile per l'inquadramento iniziale del paziente, per quantificare il fabbisogno assistenziale e per individuare i soggetti a rischio di perdita di "autonomia". La conseguenza del mancato approccio multidisciplinare del paziente anziano è costituita dal frequente uso errato ed eccessivo di farmaci e da un eccesso di prescrizioni di esami ematochimici e strumentali (59). Pertanto, l'eterogeneità clinica e funzionale del paziente diabetico anziano impone un differente atteggiamento clinico nella sua totalità, sia per quanto riguarda la ricerca e il trattamento delle complicanze cliniche che per l'eventuale gestione farmacologica. Sono infatti determinanti alcuni parametri geriatrici normalmente trascurati nel trattamento della malattia diabetica, come per esempio il diverso grado di fragilità, lo stato di dipendenza e l'aspettativa di vita.

A tal proposito, le linee guida IDF e le ultime linee guida Italiane per il trattamento del diabete suggeriscono di caratterizzare tutti i pazienti diabetici anziani in funzione del grado di fragilità (Tab. 4).

La fragilità è una sindrome derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, che conduce ad una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, all'ospedalizzazione e, in ultima analisi, alla morte. Sulla base della fragilità possiamo immaginare tre categorie: a) soggetti anziani diabetici con funzione cognitiva conservata e senza grosse comor-

Figura 2 ◆ Principali meccanismi coinvolti nel danno strutturale e funzionale cerebrale nel paziente diabetico

bilità, funzionalmente indipendente e con un'aspettativa di vita medio-lunga; b) pazienti anziani diabetici parzialmente indipendenti, con deterioramento cognitivo lieve-moderato, con perdita di almeno 2 delle normali attività strumentali di vita quotidiana (usare il telefono, cucinare, ecc.), con un'aspettativa di vita medio-breve, a rischio di ipoglicemie e di cadute a terra; c) pazienti estremamente complessi o con aspettativa di vita molto breve (inferiore ad 1 anno) (60). Queste tre categorie sono molto utili per stabilire il target della terapia ipoglicemizzante in funzione del grado di robustezza del paziente anziano diabetico. Nei diabetici anziani appartenenti alle categorie b) e c) il target terapeutico suggerito, e costituito dal valore dell'emoglobina glicata (HbA1c) è >8%. Tuttavia, lo scopo di questo obiettivo molto conservativo, è legato all'importanza fondamentale di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia nel paziente anziano diabetico fragile (61) con aspettativa di vita limitata.

FUNZIONE COGNITIVA NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO

La valutazione multidimensionale e i test neuropsicologici sono in grado di identificare sia processi di invecchiamento normali (62) che patologici (63). Una vasta

letteratura scientifica, infatti, ha dimostrato che esiste una forte concordanza tra i risultati dei test cognitivi e le alterazioni strutturali e funzionali del cervello, con una accuratezza vicino al 90% nel riclassificare i soggetti normali da quelli con fase precoce di demenza Alzheimer (64). Pertanto, eseguire i test cognitivi durante una visita diabetologica è molto utile per identificare i pazienti diabetici a rischio di sviluppare un deterioramento cognitivo. In particolare, indagare la funzione cognitiva è fondamentale per i seguenti motivi: 1) può essere utilizzata come un marcatore per la diagnosi clinica di demenza; 2) fotografare in quel momento le abilità funzionali e cognitive del paziente diabetico; 3) essere in grado di predire lo sviluppo di deterioramento cognitivo e/o demenza; 4) individuare il momento critico in cui peggiorano le funzioni cognitive in un paziente con diabete; 5) fornire alcuni possibili target per un intervento terapeutico precoce. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, nel contesto di una visita diabetologica, a causa del tempo estremamente limitato a disposizione, è auspicabile utilizzare un gruppo di test allo stesso tempo efficaci e somministrabili in poco tempo. Di seguito, elenchiamo una serie di test utili ad esplorare la funzione cognitiva e che rispondono a queste esigenze:

Tabella 4 ◆ **Identificazione dei target terapeutici del trattamento diabetologico secondo le linee guida IDF e Linee Guida Italiane (2021)**

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE/STATO DI SALUTE	RAZIONALE	OBIETTIVO ACCETTABILE DI HBA1C	GLICEMIA A DIGIUNO O PRE-PRANDIALE	GLICEMIA PRIMA DI ANDARE A DORMIRE	PRESSIONE ARTERIOSA	LIPIDI
Sano (poche patologie croniche coesistenti, stato cognitivo e funzionale inalterato)	Maggiore aspettativa di vita residua	<7.5% (58 mmol/mol)	90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/L)	90-150 mg/dl (5.0-8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statina a meno che non sia controindicata o non tollerata
Complesso/intermedio (più malattie croniche coesistenti o 2+ compromissioni delle ADL funzionali o deterioramento cognitivo lieve-moderato)	Aspettativa di vita residua intermedia, elevato carico terapeutico, vulnerabilità all'ipoglicemia, rischio di cadute	<8.0% (64 mmol/mol)	90-150 mg/dL (5.0-8.3 mmol/L)	100-180 mg/dL (5.6-10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statina a meno che non sia controindicata o non tollerata
Condizioni di salute molto complesse/scarse /LTC o malattie croniche in fase terminale o deterioramento cognitivo da moderato a grave o 2+ dipendenze ADL)	La limitata aspettativa di vita residua rende incerto il beneficio	<8.5% (69 mmol/mol)	100-180 mg/dL (5.6-10.0 mmol/L)	110-200 mg/dL (6-2.22.2 mmol/L)	<150/90 mmHg	Esaminare la probabilità di beneficio con una statina (prevenzione secondaria più che primaria)

Mimi Mental State Examination (MMSE) (65): è un test neuropsicologico utile per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. Il MMSE è spesso utilizzato come strumento di screening nell'indagine di soggetti con demenza, per tale motivo molto utile nel contesto diabetologico. Il test è costituito da trenta domande che esplorano sette aree cognitive differenti: a) orientamento nel tempo, b) orientamento nello spazio, c) registrazione di parole, d) attenzione e calcolo, e) rievocazione, f) linguaggio, e g) prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva. Il test inoltre prevede una correzione per età e per scolarità del paziente. Infine, essendo stato progettato per indagare la presenza dei sintomi di patologie neurodegenerative ad esordio funzionale (come, ad esempio, la malattia di Alzheimer), è par-

ticolarmente indicato per il paziente diabetico. Il tempo necessario per la sua somministrazione è di 5-6 minuti. Short Portable Mental State Questionary (SPMSQ) o Test di Pfeiffer (66). Questo è un test semplice e valido nell'identificare la presenza ed il grado di compromissione della funzione cognitiva. Lo SPMSQ è un breve questionario composto da dieci domande che indagano alcuni aspetti delle capacità cognitive: 7 domande indagano sull'orientamento (spazio-temporale, personale e circostante), 2 items valutano la memoria a lungo, 1 domanda esamina la capacità di concentrazione. Il grosso vantaggio di questo test è la rapidità nei tempi di somministrazione, il tempo per la sua esecuzione è di circa 2-3 minuti. Nel complesso aiuta a definire la presenza e l'intensità (lieve, moderata e grave) dei deficit cognitivi ed è estremamente utile nel paziente diabetico anziano che ha disabilità motoria sull'arto superiore dominante o che è ipovedente o non vedente. Infine, è somministrabile sia da personale medico che da altri operatori sanitari e utilizzabile in qualsiasi setting (ambulatoriale od ospedaliero).

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (67): questo test è stato originariamente utilizzato e validato per identificare la presenza di disfunzione cognitiva moderata. Successivamente, è stato largamente utilizzato in diversi setting clinici, e frequentemente anche in studi clinici randomizzati in ambito diabetologico (68) per la diagnosi clinica di demenza. Il test utilizza 30 domande e sono necessari circa 8 minuti per la sua somministrazione. Vengono indagate le seguenti funzioni: memoria e breve termine, orientamento, abilità visuo-spaziale, funzione esecutiva, attenzione, concentrazione, memoria esecutiva, linguaggio e pensiero astratto. Il punteggio finale va da 0 a 30 (69). Uno score maggiore o uguale a 26 è considerato normale. I soggetti con deterioramento cognitivo lieve hanno un punteggio intorno a 22, mentre i pazienti con demenza non superano il punteggio di 16.

TONO DELL'UMORE NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO

L'interazione tra i disturbi dell'umore e il diabete è conosciuta da molto tempo; tuttavia solo negli ultimi decenni questo argomento ha riscosso un interesse particolare nel campo della comunità scientifica. In particolare, è noto che il diabete può predisporre allo sviluppo di alcuni disturbi dell'affettività come la depressione (71) e che la depressione nell'anziano è un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza (70). Infatti, nel 2017 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che la demenza e la depressione sono le più comuni malattie psichiatriche degli anziani. Tuttavia, i primi sintomi delle due malattie sono molto simili, e distinguerli con sicurezza rimane un grosso problema clinico (72). Per tale motivo, nella valutazione del rischio di deterioramento cognitivo del paziente diabetico anziano è molto utile prendere in considerazione la presenza di una depressione che possa mascherare o simulare una demenza. A conferma di ciò, la depressione nel soggetto anziano è anche chiamata pseudo-demenza (73) perché la ricorda per la condivisione di alcuni disturbi come i deficit della memoria e dell'attenzione. Durante l'esecuzione di una visita diabetologica consigliamo pertanto di eseguire uno dei seguenti test: Seconda versione del Beck Depression Inventory (BDI-2) (74): questo è uno strumento di autovalutazione composto da 21 item a scelta multipla. Misura la gravità della depressione nei pazienti giovani-adulti. Per valutare lo

stato depressivo il test esplora gli aspetti più peculiari come il sonno, l'appetito, le volontà autolesioniste, il pessimismo. Per interpretare i disturbi della sfera affettiva si fa riferimento ai percentili finali. Il soggetto non soffre di disturbi depressivi se ha un punteggio finale al di sotto dell'85° percentile. Se il percentile è compreso tra l'85° e il 90° il soggetto ha un disturbo di grado lieve. Se il test indica un percentile tra il 91° e il 95° allora siamo di fronte ad un disturbo moderato del tono dell'umore. Se il punteggio finale è oltre il 95° percentile allora la depressione può essere classificata come grave. Il tempo di somministrazione di questo test è di circa 15-20 minuti.

Shorter Form of the Geriatric Depression Scale (SF-GDS) (75): il Geriatric Depression Scale (GDS) è un test costituito da 30 domande utili ad identificare una depressione nel paziente anziano. Esiste tuttavia una forma più breve costituita da 15 domande (SF-GDS), che si somministra in 3 minuti, altrettanto utile ed efficace nell'identificare un disturbo depressivo. Un punteggio fino a 5 corrisponde all'assenza di depressione, da 6 a 10 suggerisce la presenza di una lieve depressione, da 11 a 15 identifica la presenza di una grave depressione nel paziente anziano.

QUALITÀ DI VITA DEL SOGGETTO DIABETICO ANZIANO

Altro punto cruciale del soggetto anziano con diabete, declino cognitivo e multiple comorbilità è la polifarmaco-terapia (76-77). Gli anziani diabetici infatti, dopo essersi recati da più medici specialisti per il controllo delle diverse malattie croniche di cui sono affetti, si ritrovano ad assumere un numero di compresse giornaliere che frequentemente supera le 10 pillole. A prescindere dalla valutazione sull'effettiva necessità di ciascuna molecola proposta dai vari specialisti, la polifarmaco-terapia peggiora la qualità di vita e aumenta il rischio di morte. A tal proposito, recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato il "Third Global Patient Safety Challenge, "Medication Without Harm" (78), un programma che sottolinea l'importanza di ridurre il numero di farmaci prescritto ai pazienti complessi, molti dei quali non necessari. È infatti ormai chiaro che i pazienti diabetici anziani, soprattutto se affetti da deterioramento cognitivo, se sottoposti ad un regime terapeutico che include più di 3 o 4 somministrazioni di farmaci al giorno si espongono ad un rischio elevato di effetti collaterali o di

interazioni farmacologiche che determinano tossicità, crisi ipoglicemiche e rovinose cadute (79-80). Ne consegue che durante la visita ambulatoriale ovvero in corso di dimissione ospedaliera è mandatorio impegnarsi a revisionare criticamente la terapia in atto con il chiaro intento di ridurre per quanto possibile il numero delle molecole e delle assunzioni farmacologiche prescritte. Il diabetologo deve pertanto compiere uno sforzo e fare di tutto per porre la massima attenzione al miglioramento della qualità della vita e di scegliere le terapie più semplici e sicure per i pazienti più fragili o che si approssimano alla fine della vita. Purtroppo, non esistono strategie riconosciute e codificate che aiutino lo specialista diabetologo a mettere in atto una deprecrizione farmacologica in estrema sicurezza. Recentemente, il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro che dimostra che riducendo il numero di somministrazioni di farmaci ipoglicemizzanti, inclusa o meno l'insulina, si ottiene un miglioramento della qualità di vita percepita nel soggetto diabetico anziano (81). Nel nostro studio abbiamo sostituito i farmaci ipoglicemizzanti somministrati più volte al giorno con una singola somministrazione di IDegLira, che è una combinazione a dose fissa di Deglutec e Liraglutide. La semplificazione del regime terapeutico ci ha garantito un miglioramento del tono dell'umore, della funzione cognitiva, dell'infiammazione cronica circolante senza determinare un peggioramento del controllo glicemico o incorrere in crisi ipoglicemiche.

Per valutare la qualità di vita del soggetto anziano con diabete suggeriamo di somministrare questi test:

Control, Autonomy, Self-Realization and Pleasure-19 (Casp-19): questo test è stato creato per misurare la qualità di vita nei pazienti anziani. Valuta l'impatto che le criticità mediche e sociali esercitano sul vivere quotidiano dei pazienti con età superiore ai 65 anni. Il questionario esplora 4 aree di interesse geriatrico come l'autonomia, il controllo, la realizzazione e il piacere. È un test somministrabile in un tempo relativamente contenuto (10 min), ha buone proprietà psicometriche, ed è stato largamente utilizzato in più di 20 paesi dimostrandosi efficace nel descrivere la qualità di vita di popolazione anziane appartenenti a diverse etnie e a contesti sociali molto differenti (82-84).

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTQS): questo test valuta il livello di soddisfazione percepito dal paziente diabetico nei confronti dello schema terapeuti-

co che sta seguendo. Si è dimostrato molto utile anche nel paziente anziano diabetico in un contesto ambulatoriale (81). Sono sufficienti 3-4 minuti per la sua somministrazione. È composto da 8 domande. Le prime 6 vengono condensate in una scala, mentre le restanti due valutano la frequenza percepita di episodi di iperglicemia e ipoglicemia. Il punteggio varia da 0 a 36. Il punteggio più alto indica un livello di maggiore soddisfazione.

CONCLUSIONI

Gli anziani con diabete hanno un rischio molto elevato di comorbidità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la polifarmacoterapia, le reazioni avverse da farmaci, la depressione, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute e le conseguenti fratture traumatiche, la sincope, e il dolore cronico. Ma tra tutte le comorbidità dell'anziano fragile con diabete la demenza è probabilmente la complicanza sempre più frequente. La demenza, tuttavia, rappresenta una complicanza sia del DM1 che del T2D. Anche se i meccanismi fisiopatologici che determinano lo sviluppo di demenza sembrano essere solo in parte sovrapponibili, in entrambe le forme di diabete l'iperglicemia, l'ipoglicemia e le coesistenti malattie cardiovascolari sono strettamente correlate ai danni strutturali alla base della demenza nel diabete. Ciononostante, a causa dell'altissima prevalenza in età geriatrica, la diagnosi e la gestione clinica della demenza riguardano soprattutto gli anziani con diabete di tipo 2. Nel caso in cui invece la demenza non è stata ancora diagnosticata, i pazienti anziani diabetici meritano un'attenzione clinica e diagnostica particolare. Pertanto, è necessario trovare il tempo per sottoporre il paziente diabetico anziano ad alcuni test che possano certificare precocemente un deterioramento cognitivo non ancora conosciuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
2. Centers for Disease Control and Prevention National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014.

3. International Diabetes Federation IDF atlas. 7th ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2015: 1-144.
4. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 51: 2187-96, 2008.
5. Holman N, Forouhi NG, Goyder E, Wild SH. The Association of Public Health Observatories (APHO) diabetes prevalence model: estimates of total diabetes prevalence for England, 2010-2030. *Diabet Med* 28: 575-82, 2011.
6. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, Politi A, Litsa P, Sfrikakis PP., et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 118: 162-7, 2016.
7. Coley N, Giulioli C, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. Randomised Controlled Trials for the Prevention of Cognitive Decline or Dementia: A Systematic Review. *Ageing Res Rev.* 2022 Nov 3; 101777. doi: 10.1016/j.arr.2022.101777.
8. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019-Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO.
9. Thomas VS, Darvesh S, MacKnight C, Rockwood K. Estimating the prevalence of dementia in elderly people: a comparison of the Canadian Study of Health and Aging and National Population Health Survey approaches. *Int Psychogeriatr* 13(Suppl 1): 169-75, 2001.
10. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* 20: 1388-95, 1997.
11. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 51: 410-4, 2003.
12. St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation?. *Nutr (Burbank, Los Angeles County, CA)* 26: 152-5, 2010.
13. Huang ES. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ* 353: i2200, 2016.
14. Searle SD, Rockwood K. Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimer's Res Ther* 7: 54, 2015.
15. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA* 325(16): 1640-1649, 2021. doi:10.1001/jama.2021.400.
16. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 82: 1132-41, 2014.
17. Marseglia A, Xu W, Rizzuto D, Ferrari C, Whisstock C, Brocco E, et al. Cognitive functioning among patients with diabetic foot. *J Diabetes Complicat* 28: 863-868, 2014.
18. American Diabetes Association Sec 11. Older Adults. In Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 40: S99-S104, 2017.
19. von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 52: 1031-39, 2009.
20. Omori NE, Woo GH, Mansor LS. Exogenous Ketones and Lactate as a Potential Therapeutic Intervention for Brain Injury and Neurodegenerative Conditions. *Front Hum Neurosci.* 2022 Apr 28; 16: 846183. doi: 10.3389/fnhum.2022.846183.
21. Sanchez-Rangel E, Deajon-Jackson J, Hwang JJ. Pathophysiology and management of hypoglycemia in diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2022 Oct 6. doi: 10.1111/nyas.14904.
22. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vazquez A, Avila-Funes JA, Aguilar-Salinas CA. Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research. *Curr Diabetes Rev* 15, 456-70, 2019.
23. Borshchev YY, Uspensky YP, Galagudza MM. Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life Sci* 237: 116932, 2019.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 46: 271-86, 1997.
26. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 59: 2333-39, 2010.
27. Brands AMA, Biessels G-J, De Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive

- performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 28: 726-35, 2005.
28. Ryan CM. Diabetes and brain damage: more (or less) than meets the eye? *Diabetologia* 49: 2229-33, 2006.
 29. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 75: 921-27, 1985.
 30. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiol Aging* 26(Suppl 1): 21-25, 2005.
 31. Patiño-Fernández AM, Delamater AM, Applegate EB, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 11: 424-30, 2010.
 32. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 24: 15, 2001.
 33. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 10: 503-8, 1993.
 34. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ. Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *Eur J Pharmacol* 585: 88-96, 2008.
 35. Brismar T, Hyllienmark L, Ekberg K, Johansson B-L. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 13: 2469-73, 2002.
 36. Hyllienmark L, Maltez J, Dandenell A, Ludvigsson J, Brismar T. EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 412-19, 2005.
 37. van Duinkerken E, Klein M, Schoonenboom NS, et al. Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with long-standing type 1 diabetes with and without microvascular complications: a magnetoencephalography study. *Diabetes* 58: 2335-43, 2009.
 38. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Hernández A, et al. Assessment of cerebral perfusion and cerebrovascular reserve in insulin-dependent diabetic patients without central neurological symptoms by means of 99mTc-HMPAO SPET with acetazolamide. *Eur J Nucl Med* 28: 1647-55, 2001.
 39. Quirce R, Carril JM, Jiménez-Bonilla JF, et al. Semi-quantitative assessment of cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO SPET in type 1 diabetic patients with no clinical history of cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med* 24: 1507-13, 1997.
 40. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 55: 326-33, 2006.
 41. Kodl CT, Franc DT, Rao JP, et al. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes* 57: 3083-89, 2008.
 42. Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, et al. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 66: 878-87, 2009.
 43. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 168: 2070-80, 2008.
 44. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 711-19, 2007.
 45. van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53: 58-65, 2010.
 46. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 7: 184-90, 2008.
 47. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.
 48. Haan MN. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Rev Neuro*; 2: 159-66, 2006.
 49. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7: 373-80, 2007.
 50. Brands AMA, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 343-50, 2007.
 51. Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, et al. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care*;30: 1193-99, 2007.
 52. Kumar A, Haroon E, Darwin C, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J Magn Reson Imaging* 27: 14-19, 2008.

53. de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, et al. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1309-14, 2010.
54. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 29: 2539-48, 2006.
55. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, De Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2019-22, 2003.
56. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 32: 445-50, 2009.
57. Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, et al. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 32: 1224-31, 2007.
58. Dove A, Shang Y, Xu W, Grande G, Laukka EJ, Fratiglioni L, Marseglia A. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimers Dement* 17(11): 1769-78, 2021.
59. Di Mauro M, D'Urso C, Di Mauro M. Diabete e Decadimento Cognitivo, *FOCUS MEDIA* 16: 214-18, 2017.
60. Ellis G, Whitehead M, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. doi:10.1002/14651858.CD006211.pub2.
61. Hubbard RE et al. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, comorbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 27: 603-60, 2010.
62. Eyler LT, Sherzai A, Kaup AR, Jeste DV. A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 15; 70(2): 115-22. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.032.
63. Weissberger GH, Strong JV, Stefanidis KB, Summers MJ, Bondi MW, Stricker NH. Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017 Dec; 27(4): 354-88. doi: 10.1007/s11065-017-9360-6.
64. Chapman RM, Mapstone M, Porsteinsson AP, Gardner MN, McCrary JW, DeGrush E, Reilly LA, Sandoval TC, Guillily MD. Diagnosis of Alzheimer's disease using neuropsychological testing improved by multivariate analyses. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Oct; 32(8): 793-808. doi: 10.1080/13803390903540315.
65. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12(3): 189-98, 1975. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
66. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975 Oct; 23(10):433-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x.
67. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr; 53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
68. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Basile J, Bethel MA, Cardona-Muñoz EG, Conget I, Dagenais G, et al. Novel Indices of Cognitive Impairment and Incident Cardiovascular Outcomes in the REWIND Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14; 107(8): e3448-e3454. doi: 10.1210/clinem/dgac200.
69. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test: Scoring & Accuracy. Verywell. Retrieved 12 June 2017.
70. Ferretti L, McCurry, SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 14, 52-8, 2001.
71. Arnold, SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 14, 168-81, 2018.
72. Enache, D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 24: 461-72, 2011. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4>.
73. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7: 323-31, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
74. Ghisi M, Flebus GB, Montano A, Sanavio E, & Sica C. Beck Depression Inventory - II (BDI-II) Manuale. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali, 2006.
75. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale; recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5: 165-72, 1986.

76. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs and Aging* 31: 283-89, 2014.
77. Page AM, Potter K, Clifford R, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Maturitas* 2016, doi: [10.1016/j.maturitas.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.006).
78. World Health Organization. Medication without harm. WHO global patient safety challenge on medication safety. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2017. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>. Accessed June 20, 2019.
79. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48(12): 2460-9, 2012.
80. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes global guideline IDF, Diabetes Atlas, 6th edn. IDF. Brussels, 2013.
81. Rizza S, Piciocchi G, Mavilio M, Longo S, Montagna M, Tatonetti R, Nucera A, Federici M. Effect of deprescribing in elderly patients with type 2 diabetes: iDegLira might improve quality of life. *Biomed Pharmacother.* 2021 Dec; 144: 112341. doi: [10.1016/j.biopha.2021.112341](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112341).
82. Bowling A. The Psychometric Properties of the Older People's Quality of Life Questionnaire, Compared with the CASP-19 and the WHOQOL-OLD. *Current gerontology and geriatrics research*: 298950, 2009.
83. de Lima FM, Lima de Petribu KC, Campos de Almeida MS, da Cunha Junqueira FA, Correia CC and Lima Ferreira MdN. The perception of quality of life through of the CASP-19 of the elderly community in Recife. *Revista Brasileira De Psiquiatria* 33: S23-S23, 2011.
84. Ejechi EO. The Quality of Life of Retired Reengaged Academics in Nigeria. *Educational Gerontology* 38(5): 328-37, 2012.

Crononutrizione: una tematica emergente nella gestione del diabete di tipo 2

Chrononutrition: an emerging field in the management of type 2 diabetes

Cristiana Randazzo*, Carola Buscemi*, Anna Maria Barile e Silvio Buscemi

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE) – Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Palermo; UOS di Nutrizione Clinica, Obesità e Metabolismo presso UOC di Gastroenterologia AOU Policlinico “P. Giaccone” - Palermo

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204c>

ABSTRACT

Evidence has been accumulated that a different timing in the consumption of meals, namely the chrononutrition, is able to influence the daily metabolic biorhythms, influencing the onset and possibly the treatment of clinical conditions as obesity and diabetes, including the possibility of independently influencing the cardiovascular risk. Behaviors originating from new social customs are able to interfere with these physiological mechanisms activating of genes and proteins that make individuals more or less flexible, capable of adaptation. So, the inability to adapt could favor a higher risk to health. Therefore, chrononutrition is a characteristic of the diet that is important to address further to the amount of energy and macronutrient intake. Once again, even in this area, the Mediterranean dietary style proves to be a healthy reference approach.

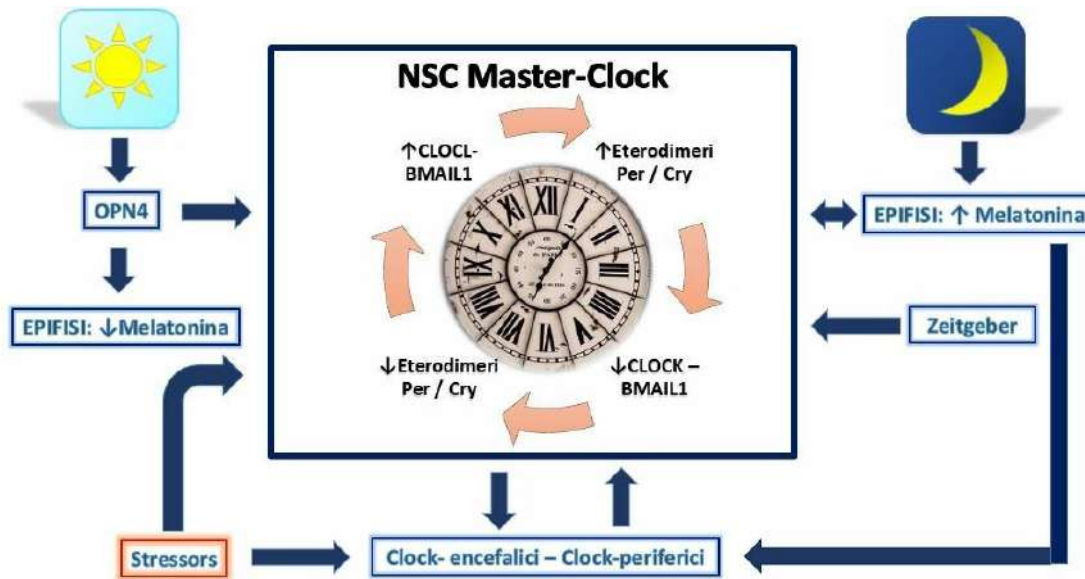
KEYWORDS

Chrononutrition, obesity, diabetes, cardiovascular risk, circadian rhythm, master clock.

INTRODUZIONE

I ritmi circadiani (dal latino *circa*=intorno e *dies*=giorno) sono definiti come oscillazioni nelle 24 ore di eventi biologici e metabolici. Un numero considerevole di queste oscillazioni giornaliere dipende da orologi molecolari endogeni che controllano una parte significativa del genoma. I ritmi circadiani sono regolati da un orologio (circadiano) costituito da una struttura cellulare autonoma presente nella maggior parte dei tessuti ed organi, sia animali che umani, organizzata in modo gerarchico con il nucleo soprachiasmatico (NSC) che agisce da orologio principale, il cosiddetto “*master-clock*” (MC). Il NSC è simmetrico e bilaterale, localizzato appena sopra il chiasma ottico, costituito da circa 50.000 neuroni, organizzati in un core (che riceve la maggior parte dei segnali provenienti dalla retina) ed un guscio esterno. Il NSC ha un ruolo di pacemaker nel sistema che coopera a mantenere la corretta omeostasi dell’organismo (1). Il MC è soggetto a molteplici oscillazioni di funzionamento in risposta a numerosi segnali periferici, il più importante dei quali è la variazione giorno-notte, ed è in grado di influenzare periodiche variazioni di differenti parametri endocrino-metabolici nel corso della giornata. In questi ultimi anni, sono stati condotti studi che hanno indaga-

* C. Randazzo e C. Buscemi hanno parimenti contribuito all’articolo.

Figura 1 ♦ Funzionamento del *master-clock* (1-4)

NSC = Nucleo Soprachiasmatico; OPN4 = Melanopsina; CLOCK = fattore trascrizionale *Circadian locomotor output cycles kaput*; BMAIL1 = fattore trascrizionale *Brain and muscle ARNT-like 1*; Per = proteina *Period*; Cry = proteina *Cryptochrome*.

to l'influenza dell'assunzione di cibo sui ritmi circadiani. Tuttavia, è importante sottolineare come la maggior parte delle informazioni disponibili al riguardo derivano da studi condotti su animali da esperimento e colture cellulari, spesso traslate all'uomo, e pertanto le nostre conoscenze attuali relativamente alla *real-life* clinica non sono esaustive. Questa revisione si propone di valutare se attualmente si disponga di evidenze cliniche relative all'essere umano, se differenti modalità cronologiche di assunzione di una stessa quantità di alimenti nel corso della giornata (orari, ripartizione delle porzioni) siano in grado di produrre effetti clinicamente rilevanti di ordine metabolico e cardiovascolare e pertanto di potenziale interesse nella gestione della malattia diabetica.

IL MASTER-CLOCK

Il *master-clock* è regolato da molteplici sincronizzatori circadiani, cosiddetti *zeitgeber* (dal tedesco *zeit*=tempo e *geber*=donatore). Gli *zeitgeber* consistono in segnali provenienti dalla periferia quali stimoli nervosi simpatici e parasimpatici, messaggi ormonali, alternanza tra consumo dei pasti e digiuno, oscillazione della temperatura interna (1). Tuttavia, il principale segnale che regola l'attivazione del MC è quello luminoso, così è l'alternanza

luce e buio, quindi giorno-notte, che scandisce il tempo del MC. Il segnale luminoso è captato da fotorecettori non visivi presenti nella retina (melanopsina, OPN4); dai gangli di queste cellule contenenti OPN4 si costituisce il tratto retino-ipotalamico che conduce il segnale al NSC (2). L'informazione, giunta al MC, induce la trascrizione di geni (*clock genes*) e la trasduzione di proteine attivatrici o inibitrici del circuito che adattano il ritmo centrale a quello dei *clock* encefalici secondari e dei *clock* periferici (1). Questi ultimi sono presenti nei diversi organi ed apparati e, pur sottostando alla regolazione dell'orologio principale, a loro volta possono inviare *input* all'ipotalamo modificando il ritmo del MC (1). Il risveglio porta all'attivazione dei geni per i fattori trascrizionali *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK) e *Brain and muscle ARNT-like 1* (BMAIL1) con incremento della produzione delle proteine *Period* (Per) e *Cryptochrome* (Cry); queste proteine formano degli eterodimeri Per/Cry che si accumulano all'interno del citoplasma e del nucleo cellulare. L'incremento della concentrazione cellulare degli eterodimeri Per/Cry blocca l'azione di CLOCK-BMAIL1 (1). Successivamente, la progressiva degradazione degli eterodimeri Per/Cry, riducendo l'inibizione su CLOCK-BMAIL1, avvia un nuovo ciclo (Fig. 1) (1). Altri, numerosi, meccanismi secondari post-trasduzionali contribuiscono alla regolazione del

sistema (3). La melatonina va considerata tra i principali *zeitgeber*. Si tratta di un ormone liposolubile prodotto dall'epifisi (4) il cui pattern di secrezione si caratterizza per un incremento graduale della produzione in coincidenza del buio sino al raggiungimento di un picco tra le 2 e le 4 di notte con nadir nelle ore diurne. Dal NSC sede del MC si diparte una via di trasmissione noradrenergica che lo collega alla ghiandola pineale inducendo la produzione e secrezione di melatonina che espleta la propria azione sia a livello del sistema nervoso centrale (specie la pars tuberalis dell'ipofisi, nonché ritorno al NSC) sia a livello periferico dove influenza l'espressione dei *clock genes* (4). Complessivamente, la melatonina è in grado di influenzare differenti attività tra cui il sonno, la temperatura corporea, l'appetito (4).

Comportamenti dettati da nuovi costumi sociali sono in grado di interferire con questi meccanismi fisiologici e non sempre l'orologio biologico è in grado di adeguarsi o adattarsi efficacemente. Infatti, il funzionamento dell'orologio biologico si basa su meccanismi ancestrali, essendosi perfezionato in tempi in cui i comportamenti sociali e le abitudini erano molto diversi dagli attuali. Si tratta di *stressors* ritenuti in grado di favorire l'insorgenza di patologie quali diabete ed obesità, nonché di indurre ed incrementare il rischio cardiovascolare (RCV) (5). D'altra parte, essendo il MC influenzato da differenti *trigger* che a loro volta determinano attivazione di geni e proteine, modifiche epigenetiche, mutazioni o specifici polimorfismi genetici possono rendere gli individui più o meno capaci di adattamento. In definitiva, gli individui geneticamente meno flessibili, non essendo in grado di adattare le oscillazioni dell'orologio biologico ai ritmi della vita moderna, potrebbero andare incontro ad un più elevato rischio per la salute.

CRONONUTRIZIONE E MODELLI DI ALIMENTAZIONE

Il MC influenza le funzioni dell'organismo in relazione al ciclo sonno-veglia. Alcuni studi sono stati condotti per valutare se anche le diverse modalità e tempistiche di consumo dei pasti sono in grado di indurre variazioni funzionali metaboliche e cardiovascolari, è l'ambito della cosiddetta crononutrizione (6). Numerosi *trigger* sembrerebbero influenzare i bioritmi nutrizione-correlati. Uno stesso nutriente, consumato in momenti diversi della giornata, potrebbe indurre differenti risposte in ambi-

to metabolico postprandiale (7). Secondo questi dati, l'attenzione andrebbe posta non solo verso il tipo di alimento e la sua quantità, ma anche sull'impatto che può avere il momento della giornata in cui l'alimento o il pasto viene assunto. Schematicamente, in base a questi aspetti crononutrizionali, è possibile distinguere differenti modelli di alimentazione (Fig. 2) (8).

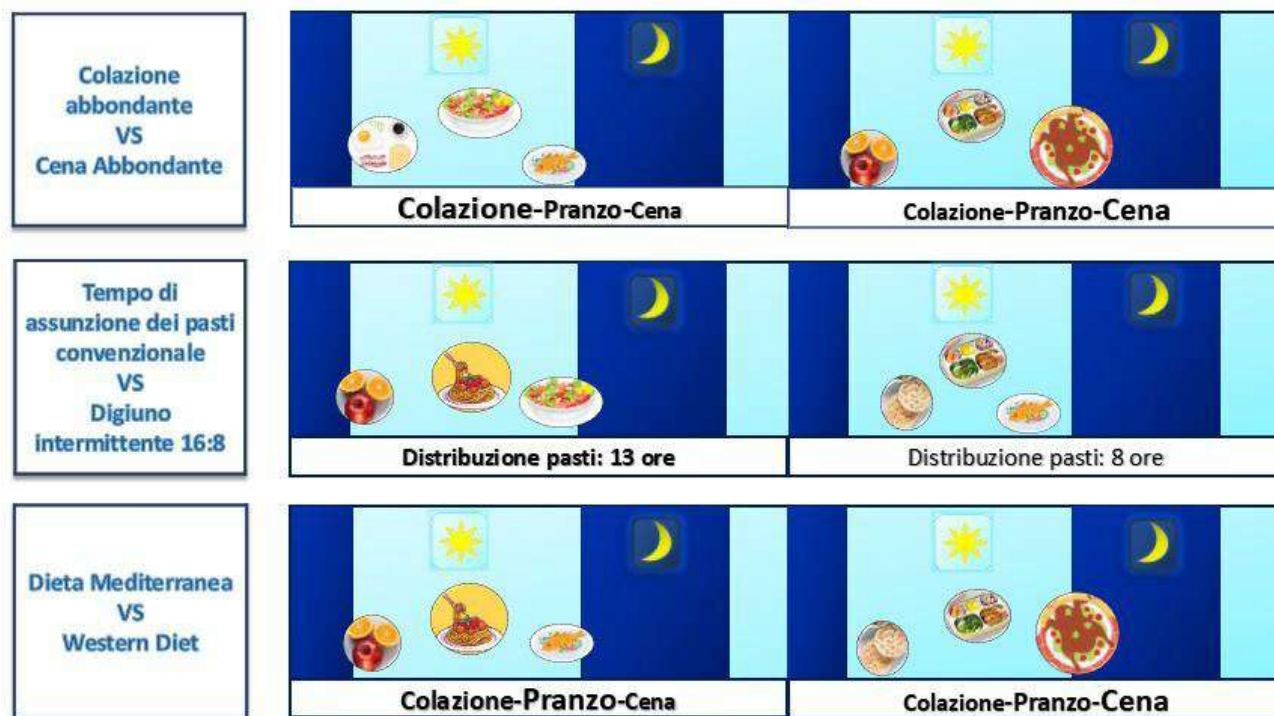
Colazione abbondante vs cena abbondante. Il primo caso prevede un apporto energetico elevato a colazione, basso a cena, intermedio a pranzo ad intermedio contenuto energetico, questo modello è associato a risposte metaboliche favorevoli rispetto al modello inverso secondo cui il pasto più abbondante è la cena (8-9).

Tempi di assunzione dei pasti, convenzionale vs digiuno intermittente 16:8 (cioè, 16 ore di digiuno consecutive ed assunzione dei pasti concentrata in 8 ore). In modelli animali la riduzione degli intervalli tra i pasti consumati e di conseguenza l'incremento dell'intervallo di digiuno tra l'ultimo pasto ed il primo pasto del giorno successivo si associa al miglioramento dei principali parametri metabolici. Tuttavia, gli effetti di questa modalità di crononutrizione nell'uomo sono ancora poco definiti per poterne trarre un giudizio circa gli effetti sulla salute (8).

Dieta mediterranea vs Western diet. Il modello nutrizionale che prevede orari "mediterranei" (pasto principale a metà giornata) risulta metabolicamente più favorevole rispetto al modello occidentale (assenza della colazione o colazione a basso contenuto energetico con elevato apporto di cibo durante le ore serali, la cosiddetta "notte biologica" (10); inoltre, il vantaggio metabolico è accentuato dalla precocità dell'assunzione del pasto nel corso della giornata (11).

I polimorfismi genetici individuali condizionano una diversa capacità di adattamento agli *stressors*. Esperimenti condotti su cavie hanno evidenziato come la differente espressione genica contribuisca a determinare una maggiore o minore flessibilità metabolica, pertanto si può ragionevolmente comprendere come ogni individuo presenti un proprio fenotipo di flessibilità metabolica e come la capacità di adattamento metabolico possa consentire un compenso, un adattamento, anche a pattern alimentari più sfavorevoli. I fenotipi metabolicamente meno flessibili sarebbero quindi più a rischio di sviluppare effetti negativi sulla salute.

Figura 2 ♦ Modelli di crononutrizione. Riadattata da Flanagan (8)



CRONONUTRIZIONE E RISCHIO METABOLICO

Le più recenti evidenze scientifiche sembrano suggerire che a differenti cronotipi corrispondano differenti fasce di rischio cardiovascolare (RCV) ed una maggiore o minore predisposizione a sviluppare patologie metaboliche (12-13). Morikawa et al. hanno osservato che i lavoratori turnisti presentano un indice di massa corporea (IMC) mediamente più elevato rispetto ai lavoratori solo diurni (12). Questo dato è stato successivamente confermato, evidenziandosi altresì che il lavoro organizzato in turni giorno/notte è correlato ad incremento dell'IMC ed alterazione dei principali parametri metabolici quali ipertrigliceridemia, bassa HDL-colesterolemia, iperglicemia ed incremento dei valori di emoglobina glicata (13). In uno studio di Morgan et al. si rilevava una tendenza alla normalizzazione dei valori di glicemia ed insulinemia dopo regolarizzazione dei ritmi lavorativi con sospensione dei turni giorno/notte, anche mantenendo l'attività lavorativa esclusivamente nelle ore notturne (14). Circa la capacità della risincronizzazione del MC in risposta ai cambi di attività giorno-notte dei lavoratori turnisti, uno studio di Ribeiro et al. ha dimostrato che occorrono almeno due

giorni dopo un turno lavorativo notturno, e le conseguenti modifiche degli orari dei pasti, perché vi sia il ripristino endocrino-metabolico, in particolare per quel che concerne glicemie ed insulino-sensibilità (15-16). Inoltre, in alcuni studi è stato riscontrato come i lavoratori turnisti tendano ad assumere lo stesso quantitativo di calorie giornaliere rispetto ai lavoratori diurni, ma con maggior consumo di cibi meno salutari, ultra-processati (*junk food*) (17), che notoriamente favoriscono fenomeni di *food-addiction*, con sviluppo di obesità e diabete (18).

La modalità nutrizionale che prevede la cena quale pasto principale, consumato in tarda serata, sembrerebbe predisporre, più di altri modelli crononutrizionali, alla comparsa di patologie metaboliche. Infatti, la sera si rileva una fisiologica riduzione della sensibilità insulinica (19-20) anche a causa della riduzione del cosiddetto effetto incretinico che coinvolge la produzione di enteroormoni, quali GLP-1 e GIP, tra le cui funzioni vi è quella di ottimizzare la produzione insulinica ed il rapporto insulina/glucagone (21). Inoltre, questa modalità di crononutrizione induce un anomalo picco di cortisolemia serale, concomitante al pasto, che è responsabile della attivazione della neoglucogenesi (22) con sfavorevoli ripercussioni

Tabella 1 ◆ **Timing della colazione e rischio cardiovascolare. Riadattata da (29)**

	Q1	Q2	Q3	Q4	P
Uomini orario colazione n=16.884	05:30 19,9%	07:00 20,4%	08:00 30,9%	10:00 28,8%	
Donne orario colazione n=17.725	06:00 18,9%	07:15 22,5%	08:00 25,5%	09:45 33,1%	
Mortalità per tutte le cause¹	0,88 (0,81-0,96)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,87-1,02)	1,0	<0,001
IMC (kg/m²)	28,6 (28,3-28,9)	28,3 (28,1-28,5)	28,8 (28,6-29,0)	29,1 (28,9-29,3)	<0,001
Trigliceridemia (mg/dl)	121 (118-124)	125 (122-128)	128 (125-132)	131 (127-134)	<0,001
Glicemia (mg/dl)	103 (102-105)	104 (103-105)	105 (104-106)	106 (105-107)	<0,001
Insulinemia (μU/ml)	8,8 (8,5-9,1)	9,4 (9,1-9,7)	9,9 (9,6-10,2)	10,0 (9,7-10,3)	<0,001
PCR (mg/dl)	0,21 (0,20-0,22)	0,23 (0,22-0,24)	0,23 (0,22-0,24)	0,23 (0,22-0,25)	<0,001
¹ HR aggiustato per diverse covariate riferibili ad apporti nutrizionali; Intervallo di confidenza 95% in parentesi Q=quartili in relazione all'orario della colazione; IMC =Indice di Massa Corporea; PCR=Proteina C Reattiva					

tanto a carico dei valori glicemici post-prandiali che a digiuno il mattino seguente. In uno studio che ha preso in esame una coorte di individui coreani con follow-up di circa 10 anni, il cronotipo nutrizionale serale è risultato associato ad un più elevato rischio di sviluppare obesità centrale e diabete, ed a più elevati valori di trigliceridemia e PCR (23). Lo studio Kamogawa condotto su una coorte di pazienti diabetici giapponesi ha dimostrato che il cronotipo serale è indipendentemente correlato al valore di emoglobina glicata (24).

All'assunzione di un pasto consegue un incremento della spesa energetica, noto come termogenesi post-prandiale (TPP), responsabile di circa il 5-15% della spesa energetica giornaliera. La TPP è riconducibile al costo obbligatorio per l'assorbimento e per l'immagazzinamento dei macronutrienti sotto forma di glicogeno, proteine, lipidi, nonché ad un costo aggiuntivo cosiddetto "facoltativo" riferibile all'azione del sistema nervoso simpatico e che è variabile da individuo a individuo (25). Richter e coll. hanno dimostrato che la TPP varia in relazione all'orario del pasto, essendo maggiore dopo colazione e pranzo,

e più bassa nelle ore serali (26). In relazione allo studio di Richter, la modalità di crononutrizione con cena più abbondante ed in ore più tardive, a parità di introito calorico giornaliero, è metabolicamente meno vantaggiosa, almeno in termini di contributo all'obesità. Infatti, la riduzione della TPP serale implica che parte dell'intake energetico, normalmente dissipato come calore, è immagazzinato nei depositi favorendo obesità e diabete (26). Sarebbe quindi preferibile cenare entro le 20:00 e ridurre l'intake calorico della cena per ottimizzare l'assunzione del pasto con il ritmo circadiano della TPP (27).

EFFETTI DEL SALTO DELLA COLAZIONE (SKIPPING BREAKFAST) E DIFFERENZE DI GENERE

Studi di crononutrizione sembrano suggerire che il diverso *timing* dei principali pasti è in grado di influenzare indipendentemente il rischio cardiovascolare (28). Kant e coll. hanno dimostrato in una coorte americana di circa 35.000 persone che la mortalità per tutte le cause differisce in relazione agli orari di assunzione della colazione

Tabella 2 ◆ **Caratteristiche endocrino-metaboliche e differenze di genere (37, 39-40, 43, 45-46)**

	UOMINI	DONNE
Prevalenza IFG	↑	=
Prevalenza IGT	=	↑
Estrogeni	↓	↑
Adiponectina	=	↑
Cortisolo	=	↑
FFM	↑	=

IFG=alterata glicemia a digiuno; IGT=alterata tolleranza agli idrati di carbonio;
FFM=Massa Magra

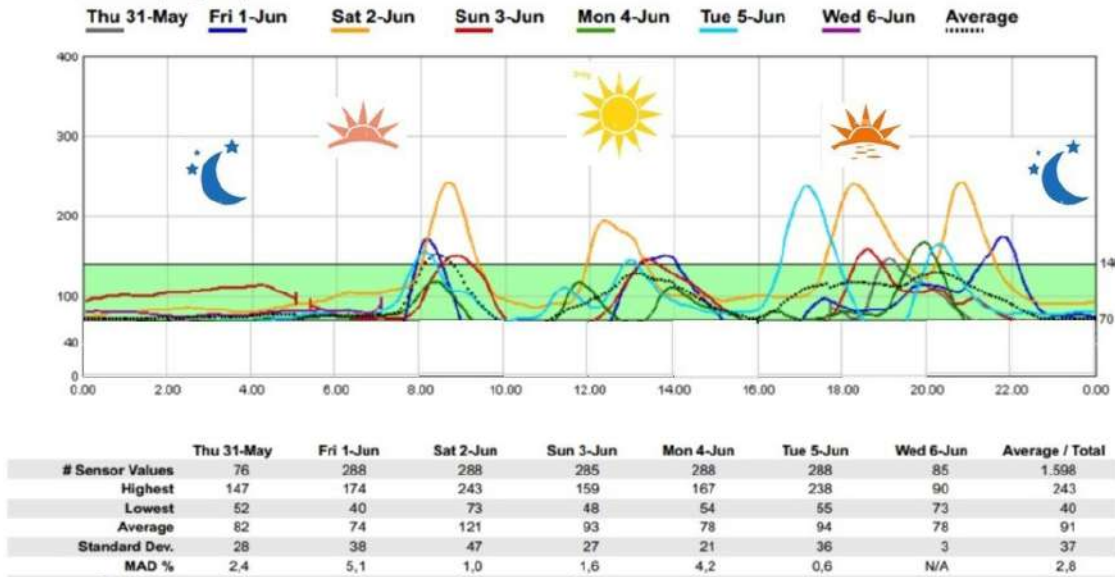
(29). In particolare, scomponendo la coorte in gruppi in base all'avanzare dell'orario della colazione è stato rilevato un progressivo aumento del rischio di morte per tutte le cause, documentando, inoltre, valori progressivamente più bassi di IMC, nonché di glicemia, trigliceridemia e proteina C-reattiva nei gruppi che erano soliti consumare la colazione in orario più precoce (Tab. 1) (29).

Oltre il *timing* della colazione, è importante non saltare questo pasto. Sembrerebbe, infatti, che saltare la colazione (*skipping breakfast*) comporti l'alterazione di numerosi parametri metabolici, sia nei pazienti diabetici sia negli individui sani, favorendo l'insorgenza di obesità e diabete (30). Indagando una coorte di oltre 70.000 cinesi, Zhu et al. hanno dimostrato come valori più elevati di proteina c-reattiva siano indipendentemente correlati allo *skipping breakfast* (31) ed è noto come l'infiammazione cronica concorra al danno metabolico e cardiovascolare (32-33). Ancora, i dati dello studio Kamogawa dimostrano come lo *skipping breakfast* nei pazienti con diabete di tipo 2 sia indipendentemente correlato ad una maggiore variabilità glicemica e a più elevati valori di emoglobina glicata (34). Una interessante osservazione è stata riportata in relazione ai dati dello studio ABCD (Alimentazione, Benessere Cardiovascolare e Diabete), indagine condotta su una coorte rappresentativa della popolazione residente a Palermo (35), secondo cui, in un sottogruppo di individui non diabetici di età >45 anni, lo *skipping breakfast* è associato indipendentemente a valori più elevati di glicemia a digiuno (nonché di IMC e di circonferenza vita) ma solo negli uomini. Questo dato fa ipotizzare l'esistenza di fattori protettivi in favore del genere femminile rispetto agli svantaggi associati allo *skipping breakfast*. È verosimile che i differenti profili ormonali che caratterizzano i due

sessi siano in grado di giustificare queste differenze oltre i già noti benefici cardiovascolari per le donne (36). Infatti, gli estrogeni inibiscono la gluconeogenesi epatica e migliorano la sensibilità insulinica (37). Le donne esibiscono livelli circolanti più elevati di adiponectina (38), ormone prodotto dal tessuto adiposo, specie quello del distretto periferico sottocutaneo caratteristicamente più rappresentato nel sesso femminile. L'adiponectina ha azione anti-infiammatoria ed insulino-sensibilizzante, studi in vitro hanno evidenziato un effetto inibente sulla neoglucogenesi epatica, indipendentemente dalle concentrazioni di insulina (39). D'altra parte, le concentrazioni di adiponectina sarebbero indipendenti da quelle degli estrogeni, come sembrano indicare studi clinici in cui le concentrazioni di adiponectina sono state valutate in donne in menopausa prima e dopo terapia estrogenica sostitutiva (40). Gli uomini sembrerebbero pertanto risentire sfavorevolmente del *breakfast skipping* in termini di più elevata glicemia a digiuno rispetto alle donne. D'altra parte, è possibile rilevare in altri studi dati che attestano una maggiore fragilità metabolica degli uomini al mattino a digiuno rispetto alle donne che, per contro, sembrerebbero essere più vulnerabili in fase post-prandiale e pertanto più prone all'iperglicemia post-prandiale (41). Valutando i dati dello studio DECODE che riporta informazioni ottenute da 13 coorti europee (42) si rileva che la prevalenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) è più elevata negli uomini rispetto alle donne, queste ultime esibiscono una più elevata prevalenza di ridotta tolleranza al glucosio (IGT), cioè della glicemia due ore dopo il carico di glucosio. Le donne avrebbero valori più bassi di glicemia a digiuno nonostante più elevate concentrazioni di cortisolo nella giornata rispetto agli uomini,

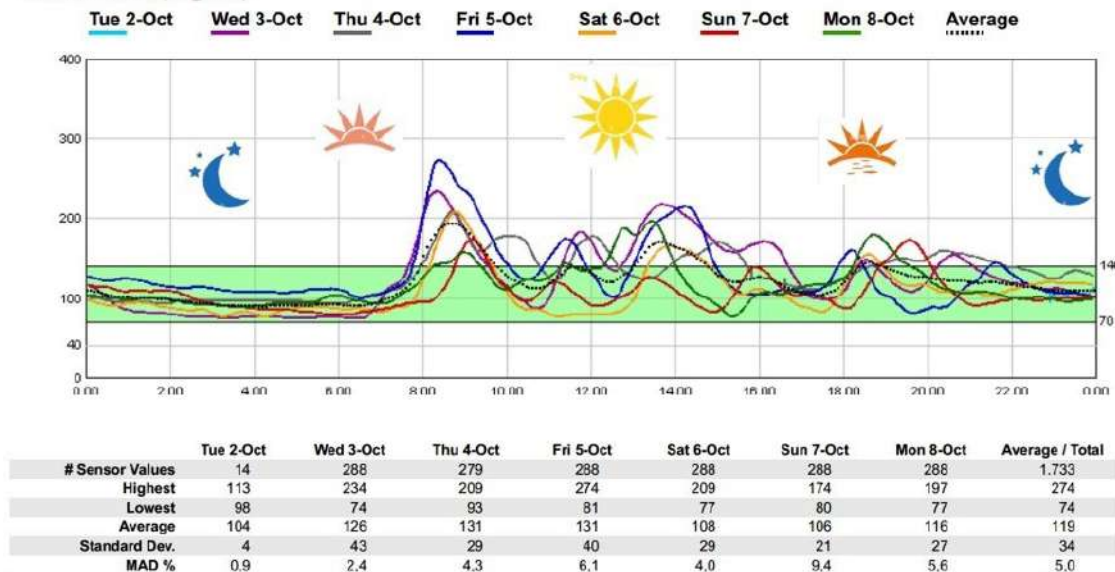
Figura 3 ♦ Monitoraggio glicemico continuo di 7 giorni in una donna di 55 anni prima (A) e dopo (B) risincronizzazione della dieta (*timing*, pranzo come pasto principale, anticipazione dell'orario di cena). CV= coefficiente di variabilità= $ds/media \times 100$ (osservazione personale)

Sensor Data (mg/dL)



A
CV = 40,7%

Sensor Data (mg/dL)



B
CV = 28,6%

anche nelle ore notturne ed al mattino (43), mostrando una resistenza all'azione iperglicemizzante dell'ormone dello stress; si può ipotizzare che l'uomo sia meno protetto e, laddove sia un *breakfast skipper* ed inevitabilmente consumi una cena più abbondante e ad ora più tarda, risenta, diversamente dalla donna, del sovrapposto picco serale di cortisolo che, come precedentemente descritto

(22), ha luogo in questa condizione (Tab. 2). Teleologicamente, questo privilegio potrebbe essere stato concesso alla donna (ad esempio attraverso la produzione di estrogeni e di adiponectina) a protezione dalla naturale disorganizzazione dei ritmi circadiani, una sorta di "aritmia metabolica", conseguente alla gestione della prole e che prevede un impegno particolare anche nelle ore notturne

(ad es. allattamento, risvegli). Almeno in epoche molto remote, secondo una logica di sopravvivenza della specie umana, questo compito è stato identificato a carico prevalentemente della donna, laddove all'uomo, sono stati demandati compiti di reperimento del cibo, attività più appropriata nelle ore diurne e dopo una notte riposata. D'altra parte, dopo assunzione di un pasto, il tessuto muscolare è responsabile della metabolizzazione di gran parte del glucosio assunto (44). Pertanto, la diversa composizione corporea tra uomo e donna, prevedendo minori dimensioni in quest'ultima della massa corporea magra, potrebbe rendere conto della maggiore propensione all'iperglicemia post-prandiale osservata nelle donne (45). Infatti, il valore di glicemia post-prandiale risulta inversamente correlato alla percentuale di tessuto muscolare, indipendentemente dalla secrezione insulinica e dall'insulino-sensibilità (46).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Una corretta alimentazione ha un ruolo importante sia per la prevenzione sia per la cura del diabete. I dati ad oggi disponibili sembrano indicare che oltre l'apporto calorico e dei nutrienti, nonché la qualità degli alimenti, è importante tenere in considerazione anche gli aspetti crononutrizionali. Stabilire il numero dei pasti, quale debba essere il pasto principale e l'orario di consumo può condizionare il corretto profilo metabolico ma anche il rischio cardiovascolare. Anche in questo caso, la dieta mediterranea è altresì modello di sana crononutrizione prevedendo il consumo di una significativa colazione di buon mattino, un pasto prevalente che è il pranzo ed una cena contenuta entro la prima serata. Sembra, inoltre, che la dieta mediterranea favorisca una buona qualità del sonno e dei ritmi giorno-notte (47). In figura 3 è riportato il caso di una paziente affetta da diabete di tipo 2 con "aritmia metabolica" ed in cui, provvedendo a riorganizzare il *timing* degli stessi pasti, cioè risincronizzando la dieta giornaliera, si è potuto ottenere un controllo glicemico più stabile con significativa riduzione della variabilità glicemica (coefficiente di variabilità ottenuto attraverso dati di monitoraggio in continuo della glicemia). È evidente come queste indicazioni spesso non appaiono conciliabili con moderni ritmi di vita e come siano forti le implicazioni sociologiche, culturali, economiche che rappresentano oramai una barriera alla

buona salute. Si rende necessario un ripensamento della organizzazione sociale e lavorativa prevedendo opportune iniziative quali, per citarne alcune, la realizzazione di adeguate mense ed asili nido nei luoghi di lavoro, corretta gestione degli orari lavorativi con possibilità di lavoro flessibile, idonee iniziative in favore della transizione ecologica. Queste ultime sono iniziative che appartengono non ai medici ma alla buona politica e ad una sana amministrazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 161: 84-92, 2015.
2. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol* 146: 1-14, 1972.
3. Li E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 3: 662-73, 2002.
4. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61: 383-410, 2009.
5. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 16647-16653, 2014.
6. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia* 63: 2253-59, 2020.
7. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes* 10: 6, 2020.
8. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem* 157: 53-72, 2021.
9. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 21: 2504-2512, 2013.
10. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, BarDayan Y, Froy O. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 38: 1820-1826, 2015.

11. Huseinovic E, Winkvist A, Freisling H, et al. Timing of eating across ten European countries - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study. *Public Health Nutr* 22: 324-35, 2019.
12. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 33: 45-50, 2007.
13. Zimberg IZ, Fernandes Junior SA, Crispim CA, Tufik S, de Mello MT. Metabolic impact of shift work. *Work* 41 Suppl 1: 4376-4383, 2012.
14. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int* 20:795-808, 2003.
15. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol* 158: 305-10, 1998.
16. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol* 171: 557-64, 2001.
17. de Assis MA, Kupek E, Nahas MV, Bellisle F. Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload. *Appetite* 40: 175-83, 2003.
18. Rodríguez-Cortés FJ, Morales-Cané I, Rodríguez-Muñoz PM, et al. Individual Circadian Preference, Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents: A Dangerous Liaison? A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Children (Basel)* 9: 167, 2022.
19. Van Cauter E, Désir D, Decoster C, Féry F, Balasse EO. Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 604-11, 1989.
20. Johnston JD. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. *Exp Physiol* 99: 1133-37, 2014.
21. Lindgren O, Mari A, Deacon CF, et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2887-92, 2009.
22. Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM. Twice as High Diet-Induced Thermogenesis After Breakfast vs Dinner On High-Calorie as Well as Low-Calorie Meals. *J Clin Endocrinol Metab* 105: dgz311, 2020.
23. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1494-1502, 2015.
24. Sakai R, Hashimoto Y, Ushigome E, et al. Late-night-dinner is associated with poor glycemic control in people with type 2 diabetes: The KAMOGAWA-DM cohort study. *Endocr J* 65: 395-402, 2018.
25. Verga S, Buscemi S. Metabolismo energetico. In: *Le obesità primitive e secondarie. La Medicina Internazionale*, Ed. Raffaello Cortina, Milano, pp. 29-54, 1995.
26. Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM. Twice as High Diet-Induced Thermogenesis After Breakfast vs Dinner On High-Calorie as Well as Low-Calorie Meals. *J Clin Endocrinol Metab* 105: dgz311, 2020.
27. Imai S, Kajiyama S, Hashimoto Y, et al. Divided consumption of late-night-dinner improves glycemic excursions in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 129: 206-12, 2017.
28. Al Abdi T, Andreou E, Papageorgiou A, Heraclides A, Philippou E. Personality, Chrono-nutrition and Cardiometabolic Health: A Narrative Review of the Evidence. *Adv Nutr* 11: 1201-10, 2020.
29. Kant AK, Graubard BI. Clock Time of First Eating Episode and Prospective Risk of All-Cause Mortality in US Adults. *J Nutr* 152: 217-26, 2022.
30. Pereira MA, Erickson E, McKee P, et al. Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children. *J Nutr* 141: 163-68, 2011.
31. Zhu S, Cui L, Zhang X, et al. Habitually skipping breakfast is associated with chronic inflammation: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 24: 2936-43, 2021.
32. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 112: 25-31, 2005.
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*: 286, 327-334, 2001.
34. Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, et al. Skipping breakfast is associated with glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Nutrition* 71: 110639, 2020.

35. Buscemi S. Le Diete temporizzate nel diabete tipo 2: Crononutrizione. Relazione tenuta al congresso SID, Panorama Diabete, Riccione, 2021. <https://www.panoramadiabete.it/video.php?id=299>.
36. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol* 1065: 433-54, 2018.
37. Yan H, Yang W, Zhou F, et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes* 68: 291-304, 2019.
38. Andreasson AN, Undén AL, Elofsson S, Brismar K. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol* 24: 595-601, 2012.
39. Zhou H, Song X, Briggs M, et al. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 793-99, 2005.
40. Sieminska L, Wojciechowska C, Niedziolka D, et al. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism* 54: 1610-14, 2005.
41. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19: 708-23, 2002.
42. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26: 61-69, 2003.
43. Gunn PJ, Middleton B, Davies SK, Revell VL, Skene DJ. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol Int* 33: 39-50, 2016.
44. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 255: E769-E774, 1988.
45. Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol* 5: 195, 2014.
46. Kwankaew J, Saetung S, Chanprasertyothin S, Leelawattana R, Rattarasarn C. Lean mass inversely predicts plasma glucose levels after oral glucose load independent of insulin secretion or insulin sensitivity in glucose intolerance subjects. *Endocr J* 61: 77-83, 2014.
47. Naja F, Hasan H, Khadem SH, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Its Association With Sleep Quality and Chronotype Among Youth: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr* 8: 805955, 2022.

a cura di Simona Frontoni

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

L'elefante nella stanza *The elephant in the room*

Alberto Piaggese¹, Roberto Ferraresi², Mauro Gargiulo³

¹Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ²Centro del Piede Diabetico, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Milano; ³Chirurgia Vascolare Metropolitana di Bologna, IRCCS Policlinico S. Orsola Bologna, Università di Bologna

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204d>

ABSTRACT

Despite its increasing prevalence, severity and mortality, the Diabetic Foot Syndrome (DFS) still remains an unaddressed critical issue in Diabetology.

The management of DFS is adequately performed only in few Centres, and clinical outcomes vary, depending on the possibility of patients to access optimal standards of care.

To revitalize the debate upon DFS and to make concrete proposals to improve the quality of therapy and the accessibility to optimal care, we wrote this editorial.

KEYWORDS

Chronic complications, Diabetic Foot Syndrome, management, organization, education.

Un elefante giunse nel villaggio e i tre Anziani, ciechi, gli andarono incontro per capire che fosse. Il primo, toccando la proboscide disse che si trattava di un serpente, il secondo, palpando la zanna pensò che fosse una lancia, mentre il terzo, che toccò la possente zampa, ne concluse che fosse un tempio (1).

La Sindrome del Piede Diabetico (SPD), una patologia cronica progressiva e devastante che colpisce ogni anno oltre 100.000 persone in Italia, rappresenta una reale emergenza sanitaria, sia per l'incremento di incidenza e di gravità della patologia, che per la carenza di una efficiente offerta assistenziale (2-3).

Infatti, se da una parte in Italia è stata prodotta molta dell'evidenza oggi presente in letteratura sull'argomento, grazie al lavoro pionieristico di diabetologi, chirurghi vascolari, cardiologi e radiologi interventisti, ancora non si è riusciti a coagulare questa competenza e capacità tecnica in una rete assistenziale dedicata, tanto che ancora adesso, pazienti provenienti da molte Regioni italiane devono affrontare veri e propri "viaggi della speranza" per recarsi nei pochi centri effettivamente in grado di gestire le fasi evolute della patologia (4).

Le cause di questa situazione, che non trova l'eguale in nessun'altra condizione clinica di analoga gravità e prevalenza, sono molteplici e tra loro interconnesse, ma tutte derivano dalla complessità della patologia e dalla sua sottovalutazione da parte dei pazienti, dei medici curanti, dei medici specialisti, delle Direzioni Generali dei presidi ospedalieri. È sconcertante il confronto con altre complicanze che pure colpiscono gli stessi pazienti, ma che vengono gestite in modo proattivo e tempo-dipendente: un paziente che sviluppi una ischemia critica miocardica o cerebrovascolare viene rivascolarizzato nell'arco di ore, se non di minuti, indipendentemente dalla sua collocazione geografica, mentre se lo stesso paziente dovesse sviluppare una ischemia critica agli arti inferiori con tutta probabilità dovrebbe aspettare giorni o addirittura settimane prima di essere rivascolarizzato, tra l'altro con una disomogeneità di gestione e di risultati che varia significativamente da Regione a Regione, ma anche all'interno delle singole Regioni, da un ospedale all'altro.

Questa situazione, drammatizzata dalla recente pandemia, è nota da tempo – tanto che il cosiddetto "delayed referral" è stato identificato come il più importante fattore prognostico negativo per i pazienti con SPD – ma di fatto ben poco è stato fatto concretamente per migliorare l'offerta assistenziale nei confronti dei pazienti, che potremmo tranquillamente definire "abbandonati", almeno in una larga percentuale dei casi (5).

È illuminante il racconto che la maggior parte di loro fa delle proprie peripezie una volta che vengano presi in carico da una struttura specialistica dedicata: una storia fatta di negazione del problema, riferimento a specialisti non in grado di inquadrare correttamente il caso, terapie inadeguate procrastinate senza sortire effetti positivi, anzi il più delle volte a loro volta causa di altri problemi, e – in non pochi casi purtroppo – l'ammissione di mancanza di competenza ed il consiglio di "trovarsi un altro medico".

Questi racconti sono purtroppo frequenti, e sebbene facciano parte dell'esperienza professionale di molti colleghi, si preferisce negare il problema e pensare che, com'è capitato recentemente di sentire in occasione di un recente congresso, "da noi il piede diabetico non esiste".

L'elefante nella stanza, appunto.

Mentre la realtà di questi pazienti si sta sempre più drammatizzando, la discussione sulle possibili contromisure si è talmente affievolita tra i pochi specialisti che se ne occupano – in primis tra i diabetologi – che l'impressione che se ne ricava è quella di una negazione del problema.

Solo cercando di capire le motivazioni di questo stato di cose è possibile individuare soluzioni sostenibili che siano in grado di ridurre il divario esistente tra domanda ed offerta di cura per una patologia che, ricordiamolo, è destinata a raddoppiare come frequenza nei prossimi 15 anni.

Sicuramente uno dei problemi principali consiste nella mancanza di consapevolezza della reale dimensione e gravità della SPD, che NON è una patologia locale, ma piuttosto una patologia multi-sistemica che interessa anche l'arto inferiore, dove si sviluppano ulcere, che non sono la causa dei problemi, ma piuttosto un sintomo della patologia a livello d'organo (3).

Per questo motivo, concentrarsi sulle lesioni, senza esplorare le cause a monte ed intervenire tempestivamente non ha molto senso, ed anzi espone al rischio della procrastinazione di trattamenti realmente efficaci.

Per questo la presa in carico dei pazienti con SPD non può essere delegata esclusivamente al personale podologico, che tuttavia costituisce una parte importante del team multidisciplinare, ma richiede una attenta valutazione medica specialistica, che nei casi evoluti deve essere in grado di valutare e gestire sia gli aspetti internistici che quelli interventistici.

Altro aspetto critico è rappresentato dalla scarsa sintomaticità della patologia: in 2/3 dei casi i pazienti, a causa della neuropatia periferica, sono asintomatici o paucisintomatici, per cui non ci si può fidare della sintomatologia per in-

interpretare la clinica e valutare la gravità; è invece necessario eseguire uno screening proattivo e periodico in modo da obbiettivare il caso.

Sebbene esistano le linee-guida dell'International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF), tradotte e recepite anche dalle Società Italiane di Diabetologia, la loro effettiva implementazione a livello nazionale è piuttosto scarsa, e gli standard operativi risentono di una variabilità e disomogeneità di approcci diagnostici e progetti terapeutici fondati sull'empirismo (6).

Non sembra casuale, da questo punto di vista, che la SPD non rientri né tra le patologie trattate sistematicamente nel corso di laurea in medicina e chirurgia, né tantomeno tra gli argomenti delle scuole di specializzazione in Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Chirurgia Vascolare, Ortopedia.

A questo si deve aggiungere frequentemente la scarsa sensibilità ed interesse per questa patologia da parte delle figure specialistiche che dovrebbero comporre il team multidisciplinare e che spesso interpretano questa attività come un aggravio assistenziale in un contesto già sovraccarico, piuttosto che una opportunità di confronto e di crescita.

La mancanza di risorse finalizzate specificatamente alla gestione della SPD è forse la più pesante tra le cause di inadeguatezza: i diabetologi, pochi e oberati da un numero di pazienti in costante crescita, non hanno tempo per attivare i percorsi di screening per la SPD, i chirurghi vascolari, i radiologi ed i cardiologi interventisti, anche dove vogliono confrontarsi con questi pazienti, spesso non hanno un numero sufficiente di posti letto e gli ortopedici, sempre in numero insufficiente alla reale necessità, tendono a procrastinare i pazienti con SPD che necessitino di bonifica chirurgica, anche quelli che presentano condizioni di urgenza.

Quella della mancanza di posti letto dedicati è probabilmente la madre di tutte le difficoltà, poiché i pazienti, anche se urgenti, quasi mai vengono riferiti ad un reparto organizzato in modo da riceverli e gestirli in modo adeguato.

Dal momento che l'organizzazione delle diverse realtà ospedaliere e la relativa allocazione di risorse è nelle mani delle Direzioni Aziendali, che a loro volta rispondono agli assessori regionali alla salute, è verosimilmente da ricercare nella scarsa sensibilità di queste istituzioni la cronica inadeguatezza nell'offerta assistenziale nei confronti della SPD.

Questo gap assistenziale è tra l'altro un generatore di costi, poiché questi pazienti, laddove non vengano tempestivamente intercettati e adeguatamente gestiti, proseguiranno in una traiettoria di malattia che li condurrà a sviluppare quadri clinici più complessi ed onerosi, con un consumo di risorse estremamente più impegnativo per il Servizio Sanitario Regionale, oltre naturalmente a maggiori sofferenze per i pazienti e peggiori indici prognostici (7). Solo un dato, illuminante: attualmente la mortalità dei casi di SPD a 5 anni è del 60%, in linea con quella delle forme di cancro più aggressive (8).

Questa analisi, che può sembrare pessimistica, è in effetti solo una sintesi parziale del problema, che dovrebbe, per essere adeguatamente inquadrato, tenere conto anche delle recidive e delle complicanze peri-procedurali, che stressano ulteriormente il sistema, sovrapponendosi ai nuovi casi (9).

Nel corso degli ultimi venti anni, alcune esperienze-pilota si sono strutturate e consolidate intorno ad un progetto di gestione integrata della SPD, sia nel pubblico che nel privato, con risultati incoraggianti, tanto da essere considerate punti di riferimento anche a livello internazionale. Questi centri hanno dimostrato come, semplicemente riorganizzando le risorse esistenti, sia possibile dare risposte efficaci anche ai casi più complessi di SPD, contribuendo a cambiare le prospettive *quoad vitam et valetudinem* dei pazienti (10).

Non solo; in queste realtà si è andata consolidando una cultura della condivisione dei casi, che fin dalla presa in carico vengono gestiti in maniera integrata, in modo da pianificare gli interventi necessari e velocizzare le procedure (11).

Questi centri, con la loro esperienza ed il loro background ormai consolidato, rappresentano il vero patrimonio che può essere messo a frutto per implementare il sistema a livello nazionale, in modo da ridurre il gap tra domanda ed offerta. Una proposta operativa condivisibile dovrebbe individuare almeno un centro di riferimento per la SPD per ogni Regione, con posti letto dedicati, proporzionati alla popolazione di riferimento, ed in grado di gestire i casi evoluti e complessi, con la possibilità di eseguire rivascolarizzazioni endovascolari e chirurgiche e chirurgia del piede, anche in urgenza, con personale medico e paramedico esperto e dedicato.

L'expertise del team multidisciplinare operante a questo livello è fondamentale per garantire la qualità degli interventi terapeutici: analogamente a quanto accade per altre patologie ad alta complessità, non è pensabile un approccio "sporadico" ai casi evoluti di SPD; per questo è utile evitare la dispersione dei casi complessi che invece devono essere canalizzati verso le strutture che possano garantire la corretta gestione all'adeguato livello di complessità.

Ciascun centro di riferimento dovrebbe essere connesso con centri periferici localizzati in strutture ambulatoriali con presenza del diabetologo e del podologo, che possano gestire sia lo screening dei pazienti che il follow-up, nonché i casi di minore complessità, in stretta relazione con il centro di riferimento; a loro volta questi centri "intermedi" devono conoscere la propria realtà territoriale e coordinarsi con quelle professionalità per seguire i pazienti e possibilmente anticipare le recidive, senza tuttavia gravare sulle spalle di categorie professionali già oberate di compiti quali i medici di Medicina Generale.

In questo ambito territoriale, al primo livello di questa comunità terapeutica, la figura del Podologo esperto di SPD può e deve costituire il naturale interlocutore con gli altri livelli di gestione, in un rapporto dinamico e proattivo (12). Gli ostacoli alla realizzazione di questo modello, proposto dall'IWGDF fino dagli anni Novanta, sono rappresentati dalla mancanza di formazione specifica sulla patologia, dal mancato riconoscimento del livello prioritario della presa in carico dei pazienti con SPD da parte dei decisori Nazionali e Regionali e dalla mancanza di finalizzazione delle carriere degli specialisti su questa particolare patologia.

Mentre per quanto riguarda la formazione è possibile ed auspicabile coinvolgere coloro i quali negli anni hanno effettivamente realizzato ed implementato nella propria realtà questo approccio, in modo da "esportare" l'esperienza e replicarla a livello nazionale, per l'allocazione delle risorse e per la definizione dei percorsi professionali gli ostacoli sono maggiori e di natura politica.

Sembra naturale oggi che esista la figura del cardiologo o del radiologo interventista, ma così non era negli anni Settanta, quando queste figure andavano concretizzandosi a livello nazionale; sembrava quasi sacrilego per i cardiologi "tradizionali" considerare la possibilità di una figura intermedia tra la medicina e la chirurgia (13).

Attualmente le responsabilità delle strutture cardiologiche di emodinamica e di radiologia interventistica vengono assegnati a specialisti sulla base dei titoli e dell'esperienza, cioè del numero e della complessità di rivascolarizzazioni eseguite dal candidato. Lo stesso percorso potrebbe essere immaginato per quei Diabetologi che vogliono dedicarsi alla gestione dei casi complessi di SPD nell'ambito dei centri di riferimento, in modo da capitalizzare l'esperienza acquisita e ridurre l'empirismo e l'improvvisazione.

Un'altra possibilità è che chirurghi vascolari, generali, plastici o ortopedici sviluppino questa expertise particolare e si dedichino al trattamento chirurgico della SPD nel contesto del team multidisciplinare, sempre comunque coordinato da un diabetologo.

L'esperienza di alcune Regioni pilota, in primis la Toscana, che fino dal 2003 ha sviluppato una cornice normativa *ad hoc*, aggiornata nel 2016, e della Lombardia, che sta mettendo a punto un PDTA Regionale in questi mesi, ci dimostrano che la strada è percorribile laddove si trovi la sinergia tra tecnici e decisori; il PNRR, con la possibilità di investimenti mirati, rappresenta un'occasione per tradurre concretamente queste progettualità in percorsi virtuosi (14).

Sebbene i tempi siano diversi, e le risorse senz'altro più limitate, molti tra noi, che hanno iniziato la carriera negli anni Ottanta, si ricorderanno senz'altro della legge istitutiva dei servizi pubblici di diabetologia, che ha contribuito a salvare tante vite ed a migliorare la qualità della vita dei pazienti con diabete: oggi questo percorso è indispensabile per l'istituzione di una rete assistenziale dedicata alla SPD, perché non si debba più considerarla "l'elefante nella stanza". Consapevoli della complessità della materia, ma anche dell'urgenza di indispensabili riforme, speriamo che questo contributo possa essere utile per rivitalizzare la discussione sull'argomento, e possibilmente per mobilitare risorse ed energie attorno ad un comune progetto condiviso.

BIBLIOGRAFIA

1. Canova L. *L'elefante invisibile*. Milano, il Saggiatore, 2022.
2. Piaggese A and Apelqvist J (eds). The diabetic foot syndrome. In: Porta M (ed). *Frontiers in Diabetes*. Karger (Basel), vol. 26, 2018.
3. Zhang et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and metanalysis. *Annals of medicine* 49(2): 106-16, 2017.
4. Meloni M, Lazaro-Martínez JL, Ahluwalia R, Bouillet B, Izzo V, Di Venanzio M, Iacopi E, Manu C, Garcia-Klepzig JL, et al. Effectiveness of fast-track pathway for diabetic foot ulcerations. *Acta Diabetol* 58(10): 1351-58, 2021.
5. Sanders et al. History of team approach to amputation prevention: pioneers and milestones. *J Vasc Surg* 52: 3s-15s, 2010.
6. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/>. Accessed 15 July, 2022.
7. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51(5): 747-55, 2008.
8. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* 24 13(1): 16, 2020.
9. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, Klemp U, Roden T, Icks A, Haastert B, Rümnapf G, Abbas ZG, Bharara M, Armstrong DG. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* 35(10): 2021-7, 2012.
10. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One*. 2014 Jan 28; 9(1): e86405.
11. Piaggese et al. Do you want to organize a multidisciplinary diabetic foot clinic? We can help. *IJLEW* 13(4): 363-70, 2014.
12. Piaggese et al. The organization of Care for the diabetic foot syndrome: a time-dependent network. In: Piaggese A and Apelqvist J (eds): *The diabetic foot syndrome*, Karger (Basel), vol. 26: 83-96, 2018.
13. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; CVC Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 69(6S): 3S-125S. e40, 2019. Erratum in: *J Vasc Surg* 70(2): 662, 2019.
14. Nuti S, Bini B, Ruggieri TG, Piaggese A, Ricci L. Bridging the Gap between Theory and Practice in Integrated Care: The Case of the Diabetic Foot Pathway in Tuscany. *Int J Integr Care* 24; 16(2): 9-14, 2016.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 4/2022DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204e>

La terapia cellulare autologa è efficace nel trattamento delle ulcere del piede diabetico ♦ *Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers*

Panunzi A et al. Cardiovascular Diabetology 21: 196, 2022.

Come ben evidenziato nell'editoriale di questo numero, la sindrome del piede diabetico (SPD) rappresenta una complicanza grave e progressiva, spesso inadeguatamente diagnosticata e trattata. Nello studio osservazionale prospettico qui riassunto, condotto grazie ad una collaborazione tra centri italiani che si occupano della SPD, Panunzi et al. si sono proposti di valutare se il trattamento con cellule mononucleate autologhe da sangue periferico (PB-MNC) potesse ridurre il tasso di amputazione e di mortalità in pazienti diabetici affetti da ischemia critica agli arti inferiori. Nello studio sono stati inclusi pazienti, visitati presso i centri coinvolti, per i quali non ci fosse la possibilità di intervenire chirurgicamente. Sono stati esclusi coloro che avevano una patologia neoplastica o un recente evento cardiovascolare, pazienti dializzati e pazienti che avessero un'aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi, oltre a coloro che presentavano lesioni con necrosi diffusa e/o tali da richiedere un intervento urgente di amputazione e/o infezioni attive in terapia antibiotica. Sono inoltre state escluse le donne in gravidanza e in allattamento, coloro che facevano abuso di alcol o droghe e soggetti di età inferiore ai 18 anni. Tutti i pazienti idonei sono stati sottoposti a terapia cellulare per un massimo di 3 trattamenti a distanza di 45 giorni l'uno dall'altro. Lo studio ha previsto visite di follow-up, due volte al mese per 12 mesi dall'arruolamento, durante le quali è stata effettuata la misurazione della pressione di ossigeno transcutanea (TcPO₂) e sono state valutate le capacità motorie dei partecipanti. Dopo ogni trattamento, oltre che all'arruolamento, sono inoltre stati misurati i livelli dei marcatori dell'angiogenesi ed il numero di vescicole extracellulari (EV) isolate. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare se ci fosse una riduzione del tasso di amputazione ad un anno di follow-up, mentre gli obiettivi secondari erano la valutazione del tasso di guarigione delle ulcere, del miglioramento nella capacità di deambulazione e della riduzione del tasso di mortalità. Ad un anno dall'arruolamento, 8 (16%) dei 50 pazienti arruolati per lo studio sono stati sottoposti ad amputazione degli arti, 16 (32%) sono deceduti mentre i restanti (n=26) sono guariti ed hanno riacquisito una buona qualità della deambulazione. I pazienti che non sono andati incontro ad amputazione, rispetto alla controparte, avevano un livello di TcPO₂ più elevato alla fine della terapia con PB-

MNC ad un anno dal follow-up. La probabilità di guarigione si è dimostrata più alta nei soggetti con $TcPO_2 > 40$ mmHg dopo l'ultimo trattamento cellulare, ciò dimostra come quest'ultima sia associata ad una maggiore ossigenazione a livello dei tessuti. Concentrandosi sui pazienti che non avevano subito amputazione degli arti, allo scopo di valutare la relazione tra le cellule angiogeniche circolanti e l'aumento della densità microvascolare responsabile della perfusione, gli autori dello studio hanno analizzato l'associazione tra numero di cellule e ossigenazione tissutale alla fine della terapia, stratificando la popolazione in due gruppi ($TcPO_2 < 40$ e ≥ 40 mmHg). Da tale analisi non è emerso alcun legame significativo. Al contrario, il sottogruppo di pazienti con $TcPO_2 \geq 40$ mmHg presentava una maggiore concentrazione di EV di piccole dimensioni, ad indicare una maggiore attività secretiva delle PB-MNC infuse.

In conclusione, la terapia cellulare con cellule autologhe sembra essere un approccio promettente per la cura della ischemia critica degli arti nei pazienti diabetici. Inoltre, lo studio dimostra come sia fondamentale condurre studi, sia in laboratorio, sia in clinica, per progettare e testare nuovi approcci efficaci per trattare la SPD.

	TcPO₂		p
	<40 mmHg	>40 mmHg	
N (%)	21 (42,00)	29 (58,00)	
Età (media e DS)	78,67 ± 8,78	72,69 ± 10,24	0,0522
Maschi, n (%)	12 (57,14)	19 (65,52)	0,5471
Trattamento con cellule mononucleate autologhe da sangue periferico (PB-MNC)			
1	12 (57,14)	0 (0,00)	<0,0001
2	1 (4,76)	10 (34,48)	
3	8 (38,10)	19 (65,52)	
TcPO₂ (media e DS)			
All'arruolamento	16,48 ± 11,54	17,72 ± 11,74	0,5588
Dopo l'ultimo trattamento	17,10 ± 12,20	55,07 ± 9,73	<0,0001
Frequenza cellule sangue periferico			
CD34*	0,26 ± 0,12	0,30 ± 0,21	0,7215
CD34* CXCR4*	40,56 ± 19,78	44,06 ± 11,48	0,2880
Vescicole extracellulari (EV)			
Grandezza EV	195,59 ± 29,74	136,31 ± 27,41	0,0001
Concentrazioni totali EV (ml x 10 ¹⁰)	3,50 ± 1,20	3,62 ± 1,72	0,9728
EV (30-100 nM) (%)	4,00 ± 5,00	33,00 ± 18,00	0,00012

TcPO₂: pressione di ossigeno transcutanea; N: numero; DS: deviazione standard.
I numeri in grassetto nella colonna p indicano i risultati significativi

In questo numero abbiamo selezionato i commenti della Rubrica Journal Club che hanno riscosso maggiore attenzione su Facebook. Con l'occasione, ricordiamo ai lettori che ogni giorno i JC vengono condivisi sia su Facebook (www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia) sia su Twitter (SID Italia (@Sid_Italia) / Twitter) e li invitiamo a condividere i commenti che ritengono interessanti con i loro followers ed amici.

Possiamo dimenticarci del gruppo sanguigno nei trapianti di isole del futuro? - A cura di Alessandro Mattina e Valeria Sordi

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbidocSiSydrCt3C6YyNyGpRUooj6YTteA3bMceVixqXf8uXCTdPvQ1HqfrsVnKLC1aVl&id=100071086174028

Se non preveni diabete e complicanze... poi ricoveri in ospedale! - A cura di Max Petrelli e Roberto Miccoli

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbido2kdttyzB5qBBa1DvN179x8dmBSsvkyxgLy1bmhTfaVCmCQgWvsP7SBqL8JaFdyanFl&id=100071086174028

Ti va una cena nordica? Sì, mi sembra proprio una sana idea! - A cura di Mario Luca Morieri e Ilaria Dicembrini

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbidouMDEgxEsqz2igtK8K2oWN1LXrUTyT89YQ6t4cUNe4wtBaWXtqCF81frEpXV9qEGL&id=100071086174028

Monitoraggio intermittente del glucosio: non solo riduzione delle ipoglicemie! - A cura di Federico Boscarì e Sergio Di Molfetta

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbido8ge1BUAWyQVfytauf12bnj5vRqZjG9KNj6FxChTaVdR316jj9eDRwFaaqQJKwsCl&id=100071086174028

Svuotamento gastrico, glicemia e incretine: gastroparesi e implicazioni terapeutiche - A cura di Vincenza Spallone

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbidojYE8H44e2Jw3xZ6K8zCsLsWfAAKrPs3z3UFg48HGeQktEBBJUwnVt5ioYem5ypihEl&id=100071086174028

IL-6 nelle complicanze cardio-renali: colpevole o innocente? - A cura di Maurizio Di Marco e Antonino Di Pino

https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbidouUxwS7BLuVF9pcptpSuuckmiphqKzH2ch4Zcsccl9bfa4UUhfBrxCEkqQeF2hsfEl&id=100071086174028

a cura di Carla Greco¹, Massimiliano Cavallo²¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia;²Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

Il ripristino della funzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2: aspetti traslazionali

Beta cell function recovery in type 2 diabetes: translational aspects

Mara Suleiman¹, Carmela De Luca¹,
Silvia Del Guerra¹, Marta Tesi¹, Lorella Marselli²¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;²Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di PisaDOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204f>

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) has been considered a relentlessly worsening disease, due to the progressive deterioration of the pancreatic beta cell functional mass. Evidence indicates that remission of T2D may occur in variable proportions of patients after specific treatments that are associated with recovery of beta cell function. The recovery of beta cells has been shown in human islets obtained from non-diabetic organ donors that recover from "lipo-glucotoxic" conditions, and human islets isolated from T2D organ donors exposed to specific treatments or by a period of exposure to a "non-diabetic" milieu. The improvement of insulin secretion and the associated molecular traits unveil the possibility to promote T2D remission by directly targeting pancreatic beta cells.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, pancreatic islets, recovery, insulin secretion, transcriptome.

INTRODUZIONE

L'insufficienza beta cellulare è alla base dell'insorgenza e progressione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), a cui contribuiscono fattori genetici e fattori acquisiti. Obesità e insulino-resistenza rappresentano i principali fattori di rischio (1-3). Entrambe le condizioni determinano un sovraccarico funzionale beta cellulare con conseguente iperinsulinemia che durante la fase di compenso presiede al mantenimento dei livelli glicemici entro limiti normali. Tuttavia, in caso di predisposizione genetica, lo stress metabolico, l'infiammazione e altri fattori possono determinare alterazioni a carico delle strutture beta cellulari (come reticolo endoplasmico e mitocondri), che contribuiscono alla disfunzione e/o morte della beta cellula. Nel DMT2, l'incapacità delle beta cellule di mantenere lo stato euglicemico è riconducibile sia alla riduzione della massa che alla loro compromissione funzionale (2-8). Tuttavia, studi ex vivo e in vitro hanno mostrato che la disfunzione beta cellulare, piuttosto che la morte, è il difetto prevalente nel DMT2 (7-9). Pertanto ci si potrebbe aspettare che in determinate condizioni l'alterata secrezione insulinica possa essere ripristinata. Al riguardo, una recente consensus definisce il termine "remissione" in riferimento al DMT2 come quella condizione in cui si ha il ritorno, spontaneo o a seguito di interventi, a valori di HbA1c <48 mmol/mol (6,5%), che persistono per almeno 3 mesi in assenza di terapia farmacologica ipoglicemizzante (10). Uno studio osservazionale su 162.316 soggetti con DMT2

riporta una remissione della malattia nel 5% dei casi; i fattori ad essa associati erano l'età avanzata dei pazienti, valori di HbA_{1c} <48 mmol/mol (6,5%) al momento della diagnosi di diabete, nessuna storia di precedente terapia ipoglicemizzante, riduzione del peso corporeo e la chirurgia bariatrica (11).

REVERSIBILITÀ DEL DANNO FUNZIONALE BETA CELLULARE: EVIDENZE IN VIVO IN SOGGETTI NON DIABETICI

Evidenze cliniche depongono per un declino della massa funzionale beta cellulare che precede l'insorgenza del DMT₂ e procede incessantemente, con un conseguente peggioramento del controllo glicemico che richiede la progressiva intensificazione della terapia del diabete, talora culminante nella necessità di una terapia con insulina esogena (12). Le cause di questo deterioramento non sono completamente note, ma è stato proposto che l'esposizione prolungata agli acidi grassi saturi (lipotossicità), ad alto glucosio (glucotossicità) o alla loro combinazione (lipoglucotossicità) in individui geneticamente predisposti contribuisca alla alterazione funzionale beta cellulare, verosimilmente attraverso la disfunzione mitocondriale, lo stress del reticolo endoplasmatico, lo stress ossidativo, la deregolazione dell'autofagia, la perdita di identità cellulare e altri meccanismi (13-20). Peraltro, l'alleviamento dello stress metabolico può migliorare la funzione beta cellulare e talora portare anche alla remissione del DMT₂ (21-26).

Negli anni Novanta uno studio ha valutato gli effetti dell'infusione di lipidi sulla secrezione insulinica (21). Dodici soggetti sani sono stati sottoposti a infusione con Intralipid (emulsione di trigliceridi al 10%) per 24 h, e sono stati valutati mediante test di tolleranza al glucosio per via endovenosa nella condizione basale (dopo digiuno notturno e prima dell'infusione), 6 e 24 ore dopo l'inizio dell'infusione con Intralipid, e 24 h dopo la sua sospensione. L'infusione di Intralipid ha determinato un aumento di tre volte delle concentrazioni plasmatiche di acidi grassi non esterificati (NEFA), senza differenze tra i tempi 6 e 24 ore. Rispetto alla condizione basale, il rilascio insulinico in risposta al glucosio era aumentato dopo 6 ore di infusione, ma è risultato diminuito dopo 24 ore. Dopo le 24 h della fase di recupero, le concentrazioni plasmatiche di NEFA e la risposta insulinica al glucosio erano tornate ai valori basali, dimostrando la reversibilità delle alterazioni funzionali delle beta cellule indotte dalla "lipotossicità" in vivo. Successivamente è stato dimostrato che la lipotossicità ha un impatto soprattutto sui soggetti con familiarità per diabete mellito (27). La secrezione di insulina è stata valutata durante 4 giorni di infusione lipidica in soggetti con normale tolleranza glucidica con o senza storia familiare di DMT₂. Tredici e otto soggetti, rispettivamente, hanno ricevuto in ordine casuale un'infusione con Liposyn III (emulsione di trigliceridi al 20%) o soluzione salina. Nei giorni 1 e 2, sono stati valutati i livelli di insulina e peptide C dopo pasto misto standardizzato e il giorno 3 è stato eseguito un clamp iperglicemico. Nei due gruppi sono state rilevate concentrazioni simili di NEFA. Nei soggetti senza storia familiare di diabete, l'infusione lipidica determinava un aumento significativo della secrezione insulinica dopo il pasto misto e durante il clamp iperglicemico. Al contrario, nel gruppo con storia familiare di DMT₂, sia nella prima che nella seconda fase il rilascio di insulina risultava notevolmente diminuito. Queste alterazioni sono risultate ancora più pronunciate dopo correzione per la sensibilità all'insulina. Dallo studio si evince che i soggetti geneticamente a rischio di sviluppare DMT₂ risultano particolarmente suscettibili al danno funzionale delle cellule beta indotto dall'aumento degli acidi grassi plasmatici. In uno studio di follow-up, lo stesso gruppo ha dimostrato un miglioramento della funzione beta cellulare in seguito alla riduzione dei livelli plasmatici di NEFA ottenuta mediante somministrazione di acipimox, un derivato dell'acido nicotinico (22). Nove partecipanti non diabetici con predisposizione allo sviluppo di DMT₂ hanno ricevuto il farmaco o il placebo per due giorni, in un disegno crossover in doppio cieco. Acipimox ha ridotto di un terzo i livelli plasmatici di NEFA dopo 48 ore, che si associava a un miglioramento della funzione delle cellule beta durante il test con pasto misto, come pure ad un miglioramento, durante il clamp iperglicemico, della prima e seconda fase della secrezione insulinica, che sono risultate ulteriormente potenziate dopo aggiustamento per la insulino-resistenza. Questo studio fornisce ulteriori evidenze che la lipotossicità può compromettere la funzione beta cellulare, almeno nei soggetti predisposti al DMT₂, e che il danno funzionale delle beta cellule può regredire, a condizione che l'insulto metabolico sia attenuato.

REVERSIBILITÀ DEL DANNO FUNZIONALE BETA CELLULARE: EVIDENZE IN VIVO IN SOGGETTI CON DMT2

La remissione del diabete può essere ottenuta nei soggetti con DMT2 di durata variabile mediante riduzione dell'apporto di carboidrati e diete a basso contenuto calorico (solitamente associate a esercizio fisico), trattamenti farmacologici e chirurgia bariatrica (28-31). Il miglioramento della funzione beta cellulare è stato descritto nella maggior parte degli studi che hanno documentato la remissione del diabete. Un primo studio (23), ha esaminato 11 soggetti DMT2 prima e dopo 1, 4 e 8 settimane di dieta ipocalorica (600 kcal/giorno). Dopo 1 settimana, la glicemia plasmatica a digiuno si era normalizzata. La prima fase della secrezione di insulina era aumentata durante lo studio sino ad approssimare i valori di controllo, e la risposta insulinica massimale si era completamente normalizzata dopo 8 settimane di trattamento. Parallelamente era diminuito il contenuto pancreatico di triacilglicerolo. Nel più recente trial Diabetes Remission Clinical Trial (Direct), la remissione del DMT2 e la persistenza di valori glicemici non diabetici sono state raggiunte nel 46% dei pazienti che seguivano una dieta ipocalorica (28). In un sottogruppo di 64 e 26 soggetti, rispettivamente dei gruppi di intervento e di controllo (32), è stata osservata una riduzione del grasso pancreatico indipendentemente dalla normalizzazione o meno della glicemia. Il ripristino della prima fase della secrezione insulinica è stato osservato in soggetti con remissione del diabete, e si è protratto sino a 12 mesi. Interessante è l'osservazione che soggetti con remissione del diabete protratta, rispetto a quelli con remissione transitoria, avevano una minore produzione epatica di trigliceridi VLDL1 e un minor contenuto di acido palmitico-VLDL1, non andavano incontro a riaccumulo di grasso pancreatico e mantenevano il ripristino della prima fase della secrezione insulinica per almeno 2 anni (33). La persistenza della remissione si associava a un miglioramento della morfologia del pancreas e a una riduzione del grasso pancreatico (34). Il sesso non sembra influenzare i cambiamenti nel grasso intrapancreatico e nella produzione di trigliceridi VLDL1 dopo riduzione del peso corporeo (35).

Anche farmaci ipoglicemizzanti possono avere effetti benefici sulle beta cellule di pazienti con DMT2. È stato riscontrato che metformina, pioglitazone, inibitori della DPP-4, agonisti del recettore di GLP-1 e insulina esogena, da soli o in combinazione, migliorano la funzione beta cellulare. In particolare, è stato osservato un aumento del rilascio di insulina del 40-70% in individui ad alto rischio di DMT2 o con diabete di nuova diagnosi (36). I meccanismi non sono chiari, ma la funzione beta cellulare può migliorare senza grandi cambiamenti nella sensibilità all'insulina (37) o nel controllo glicemico (38). Con rare eccezioni, gli effetti benefici della maggior parte di questi trattamenti scompaiono subito dopo la sospensione del farmaco (39), indicando effetti modificanti la malattia limitati o inesistenti.

Nel caso della chirurgia bariatrica, il bypass gastrico Roux-en-Y, la "sleeve gastrectomy" e la diversione biliopancreatica migliorano il controllo glicemico e possono favorire la remissione del DMT2 (24, 40-43), che è più marcata in presenza di una funzione beta cellulare residua (42). Ciò può verificarsi indipendentemente dalla riduzione del peso corporeo (40-41), gli effetti benefici sugli indici glicemici possono persistere per anni e diventare ancora più evidenti man mano che la perdita di peso progredisce. La chirurgia bariatrica ha effetti pleiotropici, nei soggetti con DMT2 determina un rapido miglioramento della secrezione di insulina che persiste nel tempo in molti, ma non in tutti, i pazienti (25, 44-45). Il ripristino della prima fase della secrezione insulinica in risposta alla somministrazione di glucosio per via endovenosa (1-4 settimane dopo il bypass gastrico Roux-en-Y o la deviazione biliopancreatica) può verificarsi prima di qualsiasi perdita di peso significativa e contribuisce al miglioramento o alla remissione del diabete (26, 46-47). Sebbene i meccanismi che promuovono la funzione beta cellulare dopo chirurgia bariatrica non siano ancora chiari, si ritiene che l'aumento del rilascio di GLP-1 e l'effetto potenziato dell'incresina svolgano il ruolo principale (48-49).

Gli studi dimostrano che la funzione delle beta cellule può recuperare in alcuni soggetti con DMT2, con conseguente raggiungimento e talora mantenimento della remissione del diabete.

REVERSIBILITÀ DEL DANNO FUNZIONALE BETA CELLULARE: EVIDENZE EX VIVO IN ISOLE DI SOGGETTI NON DIABETICI

Negli ultimi anni, la possibilità di revertire il danno beta cellulare è stata testata direttamente in isole umane isolate, studiate ex vivo. L'utilizzo di isole umane, preparate dal pancreas di donatori d'organo, consente di valutare le caratteristiche delle cellule beta indipendentemente dai fattori confondenti in vivo e, soprattutto, di fare luce sui tratti morfologici e molecolari delle cellule insulari.

In un primo studio (50), le isole ottenute da 7 donatori non diabetici sono state coltivate per 48 ore in mezzo di coltura contenente glucosio alle concentrazioni 5,5 mmol/L (normale) o 16,7 mmol/L (alta), quindi sono state perfuse con glucosio 3,3 e 16,7 mmol/L o L-arginina 10 mmol/L. Le isole coltivate in mezzo con alto glucosio perdevano la capacità di rilasciare insulina in risposta allo stimolo glucidico acuto ma conservavano la risposta all'arginina, supportando il concetto che la glucotossicità induce una perdita selettiva della sensibilità beta cellulare al glucosio. Interessante è stata l'osservazione che dopo 48 ore di coltura supplementare in mezzo contenente 5,5 mmol/L di glucosio, le isole recuperavano almeno parzialmente la funzione secretoria dell'insulina. Questi risultati sono stati confermati alcuni anni dopo da uno studio in cui isole di donatori non diabetici sono state esposte a 33 mmol/L di glucosio per 4 e 9 giorni (51). Al termine del periodo di coltura è stata osservata una importante riduzione del contenuto insulinico (correlato alla riduzione di mRNA codificante l'insulina e dell'attività trascrizionale di PDX1) e del rilascio insulinico stimolato dal glucosio. È interessante notare che la maggior parte delle alterazioni beta cellulari regredivano parzialmente quando le isole precedentemente coltivate in alto glucosio venivano poi trasferite per 3 giorni in mezzo contenente glucosio 5,5 mmol/L.

Il nostro gruppo ha recentemente studiato l'impatto di trattamenti lipoglucotossici sulla funzione beta cellulare, e la persistenza o reversibilità degli effetti dopo "washout" (52). I trattamenti lipoglucotossici ex vivo sono stati selezionati per riflettere le concentrazioni fisiopatologicamente rilevanti del palmitato, il più comune acido grasso saturo, e del glucosio (53). Dopo l'isolamento, le isole sono state mantenute in mezzo di coltura normale (contenente 5,5 mmol/L di glucosio) per 2 giorni. Quindi sono state coltivate per 2 giorni in presenza di glucosio 11,1 mmol/L o 22,2 mmol/L, e palmitato 0,5 mmol/L, da soli o in combinazione. Successivamente, le isole sono state trasferite in mezzo di coltura normale per ulteriori 4 giorni. La secrezione di insulina in risposta al glucosio è risultata diminuita dopo incubazione con palmitato e/o glucosio alla concentrazione 22,2 mmol/L. Interessante è che dopo "washout" in mezzo di coltura normale, il ripristino della funzione secretoria insulinica è stato osservato in isole esposte a palmitato o ad alto glucosio, ma non in isole esposte alla combinazione dei due, indicando che la disfunzione beta cellulare indotta da stress metabolico è reversibile in alcune condizioni e persistente in altre. L'analisi del trascrittoma delle isole esposte a palmitato ha identificato 646 geni differenzialmente espressi, (272 iperespressi e 374 ipoespressi), tra questi vi erano geni coinvolti nel metabolismo lipidico (*ACSL1*, *SCD*, *FADS1*, *FADS2*), nei processi infiammatori (*IGSF6*, *AIF1*, e *TRIB3*) e altre funzioni cellulari. I principali processi biologici modificati dalla esposizione al palmitato riguardavano per lo più quelli coinvolti nel metabolismo degli acidi grassi e nei processi del catabolismo proteico. La successiva coltura in mezzo normale per 4 giorni si associava a cambiamenti a carico del trascrittoma con 714 geni differenzialmente espressi (167 iperespressi e 547 ipoespressi) rispetto alle isole esposte a palmitato per 2 giorni. Sono risultati interessanti geni coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico (*PCK1*, *CYP26B1*, *INSIG1*), nell'infiammazione (*CCR8* e *IL22RA*), nella funzione beta cellulare (*SFRP5*) e fattori di trascrizione (*SMAD9*, *ID1*, *ID3*, e *CREB3L3*). I processi biologici interessati riguardavano per lo più il metabolismo degli acidi grassi, i cui geni risultavano ipoespressi, e il catabolismo dei carboidrati, i cui geni erano invece iperespressi.

L'esposizione delle isole a glucosio 22,2 mmol/L aveva un impatto più limitato sul profilo del trascrittoma con 50 geni differenzialmente espressi (38 iperespressi e 12 ipoespressi), per lo più coinvolti nei processi metabolici e nelle connessioni cellulari. Dopo "washout", il confronto con il trascrittoma di isole esposte a glucosio 22,2 mmol/L per 2 giorni ha

rilevato 341 geni differenzialmente espressi (81 iperespressi e 260 ipoespressi), coinvolti nella organizzazione extracellulare e nel metabolismo dei glicerofosfolipidi.

L'esposizione alla combinazione di palmitato e glucosio determinava invece cambiamenti nel trascrittoma molto più pronunciati. Dopo 2 giorni di esposizione alla condizione lipoglicotossica, 1.498 geni (756 iperespressi e 742 ipoespressi) sono risultati differenzialmente espressi. Tra questi vi erano fattori di trascrizione (*ATF3*, *MAFF*), geni coinvolti nella infiammazione (*CXCL2*, *CXCL8*, *TRIB3*), nel turnover cellulare (*INHBE*), codificanti canali ionici/trasportatori (*KCNE4*, *SLC5A4*), coinvolti nella funzione mitocondriale (*GATM*), e nelle reazioni di ossido-riduzione (*GSTA1*, *GSTA2*). I processi biologici interessati, per lo più sostenuti da geni iperespressi, riguardavano la degradazione proteica, la "unfolded protein response", la regolazione dello "splicing" del mRNA, e l'apoptosi indotta dallo stress del reticolo endoplasmico. In linea con la persistenza della disfunzione beta cellulare, il confronto del trascrittoma insulare dopo "washout" con quello dopo esposizione identificava soltanto 322 geni differenzialmente espressi (120 iperespressi e 202 ipoespressi). I risultati indicano che questa condizione lipoglicotossica altera profondamente le vie metaboliche beta cellulari e dopo la rimozione delle condizioni di stress metabolico non consente il recupero funzionale, contribuendo alla persistenza della disfunzione beta cellulare. Interessante è che geni indotti dallo stress metabolico e/o associati al "washout" concordavano, almeno in parte, con il profilo trascrittomico di isole ottenute da soggetti con DMT2 (52).

Questi risultati supportano direttamente a livello delle cellule insulari le osservazioni in vivo nell'uomo e, soprattutto, fanno luce sui potenziali meccanismi sottostanti. Peraltro, un'esposizione più prolungata (alcune settimane) delle isole umane a un ambiente iperglicemico (mediante trapianto in topi diabetici immunodeficienti) può associarsi a più profondi cambiamenti funzionali delle beta cellule (54).

REVERSIBILITÀ DEL DANNO FUNZIONALE BETA CELLULARE: EVIDENZE EX VIVO IN ISOLE DI SOGGETTI CON DMT2

Il nostro gruppo da tempo si è interessato alla possibilità che i difetti riscontrati nelle isole di donatori DMT2 potessero essere contrastati. I primi dati al riguardo sono stati ottenuti da 6 preparati di isole DMT2 (55), è stato visto che, rispetto alle isole non diabetiche, queste avevano un minor contenuto di insulina, un minor numero di granuli di insulina maturi, una minore capacità di rilasciare insulina in risposta al glucosio, una ridotta espressione di mRNA codificante insulina, un aumento dell'apoptosi, una maggiore espressione di nitrotirosina (marker di stress ossidativo) e di geni coinvolti nel bilancio ossido-riduttivo. L'esposizione per 24 ore di tali isole a una concentrazione 2,4 µg/ml di metformina ha determinato un aumento del contenuto di insulina, un aumento del numero e della densità dei granuli di insulina maturi, un miglioramento della secrezione insulinica glucosio stimolata, un aumento dell'espressione di mRNA codificante insulina e una riduzione dell'apoptosi (55). Questi effetti si associavano a una riduzione dello stress ossidativo, con livelli più bassi di nitrotirosina e a cambiamenti nell'espressione di NADPH ossidasi, catalasi e glutatione perossidasi (7, 55).

Successivamente sono stati testati gli effetti di molecole incretiniche. Preparati insulari di 7 donatori DMT2 e 11 non diabetici sono stati esposti per 48 ore a 10 nmol/L di exendin-4, un mimetico del GLP-1 resistente alla degradazione operata da DPP-4 (56). L'esposizione a exendin-4 determinava un miglioramento del rilascio insulinico glucosio stimolato sia da parte delle isole DMT2 che non diabetiche, nelle isole DMT2 induceva anche un aumento di espressione di geni chiave per le cellule beta, tra cui glucochinasi, PDX-1, E2F1 e Cyclin D. È stato poi valutato l'effetto diretto di GLP-1 e GIP da soli o in combinazione su 4 preparati di isole DMT2 e 11 preparati di isole non diabetiche (57). Le isole sono state esposte alle incretine per 45 minuti (esposizione acuta: 0,1, 1, 10 o 100 nmol/L) o 2 giorni (esposizione prolungata: 10 nmol/L). L'esposizione acuta a GLP-1 (a 1-100 nmol/L) e, più marcatamente, a GIP, migliorava il rilascio insulinico glucosio stimolato da parte delle isole non diabetiche, senza alcuna apparente azione sinergica. Effetti simili sono stati osservati con le isole DMT2 trattate acutamente con GLP-1 10 nmol/L o GIP 100 nmol/L. L'esposizione prolungata determinava un miglioramento della secrezione insulinica in isole DMT2 tenute in coltura con GIP da solo o in combinazione con GLP-1. L'espressione di geni codificanti insulina, PDX-1 e Bcl-2 tendeva ad essere più alta sia nelle isole DMT2

che non diabetiche dopo esposizione alle singole incretine, con effetti più marcati sostenuti dalla loro combinazione. I meccanismi alla base di questi effetti benefici sulle beta cellule umane non sono completamente noti, ma si ritiene che l'agonismo del recettore del GLP-1 induca l'espressione del chaperone del reticolo endoplasmatico BiP e la proteina antiapoptotica JunB con effetti positivi (58).

Uno studio più recente (59) ha valutato l'effetto della modulazione dell'autofagia (che presiede alla degradazione e riciclo dei componenti intracellulari) sulla funzione e sopravvivenza beta cellulare in isole di donatori DMT2. Le isole (9 preparati) sono state coltivate per 1-5 giorni con 10 ng/mL di rapamicina (un induttore dell'autofagia), che ha determinato un miglioramento della secrezione insulinica, ha ridotto l'apoptosi delle beta cellule, ha preservato i granuli di insulina, la struttura mitocondriale e del reticolo endoplasmatico; questo si associava a una significativa riduzione dell'espressione dei geni PERK, CHOP e BiP, coinvolti nello stress del reticolo endoplasmatico. I dati supportano il concetto che il ripristino dell'autofagia migliora lo stato delle beta cellule umane.

Il nostro gruppo ha inoltre preso in considerazione la possibilità di una reversibilità spontanea della disfunzione beta cellulare in isole di soggetti DMT2. Per questo, 19 preparati sono stati studiati 2-3 giorni (condizione basale) e 7-8 giorni dopo l'isolamento (condizione coltivata), le isole sono state mantenute in mezzo normale (contenente glucosio 5,5 mmol/L), quindi è stata valutata la funzione. La risposta allo stimolo con glucosio migliorava dopo coltura prolungata nella maggior parte dei preparati. L'analisi del trascrittoma e i confronti tra i vari preparati consentirà di definire gli aspetti molecolari associati alla ripresa funzionale e l'identificazione di specifici target beta cellulari.

Queste evidenze indicano che la disfunzione beta cellulare nei soggetti con DMT2 può essere contrastata da trattamenti che agiscono riducendo lo stress ossidativo, lo stress del reticolo endoplasmatico e/o promuovono l'autofagia. Lo studio del trascrittoma di isole spontaneamente miglioranti, dopo un periodo di esposizione a un ambiente "non diabetico", consentirà di individuare ulteriori possibili target potenzialmente utilizzabili a scopo terapeutico.

CONCLUSIONI

L'insufficienza beta cellulare è cruciale per lo sviluppo e il progressivo deterioramento del DMT2. I meccanismi che portano al danno delle beta cellule coinvolgono fattori genetici e comprendono fattori ambientali, hanno effetti sugli organelli intracellulari (come il reticolo endoplasmatico e i mitocondri) e attivano specifiche vie. Tuttavia, il DMT2 non dovrebbe più essere considerato una malattia caratterizzata da inesorabile peggioramento, come dimostrato da recenti evidenze di remissione della malattia in proporzioni variabili di pazienti dopo una dieta a basso contenuto calorico o chirurgia bariatrica. I dati disponibili in vivo ed ex vivo, ottenuti in soggetti non diabetici e DMT2 e/o isole pancreatiche, indicano la possibilità un miglioramento dello stato delle beta cellule mediante approcci che riducono lo stress metabolico. Gli associati cambiamenti nei tratti molecolari delle cellule insulari potrebbero rappresentare obiettivi per strategie di intervento atte a promuovere la remissione del DMT2 attraverso azioni sulle beta cellule.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45: S17-S38, 2022.
2. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 37: 1751-8, 2014.
3. Marchetti P, Suleiman M, De Luca C, Baronti W, Bosi E, Tesi M, Marselli L. A direct look at the dysfunction and pathology of the β cells in human type 2 diabetes. *Semin Cell Dev Biol*, 103: 83-93, 2020.
4. Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 249-56, 2020.
5. Marselli L, Suleiman M, Masini M, Campani D, Bugliani M, Syed F, et al. Are we overestimating the loss of beta cells in type 2 diabetes? *Diabetologia* 57: 362-5, 2014.

6. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, D'Aleo V, Occhipinti M, et al. Goals of treatment for type 2 diabetes: beta-cell preservation for glycemic control. *Diabetes Care* 32(Suppl 2): S178-83, 2009.
7. Park YJ, Woo M. Pancreatic β cells: Gatekeepers of type 2 diabetes. *J Cell Biol* 218: 1094-5, 2019.
8. Cohrs CM, Panzer JK, Drotar DM, Enos SJ, Kipke N, Chen C, et al. Dysfunction of Persisting β Cells Is a Key Feature of Early Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Cell Rep* 31(1): 107469, 2020.
9. Henquin J-C. Glucose-induced insulin secretion in isolated human islets: Does it truly reflect β -cell function in vivo? *Mol Metab* 48: 101212, 2021.
10. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 107: 1-9, 2022.
11. Captieux M, Fleetwood K, Kennon B, Sattar N, Lindsay R, Guthrie B, Wild SH. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Epidemiology of type 2 diabetes remission in Scotland in 2019: A cross-sectional population-based study. *PLoS Med* 18: e1003828, 2021.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-53, 1998.
13. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 51: 1437-42, 2002.
14. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 52: 581-7, 2003.
15. Cunha DA, Hekerman P, Ladrière L, Bazarra-Castro A, Ortis F, Wakeham MC, et al. Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic beta-cells. *J Cell Sci* 121: 2308-18, 2008.
16. Wiederkehr A, Wollheim CB. Linking fatty acid stress to beta-cell mitochondrial dynamics. *Diabetes* 58: 2185-6, 2009.
17. Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol* 364: 1-27, 2012.
18. Cnop M, Abdulkarim B, Bottu G, Cunha DA, Igoillo-Esteve M, Masini M, et al. RNA sequencing identifies dysregulation of the human pancreatic islet transcriptome by the saturated fatty acid palmitate. *Diabetes* 63: 1978-93, 2014.
19. Ottosson-Laakso E, Krus U, Storm P, Prasad RB, Oskolkov N, Ahlqvist E, et al. Glucose-Induced Changes in Gene Expression in Human Pancreatic Islets: Causes or Consequences of Chronic Hyperglycemia. *Diabetes* 66: 3013-302, 2017.
20. Elin E, Jönsson J, Ofori JK, Volkov P, Perfilyev A, Dekker Nitert M, et al. Glucolipotoxicity Alters Insulin Secretion via Epigenetic Changes in Human Islets. *Diabetes* 68(10): 1965-74, 2019.
21. Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'Amore A, Varricchio M, D'Onofrio F. Opposite effects of short- and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetologia* 38: 1295-9, 1995.
22. Cusi K, Kashyap S, Gastaldelli A, Bajaj M, Cersosimo E. Effects on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E1775-81, 2007.
23. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54: 2506-14, 2011.
24. Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst JJ, Astiarraga B, Baldi S, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and β -cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes* 62: 3709-17, 2013.
25. Guldstrand M, Ahrén B, Adamson U. Improved beta-cell function after standardized weight reduction in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E557-65, 2003.
26. Martinussen C, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Jacobsen SH, Jørgensen NB, Kristiansen VB, et al. Immediate enhancement of first-phase insulin secretion and unchanged glucose effectiveness in patients with type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308: E535-44, 2015.

27. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 2461-74, 2003.
28. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 391: 541-51, 2018.
29. Taylor R. Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology. *J Intern Med* 289: 754-70, 2021.
30. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia* 61: 257-64, 2018.
31. Uhe I, Douissard J, Podetta M, Chevally M, Toso C, Jung MK, Meyer J. Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, or one-anastomosis gastric bypass? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Obesity* 30: 614-27, 2022.
32. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metab* 28: 547-56, 2018.
33. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, et al. Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss. *Cell Metab* 31: 233-249.e4, 2020.
34. Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Shaw JAM, McConnachie A, Sattar N, Lean MEJ, Taylor R. 2-Year Remission of Type 2 Diabetes and Pancreas Morphology: a Post-Hoc Analysis of the DiRECT Open-Label, Cluster-Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 939-48, 2020.
35. Jesuthasan A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Hollingsworth KG, Sattar N, et al. Sex differences in intraorgan fat levels and hepatic lipid metabolism: implications for cardiovascular health and remission of type 2 diabetes after dietary weight loss. *Diabetologia* 65: 226-33, 2022.
36. Marrano N, Biondi G, Cignarelli A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F, Natalicchio A. Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: How can we halt it? *Metabolism* 110: 154304, 2020.
37. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, Nielsen OW, Kristiansen OP, Fenger M, et al. Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19: 850-57, 2017.
38. Amblee A, Liou D, Fogelfeld L. Combination of Saxagliptin and Metformin Is Effective as Initial Therapy in New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus with Severe Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2528-35, 2016.
39. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 389: 1399-1409, 2017.
40. Douros JD, Tong J, D'Alessio DA. The Effects of Bariatric Surgery on Islet Function, Insulin Secretion, and Glucose Control. *Endocr Rev* 40: 1394-1423, 2019.
41. Castagneto Gisse L, Casella Mariolo J, Mingrone G. Intestinal peptide changes after bariatric and minimally invasive surgery: Relation to diabetes remission. *Peptides* 100: 114-22, 2018.
42. Raverdy V, Cohen RV, Caiazzo R, Verkindt H, Petry TBZ, Marciniak C, et al. Data-driven subgroups of type 2 diabetes, metabolic response, and renal risk profile after bariatric surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 167-76, 2022.
43. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 397: 293-304, 2021.
44. Salinari S, Bertuzzi A, Guidone C, Previti E, Rubino F, Mingrone G. Insulin sensitivity and secretion changes after gastric bypass in normotolerant and diabetic obese subjects. *Ann Surg* 257: 462-8, 2013.

45. Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Naver L, Hvolris L, et al. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303: E122-31, 2012.
46. Reed MA, Pories WJ, Chapman W, Pender J, Bowden R, Barakat H, et al. Roux-en-Y gastric bypass corrects hyperinsulinemia implications for the remission of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2525-31, 2011.
47. Lin E, Liang Z, Frediani J, Davis SS, Sweeney JF, Ziegler TR, et al. Improvement in β -cell function in patients with normal and hyperglycemia following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E706-12, 2010.
48. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1709-16, 2007.
49. Fellici AC, Lambert G, Lima MMO, Pareja JC, Rodovalho S, Chaim EA, Geloneze B. Surgical treatment of type 2 diabetes in subjects with mild obesity: mechanisms underlying metabolic improvements. *Obes Surg* 25: 36-44, 2015.
50. Davalli AM, Ricordi C, Socci C, Braghi S, Bertuzzi F, Factor B, et al. Abnormal sensitivity to glucose of human islets cultured in a high glucose medium: partial reversibility after an additional culture in a normal glucose medium. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 202-8, 1991.
51. Marshak S, Leibowitz G, Bertuzzi F, Socci C, Kaiser N, D J Gross DJ, et al. Impaired beta-cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islets to high glucose. *Diabetes* 48: 1230-6, 1999.
52. Marselli L, Piron A, Suleiman M, Colli ML, Yi X, Khamis A, et al. Persistent or Transient Human β Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes. *Cell Rep* 33: 108466, 2020.
53. Lytrivi M, Castell A-L, Poutout V, Cnop M. Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol* 432: 1514-34, 2020.
54. Jansson L, Eizirik DL, Pipeleers DG, Borg LA, Hellerström C, Andersson A. Impairment of glucose-induced insulin secretion in human pancreatic islets transplanted to diabetic nude mice. *J Clin Invest* 96: 721-6, 1995.
55. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5535-41, 2004.
56. Lupi R, Mancarella R, Del Guerra S, Bugliani M, Del Prato S, Boggi U, et al. Effects of exendin-4 on islets from type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 10: 515-9, 2008.
57. Lupi R, Del Guerra S, D'Aleo V, Boggi U, Filipponi F, Marchetti P. The direct effects of GLP-1 and GIP, alone or in combination, on human pancreatic islets. *Regul Pept* 165: 129-32, 2010.
58. Cunha DA, Ladrière L, Ortis F, Igoillo-Esteve M, Gurzov EN, Lupi R, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic beta-cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. *Diabetes* 58: 2851-62, 2009.
59. Bugliani M, Mossuto S, Grano F, Suleiman M, Marselli L, Boggi U, et al. Modulation of Autophagy Influences the Function and Survival of Human Pancreatic Beta Cells Under Endoplasmic Reticulum Stress Conditions and in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* 10: 52, 2019.

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

Il monitoraggio in continuo della glicemia: stato dell'arte ♦ Continuous glucose monitoring: the state of the art

Concetta Irace¹, Sergio Di Molfetta²

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; ²Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204g>

ABSTRACT

Continuous glucose monitoring (CGM) system is largely used in clinical practice in patients with type 1 diabetes and insulin-treated patients with type 2 diabetes. It is a needful tool for a more comprehensive assessment of glucose control. Patients can benefit from real-time information on current glucose, glucose trend, and hypo or hyperglycemia alarms. Healthcare can rapidly understand how much time patients spend in a good glucose range, hypoglycemia or hyperglycemia. Several clinical trials have demonstrated the benefits of CGM in reducing glycated hemoglobin, as well as the time spent in hypoglycemia, and increasing the time in range. CGM reduces the rate of severe acute complications and hospital admission improving the quality of life. Patients on insulin treatment and pregnant women are the perfect candidates for CGM. However, even patients on non-intensive insulin treatment or other therapies might benefit from CGM to gain and maintain reasonable glycemic control, and again improve the quality of life.

KEYWORDS

Continuous glucose monitoring, time in range, glucose sensor, diabetes, clinical trial.

CARATTERISTICHE GENERALI DEI SISTEMI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

I sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring), sia in *tempo reale* (real-time, rt-CGM) che a *scansione intermittente* (intermittently scanned, is-CGM) sono parte della pratica clinica corrente nella gestione del diabete di tipo 1 e del diabete di tipo 2 in trattamento insulinico. Il CGM offre benefici al paziente, che ha maggiore contezza dell'andamento del glucosio nel corso della giornata, e benefici al medico, che può meglio apprezzare il compenso del diabete, il carico ipoglicemico ed iperglicemico ed apportare le necessarie modifiche al trattamento farmacologico. Un'ulteriore possibilità di utilizzo del CGM, oltre alla modalità real time ed intermittently scanned, è quella *professionale* che prevede l'applicazione di un sensore per un intervallo di 7-14 giorni preferibilmente in cieco e con la finalità di analisi retrospettiva dei dati. Tale modalità è utile in condizioni particolari, come per esempio in caso di inizio di terapia insulinica o nel sospetto di ipoglicemie asintomatiche (1-2).

I sistemi CGM sono costituiti da 3 elementi, il sensore, il trasmettitore ed il ricevitore. Il *sensore* ha una durata variabile da 7 a 180 giorni e può essere transcutaneo o totalmente impiantabile sottocute. Il *trasmettitore* viene

collocato al di sopra del sensore e generalmente è tenuto in quella sede per la durata di funzionamento del sensore stesso. È direttamente collegato al sensore nel caso del sensore transcutaneo, mentre nel caso del sensore impiantabile è collegato in modalità wireless. Il ricevitore mostra sul display i dati in tempo reale o on demand nel caso del sistema is-CGM. Può essere un dispositivo esterno di facile portabilità o una Mobile Medical App (MMA) scaricabile su smart-phone o tablet. Oltre al valore del glucosio corrente, sul ricevitore è possibile visualizzare ulteriori informazioni quali la freccia di tendenza ed il grafico dell'andamento della glicemia. La *freccia di tendenza* indica la direzione e la velocità di variazione del glucosio (Rate Of Change, ROC) in mg/dl/min. In base alle caratteristiche dell'algoritmo, la proiezione della predizione è di circa 15-20 minuti. Le frecce di tendenza variano in base ai diversi sistemi, tuttavia sommariamente possiamo dire che le velocità di cambiamento possono essere 3: minima velocità di cambiamento o situazione di stazionarietà (-1/+1 mg/min); velocità di cambiamento di media entità ($\pm 1-2$ mg/dl/min); velocità elevata di cambiamento ($\geq \pm 2$ mg/dl/min). Per quanto riguarda il grafico disponibile sul display del ricevitore o MMA, esso mostra l'*andamento della glicemia* in modalità retrospettiva. L'intervallo orario disponibile sullo schermo per valutare retrospettivamente la tendenza del glucosio può essere selezionato da 3 a 12 ore.

Sia il rt-CGM che l'is-CGM sono dotati di *avvisi* di soglia glicemica per il glucosio basso e il glucosio alto, in più il rt-CGM può avere anche avvisi predittivi. Esistono delle differenze tra i vari dispositivi disponibili nella programmazione dell'allarme e nella scelta del valore soglia di ipoglicemia ed iperglicemia. Il trasmettitore del CGM con sensore impiantabile ha la peculiarità di vibrare in caso di ipo- iper-glicemia sia al raggiungimento del valore soglia che in maniera predittiva. Tale opportunità può essere utile per coloro che non riescono ad avere con sé il ricevitore per motivi di lavoro o per pazienti ipovedenti (3). Gli allarmi possono essere silenziati nella maggior parte dei casi eccezion fatta per quello per ipoglicemia urgente per un valore di 55 mg/dL.

L'*accuratezza* dei CGM è attualmente valutata con la MARD (Mean Absolute Relative Difference) e la griglia di Clarke-Parkes, così come per i glucometri tradizionali. La MARD valuta l'accuratezza analitica mentre la griglia l'accuratezza clinica. È importante che la valutazione della MARD

sia effettuata utilizzando metodi di riferimento quali l'analizzatore con glucosio ossidasi YSI (Yellow Spring Instrument) o l'analizzatore con esochinasi Hitachi/Cobas (Roche, Mannheim, Germany). Per quanto riguarda la griglia di Clarke-Parkes essa rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il sistema di automonitoraggio. La griglia identifica 5 zone differenti (A-E) di rischio clinico che si inseriscono in un sistema di assi cartesiane che illustra la concordanza tra la glicemia ottenuta con l'automonitoraggio e quella ottenuta con lo standard di riferimento. La normativa ISO 15197:2013 tuttavia fa riferimento solo al diabete di tipo 1 e stabilisce che il 99% delle misurazioni deve ricadere nella zona A e B della griglia. La MARD documentata o dichiarata dei sensori attualmente in commercio varia fra 9% e 12% mentre per quanto riguarda la griglia la percentuale di valori nella zona A e B si attesta nel range 90-99%. Alcuni esperti hanno negli ultimi anni sollevato delle critiche alla MARD quale valore per descrivere l'accuratezza analitica, suggerendo di utilizzare la percentuale di concordanza dei risultati ottenuti con il CGM e lo standard di riferimento per diversi intervalli di glicemia e con una differenza attesa di ± 15 mg/dL o ± 20 mg/dL (4).

In caso di prescrizione del CGM è importante informare sempre il paziente sulla modalità di funzionamento del sensore. Infatti esso misura il glucosio interstiziale, mentre il glucometro tradizionale la glicemia su sangue capillare. In condizioni di stabilità i due valori sono abbastanza sovrapponibili mentre in caso di rapida variazione della glicemia (ipoglicemia imminente, iperglicemia post-prandiale) l'equilibrio tra i due compartimenti può richiedere un certo periodo di tempo che può arrivare fino ad un massimo di 12 minuti. Questo fenomeno è noto come *lag time fisiologico*. Nell'animale da esperimento non diabetico è stato dimostrato che dopo carico di glucosio, la concentrazione di glucosio interstiziale misurata dal sensore è circa il 70% di quella plasmatica nella fase incrementale mentre nella fase di decremento la concentrazione del glucosio interstiziale è più bassa rispetto a quella plasmatica. In altre parole, in assenza di diabete il CGM sottostima l'iperglicemia mentre riporta un più rapido rientro al valore di normalità dopo curva da carico. In caso invece di ipoglicemia indotta da insulina, la riduzione del glucosio interstiziale è meno marcata rispetto a quella del glucosio plasmatico suggerendo un'inibizione del passag-

gio del glucosio dal compartimento intravascolare a quello interstiziale (5).

Un ulteriore elemento che può differenziare i diversi CGM è la necessità o meno della *calibrazione*. Al momento sono disponibili sistemi che richiedono l'inserimento di valori di glicemia capillare ogni 12-24 ore affinché sia garantita l'accuratezza; sistemi che non richiedono la calibrazione, ma che possono essere calibrati in caso di persistente disallineamento tra il valore misurato su sangue capillare e quello misurato dal sensore; sistemi pre-calibrati e sistemi all-in-one o calibrati in fabbrica per i quali non è prevista o possibile la calibrazione. La calibrazione in fabbrica non è un meccanismo semplice di trasformazione di un dato di corrente elettrica (reazione del glucosio interstiziale con la glucosio ossidasi) in un valore di glucosio in mg/dL, ma un processo più complesso che considera una serie di variabili del sensore a cui il trasmettitore è accoppiato tra cui la manifattura del sensore (es. lo spessore della membrana semipermeabile che separa l'interstizio dal compartimento che contiene l'enzima e la stabilità dell'enzima), la stabilità di funzionamento del sensore nel corso della durata di funzionamento, la stabilità all'usura e la capacità del sensore di predire il valore glucosio a livello del sangue senza interferenze da rumori di fondo (6).

RT-CGM NEL DIABETE DI TIPO 1 E DI TIPO 2: EVIDENZE SCIENTIFICHE

Un numero crescente di evidenze scientifiche suggerisce che il rt-CGM è vantaggioso nei pazienti con diabete di tipo 1. In una recente metanalisi di trial randomizzati e controllati della durata di almeno 12 settimane è stato riportato che l'uso di sistemi rt-CGM si associa a valori significativamente inferiori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) (-0,24 [-0,34, -0,13]%) e ad un minor rischio di ipoglicemie severe rispetto all'automonitoraggio tradizionale o SMBG (Self Monitoring Blood Glucose) (OR 0,53 [0,28, 0,97]) (7). Negli studi DIAMOND, SWITCH, CITY e WISDM, inoltre, è stato riportato anche un incremento medio del TIR (Time In Range) di 1,3-2,4 ore ed una riduzione media del TBR (Time Below Range) di 10-37 minuti al giorno rispetto al SMBG.

Il miglioramento del controllo glicemico è direttamente correlato al tempo di utilizzo del sensore. In particolare, Bergenstal et al. hanno dimostrato che la riduzione della

HbA_{1c} era significativa solo nei pazienti che indossavano il sensore almeno per il 41-60% del tempo ed era doppia nei pazienti che lo indossavano più dell'80% del tempo. In linea con questi risultati, Battelino et al. hanno riportato che la riduzione della HbA_{1c} era inferiore (-0,24±1,11%) negli utilizzatori che indossavano il sensore per meno del 70% del tempo richiesto rispetto a quelli che lo indossavano per almeno il 70% del tempo (-0,51±0,07%) (8-12).

Un risultato interessante è la riduzione del TBR nei pazienti con hypoglycemia unawareness. In particolare, nello studio HypoDE il tempo trascorso con valori di glucosio <70 mg/dl è stato significativamente inferiore nel gruppo rt-CGM (23,9 [12,9, 54,5] min/giorno) rispetto al gruppo di controllo (92,2 [51,8, 172,6] min/giorno) (13). Una riduzione della stessa entità è stata trovata anche nello studio IN CONTROL, in cui i pazienti con hypoglycemia unawareness erano stati reclutati in un disegno di tipo crossover in modo da eliminare fattori ambientali confondenti e verificare il beneficio del sensore in continuità con il beneficio del SMBG (14).

Gli studi di Real-World Evidence confermano quanto osservato nei trial clinici.

Charleer e collaboratori hanno seguito nel tempo una coorte di 515 adulti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore che sono stati avviati al rt-CGM in Belgio. A distanza di 12 mesi dall'avvio del CGM, la HbA_{1c} è scesa da 7,7±0,9% a 7,4±0,8% (p<0,0001). È stata inoltre osservata una riduzione delle ospedalizzazioni per ipoglicemie severe e per chetoacidosi (da 16% a 4%, p<0,0005), dei giorni di degenza (da 54 a 18 per 100 pazienti anno, p<0,0005) e dei giorni di assenteismo dal lavoro. Nello stesso studio è stato anche documentato, attraverso questionari, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e la riduzione della paura delle ipoglicemie (15). Nel follow-up a 24 mesi, la HbA_{1c} è rimasta significativamente più bassa rispetto al baseline (7,37%, p<0,0001) e si sono mantenuti i benefici sulla paura delle ipoglicemie e sugli eventi acuti legati all'ipoglicemia. I pazienti con hypoglycemia unawareness hanno manifestato nel corso dello studio una riduzione di circa sette volte dell'incidenza degli episodi di ipoglicemia severa rispetto al baseline (16).

Gli studi che hanno valutato l'uso, continuativo o intermittente, del rt-CGM nei pazienti con diabete di tipo 2 sono meno numerosi. La metanalisi di Ida et al., condotta su tre studi, mostra una maggiore riduzione della HbA_{1c} con il rt-CGM rispetto al SMBG (differenza media

standardizzata: $-0,45$ [$-0,67, -0,23$], $p < 0,001$) (17-19). Nello studio di Beck et al. condotto su pazienti in terapia multiniettiva, il beneficio sulla HbA_{1c} è risultato associato ad un maggiore incremento del TIR, che è passato da 802 a 882 min/giorno nel gruppo CGM e da 794 a 836 min/giorno nel gruppo di controllo, senza effetti sul tempo trascorso in ipoglicemia (20).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi di efficacia del rt-CGM anche nei pazienti in trattamento con insulina basale e/o con farmaci non insulinici.

In particolare, Martens e collaboratori hanno condotto negli Stati Uniti un trial randomizzato e controllato della durata di 8 mesi selezionando pazienti adulti con diabete di tipo 2 seguiti dal medico di medicina generale ed in trattamento con una o due iniezioni al giorno di insulina basale, con o senza ipoglicemizanti orali. I pazienti sono stati assegnati casualmente al sistema rt-CGM o SMBG. Al termine dello studio la HbA_{1c} si è ridotta da 9,1% a 8,0% nel gruppo CGM e da 9,0% a 8,4% nel gruppo SMBG (differenza fra i gruppi: $-0,4\%$ [$-0,8\%, -0,1\%$], $p = 0,02$). Come atteso, al termine del periodo di osservazione nel gruppo CGM rispetto al gruppo SMBG il TIR era più alto (59% vs 43%) e il livello di glucosio medio più basso (179 mg/dL vs 206 mg/dL) (21).

Più recentemente, 114 adulti in trattamento con sulfaniluree, incretine o insulina con o senza metformina sono stati randomizzati a CGM o SMBG (4 misurazioni al giorno) e seguiti per 16 settimane con possibili aggiustamenti della terapia ogni 4 settimane. Al termine dello studio gli episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (< 50 mg/dl) si sono ridotti nel gruppo CGM rispetto al gruppo SMBG ($p < 0,01$), soprattutto nei pazienti in trattamento con insulina o sulfaniluree (22).

IS-CGM NEL DIABETE DI TIPO 1 E DI TIPO 2: EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'efficacia dell'is-CGM nel diabete di tipo 1 è stata valutata per la prima volta nello studio IMPACT che ha reclutato adulti in buon controllo glicometabolico (HbA_{1c} $\leq 7,5\%$) che misuravano la glicemia capillare almeno 3 volte al giorno. Al termine dello studio, nel gruppo di intervento è stata osservata una riduzione del tempo sotto 70 mg/dl di 1,24 [$-1,71, -0,77$] ore/giorno rispetto al gruppo di controllo, con una riduzione del 39,8% delle ipoglicemie notturne. È stato inoltre osservato un maggiore incremento

del TIR (1,0 [0,41-1,59] ore/giorno) con l'is-CGM, mentre la variazione della HbA_{1c} non era statisticamente differente nei due gruppi dello studio (23).

I dati real-world hanno confermato e rinforzato i risultati dello studio IMPACT. In particolare Charleer e collaboratori hanno condotto uno studio osservazionale prospettico della durata di 12 mesi per valutare l'impatto sul controllo glicemico e sulla qualità di vita dell'is-CGM verso monitoraggio tradizionale in pazienti con diabete di tipo 1 seguiti presso tre diversi centri specialistici in Belgio. Nel corso dello studio, un basso numero di pazienti ha riportato episodi di ipoglicemia severa (7,8% vs 14,6%, $p < 0,001$) o coma ipoglicemico (1,1% vs 2,7%, $p < 0,001$) e le ospedalizzazioni per ipoglicemia severa e/o chetoacidosi, pur poco frequenti prima dell'inizio dello studio, si sono ulteriormente ridotte (2,2% vs 3,3%, $p = 0,031$). Infine, la qualità di vita in generale e legata al diabete, pur già alta al baseline, è rimasta stabilmente alta, mentre la soddisfazione per il trattamento è significativamente migliorata (24). Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati dello studio FLASH-UK. Si tratta di un trial clinico randomizzato che ha visto il coinvolgimento di 156 pazienti con diabete di tipo 1 e valori di HbA_{1c} al basale compresi tra 7,5%-11%. Nel gruppo utilizzatore dell'is-CGM si è ottenuta una riduzione della HbA_{1c} da 8,7% a 7,9% dopo 24 settimane ed un incremento del TIR del 9% ed una riduzione del 3% del TBR. Questo risultato conferma l'efficacia del trattamento anche in pazienti con valori di HbA_{1c} elevati al momento dell'arruolamento (25).

Grande interesse ha suscitato lo studio REPLACE che ha valutato i benefici dell'is-CGM rispetto al SMBG in pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica intensiva. I risultati ottenuti sono in linea con quelli dello studio IMPACT nel diabete di tipo 1. In particolare, nel gruppo dei pazienti che utilizzava l'is-CGM è stata riscontrata una riduzione del tempo sotto 70 mg/dl di 0,47 [0,21, 0,72] ore/giorno con una riduzione di 0,29 [$-0,45, -0,13$] ore/giorno delle ipoglicemie notturne rispetto ai controlli (26). Più recentemente, Yaron et al. hanno documentato un beneficio anche sulla riduzione della HbA_{1c} in una coorte di 101 pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica multiniettiva da almeno un anno, in un periodo di solo 10 settimane. La variazione della HbA_{1c} è stata $-0,82\%$ nel gruppo is-CGM e $-0,33$ nel gruppo di controllo ($p = 0,005$). Inoltre, il 68,6% e il 39,2% dei pazienti nel gruppo is-CGM ha ottenuto una riduzione della HbA_{1c}, rispettivamente,

≥0,5% e ≥1,0%, mentre questo è avvenuto solo nel 30,2% e nel 18,6% dei pazienti nel gruppo di controllo (27). Un risultato sovrapponibile è stato riportato in uno studio italiano condotto su circa 300 pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico (Nr =322) e con valore medio di HbA1c al baseline di 8,9%. Dopo 3 e 6 mesi di utilizzo dell'is-CGM si è registrata una riduzione persistente della HbA1c di 0,3% rispetto al SMBG, indipendentemente da possibili fattori confondenti (28).

Complessivamente, l'uso di sistemi is-CGM in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 trattati con insulina si associa ad una riduzione della HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia rispettivamente dello 0,26% e di 0,6 ore/giorno rispetto al baseline, come riportato in una recente revisione sistematica della letteratura (29).

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di uno studio della durata di 24 mesi che ha valutato per la prima volta l'efficacia dell'is-CGM in pazienti non trattati con insulina in un intervallo di 12 mesi. Al termine dello studio si è osservata una riduzione della HbA1c simile sia negli utilizzatori dell'is-CGM che del SMBG, ma solo nel gruppo is-CGM il beneficio si era mantenuto stabile dopo 24 mesi (differenza fra i due gruppi a fine studio: 0,3%, $p=0,022$). Tali risultati suggeriscono che un utilizzo seppur limitato nel tempo dell'is-CGM può portare ad un beneficio stabile poiché influenzerebbe positivamente l'autogestione del diabete (30).

Infine, sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2 l'is-CGM si associa a miglioramenti della soddisfazione per il trattamento del diabete, della qualità di vita e del distress legato al diabete (31).

CGM IN GRAVIDANZA: EVIDENZE SCIENTIFICHE

Le evidenze acquisite negli ultimi anni dimostrano che il CGM può migliorare il controllo glicemico materno e gli outcome neonatali nel diabete pregestazionale.

In uno studio condotto in Danimarca, 123 donne con diabete di tipo 1 e 31 donne con diabete di tipo 2 in gravidanza sono state randomizzate ad usare il rt-CGM per 6 giorni alle settimane 8, 12, 21, 27 e 33 di gestazione in aggiunta alla gestione tradizionale, che comprendeva la misurazione della glicemia capillare, o a seguire la gestione tradizionale (solo glicemia capillare). Al termine del periodo di osservazione, il valore della HbA1c così come gli episodi di ipoglicemia era paragonabile nei due gruppi. Anche la

prevalenza di neonati nati grandi per età gestazionale e di altre complicanze perinatali era simile (32).

Più recentemente, lo studio CONCEPTT ha dimostrato invece che l'uso continuativo del rt-CGM combinato al SMBG in donne con diabete di tipo 1 in gravidanza è associato a valori più bassi di HbA1c alla 34ma settimana di gestazione, a valori più alti di TIR e più bassi di TAR rispetto al solo SMBG, indicando un miglior controllo della glicemia alla fine del secondo trimestre e nella prima parte del terzo trimestre di gestazione. Nel gruppo che utilizzava il rt-CGM è stata anche osservata una riduzione di alcuni outcomes neonatali sfavorevoli, come la nascita di un neonato grande per l'età gestazionale, l'ipoglicemia neonatale e il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale (33).

Nel 2021 sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano che ha valutato l'efficacia dell'is-CGM sul controllo glicemico in donne con diabete pregestazionale. Quaranta donne con diabete di tipo 1 (n=34) e di tipo 2 (n=6) in cattivo controllo al momento del concepimento sono state assegnate casualmente all'is-CGM o SMBG. La HbA1c si è ridotta significativamente nella stessa misura nei due gruppi durante la gravidanza, mentre il TBR e la variabilità glicemica sono risultate significativamente inferiori nel gruppo utilizzatore di is-CGM nel secondo trimestre rispetto al gruppo SMBG. Il tasso di eventi avversi perinatali non è stato differente nei due gruppi dello studio (34). Finora non sono stati pubblicati studi che abbiano valutato l'impiego di sistemi rt-CGM o is-CGM in donne con diabete gestazionale. Le uniche esperienze di utilizzo del CGM fanno riferimento a sistemi professionali (35-36).

LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DEL CGM

Il considerevole numero di studi sia di real-world evidence che clinici randomizzati e controllati ha indotto le società scientifiche a stilare linee guida per l'utilizzo del CGM. Le ultime linee guida NICE aggiornate al marzo 2022 raccomandano l'utilizzo sia del rt-CGM che is-CGM per tutti i pazienti con diabete di tipo 1 e l'utilizzo del is-CGM per i pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico multi-iniettivo (4 o più somministrazioni al giorno) in particolari circostanze quali per esempio ipoglicemie frequenti o severe e disabilità che possano condizionare l'utilizzo del glucometro tradizionale (37).

Gli Standard di Cura della *American Diabetes Association* suggeriscono l'utilizzo del rt-CGM [evidenza di tipo A] e

dell'is-CGM [evidenza di tipo B] per tutti i pazienti con diabete in terapia insulinica multi-iniettiva o con microinfusore adeguatamente istruiti. Nei pazienti in trattamento con sola insulina basale, l'utilizzo dell'is-CGM non è suggerito poiché non vi sono ancora delle solide evidenze scientifiche, mentre è raccomandato l'utilizzo del rt-CGM (1).

Le linee guida *Linea Guida dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)*, della *Società Italiana di Diabetologia (SID)* e della *Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica* revisionate dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità) ed elaborate secondo il metodo GRADE riconoscono l'efficacia del rt-CGM nel ridurre la HbA_{1c}, la variabilità glicemica ed il rischio di ipoglicemie nel diabete di tipo 1. Per quanto riguarda il sistema is-CGM, se ne raccomanda l'utilizzo per ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia, la variabilità glicemica ed il tempo trascorso in un intervallo ottimale di glicemia. Sia il sistema rt-CGM che is-CGM sono costo efficaci soprattutto per quello che riguarda l'accesso al pronto soccorso per gli episodi di ipoglicemia. Il sistema is-CGM ha mostrato efficacia anche nella riduzione degli accessi in ospedale per tutte le cause (38). Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, le linee guida italiane esprimono un giudizio in generale sul CGM di "probabile beneficio dell'intervento". Gli studi hanno infatti registrato un piccolo miglioramento della HbA_{1c} senza aumentare il rischio delle ipoglicemie (39).

Per l'utilizzo del CGM in gravidanza, gli Standard di Cura della American Diabetes Association riportano che ha gli stessi benefici descritti nelle donne non in gravidanza, mentre la riduzione degli outcomes fetali non è descritta in tutti gli studi (1). Le linee Guida NICE suggeriscono l'utilizzo del CGM, preferibilmente rt-CGM, in tutte le donne con diabete gestazionale, con diabete di tipo 1 e nelle donne con altre forme di diabete, se sono presenti ipoglicemie clinicamente rilevanti e se i valori della glicemia sono instabili (37).

INTERPRETAZIONE DEI DATI DEL CGM

I dati raccolti dal CGM oltre ad essere visibili sul ricevitore o sulla MMA in tempo reale o on demand possono essere analizzati nel loro insieme attraverso dei software dedicati, di cui la maggior parte di proprietà delle aziende produttrici del CGM ed altri open come Tidepool.

Le regole generali per gestire con profitto le informazioni raccolte dal CGM sono fondamentalmente 3: *conoscere* la metrica del glucosio; *osservare* l'andamento del glucosio, in particolare i pattern iperglicemici ed ipoglicemici in risposta al trattamento farmacologico ed allo stile di vita; *verificare* il cambiamento della metrica e dei pattern dopo opportune modifiche della terapia e dello stile di vita.

Le informazioni generate dai software sono sintetizzate nelle metriche del glucosio e nell'Amblulatory Glucose Profile (AGP).

Per le metriche, la recente Consensus sul Time in Range ha stabilito a) un periodo di tempo di almeno 2 settimane per l'analisi dei dati, b) il range ideale di glucosio per i pazienti con diabete di tipo 1, 2 e diabete in gravidanza e c) il tempo che i pazienti dovrebbero trascorrere entro/sotto/sopra il range (Time In Range, TIR; Time Below Range, TBR; Time Above Range, TAR) (40). Il range ideale di glucosio è differente per la donna in gravidanza (63-140 mg/dL piuttosto che 70-180 mg/dL), mentre il tempo consigliato da trascorrere in target e soprattutto il tempo al di sotto del target varia per i pazienti fragili. I software come noto calcolano automaticamente il TIR, il TBR, il TAR, il Glucose Management Indicator (GMI) e il coefficiente di variazione (CV). Il GMI è un valore stimato della HbA_{1c}, calcolato a partire dalla glicemia media di 2 settimane (41).

L'AGP è la rappresentazione di gran parte dei valori del glucosio interstiziale misurato nell'intervallo consigliato di 2 settimane distribuiti su un sistema di assi cartesiane dove la x rappresenta il tempo (24 ore) e la y il valore del glucosio in mg/dL. I valori del glucosio non sono rappresentati come singoli punti ma come aree di cui una di colore più intenso che rappresenta il range interquartile (25°-75° percentile) ed una di colore meno intenso che delimita i valori dal 75° al 90-95° percentile e dal 25° al 5-10° percentile. In aggiunta alle aree, è presente sul grafico la linea del valore mediano (42).

Le informazioni generate dai software possono sembrare tante e poco facilmente fruibili. Per questo motivo è necessario un approccio *step-by-step* finalizzato ad una rapida valutazione, interpretazione e modifica della terapia in corso ove necessario. Il Gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP di Tecnologie e Diabete ha recentemente proposto un algoritmo per l'utilizzo in particolare

di una piattaforma per lo scarico dei dati da CGM i cui punti salienti sono di seguito descritti (43).

Step 1: verificare l'aderenza. Come suggerito dalle linee guida, l'analisi delle metriche del glucosio prevede un utilizzo del sensore per più del 70% nell'intervallo di due settimane per essere rappresentativo dell'andamento del compenso glicemico (40). Nel caso dell'is-CGM non è necessario solo indossare il sensore, ma anche scansionarlo più volte durante il giorno. Non esistono al momento indicazioni su quante volte si debba scansionare il sensore per ottenere i benefici in termini di miglioramento del TIR, tuttavia maggiore è il numero delle scansioni e maggiore è il TIR. In particolare chi scansiona più di 13 volte al giorno può avere un incremento del 18% del TIR nelle ore diurne rispetto a chi scansiona meno di 10 volte. Il numero delle scansioni ha un beneficio anche sul compenso glicemico notturno e sulla paura delle ipoglicemie (44-45).

Step 2: valutazione del GMI. Il GMI è una misura del compenso glicemico nel breve termine poiché esso è calcolato in base ad una formula che include il valore medio del glucosio misurato dal sensore in un intervallo di 2 settimane e l'HbA1c misurata in laboratorio in prossimità delle settimane di interesse. Nonostante vi sia una significativa correlazione tra i due valori di HbA1c, calcolata e misurata, i valori non sono perfettamente sovrapponibili proprio per la natura del GMI. Tuttavia, è da sottolineare che il valore del GMI può essere clinicamente più rilevante rispetto al valore di HbA1c misurata in laboratorio, nel caso in cui la HbA1c stessa non sia affidabile per condizioni intercorrenti che si associano ad una ridotta o aumentata glicazione, alterata eritropoiesi o eritrocateresi (46).

Step 3: Impostazione del range glicemico e valutazione del TIR, TBR, TAR. Il range di riferimento in generale è impostato di default a 70-180 mg/dL. Tuttavia, se necessario, come nel caso della donna in gravidanza con diabete pregravidico o diabete gestazionale, gli intervalli di glucosio possono essere modificati nella pagina dedicata al settaggio dei parametri. Dopo aver verificato il range, si procede alla valutazione della metrica paragonandola con le percentuali ottimali suggerite dalla Consensus. Come suggerimento, riteniamo che si debba porre attenzione al TBR prima ancora del TIR per le note conseguenze di un elevato numero di episodi ipoglicemici: rischio di sviluppo o peggioramento delle complicanze croniche del diabete, di decadimento cognitivo, di ipoglicemie

asintomatiche, di fratture e mancato raggiungimento dei target glicemici.

Step 4: dopo la valutazione della metrica, si passa all'analisi dell'AGP. Grazie al grafico è possibile riconoscere i pattern ipoglicemici ed iperglicemici ed in quale momento della giornata essi si verificano (notte, periodo preprandiale, periodo post-prandiale). Alcune piattaforme estrapolano direttamente i pattern quando presenti. Un pattern può essere definito come un episodio ripetitivo in un certo intervallo di tempo nell'arco delle due settimane. L'analisi dei pattern ci consente di capire rapidamente in quale fascia oraria intervenire e quale insulina (basale, bolo) modificare. La modifica terapeutica deve sempre essere preferibilmente successiva alla valutazione del CV.

Step 5: valutazione del CV. Un alto CV è indicativo di eccessiva variabilità glicemica. Esso è considerato un fattore di rischio indipendente delle complicanze croniche del diabete e di ipoglicemie severe (47). Il cut off del 36% fa riferimento ad uno studio di Monnier et al. che hanno dimostrato come un CV >36% aumenti il rischio di ipoglicemia nei pazienti insulino-trattati (48). Un valore di CV ≤36% può indirizzare il medico sulla scelta terapeutica in base solo all'AGP, indipendentemente dalla valutazione dei profili giornalieri. Al contrario in caso di CV elevato la valutazione dei singoli giorni è obbligatoria poiché una scelta terapeutica basata solo sulle informazioni dell'AGP e sulla metrica potrebbe indurre ad una inadeguata intensificazione o de-intensificazione della terapia farmacologica.

Step 6: valutazione dei profili giornalieri. Questo ultimo passaggio richiede la collaborazione del paziente. È necessario infatti che egli ci aiuti ad associare le variazioni del glucosio giornaliero ad eventuali attività svolte (attività fisica, quantità di carboidrati assunti, ciclo mestruale, stress fisico o psichico, alcol). È preferibile che il paziente nelle due settimane che precedono la visita di controllo, aggiunga sul ricevitore o sulla MMA informazioni utili quali per esempio la dose di insulina somministrata, la quantità dei carboidrati assunti, l'attività fisica. Tali informazioni saranno poi visibili sulla grafica del software unitamente ai valori del glucosio interstiziale. I profili giornalieri ci consentono di rivalutare adeguatamente il rapporto insulina carboidrati, il fattore di sensibilità e verificare la corretta tempistica di somministrazione del bolo in occasione dei pasti.

CONCLUSIONI

Il monitoraggio in continuo della glicemia è uno strumento indispensabile per una più omnicomprensiva valutazione del compenso glicemico. Il paziente può beneficiare di informazioni in tempo reale sull'andamento del glucosio, usufruire di allarmi per ipoglicemia o iperglicemia e imparare a conoscere le modifiche del glucosio in risposta ad attività routinarie e non. Il medico ha la possibilità di conoscere quanto tempo il paziente trascorre in un buon intervallo glicemico nel corso della giornata, quante ipoglicemie ed iperglicemie si manifestano e se le alterazioni del glucosio si presentano con dei tipici pattern.

I dati della letteratura scientifica hanno indotto le società scientifiche a riconoscere il CGM quale strumento efficace per il miglioramento del compenso glicemico, per la riduzione delle ipoglicemie e degli accessi in ospedale. I pazienti in trattamento insulinico così come le donne in gravidanza sono candidati all'utilizzo del CGM. È auspicabile che anche pazienti in trattamento insulinico non intensivo o altra terapia possano beneficiare del CGM per ottenere e mantenere un buon compenso glicemico ma soprattutto in ogni caso per migliorare la qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S97/138911/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Medical-Care-in.
2. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-altri/send/83-linee-guida-e-documenti-di-altri/4727-2019-documento-del-gruppo-intersocietario-amd-sid-siedp>.
3. Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Schutz-Fuhrmann I, Aguilera E, et al. Clinical practice recommendations on the routine use of eversense, the first long-term implantable continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 21(5): 254-64, 2019.
4. Heinemann L et al. Benefits and limitations of MARD as a performance parameter for continuous glucose monitoring in the interstitial space. *Journal of Diabetes Science and Technology* 14(1): 135-50, 2020.
5. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278(4): E716-728, 2020.
6. Hoss U, Budiman ES. Factory-calibrated continuous glucose sensors: the science behind the technology. *Diabetes Technology and Therapeutics* 19(S2): S44-S50, 2017.
7. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 58: 401-10, 2021.
8. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al: DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24; 317(4): 371-78.
9. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 55(12): 3155-62, 2012.
10. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Crieago A, et al. CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 16; 323(23): 2388-96.
11. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 16; 323(23): 2397-406.
12. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al: STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4): 311-20.
13. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Apr 7; 391(10128): 1367-77.

14. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov; 4(11): 893-902.
15. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al.: RESCUE Trial Investigators. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1; 103(3): 1224-32.
16. Charleer S, De Block C, Nobels F, Radermecker RP, Lowyck I, Mullens A, et al.: RESCUE Trial Investigators. Sustained Impact of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: Results After the 24-Month RESCUE Study. *Diabetes Care.* 2020 Dec; 43(12): 3016-23.
17. Ida S, Kaneko R, Murata K. Utility of Real-Time and Retrospective Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2019 Jan 15; 2019: 4684815. doi: 10.1155/2019/4684815.
18. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Oct; 82(1): 73-9.
19. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 May 1; 5(3): 668-75.
20. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al.: DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017 Sep 19; 167(6): 365-74.
21. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al.: MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 8; 325(22): 2262-72.
22. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022 Mar; 36(3): 108106. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106.
23. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Nov 5; 388(10057): 2254-63.
24. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, Mathieu C, Gillard P. Quality of Life and Glucose Control After 1 Year of Nationwide Reimbursement of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults Living With Type 1 Diabetes (FUTURE): A Prospective Observational Real-World Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020 Feb; 43(2): 389-97.
25. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumeley I, Cranston I et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *NEJM* 2022 Oct. doi:10.1056/NEJMoa2205650
26. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb; 8(1): 55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
27. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Jul; 42(7): 1178-84.
28. Bosi E, Gregori G, Cruciani C, Irace C, Pozzilli P, Buzzetti R. The use of flash glucose monitoring significantly improves glycemic control in type 2 diabetes managed with basal bolus insulin therapy compared to self-monitoring of blood glucose: a prospective observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2022 Jan; 183: 109172. doi:10.1016/j.diabres.2021.109172.
29. Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, Di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun; 8(1): e001092. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001092.
30. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, Handa T, Hayase A, Ito M, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood

- glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun; 8(1): e001115. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001115.
31. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020 Jun; 34(6): 107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559
 32. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-83.
 33. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 25; 390(10110): 2347-59.
 34. Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, Fresa R, Pintaudi B, Scavini M, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jun 7; 31(6): 1851-59.
 35. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug; 20(8): 1894-1902.
 36. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018 Aug; 35(8): 1118-29.
 37. NICE (2022a) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>.
 38. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/04/LG_La-terapia-del-diabete-di-tipo-1_rev.pdf
 39. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf.
 40. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendation from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.
 41. Bergenstal RM, Beck R, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski, et al. Glucose Management Indicator (GMI): a new term for estimating A1c from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018 Nov; 41(11): 2275-80.
 42. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631-40.
 43. Di Molfetta S, Rossi A, Di Molfetta S, Rossi A, Assaloni R, Cherubini V, Consoli A, Di Bartolo P. A guide for the use of LibreView digital diabetes platform in clinical practise: expert paper of the Italian Working Group on Diabetes and Technology. *Diab Res Clin Pract* 2022 May; 187: 109867. doi: 10.1016/j.diabetes.2022.109867.
 44. Hansen KW, Bibby BM. The frequency of intermittently scanned glucose and diurnal variation of glycemic metrics. *J Diabetes Sci Technol* 2022 Nov; 16(6):1461-65.
 45. Hohendorff J, Witek P, Kania M, Sudoi M, Hajduk K, Stephien A, Cyganel K, Kiec-Wilk B, Klupa T, Malecky MT. Higher scanning frequency is correlated with less fear of hypoglycemia in type 1 diabetes patients using isCGM. *Frontiers Endocrinol* 2022 Oct; <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.996933>.
 46. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar R-M, Seibold A. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated hemoglobin. *Diabetes Obes Metab* 2022; Apr 24(4): 599-608.
 47. Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: is it time to treat? *Diabetes Care* 2022; 43(6): 1169-71.
 48. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 832-38.

LA VITA DELLA SID

Congresso Regionale AMD-SID Abruzzo/Molise Chieti (CH), 12 novembre 2022

Il Diabete paradigma di cronicità, coniugare eccellenza e prossimità dell'assistenza

COMUNICAZIONI ORALI

CASE REPORT: NUOVA MUTAZIONE DI HNF1B IN PAZIENTE MODY-5 TRATTATO CON GLP-1 RA

Totaro M¹, Parisi A¹, Morgante SN², Zugaro A², Castellini C¹, Bailetti D³, Sentinelli F³, Cavallo MC³, Barbonetti A¹, Brancati F¹, Baroni MG¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila; ²UOSD Diabetologia, Ospedale Civile San Salvatore, L'Aquila; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Background: Il diabete giovanile di tipo 5 (MODY-5) è una forma di diabete monogenico autosomico dominante, caratterizzato da esordio precoce e progressiva disfunzione delle cellule β -pancreatiche. È causato da una mutazione del gene che codifica per Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (HNF1B), associata anche ad altre disfunzioni (cisti renali, insufficienza renale, malformazioni urogenitali, ipomagnesemia, ipertransaminasemia, difetti neurocognitivi), la cui gravità dipende dalla mutazione in HNF1B. La terapia raccomandata è di tipo insulinico e, ad oggi, solo un caso di MODY-5 è stato trattato con buoni risultati con glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) nel 2020. **Il caso:** Un uomo di 30 anni, con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in terapia con metformina da un anno, giungeva alla nostra osservazione per peggioramento del compenso glicometabolico (HbA1c 7,9%).

In anamnesi presentava criptorchidismo destro, cisti renali multiple a destra e familiarità per DMT2. L'analisi genetica ha mostrato una nuova mutazione intragenica di HNF1B, C.37_del p.(Leu13Glufs*74), non riportata in letteratura e riscontrata anche nel figlio, la madre, la sorella, una zia e un cugino (tutti diabetici con anomalie renali). Pertanto, il paziente sospendeva la metformina e iniziava liraglutide (0,6 mg/die) e insulina glargine 300 U/mL (18UI/die). Dopo due mesi il compenso glicometabolico risultava migliorato (HbA1c 6,3%) e rimaneva stabile a otto mesi dalla corretta diagnosi. **Discussione:** Il paziente presenta una nuova mutazione intragenica di HNF1B, responsabile del diabete e delle cisti renali. Grazie a liraglutide e glargine 300U/mL, il suo compenso glicometabolico è migliorato e rimasto stabile nel tempo. Liraglutide, in particolar modo, upregola l'espressione del gene paired Box 6 (PAX6), coinvolto nella differenziazione delle cellule β -pancreatiche e la cui espressione risulterebbe ridotta in un modello di ipoplasia pancreatica da MODY5/HNF1B, riprodotto tramite cellule staminali umane. **Conclusioni:** I GLP-1RA potrebbero essere una valida opzione terapeutica nel MODY-5.

QUESTIONARIO SU NOTA100 RIVOLTO AI MEDICI DI MEDICINA GENERALE DELLA REGIONE ABRUZZO

Bruno B, Antenucci D

Medico di Medicina Generale, Specialista in Endocrinologia, ASL L'Aquila; Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Renzetti, Lanciano ASL2 Lanciano-Vasto-Chieti

Il 28 maggio 2022 si è tenuto un incontro di formazione in modalità FAD sincrona e differita, indetto da AMD Abruzzo, in collaborazione con SIMG Abruzzo sui contenuti della Nota100, con approfondimenti sulle classi dei farmaci in nota, sulle loro funzioni di protezione cardiorenfro-vascolare, sulle loro possibili associazioni e sulle modalità prescrittive, alla luce della pubblicazione della nota 100 e della risposta di AIFA alle precisazioni delle società scientifiche SID e AMD a garanzia del diritto di accesso alle cure. Infine è stata esposta una ampia dissertazione sull'importanza della Educazione Terapeutica che coinvolge necessariamente sia gli operatori sanitari che i pazienti diabetici, accompagnata da un filmato educativo sulle modalità di utilizzo dei dispositivi iniettivi, realizzato dal team del Servizio Diabetologico di Lanciano. Ad anticipare le relazioni, svolte dai membri del direttivo AMD Abruzzo, è stata l'apertura con il "Question Time" scambio di domande tra Diabetologo e Medico di Medicina Generale sulle aspettative dalla Nota100, sulle attuali modalità operative e sulle criticità organizzative, da entrambi i versanti dei relativi setting assistenziali, con l'obiettivo di avviare una concreta collaborazione in rete, secondo i nuovi PDTA Abruzzo e secondo le direttive del PNRR, per poter garantire una assistenza diabetologica di elevata qualità, integrata e condivisa, mirata ad anticipare la diagnosi, a migliorare il trattamento e gli esiti di salute dei pazienti diabetici. Le risposte del Medico di Medicina Generale sono state esaustive ed improntate sul desiderio di collaborazione nella presa in carico ed integrazione della assistenza diabetologica. Da lì l'idea di somministrare il questionario a tutti i colleghi della assistenza primaria regionale, i cui risultati sono in via di elaborazione.

SEMA GLUTIDE ORALE: A QUALI PAZIENTI IN UN SETTING DI REALE PRATICA CLINICA

Coluzzi S, Di Dalmazi G, Cassino P, Piacentino L, Baldassarre MPA, Consoli A, Formoso G

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento & CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio"; UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche ASL Pescara

Background e Scopo: Semaglutide (SEMA) è il primo agonista recettoriale del GLP-1 disponibile in formulazione orale; non è ancora chiaro in quale fase della malattia e in quale tipologia di paziente sia più indicato prescrivere questo farmaco. Scopo dello studio è stato caratterizzare la popolazione avviata alla terapia con SEMA orale in un setting di reale pratica clinica. **Materiali e Metodi:** Studio osservazionale, retrospettivo condotto presso la UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche della ASL di Pescara su pazienti avviati alla terapia con SEMA orale da settembre 2021 a marzo 2022. Sono stati registrati: parametri glico-metabolici e antropometrici, terapie diabetologiche di background, complicanze, eventi avversi e sospensione precoce della terapia. **Risultati:** Le caratteristiche degli 80 pazienti inclusi (età 67 ± 10 anni, durata di malattia 11 ± 10 anni, HbA1c $8 \pm 1.2\%$) sono riportate in Tabella 1.

Più del 20% dei pazienti presentava almeno una complicanza micro o macrovascolare. Al momento della prescrizione, l'86% dei pazienti era in terapia con metformina, il 38% con SGLT2 inibitori, il 28% con DPP4 inibitori, il 15% con pioglitazone (PIO), il 6% con sulfoniluree (SU) e il 5% con insulina basale.

SEMA orale è stata prescritta in monoterapia nel 15% dei soggetti, in associazione a sola metformina nel 46%, metformina + altro farmaco (SGLT2i /PIO/insulina basale/SU) nel 31%; nell'8% veniva prescritta in aggiunta a PIO o SU o basale in assenza di metformina. Nel 16% dei casi è stata sospesa precocemente (<3 mesi) per comparsa di eventi avversi, prevalentemente gastrointestinali.

Età (anni)	Pazienti (%)
<65	40
≥65	60
Sesso, F	41
Durata di malattia (anni)	
<5	30
≥5	70
HbA1c (%)	
≤8	66
>8	35
BMI (m/kg ²)	
<30	55
≥30	45
VFG (ml/min/1.73 m ²)	
≥60	81
<60	19

Conclusioni: Nel nostro centro SEMA orale viene prescritta preferenzialmente nel paziente con più di 65 anni, durata di malattia superiore a 5 anni, emoglobina glicata <8%, indipendentemente dal BMI e con funzionalità renale nella norma o lievemente ridotta, non a target con metformina (da sola o in associazione con DPP4i o SGLT2i). Probabilmente andrebbe valutato un utilizzo più precoce di questa molecola nella gestione terapeutica del diabete mellito di tipo 2. Segnaliamo che una percentuale di pazienti superiore a quanto osservato nei trials sospende il trattamento per scarsa tollerabilità gastrointestinale.

PROGETTO PREDIAMEG NEL DISTRETTO SANITARIO DI L'AQUILA

Belmonte M, Ponzi F, Albano V, Lipa L e Bruno B
SIMG Provincia di L'Aquila

Il diabete mellito di tipo 2 è la vera pandemia del 2000: 1/11 persone al mondo ed il 50% dei diabetici non sa di esserlo. Compito della Medicina Generale nel PDTA recentemente approvato dalla Regione Abruzzo è quello di prevenire l'insorgenza del DMT2 modificando gli stili di vita dei soggetti a rischio. Abbiamo somministrato il questionario "Findrisk", validato per il riconoscimento dei P. a rischio di DMT2 in base alla presenza o meno di fattori di rischio modificabili e non. 1200 soggetti, 45-64aa, che hanno frequentato i nostri ambulatori nei primi 5 giorni

del mese di febbraio 2022 hanno risposto al test. Il test calcola un rischio di DM2 a 10aa pari a: 20% per un punteggio inferiore a 10; 33% per un tra 11 e 15 e 50% >15. Il 72% aveva un rischio del 20%; il 21% del 33% e il 7% del 50%. i P. a maggior rischio aumentano con l'età, 1/5 degli over 64; la % dei fattori modificabili con un corretto stile di vita è significativamente più alta nei P. giovani con un punteggio inferiore a 15; mentre nei P. a più alto rischio i fattori non modificabili, età e familiarità, rappresentano oltre il 20%. I dati raccolti, dimostrano che la MG, con l'ausilio di semplici e veloci strumenti diagnostici, può intercettare precocemente i soggetti a rischio di DM2 e tentare di ridurre/cancellare tale rischio condividendo con i P. la scelta di un più corretto stile di vita: *medicina di iniziativa*.

SCREENING PER IL DIABETE GESTAZIONALE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19: COSA È CAMBIATO

Milo M¹, Coluzzi S², Di Dalmazi G¹, Muci S³, Consoli A¹, Formoso G¹

¹Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti & CAST; ²UOC Endocrinologia e Metabolismo, Pescara; ³Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti

Background: Durante l'emergenza sanitaria il gruppo di studio SID-AMD Diabete e Gravidanza ha stilato un documento che ha semplificato i criteri per la diagnosi di GDM, suggerendo l'utilizzo del solo valore di FPG ≥92 mg/dl (nelle finestre temporali corrette) qualora l'esecuzione dell'OGTT rappresentasse un rischio di contagio per la gestante. Inoltre, è stato regolamentato l'uso della telemedicina, al fine di ridurre gli accessi. **Scopo:** Questo studio ha valutato gli effetti dei nuovi criteri diagnostici e della gestione in telemedicina nella diagnosi e nel trattamento del GDM. **Materiali e Metodi:** Sono stati valutati retrospettivamente i dati anagrafici (età, etnia), antropometrici (altezza, peso e BMI pregravidico, peso alla curva, aumento ponderale in gravidanza) e metabolici (glicemia a digiuno o OGTT) di 180 pazienti con diagnosi di GDM seguite presso l'UOC Endocrinologia e Metabolismo della AUSL di Pescara nel periodo compreso tra marzo e agosto 2020 e nello stesso periodo del 2019. **Risultati:** Per la diagnosi di GDM nel 2019 e nel 2020 non ci sono state sostanziali differenze tra le metodiche utilizzate (OGTT vs FPG), confermando che la curva da carico è stata effettuata a prescindere dalle restrizioni, se necessario. Nel

2020 si è registrata una tendenza ad anticipare l'OgTT prima della 24ª settimana (22% vs 11.4%). Un maggior numero di pazienti ha avuto un aumento ponderale in gravidanza inferiore ai limiti raccomandati nel 2020 (51% vs 39%). Nel 2020 un maggior numero di gestanti è stato trattato con la sola terapia nutrizionale ma, analizzando i dati del gruppo di lockdown stretto (marzo-maggio) e confrontandolo con lo stesso periodo del 2019, è emersa una frequenza di prescrizione della terapia insulinica sovrapponibile. Ciò indica che, laddove necessario, la terapia insulinica non è stata procrastinata, nonostante le limitazioni imposte agli accessi in ambulatorio durante il periodo di severo lockdown. **Conclusioni:** I criteri diagnostici del GDM adottati durante la pandemia COVID-19 hanno un'accuratezza sovrapponibile a quelli utilizzati in precedenza, inoltre la gestione terapeutica delle gravi-
de durante il 2020 è paragonabile a quella del 2019.