

# il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



## – RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

## – EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

## – JOURNAL CLUB

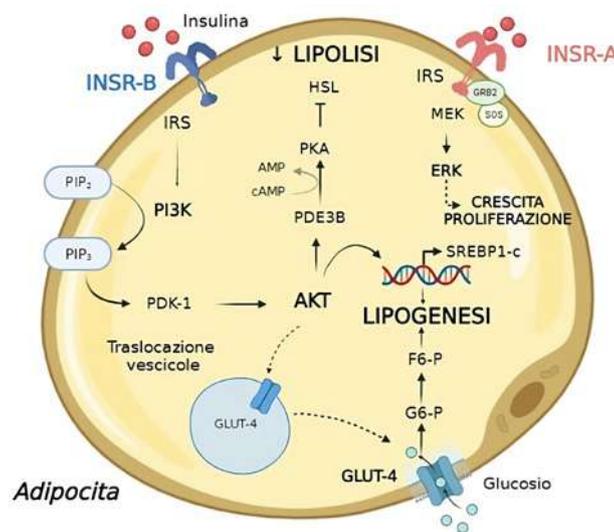
## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

## – AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

## – LA VITA DELLA SID



# il Diabete

---

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

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)

## **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

**CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”**

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

*Francesca Cinti, Andrea Giaccari*

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

*Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino*

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

*Livio Luzi, Mery Azman*

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

*Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli*

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

*a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca*

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

**Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria**

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

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo**

*Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino*

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

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

*Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì*

## **- LA VITA DELLA SID**

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**  
**L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti**
  
- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**
  
- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**
  
- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**
  
- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

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

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

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

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

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

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

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

## CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”

### Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future *Organ-specific cytokines in diabetes: updates and future perspectives*

Francesca Cinti, Andrea Giaccari

UOS Centro Malattie Endocrine e Metaboliche, UOC Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302a>

#### ABSTRACT

*The adipose organ is composed by two types of tissue: the white adipose tissue and the brown adipose tissue. Recently, it has been classified as a real endocrine organ whose dysfunction is involved in different diseases, mainly obesity and type 2 diabetes. The adipose tissues produce specific cytokines named adipokines (the one from white adipose tissue) and batokines (the one from brown adipose tissue). They have opposite roles but mice and human data have demonstrated their capacity to convert to each other in response to the physio or pathophysiologic condition. This process is called transdifferentiation.*

*We here aim to retrace the adipose organ history from physiology to physiopathology, to provide therapeutic perspectives for the prevention and treatment of its two main related diseases: obesity and type 2 diabetes.*

#### KEYWORDS

*Adipose tissue, type 2 diabetes, insulin resistance, brown adipose tissue, adipokines, batokines.*

#### INTRODUZIONE: L'ORGANO ADIPOSO

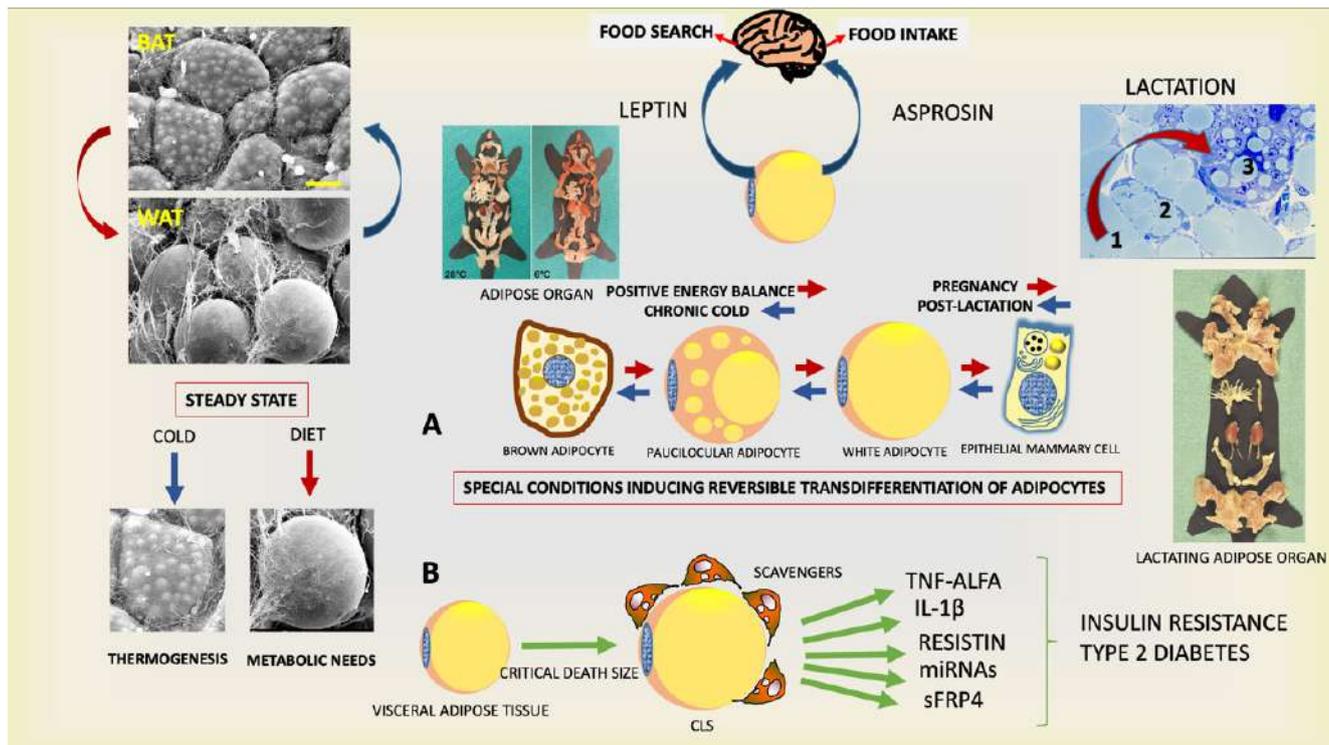
Esistono due tipi di adipociti: il bianco e il bruno (Fig. 1). Il primo è formato da cellule sferiche che contengono un unico vacuolo lipidico che occupa circa il 90% del volume cellulare. Il secondo è formato da cellule, poligonali con abbondanti lipidi in forma multi-vacuolare (1-2).

Nonostante il termine adipociti sia usato per entrambi a sottolineare l'abbondanza dei lipidi in essi contenuti, la loro diversa anatomia è in relazione al loro diverso ruolo funzionale. Infatti, la principale funzione dell'adipocita bianco è quella di accumulare energia per restituirla all'organismo negli intervalli tra un pasto e l'altro. In un individuo normale il tessuto adiposo bianco garantisce la sopravvivenza nel digiuno per circa 4-6 settimane (3).

Gli adipociti bruni formano un tessuto di colore rosso-bruno dislocato in sedi strategiche per meglio assolvere al loro principio funzionale: la termogenesi (4).

Recentemente abbiamo dimostrato che i due tessuti formano un vero e proprio organo con un'anatomia unitaria composta da tessuto adiposo sottocutaneo e da

**Figura 1** ♦ Schema delle proprietà plastiche dell'organo adiposo endocrino e delle citochine secrete in condizioni fisiologiche e patologiche (da Cinti F et al. *Cells* 2022, 11 (13), 2109 with permission)



tessuto adiposo viscerale inter connessi alle estremità truncali (5).

Nell'ambito di questa massa adiposa i due tessuti si distribuiscono come segue: il bianco prevalentemente nel sottocute mentre il bruno si dispone in sede peri-aortica e attorno ai vasi arteriosi principali che originano dall'aorta. Questa sede del bruno è strategica per distribuire al sangue, e con esso a tutto il corpo, il calore prodotto, mentre la sede del bianco ottiene anche il vantaggio di coibentare l'organismo.

#### LE PRINCIPALI CITOCHINE DEL TESSUTO ADIPOSE BIANCO: LEPTINA E ASPROSINA

Il bianco svolge anche importanti funzioni endocrine sempre in relazione alle esigenze nutrizionali. In particolare produce due ormoni che agiscono a livello dell'ipotalamo: leptina (6) e asprosina (7) (Fig. 1).

La leptina viene prodotta in quantità correlata a quella delle cellule adipose. Quindi quando le scorte energetiche sono basse, l'assenza di leptina funge da stimolo alla via oressigena ipotalamica soprattutto mediante l'attiva-

zione dei neuroni NPY che a loro volta stimolano i secondi neuroni responsabili dell'assunzione del cibo (8). La rara mutazione che determina la mancata produzione di leptina causa grave obesità infantile che può essere risolta con la somministrazione di leptina ricombinante (9).

L'asprosina viene secreta nel digiuno e agisce su due fronti: da una parte stimola la gluconeogenesi epatica per fronteggiare l'ipoglicemia da digiuno e dall'altra stimola la via oressigena dei centri ipotalamici (10).

Molti altri fattori vengono secreti dalla cellula adiposa bianca con benefici effetti principalmente sul sistema circolatorio, su quello emocoagulativo e sul metabolismo glucidico e lipidico (11).

#### LE CITOCHINE DEL TESSUTO ADIPOSE BRUNO: LE BATOCHINE

La principale funzione del tessuto adiposo bruno è quella di produrre calore. Questa funzione è essenziale per la vita delle cellule che hanno bisogno di una temperatura di 37°C per funzionare correttamente, mentre l'ambiente a cui siamo sottoposti è spesso al di sotto di questa tem-

peratura. Per raggiungere questo obiettivo, l'adipocita bruno è dotato di speciali mitocondri che sono forniti di una proteina unicamente espressa in questi elementi cellulari: l'UCP1 (12).

Questa proteina disaccoppia la fosforilazione ossidativa dalla formazione dell'ATP disperdendo gran parte dell'energia intrinseca delle molecole ossidate sotto forma di calore (13).

Recentemente però si è osservato che anche il tessuto adiposo bruno produce diversi tipi di fattori che hanno funzioni simil-ormonali. Nel complesso tali fattori vengono denominati batochine e sono prevalentemente di natura peptidica e lipidica. I principali sono il fattore di crescita FGF21, la neuregulina-4, l'IL-6, l'adiponectina, la miostatina, la lipokina 12,13diHOME e il miR-99b (14). Complessivamente tutti questi fattori hanno effetti metabolici positivi e di incremento dell'efficienza cardiovascolare. Particolarmente interessante risulta l'effetto di reciproco rinforzo funzionale tra il tessuto adiposo bruno e la muscolatura scheletrica. Infatti quest'ultima, quando attivata, produce l'irisina (15) che ha un effetto di stimolo positivo sul tessuto adiposo bruno (16).

Recentemente è stata scoperta una nuova cellula del parenchima del tessuto adiposo bruno. Questo nuovo tipo cellulare ha una morfologia molto simile a quella degli adipociti bruni, ma con mitocondri non specifici, simili a quelli degli adipociti bianchi, che non esprimono l'UCP1. La sua funzione sarebbe quella di produrre acetato in grado di regolare la produzione di calore da parte del tessuto adiposo bruno inibendo l'attività degli adipociti bruni (17). È ben noto infatti l'effetto "Arlecchino" che si verifica in questo tessuto quando viene attivato in modo acuto. Con l'immunoistochimica per l'UCP1 si evidenziano cellule intensamente reattive accanto a cellule completamente spente dal punto di vista funzionale che realizzano una colorazione eterogenea che appunto ricorda la famosa maschera (18). Dati sostengono che l'acuta attivazione dell'UCP1 comporta la produzione di inibitori funzionali che probabilmente proteggono le cellule da effetti indesiderati da shock termico (19).

## IL TESSUTO ADIPOSO BRUNO UMANO

L'organo adiposo umano ha caratteristiche molto simili a quello murino. La dissezione anatomica di cadaveri digitalizzati ha recentemente dimostrato, che sono rico-

noscibili nell'ambito di diverse aree dell'organo zone occupate da tessuto bruno che risultano costituite da tipico tessuto adiposo bruno UCP1 positivo quando esaminate con l'immunoistochimica in biopsie umane di sede corrispondente (5).

In particolare la ricostruzione bi e tri-dimensionale di sezioni seriate della componente adiposa dei cadaveri digitalizzati dimostra la corrispondenza organizzativa dell'organo adiposo umano con quello murino.

Il grasso bruno occupa principalmente la sede viscerale formando un vero e proprio involucro all'aorta e ai suoi rami principali ed in particolar modo le succlavie fino alle ascelle, le carotidi, le intercostali e le perirenali. Negli esseri umani si è dimostrato che i depositi grassi viscerali sono costituiti al 100% da adipociti bianchi negli adulti che vivono in zone climaticamente moderate come in centro Italia, mentre contengono alte percentuali di adipociti bruni (dal 12 al 30%) in soggetti che vivono in Siberia, con punte del 37% nei soggetti maggiormente esposti al freddo clima (20).

## LA TRANSDIFFERENZIAZIONE FISIOLÓGICA E REVERSIBILE DEL TESSUTO ADIPOSO

I tessuti diversi che compongono i vari organi collaborano per raggiungere uno scopo funzionale, così ad esempio, la muscolatura dello stomaco collabora con le ghiandole della mucosa per lo scopo comune della digestione. Diversi dati sperimentali suggeriscono che la collaborazione tra i due tessuti che compongono l'organo adiposo consista nella loro capacità di convertire l'uno nell'altro (21). Durante l'esposizione cronica al freddo il grasso bianco si trasforma reversibilmente in bruno per soddisfare le esigenze termogenetiche. Durante l'esposizione cronica ad una bilancia energetica positiva, l'organo tende a non disperdere le calorie che potrebbero diventare preziose in caso di un periodo, ovviamente non prevedibile, di digiuno, così il bruno si trasforma reversibilmente in bianco (Fig. 1A). La tecnica del lineage tracing che permette di verificare il destino evolutivo degli elementi cellulari ha confermato la plasticità dell'organo adiposo (22).

Il feocromocitoma è un tumore, generalmente benigno, che produce adrenalina e noradrenalina. Lo studio del grasso omentale, bianco nei controlli, di 12 soggetti affetti da tale malattia ha dimostrato che gli adipociti bianchi si trasformano direttamente in adipociti bruni con

dati che escludono la neo-adipogenesi e confermano la transdifferenziazione (23).

Questa particolare proprietà dell'organo adiposo apre nuove prospettive terapeutiche. Infatti, sia l'esposizione al freddo che l'attività fisica non solo stimolano la dispersione energetica tramite un'attivazione del grasso bruno, ma anche inducono una conversione bruna degli adipociti bianchi (24). Questi ultimi sono dotati dei recettori  $\beta_3$ , che rappresentano il recettore d'elezione per attivare il grasso bruno (25). Quando stimolato nel bianco induce la conversione bianco-bruna (browning). Farmaci agonisti di tali recettori sono già in commercio e sia la somministrazione in acuto che in cronico dimostrano dati incoraggianti (26). Uno dei problemi dello stimolo adrenergico è il negativo effetto collaterale sulla pressione arteriosa. A questo riguardo risulta particolarmente interessante il fatto che recentemente sono stati individuati recettori purinergici in grado sia di stimolare il grasso bruno che di indurre il browning del bianco (27). Del tutto rilevante a questo riguardo sono anche i recentissimi farmaci agonisti del GLP-1/GIP, che hanno potenti doti anoressizzanti, ed hanno dimostrato avere anche effetti di browning (28).

#### **L'ORGANO ADIPOSO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE: L'OBESITÀ**

Nel 2003 due gruppi americani hanno dimostrato che il tessuto adiposo obeso è affetto da una infiammazione cronica di basso grado sostenuta prevalentemente da macrofagi con una positiva correlazione tra le dimensioni degli adipociti e la quantità di cellule infiammatorie. I macrofagi sono responsabili della produzione di citochine quali TNF $\alpha$ , IL-6 e i-NOS in grado di influenzare in modo negativo la funzionalità del recettore per l'insulina. È stata anche dimostrata la corrispondenza temporale tra l'infiammazione del grasso obeso e l'insorgenza dell'insulino-resistenza (29-30).

Un lavoro del 2005 offre la spiegazione a tale infiammazione (31). Viene infatti evidenziato come i macrofagi presentino una collocazione estremamente caratteristica. Più del 90% di essi forma strutture a coroncina (Crown-Like Structures, CLS) attorno ad adipociti morti, quindi la causa dell'infiammazione è da attribuire alla morte degli adipociti e le CLS indicano la presenza dei voluminosi detriti che i macrofagi intendono rimuovere (Fig. 1B). Le dimensioni dei detriti, prevalentemente costituiti dai

vacuoli lipidici, sono tali da figurare una reazione simile a quella che si osserva per la rimozione di corpi estranei tanto da presentare spesso anche nelle CLS sincizi macrofagici multinucleati. È stato calcolato che la cellula adiposa umana ha una vita di circa dieci anni, per cui il patrimonio cellulare dell'organo adiposo subisce un costante rinnovo (32). In linea con questi dati le CLS sono presenti anche nel grasso di soggetti magri, ma nel grasso obeso la loro quantità aumenta di circa 30 volte (31) con una correlazione positiva con la dimensione degli adipociti. In un altro lavoro si dimostra che le CLS sono effettivamente una risposta reattiva alla morte degli adipociti perché esse si formano attorno a tutti gli adipociti morti indotti artificialmente in un modello transgenico noto come fat-attac. Viene anche dimostrato il processo dinamico progressivo che accade nel tessuto adiposo dei fat-attac: dapprima si assiste ad una progressiva perdita della perilipina<sub>1</sub> come marker vitale degli adipociti, poi compaiono le CLS che aumentano in modo progressivo e parallelo all'aumento progressivo degli adipociti morti (33).

Tutti questi dati indicano chiaramente come la causa della morte degli adipociti sia strettamente legata al loro stato di ipertrofia e non all'obesità per sé.

Uno studio successivo ha dimostrato anche il meccanismo molecolare responsabile della morte degli adipociti. Si è osservato infatti che gli adipociti ipertrofici hanno una serie di alterazioni organulari che di per sé possono innescare il meccanismo dell'inflammosoma che porta le cellule a morte per piroptosi (34). Inoltre si è scoperto che gli adipociti obesi possono contenere cristalli di colesterolo, in linea con la ben nota osservazione che il loro contenuto in colesterolo correla con la dimensione degli adipociti. I cristalli di colesterolo sono già stati descritti come induttori dell'attivazione dell'inflammosoma in altre patologie come nella gotta (35). L'inflammosoma è un complesso proteico che attiva la caspasi 1 che a sua volta determina l'accensione di interleuchine (1 $\beta$  e 18) che in ultima analisi inducono la morte per piroptosi degli adipociti ipertrofici (35).

#### **PERCHÉ IL GRASSO VISCERALE OBESO È MAGGIORMENTE INFIAMMATO?**

Uno studio sui topi obesi ha dimostrato che gli adipociti viscerali hanno una dimensione critica, che induce alla morte la cellula adiposa, inferiore a quella degli adipociti del sottocutaneo (36). Questo provoca nei soggetti obesi

una maggiore infiammazione del grasso viscerale rispetto a quello sottocutaneo. In linea con la ben nota differenza metabolica tra gli individui affetti da obesità viscerale (più grave e tipica del sesso maschile) rispetto a quelli con obesità sottocutanea (tipica del sesso femminile).

Dati sugli esseri umani affetti da obesità hanno pienamente confermato gli studi murini (37). Recentemente è stato dimostrato che l'aumento del grasso viscerale correla con una maggiore mortalità e malattie cardiovascolari non solo negli obesi e nei sovrappesi, ma anche nei soggetti con normale BMI (38).

Il motivo per cui il grasso viscerale ha una dimensione critica inferiore non è noto, ma studi recenti dimostrano che l'adipocita bruno convertito in bianco ha una dimensione critica bassa rispetto all'adipocita bianco che nasce come tale (39). Poiché il grasso bruno negli esseri umani ha una distribuzione prevalentemente viscerale (40) ed è ben noto che, con l'età e con l'aumento del BMI il grasso bruno converte in bianco (41), ciò offre una possibile spiegazione.

## CONCLUSIONI

In conclusione l'organo adiposo è un organo che produce diverse citochine sia in condizioni normali che in soggetti affetti da obesità. In condizioni fisiologiche le citochine prodotte svolgono rilevanti funzioni di condizionamento comportamentale in ambito nutrizionale. In condizioni patologiche le citochine prodotte dall'organo adiposo obeso svolgono un ruolo rilevante nell'insorgenza dell'insulino-resistenza. L'insulino-resistenza, inizialmente caratterizzata da una fase di ipersecrezione insulinica compensatoria determina una iper-innervazione adrenergica delle isole di Langerhans con inibizione della secrezione insulinica e conseguente diabete di tipo 2 (43-44). Quindi si può ragionevolmente affermare che l'obesità causa il diabete di tipo 2, specie se l'accumulo del grasso è prevalentemente viscerale dove l'infiammazione e le citochine sono maggiormente espresse. Tali dati innovativi risultano fondamentali per prospettare le future strategie terapeutiche incluse quelle capaci di indurre la trans differenziazione bianco-bruna.

## BIBLIOGRAFIA

1. Napolitano LM. Observations on the fine structure of adipose cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Oct 8; 131(1): 34-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb34777.x.
2. Suter ER. The fine structure of brown adipose tissue. 3. The effect of cold exposure and its mediation in newborn rats. *Lab Invest.* 1969 Sep; 21(3): 259-268.
3. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med.* 1982 Nov; 137(5): 379-399.
4. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004 Jan; 84(1): 277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
5. Giordano A, Cinti F, Canese R, Carpinelli G, Colleluori G, Di Vincenzo A, Palombelli G, Severi I, Moretti M, Redaelli C, Partridge J, Zingaretti MC, Agostini A, Sternardi F, Giovagnoni A, Castorina S, Cinti S. The Adipose Organ Is a Unitary Structure in Mice and Humans. *Biomedicines.* 2022 Sep 14;10(9): 2275. doi: 10.3390/biomedicines10092275.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1; 372(6505): 425-432. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30; 374(6521): 479.
7. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NE, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016 Apr 21; 165(3): 566-579. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063. Epub 2016 Apr 14.
8. Zhang L, Hernandez-Sanchez D, Herzog H. Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. *Endocrinology.* 2019 Jun 1; 160(6): 1411-1420. doi: 10.1210/en.2019-00056.
9. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar; 89(3): 980S-984S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C. Epub 2009 Feb 11.
10. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NE, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med.* 2017 Dec; 23(12): 1444-1453. doi: 10.1038/nm.4432. Epub 2017 Nov 6.
11. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2548-2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395.

12. Ricquier D. UCP1, the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte: A personal contribution and a historical perspective. *Biochimie*. 2017 Mar; 134: 3-8. doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.018. Epub 2016 Dec 2.
13. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004 Jan; 84(1): 277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
14. Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Feb; 23(1): 31-41. doi: 10.1007/s11154-021-09640-6. Epub 2021 Mar 12.
15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11; 481(7382): 463-468. doi: 10.1038/nature10777.
16. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014 Feb 4; 19(2): 302-309. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
17. Sun W, Dong H, Balaz M, Slyper M, Drokhlyansky E, Colleluori G, Giordano A, Kovanicova Z, Stefanicka P, Balazova L, Ding L, Husted AS, Rudofsky G, Ukropec J, Cinti S, Schwartz TW, Regev A, Wolfrum C. snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis. *Nature*. 2020 Nov; 587(7832): 98-102. doi: 10.1038/s41586-020-2856-x. Epub 2020 Oct 28.
18. Cinti S, Cancellò R, Zingaretti MC, Ceresi E, De Matteis R, Giordano A, Himms-Hagen J, Ricquier D. CL316,243 and cold stress induce heterogeneous expression of UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes. *J Histochem Cytochem*. 2002 Jan; 50(1): 21-31. doi: 10.1177/002215540205000103.
19. Giordano A, Tonello C, Bulbarelli A, Cozzi V, Cinti S, Carruba MO, Nisoli E. Evidence for a functional nitric oxide synthase system in brown adipocyte nucleus. *FEBS Lett*. 2002 Mar 13; 514(2-3): 135-140. doi: 10.1016/S0014-5793(02)02245-7.
20. Efremova A, Senzacqua M, Venema W, Isakov E, Di Vincenzo A, Zingaretti MC, Protasoni M, Thomski M, Giordano A, Cinti S. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes. *J Physiol Biochem*. 2020 May; 76(2):185-192. doi: 10.1007/s13105-019-00721-4. Epub 2019 Dec 18.
21. Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest*. 2002 Nov; 25(10): 823-835. doi: 10.1007/BF03344046.
22. Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol*. 2013 Jun; 15(6): 659-667. doi: 10.1038/ncb2740. Epub 2013 Apr 28.
23. Frontini A, Vitali A, Perugini J, Murano I, Romiti C, Ricquier D, Guerrieri M, Cinti S. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May; 1831(5): 950-959. doi: 10.1016/j.bbali.2013.02.005. Epub 2013 Feb 20.
24. De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Jun; 23(6): 582-590. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.013. Epub 2012 May 26.
25. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Nov; 26(11): 1442-1450. doi: 10.1038/sj.ijo.0802148.
26. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, Brychta RJ, McGehee S, Fletcher LA, Fink YA, Kapuria D, Cassimatis TM, Kelsey N, Cero C, Sater ZA, Piccinini F, Baskin AS, Leitner BP, Cai H, Millo CM, Dieckmann W, Walter M, Javitt NB, Rotman Y, Walter PJ, Ader M, Bergman RN, Herscovitch P, Chen KY, Cypess AM. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2020 May 1; 130(5): 2209-2219. doi: 10.1172/JCI131126.
27. Gnad T, Scheibler S, von Kügelgen I, Scheele C, Kilić A, Glöde A, Hoffmann LS, Reverte-Salisa L, Horn P, Mutlu S, El-Tayeb A, Kranz M, Deuther-Conrad W, Brust P, Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S, Schrader J, Yegutkin GG, Müller CE, Pfeifer A. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature*. 2014 Dec 18; 516(7531): 395-399. doi: 10.1038/nature13816. Epub 2014 Oct 15.

28. Samms RJ, Zhang G, He W, Ilkayeva O, Droz BA, Bauer SM, Stutsman C, Pirro V, Collins KA, Furber EC, Coskun T, Sloop KW, Brozinick JT, Newgard CB. Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue. *Mol Metab.* 2022 Oct; 64: 101550. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101550. Epub 2022 Jul 31.
29. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003 Dec; 112(12): 1821-1830. doi: 10.1172/JCI19451.
30. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003 Dec; 112(12): 1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
31. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005 Nov; 46(11): 2347-2355. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200. Epub 2005 Sep 8.
32. Spalding KL, Arner E, Westermarck PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008 Jun 5; 453(7196): 783-787. doi: 10.1038/nature06902. Epub 2008 May 4.
33. Murano I, Rutkowski JM, Wang QA, Cho YR, Scherer PE, Cinti S. Time course of histomorphological changes in adipose tissue upon acute lipotrophy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Aug; 23(8): 723-731. doi: 10.1016/j.numecd.2012.03.005. Epub 2012 Jun 8.
34. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, Barazzoni R, Scherer PE, Cinti S. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013 Sep; 54(9): 2423-2436. doi: 10.1194/jlr.M038638. Epub 2013 Jul 8.
35. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9; 440(7081): 237-241. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.
36. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, Cinti S. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008 Jul; 49(7): 1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200. Epub 2008 Apr 3.
37. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, Gastaldelli A, Bellini R, Berta R, Severi I, Baldi S, Astiarraga B, Barbatelli G, Cinti S, Ferrannini E. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep.* 2017 Aug 21; 7(1): 9007. doi: 10.1038/s41598-017-08444-6. Erratum in: *Sci Rep.* 2018 May 22; 8(1): 8177.
38. Bowman K, Atkins JL, Delgado J, Kos K, Kuchel GA, Ble A, Ferrucci L, Melzer D. Central adiposity and the overweight risk paradox in aging: follow-up of 130,473 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jul; 106(1): 130-135. doi: 10.3945/ajcn.116.147157. Epub 2017 May 31.
39. Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, Murano I, Severi I, Venema W, Cecchini MP, Kershaw EE, Barbatelli G, Haemmerle G, Zechner R, Cinti S. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *J Lipid Res.* 2018 May; 59(5): 784-794. doi: 10.1194/jlr.M079665. Epub 2018 Mar 29.
40. Kuji I, Imabayashi E, Minagawa A, Matsuda H, Miyachi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl Med.* 2008 Apr; 22(3): 231-235. doi: 10.1007/s12149-007-0096-x. Epub 2008 May 23.
41. Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Zamboni M. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 20; 10: 368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368.
42. Giannulis I, Mondini E, Cinti F, Frontini A, Murano I, Barazzoni R, Barbatelli G, Accili D, Cinti S. Increased density of inhibitory noradrenergic parenchymal nerve fibers in hypertrophic islets of Langerhans of obese mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Apr; 24(4): 384-392. doi: 10.1016/j.numecd.2013.09.006. Epub 2013 Oct 23.
43. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, Ohmura Y, Sandoval PR, Masini M, Marselli L, Suleiman M, Ratner LE, Marchetti P, Accili D. Evidence of  $\beta$ -Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3): 1044-1054. doi: 10.1210/jc.2015-2860. Epub 2015 Dec 29.
44. Cinti F, Mezza T, Severi I, Suleiman M, Cefalo CMA, Sorice GP, Moffa S, Impronta F, Quero G, Alfieri S, Mari A, Pontecorvi A, Marselli L, Cinti S, Marchetti P, Giaccari A. Noradrenergic fibers are associated with beta-cell dedifferentiation and impaired beta-cell function in humans. *Metabolism.* 2021 Jan; 114: 154414. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154414. Epub 2020 Oct 28.

# Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

## Irisin: one single hormone, many cross-talks

Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302b>

### ABSTRACT

*Type 2 diabetes (T2D) is a multifactorial disease with multiple etiology, characterized by chronically elevated blood glucose levels. Although the reduction of pancreatic  $\beta$ -cell functional mass, associated or not with peripheral insulin resistance, is recognized as the main etiopathogenetic factor leading to the onset of T2D, the dysregulation of glucose metabolism is actually the result of multi-organs alterations, including skeletal muscle and adipose tissue dysfunction, hepatic insulin resistance, and incretin axis defects. Furthermore, the chronic elevation of blood glucose levels leads to the onset of systemic complications affecting many organs and tissues. Therefore, T2D is a multi-organ disease and future anti-diabetic drugs can no longer be considered simple hypoglycemic drugs: they should at least be able to restore  $\beta$ -cell functional mass, reduce peripheral insulin resistance, ensure adequate weight loss (when necessary), and exert cardio- and nephro-protective effects. In light of this, irisin, a hormone secreted by skeletal muscle in response to physical activity, should be remarked as a new promising anti-diabetes molecule, being able to exert beneficial effects on the various organs involved in the pathogenesis of T2D, in particular on pancreatic  $\beta$ -cells, liver, skeletal muscle, adipose tissue, and many of the organs affected by diabetes complications.*

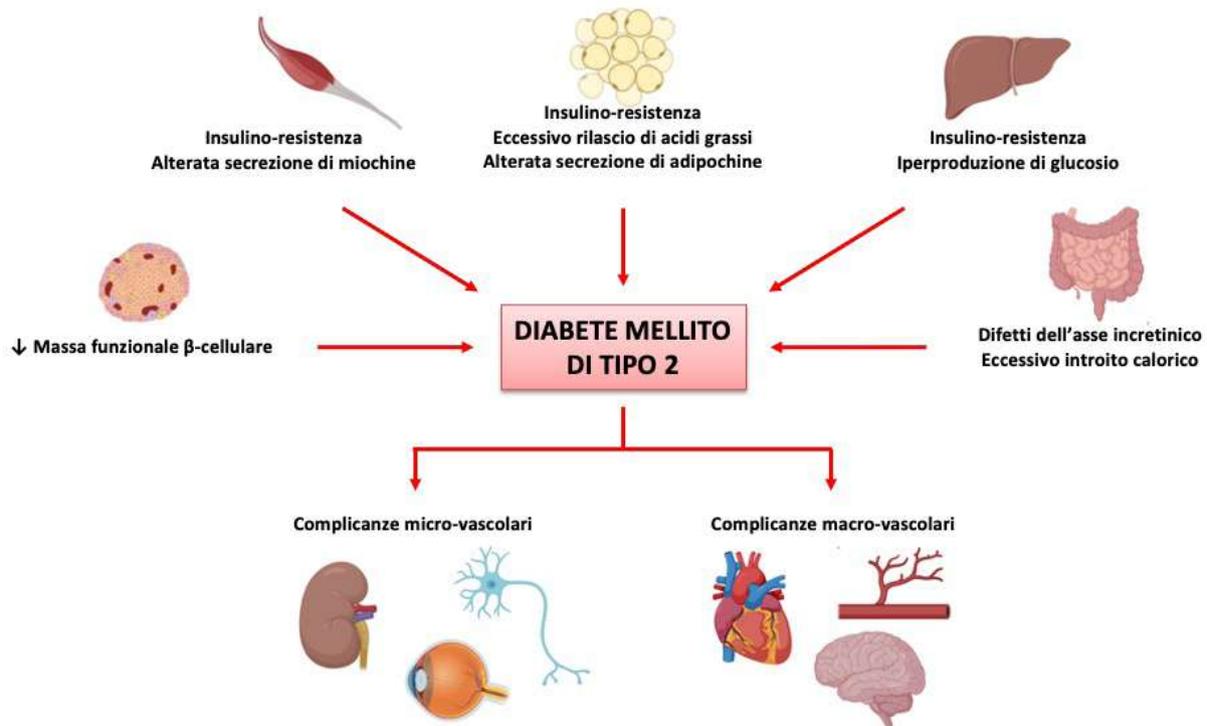
### KEYWORDS

*Irisin, type 2 diabetes, cross-talk, myokines.*

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una patologia multifattoriale alla quale concorrono processi eziologici multipli e complessi. Sebbene la ridotta massa funzionale delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, associata o meno a insulino-resistenza periferica, sia riconosciuta come il principale fattore etiopatogenetico che porta all'insorgenza del DMT2 (1), la disregolazione del metabolismo glucidico è in realtà il risultato di alterazioni multi-organo che comprendono la disfunzione del muscolo scheletrico (non solo in termini di insulino-resistenza ma anche di alterata secrezione di miochine) (2), la disfunzione del tessuto adiposo (insulino-resistenza, eccessivo rilascio di acidi grassi in circolo, alterazione del pattern secretorio delle adipochine) (3), l'insulino-resistenza epatica con conseguente iperproduzione di glucosio (4) e i difetti dell'asse incretinico (in particolar modo l'alterata azione insulintropica del glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) (5) (Fig. 1). L'insieme di questi eventi concorre al danno  $\beta$ -cellulare e quindi all'insorgenza e alla progressione del DMT2. L'innalzamento cronico della glicemia può poi portare all'insorgenza di complicanze micro-vascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica) e macro-vascolari (aumentato rischio di patologie cardio- e cerebro-vascolari) (6) (Fig. 1). Pertanto, il DMT2 deve essere considerato una patologia multi-organo e i nuovi farmaci anti-diabete non possono più essere considerati dei semplici farmaci ipoglicemizzanti: essi dovrebbero essere dotati di un'azione sistemica quanto meno

**Figura 1** ♦ Il diabete mellito di tipo 2 è un patologia multifattoriale risultante da alterazioni multi-organo che comprendono la riduzione della massa funzionale  $\beta$ -cellulare, la disfunzione del muscolo scheletrico (non solo in termini di insulino-resistenza ma anche di alterata secrezione di miochine), la disfunzione del tessuto adiposo (insulino-resistenza, eccessivo rilascio di acidi grassi in circolo, alterazione del pattern secretorio delle adipochine), l'insulino-resistenza epatica con conseguente iperproduzione di glucosio e i difetti dell'asse incretinico



in grado di ripristinare la massa funzionale  $\beta$ -cellulare, ridurre l'insulino-resistenza periferica, garantire un'adeguata perdita di peso (quando necessario), possedere un'azione cardio e nefro-protettiva. Un farmaco anti-diabete ideale dovrebbe anche essere in grado di ridurre il rischio di sviluppare le comorbidità più frequentemente associate al diabete, come le patologie neurodegenerative, il deficit cognitivo, l'aumentato rischio di sviluppare tumori o di andare incontro a fratture ricorrenti. Nessun farmaco anti-diabete oggi in commercio è in grado di esercitare tutte queste azioni benefiche contemporaneamente.

#### IRISINA: SINTESI, SECREZIONE E MECCANISMO D'AZIONE

L'irisina è una miochina descritta per la prima volta nel 2012 da Boström et al. (7) secreta dopo l'attività fisica e in grado di favorire il *browning* del tessuto adiposo bianco e la termogenesi. Diversi studi hanno esplorato le proprietà

pleiotropiche dell'irisina, dimostrando il suo ruolo cardine nella regolazione del metabolismo energetico, grazie alla sua capacità di agire su numerosi tessuti e di regolare numerose vie biochimiche. Sebbene il muscolo scheletrico sia responsabile della secrezione di circa il 72% della quantità totale di irisina in circolo (7), diversi studi suggeriscono che l'irisina può essere prodotta in quantità minori anche da altri tessuti, primo fra tutti il tessuto adiposo (8). Dal punto di vista strutturale, l'irisina è un ormone di 112 aminoacidi (circa 12 kDa) che deriva dal clivaggio proteolitico del dominio extracellulare, N-terminale della proteina di membrana *fibronectin type III domain containing protein 5* (FNDC5) (7). Yu et al. (9) hanno proposto che la metalloproteinasi ADAM10 (*A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10*) possa essere l'enzima responsabile del clivaggio di FNDC5 e del rilascio di irisina, sebbene siano necessarie ulteriori verifiche a riguardo. Lo stimolo principale all'espressione e alla secrezione di irisina è rappresentato dall'attività fisica e varia in rela-

zione all'intensità, al tipo, alla durata e alla frequenza dell'esercizio praticato (10). Una recente meta-analisi ha rilevato che la concentrazione di irisina è aumentata di circa il 15% immediatamente dopo una sessione di attività fisica acuta (11). Inoltre, nei soggetti allenati, si osservava un aumento quasi doppio della concentrazione di irisina post-esercizio rispetto ai soggetti non allenati (11).

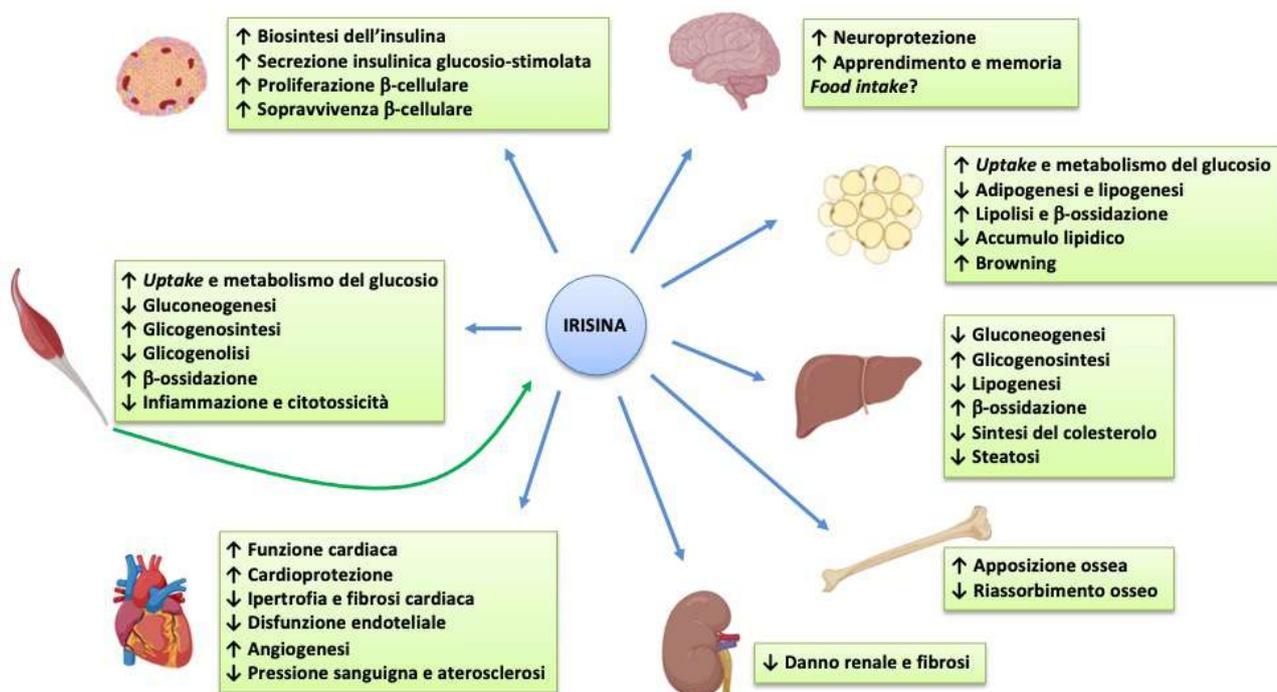
Oltre all'attività fisica, anche la composizione nutrizionale della dieta potrebbe avere un impatto sulla secrezione di irisina. Il nostro gruppo di ricerca ha, infatti, precedentemente dimostrato che una dieta ricca di grassi (*High-Fat Diet*, HFD, 60% di energia dai grassi) provoca un aumento rapido e persistente delle concentrazioni di irisina nel sangue, in topi *wild-type* (12). In particolare, il rilascio di irisina dal muscolo scheletrico potrebbe essere influenzato dal tipo di acidi grassi, in quanto sembrerebbe essere stimolato dagli acidi grassi saturi (palmitato), ma non da quelli monoinsaturi (oleato) (12). È stato inoltre dimostrato che l'assunzione di acidi grassi saturi con la dieta potrebbe aumentare il rilascio di irisina anche nell'uomo (13).

Nonostante l'esistenza di risultati contrastanti, la maggior parte degli studi clinici, comprese diverse meta-

analisi, concorda sul fatto che i livelli sierici di irisina siano più bassi nei pazienti con DMT2 (14). Al contrario, i livelli di irisina sono più elevati negli stati dismetabolici (15), come l'obesità (16), probabilmente riflettendo una condizione di resistenza all'irisina o un aumento compensatorio in risposta alle anomalie metaboliche e all'insulino-resistenza caratteristiche di questi pazienti (16). Inoltre, numerosi studi interventistici in modelli animali di diabete e/o obesità hanno dimostrato che la somministrazione esogena di irisina ricombinante può ripristinare l'omeostasi del glucosio e dei lipidi, esercitando così effetti antidiabetici e antiobesità (17). Nel loro insieme, questi studi mettono in luce il coinvolgimento dell'irisina nella patogenesi delle malattie metaboliche, supportando il suo possibile utilizzo terapeutico.

Nel paragrafo successivo, passeremo in rassegna la capacità dell'irisina di mediare il cross-talk tra i diversi organi che sono coinvolti nella patogenesi del DMT2, in particolare le  $\beta$ -cellule pancreatiche, il fegato, il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo, e di esercitare effetti positivi sugli organi principalmente colpiti dalle complicanze del diabete (Fig. 2).

**Figura 2** ◆ Effetti pleiotropici dell'irisina



## IRISINA: UN SINGOLO ORMONE, TANTI CROSSTALK

### $\beta$ -cellule pancreatiche

In un lavoro precedente, abbiamo dimostrato che l'irisina ricombinante protegge le  $\beta$ -cellule e le isole pancreatiche umane e murine dall'apoptosi indotta dagli acidi grassi saturi, attivando il signalling anti-apoptotico di AKT/Bcl-2 (12). Inoltre, l'irisina ha incrementato la biosintesi e la secrezione di insulina, in modo PKA/CREB-dipendente, e promosso la proliferazione  $\beta$ -cellulare attraverso l'attivazione del signalling di ERK1/2 (12). Anche quando somministrata *in vivo*, l'irisina ha migliorato la secrezione insulinica glucosio-stimolata e aumentato la massa  $\beta$ -cellulare (12). In accordo con questi risultati, Liu et al. (18) hanno dimostrato che l'irisina è in grado di aumentare la proliferazione delle  $\beta$ -cellule di ratto INS-1, attraverso l'attivazione di ERK e p38 MAPK, di proteggerle dall'apoptosi indotta da livelli cronicamente elevati di glucosio, regolando l'espressione di proteine pro- (Bax, Bad e caspasi) e anti-apoptotiche (Bcl-2 e Bcl-xl), e di migliorare la funzione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche in ratti diabetici. Inoltre, Zhang et al. (19) hanno dimostrato che l'irisina è in grado di aumentare l'espressione dei geni correlati alla sopravvivenza (ad es. PDX-1/Bcl-2) e alla funzione (ad es. GLUT2/glucochinasi)  $\beta$ -cellulare, e quindi di ridurre l'apoptosi indotta dalla glucolipotossicità e di ripristinare la secrezione dell'insulina (Fig. 2).

### Fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo

Numerosi studi hanno confermato la capacità dell'irisina di agire direttamente su fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo (Fig. 2). Infatti, è stato dimostrato che nel fegato l'irisina inibisce la lipogenesi, la sintesi del colesterolo e la gluconeogenesi, attiva l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi del glicogeno e riduce l'accumulo di lipidi, la steatosi e l'insulino-resistenza (20-25). Inoltre, è stato dimostrato che l'irisina è in grado di proteggere gli epatociti dal danno causato da diversi stimoli stressogeni, come il metotrexato, l'ischemia-riperfusion e il sovraccarico di glucosio/lipidi (17). Questi effetti suggeriscono un atteggiamento ipolipemizzante ed epatoprotettivo dell'irisina.

Diversi lavori hanno dimostrato che nel muscolo scheletrico l'irisina promuove la miogenesi, l'ipertrofia e il metabolismo muscolare (26), aumentando la sensibilità

all'insulina, sia in condizioni basali che lipotossiche, e proteggendo i miociti da stimoli citotossici come glucosio e acidi grassi (27). In particolare, a livello del muscolo scheletrico, l'irisina migliora l'*uptake* del glucosio e inibisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi, mentre aumenta la glicogenosintesi e stimola l'ossidazione degli acidi grassi (20, 27-29). L'attivazione di AMPK sembrerebbe essere un evento chiave per l'azione dell'irisina sia nel fegato che nel muscolo scheletrico.

Nel tessuto adiposo, è stato dimostrato che l'irisina riduce la differenziazione adipogenica dei preadipociti e promuove l'*uptake* e il metabolismo del glucosio e dei lipidi negli adipociti maturi (30-32). Inoltre, l'iperespressione di FNDC5 nei topi obesi riduce la dimensione degli adipociti nel tessuto adiposo sottocutaneo e stimola la lipolisi (17). Analogamente, gli adipociti isolati da animali trattati con irisina o gli adipociti esposti a irisina *ex vivo* sono più piccoli e accumulano meno lipidi rispetto ai controlli (17, 32). Questi effetti sono stati confermati anche in adipociti umani (33). Infine, l'irisina favorisce la *browning* del tessuto adiposo bianco, principalmente stimolando l'espressione dell'*uncoupling protein-1* (UCP-1), promuovendo così la termogenesi e il dispendio energetico (7).

### Sistema cardiovascolare

Diversi studi condotti in modelli animali di disfunzione cardiaca hanno dimostrato che l'irisina protegge il cuore dal danno indotto da ischemia/riperfusion, migliora la funzione cardiaca, riduce le dimensioni dell'area infartuata e migliora le prestazioni del miocardio (aumento della frazione di eiezione e riduzione della fibrosi) (34-36). Inoltre, è stato dimostrato che l'irisina protegge i cardiomiociti dall'apoptosi e dal danno funzionale indotti da diversi stimoli dannosi (come la lipotossicità, l' $H_2O_2$ , il danno da ipossia-riossigenazione e lo stress ossidativo indotto dalla doxorubicina), allevia l'ipertrofia cardiaca e la fibrosi indotte dall'angiotensina II e riduce l'ipertrofia cardiaca indotta da sovraccarico di pressione (17) (Fig. 2). A livello vascolare, studi *in vitro* condotti su cellule endoteliali umane hanno dimostrato la capacità dell'irisina di esercitare effetti proangiogenici, attraverso l'attivazione della proliferazione mediata dal signalling di ERK, di prevenire l'apoptosi indotta da stimoli stressogeni e di contrastare il deterioramento dell'angiogenesi indotto dalle lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate (17). L'irisina potrebbe anche migliorare la funzione en-

doteliale aumentando il numero di cellule progenitrici endoteliali (EPC) nel sangue periferico dei topi diabetici e migliorandone la funzione, attraverso la via disegnale di PI3K-AKT-eNOS (37). Infine, l'irisina è in grado di inibire l'aterosclerosi in topi *knockout* per l'Apolipoproteina E, sopprimendo l'infiammazione vascolare indotta dalle LDL ossidate e la disfunzione endoteliale e promuovendo la proliferazione delle cellule endoteliali (17, 38) (Fig. 2).

### Sistema nervoso centrale

A livello del sistema nervoso centrale, l'irisina ha mostrato la capacità di esercitare effetti neuroprotettivi e di migliorare diversi aspetti dell'apprendimento e della memoria (17) (Fig. 2). Nello specifico, l'irisina promuove i processi di differenziazione e maturazione neuronale (39), previene il danno neuronale causato dallo stress ossidativo e da altri stimoli stressogeni, induce l'espressione di fattori neurotrofici, come il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), e sembrerebbe migliorare la compromissione della memoria, la plasticità sinaptica e le funzioni motorie in modelli murini di malattie neurodegenerative, comprese la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson (39-42). Inoltre, diversi studi hanno analizzato la possibilità che l'irisina possa agire sulla regolazione ipotalamica del *food intake*. Tuttavia, i risultati a riguardo si sono rivelati contrastanti e poco indicativi. È possibile che gli effetti della somministrazione di irisina sull'assunzione di cibo possano dipendere dai tempi e/o dalla via di somministrazione (Fig. 2).

### Rene e osso

I pochi studi in letteratura che hanno esaminato gli effetti dell'irisina sui reni concordano sul fatto che essa sia in grado di migliorare la disfunzione renale, nonché di ridurre il danno renale e la fibrosi causati da vari stimoli dannosi (43-46) (Fig. 2).

Infine, in modelli murini, l'irisina ha dimostrato di esercitare effetti anabolici sull'osso (47) (Fig. 2). Nello specifico, l'irisina promuove la differenziazione degli osteoblasti, aumenta la massa ossea corticale e rende l'osso più resistente e meno suscettibile alle fratture (17, 48). Nell'uomo, i livelli di irisina sono inversamente correlati con l'incidenza di fratture ossee nelle donne osteoporotiche in post-menopausa, così come nei pazienti con DMT2, malattie cardiovascolari e malattie del fegato (49).

## CONCLUSIONI

Diversi studi hanno dimostrato che l'irisina è in grado di esercitare numerose azioni benefiche su diversi organi e tessuti. In particolare, l'irisina è in grado di regolare diverse vie metaboliche, esercitando un'azione ipoglicemizzante e di riduzione del peso corporeo, principalmente promuovendo il dispendio energetico mediato dai processi di *browning* e termogenesi. Il grande interesse nei confronti dell'irisina come nuovo possibile farmaco anti-diabete deriva soprattutto dalla sua capacità di ripristinare la massa funzionale  $\beta$ -cellulare, di ridurre l'insulino-resistenza e di esercitare effetti metabolicamente favorevoli negli organi principalmente coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico (fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo). Inoltre, l'irisina ha mostrato una buona capacità di proteggere gli organi maggiormente colpiti dalle complicanze del diabete (cuore, rene e sistema nervoso centrale). Tuttavia, ad oggi, questi risultati sono stati ottenuti esclusivamente in modelli animali sperimentali. Prima che l'irisina possa essere utilizzata nell'uomo, è necessario produrre report di farmacocinetica e farmacodinamica (inclusi studi di non tossicità e tollerabilità) nei primati non umani e parallelamente condurre studi di comparazione con farmaci anti-diabete già presenti in commercio (per esempio gli agonisti recettoriali del GLP-1, che rappresentano i farmaci anti-diabete con i meccanismi di azione maggiormente sovrapponibili a quelli dell'irisina).

## BIBLIOGRAFIA

1. Marrano N, Biondi G, Cignarelli A, et al. Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: How can we halt it? *Metabolism* 110: 154304, 2020.
2. Garneau L, Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 45(6): 505-516, 2019.
3. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences  $\beta$ -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 23(10): 5522, 2022.
4. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 13(10): 572-587, 2017.

5. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 20(Suppl 1): 5-21, 2018.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14(2): 88-98, 2018.
7. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481(7382): 463-468, 2012.
8. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 61: 130-136, 2014.
9. Yu Q, Kou W, Xu X, et al. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clin Sci (Lond)* 133(5): 611-627, 2019.
10. Yang D, Yang Y, Li Y, et al. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation. *Ann Nutr Metab* 74(4): 313-321, 2019.
11. Fox J, Rioux BV, Goulet EDB, et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 28(1): 16-28, 2018.
12. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic  $\beta$ -Cell Survival and Insulin Secretion. *Diabetes* 66(11): 2849-2856, 2017.
13. Osella AR, Colaianni G, Correale M, et al. Irisin Serum Levels in Metabolic Syndrome Patients Treated with Three Different Diets: A Post-Hoc Analysis from a Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 10(7): 844, 2018.
14. Song R, Zhao X, Zhang DQ, et al. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 175: 108788, 2021.
15. Qiu S, Cai X, Yin H, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism* 65(6): 825-834, 2016.
16. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 524, 2019.
17. Marrano N, Biondi G, Borrelli A, et al. Irisin and Incretin Hormones: Similarities, Differences, and Implications in Type 2 Diabetes and Obesity. *Biomolecules* 11(2): 286, 2021.
18. Liu S, Du F, Li X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic  $\beta$  cells. *PLoS One* 12(4): e0175498, 2017.
19. Zhang D, Xie T, Leung PS. Irisin Ameliorates Glucolipotoxicity-Associated  $\beta$ -Cell Dysfunction and Apoptosis via AMPK Signaling and Anti-Inflammatory Actions. *Cell Physiol Biochem* 51(2): 924-937, 2018.
20. Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond)* 40(3): 443-451, 2016.
21. Mo L, Shen J, Liu Q, et al. Irisin Is Regulated by CAR in Liver and Is a Mediator of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Mol Endocrinol* 30(5): 533-542, 2016.
22. Park MJ, Kim DI, Choi JH, et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal* 27(9): 1831-1839, 2015.
23. Liu TY, Xiong XQ, Ren XS, et al. FNDC5 Alleviates Hepatosteatosis by Restoring AMPK/mTOR-Mediated Autophagy, Fatty Acid Oxidation, and Lipogenesis in Mice. *Diabetes* 65(11): 3262-3275, 2016.
24. Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)* 129(10): 839-850, 2015.
25. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 78: 237-247, 2016.
26. Reza MM, Subramaniyam N, Sim CM, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat Commun* 8(1): 1104, 2017.
27. Yano N, Zhang L, Wei D, et al. Irisin counteracts high glucose and fatty acid-induced cytotoxicity by preserving the AMPK-insulin receptor signaling axis in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318(5): E791-E805, 2020.
28. Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol* 29(6): 873-881, 2015.
29. Yang XY, Tse MCL, Hu X, et al. Interaction of CREB and PGC-1 $\alpha$  Induces Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 Expression in C2C12 Myotubes. *Cell Physiol Biochem* 50(4): 1574-1584, 2018.

30. Zhang Y, Xie C, Wang H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311(2): E530-41, 2016.
31. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 38(12): 1538-1544, 2014.
32. Gao S, Li F, Li H, et al. Effects and Molecular Mechanism of GST-Irisin on Lipolysis and Autocrine Function in 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One* 11(1): e0147480, 2016.
33. De Oliveira M, Mathias LS, Rodrigues BM, et al. The roles of triiodothyronine and irisin in improving the lipid profile and directing the browning of human adipose subcutaneous cells. *Mol Cell Endocrinol* 506: 110744, 2020.
34. Xin C, Zhang Z, Gao G, et al. Irisin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Mitochondrial Function Through AMPK Pathway in Diabetic Mice. *Front Pharmacol* 11: 565160, 2020.
35. Wang J, Zhao YT, Zhang L, et al. Irisin Improves Myocardial Performance and Attenuates Insulin Resistance in Spontaneous Mutation (*Lepr<sup>db</sup>*) Mice. *Front Pharmacol* 11: 769, 2020.
36. Wang H, Zhao YT, Zhang S, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol* 232(12): 3775-3785, 2017.
37. Zhu G, Wang J, Song M, et al. Irisin Increased the Number and Improved the Function of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus Mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 68(1): 67-73, 2016.
38. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *PLoS One* 11(6): e0158038, 2016.
39. Young MF, Valaris S, Wrann CD, et al. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 62(2): 172-178, 2019.
40. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain. *Diabetes Metab Res Rev* 36(3): e3238, 2020.
41. Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med* 7(11): 407, 2018.
42. Lourenco MV, Frozza RL, De Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* 25(1): 165-175, 2019.
43. Peng H, Wang Q, Lou T, et al. Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys. *Nat Commun* 8(1): 1493, 2017.
44. Zhang R, Ji J, Zhou X, Li R. Irisin Pretreatment Protects Kidneys against Acute Kidney Injury Induced by Ischemia/Reperfusion via Upregulating the Expression of Uncoupling Protein 2. *Biomed Res Int* 2020: 6537371, 2020.
45. Jin YH, Li ZY, Jiang XQ, et al. Irisin alleviates renal injury caused by sepsis via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24(11): 6470-6476, 2020.
46. Zhang J, Bi J, Ren Y, et al. Involvement of GPX4 in irisin's protection against ischemia reperfusion-induced acute kidney injury. *J Cell Physiol* 236(2): 931-945, 2021.
47. Colaianni G, Cinti S, Colucci S, et al. Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci* 1402(1): 5-9, 2017.
48. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(39): 12157-12162, 2015.
49. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine* 59(2): 260-274, 2018.

## Il Counselor nel team diabetologico *Counseling and diabetes*

Livio Luzi<sup>1,2</sup>, Mery Azman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia, Nutrizione e Malattie Metaboliche, IRCCS MultiMedica, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano; <sup>3</sup>Reevolution Group, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz302c>

### ABSTRACT

*The present review will depict the role and the boundaries of a relatively new profession, entering the world of diabetes and surroundings, the Counselor. Originally, only large companies were hiring Counselors to improve inter-personal relationships, and approach and resolve human resources problems. More recently, the Counselor was introduced in the Health environment with the scope of reinforcing relationship among patients and physicians, improve physician to patient communication but also improving physician to physician relationships and in general communication among health workers. Specific examples of fields of action of Counselors will be presented, with a specific focus on the interaction between Counselor and patients with type 1 and type 2 diabetes. In conclusion, the wide array of potential applications of Counselors will make this new profession particularly appealing for the Diabetes Team World-wide.*

### KEYWORDS

*Counselor, relationship among patients and physicians, type 1 and type 2 diabetes, Diabetes Team.*

### PREMESSA E INTRODUZIONE

#### Il rapporto medico-paziente in Diabetologia oggi

“Listen to the complaint of the patient, however tiresome or irrelevant that may seem. He will eventually tell you what is the matter with him...”

Questa frase, tratta da una pubblicazione del dott. Blau sulla relazione medico-paziente sembra ovvia nella tradizione orale della medicina tradizionale, ma va conte-

stualizzata alla logistica e all'affollamento dei nostri ambulatori diabetologici (1). Infatti la limitata interazione ambulatoriale diabetologo-paziente diabetico rende utile l'inserimento di una interfaccia professionale finora non esistente.

Cos'è il Counseling? La traduzione italiana di Counseling è “consulenza” oppure “consiglio, suggerimento”. Il termine originale è in lingua inglese in quanto questa figura professionale è stata introdotta da diversi anni nei paesi anglosassoni. In ultima sintesi il Counselor è una figura professionale il cui inserimento in un team di lavoro tende a migliorare le relazioni, i rapporti interpersonali e la qualità della vita degli individui. Per questo il Counselor è stato inizialmente inserito in staff alle direzioni del personale delle grandi aziende con il compito di mettere in opera e promuovere atteggiamenti positivi, collaborativi e non-ostativi nelle relazioni del personale con la proprietà e nelle relazioni inter-personali tra i dipendenti al fine di promuovere in modo condiviso il miglioramento comune di dipendenti ed azienda (2). Si è però presto notata la trasversalità di questa funzione e la sua appropriatezza e necessità in altri ambiti lavorativi e professionali incluso quello sanitario (3). Pertanto, nei paragrafi seguenti verranno prospettati i vantaggi dell'inserimento e dell'utilizzo della figura del Counselor nel moderno team diabetologico.

La mansione principale del Counselor è quella del professionista che aiuta chi ha un periodo esistenziale difficile

e cerca di ritrovare le “coordinate della vita”. Può essere contemporaneamente o in fasi diverse un ispiratore, un maestro, un modello, un consigliere e una guida che serve a migliorare la relazione con il *self* e con l’ambiente circostante sia lavorativo che personale ed in generale aumentare consapevolezza nelle proprie capacità e quindi incrementare l’autostima. In ogni caso il Counselor non impartisce direttive, non “prescrive” comportamenti ma, al contrario, fa emergere con metodo maieutico decisioni e prese di posizione spontanee da parte del paziente/individuo/cliente. Questo aspetto costituisce la particolare differenza tra Counselor e figure affini, in primis quella dello psicologo.

Stante questa metodologia di base è ovvio che il Counselor può trovare applicazione e terreno su cui operare in molteplici condizioni. Le principali attività oggi gestite con il Counseling sono in ambito privato (problematiche sia individuali che di coppia), in ambito familiare incluse le “famiglie allargate”, in ambito di comunità (università, scuole, parrocchie, centri sociali e circoli ricreativi) e in ambito lavorativo/aziendale a vari livelli. Come già delineato, il Counselor è figura indispensabile in staff agli uffici risorse umane delle grosse aziende con molteplici funzioni volte principalmente a mitigare contrasti e rivendicazioni interne del personale, ma non solo. Guida e supporto ad esempio necessitano i cosiddetti “esodati”, cioè la fascia dei quarantenni e dei cinquantenni che hanno perso il lavoro e che debbono ricollocarsi in ambito lavorativo e sociale. Senza contare le problematiche di inserimento lavorativo di individui multietnici immigrati in Italia (4-6). Negli ultimi anni molti altri settori oltre a quello lavorativo hanno ritenuto necessario dotarsi della figura del Counselor e tra questi i principali sono: l’ambito sportivo dove il Counselor è di fatto un mental coach deputato a gestire i contrasti interni delle associazioni e delle squadre sportive più che a motivare gli atleti e gli sportivi amatoriali e/o di élite; l’ambito sociale e della riabilitazione dove il Counselor affianca psicologo e assistente sociale nella gestione delle problematiche singole o di gruppo ed infine l’ambito sanitario della quale ci occuperemo in questa rassegna (6-7).

*Quali sono i domini giuridici e pratici del Counselor?* La figura professionale del Counselor in Italia è relativamente nuova. Pertanto, come sempre avviene in questi casi occorre definirne i confini e le potenziali sovrapposizioni/conflicti

con figure professionali già esistenti. Iniziamo col dire che il Counselor dovrebbe svolgere la sua attività prevalentemente al di fuori di strutture sanitarie quali poliambulatori, ospedali, come ad esempio nelle scuole (6, 8). Attualmente non esiste un albo professionale per i Counselors, né dei percorsi universitari ben tracciati. Figure professionali esistenti che non devono essere confuse con quella del Counselor sono lo psicologo e l’assistente sociale. Lo psicologo è una professione sanitaria che opera generalmente in un setting di tipo ospedaliero, mentre l’assistente sociale è una figura non sanitaria ma dedicata a risolvere problematiche più pratiche della popolazione generale. Sicuramente tra le due figure pre-esistenti quella dello psicologo è quella che più facilmente si può confondere con il Counselor. Al fine di definire i confini operativi della figura professionale del Counselor si può portare ad esempio il dualismo tra laureato in Scienze Motorie e laureato in Fisioterapia. La laurea in Fisioterapia è una laurea sanitaria pre-esistente alla laurea in Scienze Motorie che è stata istituita in Italia solo nel 1999 originando dalle ceneri dell’ISEF (Istituto Superiore di Educazione Fisica). Qual è la differenza di funzioni tra laureato in Scienze Motorie e quello in Fisioterapia? Esempio pratico è l’intervento in un paziente con frattura di tibia che deve essere riabilitato inizialmente per qualche settimana dal fisioterapista e poi allenato per mesi dal preparatore atletico cioè il laureato in Scienze Motorie, che riporta l’apparato osteo-muscolare dell’individuo al suo trofismo ottimale. Ebbene, similmente, nelle crisi esistenziali lo psicologo interviene acutamente mentre il Counselor interviene in modalità più durevole nel follow-up nella problematica esistenziale del singolo e della famiglia.

*Come si diventa Counselor in Italia?* Il percorso curricolare per divenire Counselor in Italia consiste in un corso triennale presso una scuola accreditata seguito da un tirocinio pratico. Il titolo richiesto per accedere alla scuola di Counseling è la laurea triennale senza distinzione di indirizzo. Complessivamente per divenire Counselor occorre seguire sia lezioni frontali che esercitazioni/lezioni pratiche nell’arco del periodo triennale. Al termine del triennio si deve compilare e sostenere una tesi per ottenere il titolo di Counselor. Esiste anche la possibilità, seguendo un ulteriore percorso di studi biennale di conseguire il titolo di Counselor professionista, figura indirizzata ad un ambito più specifico come è ad esempio quello sanitario.

## IL COUNSELOR PER I PAZIENTI CON DIABETE

Il diabete mellito presenta una relazione bi-direzionale con lo stress psichico. Persone con diabete vivono in uno stato di ansia e depressione determinato dalla patologia e dalle sue complicanze. Di converso, l'insorgenza di diabete e lo scompenso glicemico cronico possono essere secondarie anche a stress psichico (9). Per questa relazione bidirezionale è pertanto fondamentale il supporto costante di personale specializzato alla gestione dei rapporti relazionali del paziente affetto da diabete. Infatti, la patologia diabetica può determinare in vario grado stress nei familiari e nei congiunti di persone con diabete (10). Pertanto la gestione del diabete mellito è materia particolarmente complessa che non si limita alla visita specialistica ambulatoriale, ma richiede un contatto ed una comunicazione relazionale continuative con i pazienti, idealmente anche a domicilio e/o con metodologie di tele-educazione (11-12). In altre parole i 15 minuti di visita diabetologica due volte l'anno messa a disposizione dal Servizio Sanitario Nazionale non sono assolutamente sufficienti a soddisfare i fabbisogni del paziente affetto da diabete di tipo 2 e tantomeno quelli del paziente con diabete di tipo 1. Ecco quindi la necessità di una figura professionale "ponte" tra il team sanitario e il paziente e la sua famiglia (13-14), professione già esistente in altri sistemi sociali o sanitari di paesi europei o extra-europei (15).

## L'INTERFACCIA COUNSELOR-PSICOLOGO NEL PAZIENTE CON DIABETE

Esiste una potenziale sovrapposizione tra la figura del Counselor e quella dello psicologo, già operante in alcuni centri diabetologici ed in quasi tutti i centri dietologici che hanno un programma di chirurgia bariatrica. In realtà, anche se nel training del Counselor esiste anche un background psicologico, le due figure sono distinte sia dal punto di vista concettuale, che nella pratica clinico-assistenziale, che nell'approccio al paziente affetto da diabete. Infatti, lo psicologo interviene nella "fase acuta" del bisogno. Ad esempio quando un giovane e fino ad allora sano ventenne sviluppa in poche settimane un diabete di tipo 1. L'accettazione della nuova condizione di vita può essere a volte molto problematica fino a richiedere un supporto psicologico. Superata la acuzie, lo psicologo in genere esce di scena sebbene il giovane si trovi davanti ad una intera

vita nuova con la necessità di affrontare e superare diversi ostacoli: un primo aspetto fondamentale del giovane diabetico è la aderenza ai suggerimenti di stile di vita e alla terapia insulinica. Una funzione del Counselor consiste nel motivare il paziente a mantenere il più possibile la aderenza alla terapia con la finalità ultima di prevenire le complicanze della malattia (16). Un secondo aspetto importante nella relazione paziente-Counselor è la informazione, la comunicazione e la gestione delle complicanze del diabete fino ad arrivare a quelle più invalidanti (17-19). Il problema della aderenza terapeutica è presente anche (e soprattutto) per il paziente affetto da diabete di tipo 2. Una ulteriore fase critica nel percorso di crescita del giovane affetto da diabete di tipo 1 è la cosiddetta fase della "transizione", periodo nel quale l'individuo cessa di essere seguito in ambiente pediatrico e si affaccia definitivamente all'ambiente sanitario dell'adulto. È proprio in questa fase che si ha la percentuale più elevata di non aderenza alla terapia ed è quindi fondamentale il supporto del Counseling (20). Inoltre, spesso in questa fascia di età viene proposta la terapia con microinfusore insulinico. Il posizionamento dell'apparecchio medicale può comportare un rifiuto da parte dell'individuo affetto da diabete di tipo 1 che deve essere gestito a livello comunicativo-relazionale nel lungo termine dal Counselor (21).

L'interfaccia psicologo-counselor deve essere pertanto presente e bidirezionale. Ad esempio il paziente che sviluppa un importante calo del visus per effetto della retinopatia diabetica proliferante può richiedere un supporto psicologico per un certo periodo. Similmente il paziente diabetico che viene ospedalizzato. Il punto chiave è quindi il seguente: la interazione counselor-psicologo/psicoterapeuta se ben gestita può essere un valore aggiunto ed avere un effetto sinergico sulla efficacia del trattamento del paziente diabetico e sulla sua famiglia nelle fasi critiche della storia naturale della malattia.

Counselor e psicologo possono utilizzare a supporto della loro azione alcune metodologie specifiche quali la ipnosi clinica ed il mindfulness. Tali metodologie si sono dimostrate utili nel ridurre lo stress psichico e nel migliorare la aderenza terapeutica. Infatti, lo stato di *trance* indotto da ipnosi è stato usato per fornire delle suggestioni operative a pazienti affetti da diabete che non seguano delle prescrizioni inerenti allo stile di vita o che non abbiano una adeguata aderenza terapeutica (22). L'effetto può essere rinforzato insegnando al paziente come incrementare la

propria autostima ed autodeterminazione con metodiche di autoipnosi considerando anche che la ipnoterapia può essere eseguita a distanza (23). Similmente, metodiche di mindfulness si sono dimostrate efficaci nel modulare lo stress indotto dal fatto di essere affetti da diabete mellito e nel migliorare la compliance alla terapia (24).

### **COUNSELOR, SPORT E INDIVIDUI AFFETTI DA DIABETE**

Le Linee Guida congiunte American Diabetes Association/ American College of Sport Medicine sanciscono l'importanza e indicano la "dose" di attività sportiva in pazienti affetti da diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 come primo livello di intervento nel management del diabete (25). Purtroppo, è esperienza comune a tutti i diabetologi, come la aderenza alla prescrizione di attività sportiva sia molto bassa soprattutto nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 ed obesità. La figura professionale del Counselor si è resa utile nell'aumentare l'aderenza dei pazienti diabetici alla prescrizione di attività fisica in diversi contesti (26). Il nostro gruppo ha evidenziato come l'attività fisica continuativa nel diabete di tipo 1 contribuisca a ridurre l'infiammazione cronica e a modulare la risposta immunitaria ed autoimmunitaria (27). Qualora di intensità sufficientemente elevata, lo sport ha l'effetto di ridurre drasticamente il dosaggio giornaliero di insulina in termini di unità assolute e, soprattutto, di aumentare il Time In Range (TIR) di pazienti insulino-trattati (27). È pertanto fondamentale mettere in essere tutte le buone pratiche possibili al fine di aumentare l'aderenza alla prescrizione di attività sportiva nei pazienti con diabete di tipo 1.

Similmente la pratica sportiva è fondamentale nel prevenire il prediabete nei soggetti predisposti al diabete, e la transizione prediabete-diabete mellito di tipo 2, assieme ovviamente ad altri interventi sullo stile di vita quali una dieta eucalorica ed equilibrata, l'astensione dal fumo di sigaretta, la riduzione della assunzione di alcool e la riduzione dello stress psico-fisico. La figura del Counselor può intervenire su tutti gli aspetti sopracitati incluso l'ultimo - la prevenzione dello stress - innescando un ciclo virtuoso di stile di vita che permetta un miglioramento a lungo termine della qualità della vita del paziente diabetico. Infine, la aderenza ad un programma di attività fisica è fondamentale anche per il mantenimento del calo ponderale. Infatti l'intervento dimostratosi finora

più efficace nel ridurre il cosiddetto effetto jo-jo (e cioè la ripresa dei chili di peso persi con un regime dietetico) è l'associazione alla dieta di un programma di attività fisica eseguito in modo costante e continuativo (28).

### **IL COUNSELOR NELLA INTERAZIONE DIABETOLOGO-PARODONTOLOGO**

Il diabete mellito e la salute orale hanno una relazione bi-direzionale. È noto da tempo che pazienti affetti da diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2) sviluppano più frequentemente la gengivite e a seguire la parodontite (29). Più di recente si è individuato anche il percorso inverso: la parodontite cronica determinando uno stato di infiammazione sistemica cronica può portare allo sviluppo di diabete mellito (30). Considerando che la prevalenza della parodontite nella popolazione generale varia dal 30 al 65% a seconda delle coorti studiate, la salute della bocca diviene pertanto un target preventivo e terapeutico molto importante, tanto che il gruppo di studio inter-societario SID, AMD, SIDP ha stilato un decalogo per il diabetologo e per l'odontoiatra. In tale decalogo è previsto un particolare focus alla comunicazione ai pazienti della relazione bidirezionale diabete-parodontite e all'importanza di controlli dentari assidui sia da parte dell'odontoiatra sia dell'igienista dentale. Anche in questo caso la aderenza alle indicazioni dell'odontoiatra non può essere garantita dai controlli in genere semestrali da parte dell'igienista dentale ma si ritiene necessaria una nuova figura professionale che faccia da ponte e possa anche gestire la comunicazione con i pazienti in remoto: il Counselor dello studio odontoiatrico che si aggiunge all'igienista dentale nella educazione a lungo termine del paziente diabetico con patologia del cavo orale.

### **IL COUNSELOR E LA DIABETOLOGIA DI GENERE**

Il 1993 è considerato l'anno in cui inizia ufficialmente l'era della Medicina di Genere a livello internazionale. Infatti, l'allora Direttrice dell'NIH, Bernadine Healy, cardiologa, pubblica un famoso editoriale sul *New England Journal of Medicine* intitolato: "The Yentl Syndrome" - commentando due articoli originali pubblicati sullo stesso numero che riportavano un dato abbastanza inquietante e cioè che nella Boston Area le donne ricevevano molti meno accertamenti ed in generale attenzione clinica degli uomini

quando giungevano nei Pronto Soccorso con sintomatologia di dolore toracico (31). La Dr.ssa Healy utilizzò la metafora di Yentl, un personaggio fiabesco, bambina ebraica che si dovette travestire da maschio per poter studiare il Talmud (31). Tale editoriale, che è considerato “l’atto costitutivo” della moderna Medicina di Genere, è stato seguito da numerosi altri reports, anche in diabetologia, che dimostrano come gli individui donne ricevano in media meno attenzioni sanitarie degli uomini sia nei Pronto Soccorso che, più in generale, nella routine clinica.

Non solo a livello di pazienti ma anche a livello di personale medico esiste una disegualianza tra donne e uomini. Sebbene percentualmente maggioritarie nelle classi di Laurea in Medicina e Chirurgia rispetto agli uomini, le donne medico raggiungono più difficilmente posizioni apicali e vanno incontro a stress lavorativo ed anche *burn-out* più frequentemente degli uomini, tanto che in diversi ospedali è stata inserita la figura del Counselor aziendale per la gestione delle problematiche di discrepanze di genere che sta ricevendo sempre più attenzione.

Negli ultimi decenni si è finalmente ottenuto anche a livello giuridico il riconoscimento del genere X. La condizione di transgender, quando è presente in individui affetti da diabete mellito, contribuisce a peggiorare il quadro di sofferenza psicologica e di isolamento sociale indotto dalla malattia (32-33). Inoltre, sebbene non se ne conoscano le cause, la prevalenza della condizione di disforia di genere

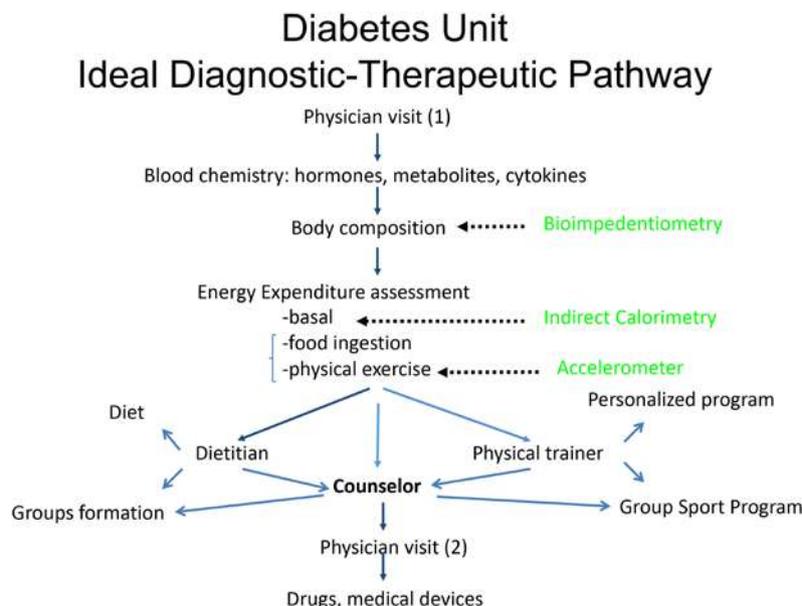
è particolarmente elevata tra i pazienti affetti da diabete di tipo 1 (34-35). Anche in queste situazioni ad alto stress sociale è auspicabile un percorso di Counseling.

## CONCLUSIONI: IL FUTURO DEL COUNSELING SANITARIO IN ITALIA

La figura professionale del Counselor si è profilata all’orizzonte dell’area della sanità pubblica e privata in un periodo storico caratterizzato da una drammatica carenza di personale medico ed infermieristico sia nelle aree specialistiche che nelle aree dei bisogni primari della persona. Il futuro del Counselor in sanità dipenderà da vari fattori:

1. In primis la nuova professione deve essere comunicata e divulgata ai potenziali utenti ed agli stakeholders della diabetologia italiana, non ultimi le Associazioni dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2.
2. Una volta dimostrata e condivisa la utilità del Counselor in diabetologia, le Regioni e le Autorità Governative Centrali Sanitarie dovrebbero identificare percorsi specifici di inserimento di Counselors in teams diabetologici, idealmente studiando dei progetti pilota.
3. In parallelo, le università italiane dovrebbero ideare e implementare percorsi specifici per diventare Counselor prevedendo già una fase di stage/tirocinio in strutture ospedaliere accreditate.

Figura 1 ◆



La Figura 1 descrive un percorso ideale per i pazienti affetti da diabete (tipo 1 e tipo 2) afferenti ad un team diabetologico. In questo modello, la figura del Counselor professionista è in staff al medico diabetologo assieme all'infermiere, al dietista e, ove presente, al laureato in Scienze Motorie, con la funzione principale di coagulare e perpetuare nel tempo i suggerimenti/prescrizioni/consigli degli altri "attori" presenti nel team, in ultima sintesi migliorando la aderenza del paziente affetto da diabete.

## BIBLIOGRAFIA

- Blau JN. Time to let the patient speak. *BMJ*. 1989 Jan 7; 298(6665): 39. doi: 10.1136/bmj.298.6665.39.
- Littrell J.M., Gerardi L., Paolucci M.. Counseling in azienda. Grandi risultati con le persone, con piccoli passi. Roma. L'Airone, 2010.
- Marvel MK, Epstein RM, Flowers K, Beckman HB. Soliciting the Patient's Agenda: Have We Improved? *JAMA* 281(3): 283-287, 1999. doi:10.1001/jama.281.3.283.
- Langewitz W, Denz M, Keller A, Kiss A, Rüttimann S, Wössmer B. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ*. 2002 Sep 28; 325(7366): 682-683. doi: 10.1136/bmj.325.7366.682.
- Huang CY, Zane NW, Hunter L, Vang L, Apesoa-Varano EC, Joseph J. Promoting mental and physical health of Vietnamese immigrants through a cultural movement intervention. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*. 2023 May 25. doi: 10.1037/cdp0000591.
- Trezza C, Mazzotta M, Lorenzetti D, De Vito L, Renzini V. The role and the interventions of the Hospital Social Service (HSS) for the integration of the health and social activities: a comparative survey between 2008 and 2014 in the Social Service of the "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I" in Rome, Italy. *Ann Ig*. 2018 Jul-Aug; 30(4): 285-296. doi: 10.7416/ai.2018.2220.
- Pudkasam S, Feehan J, Talevski J, Vingrys K, Polman R, Chinlumprasert N, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Motivational strategies to improve adherence to physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2021 Oct; 152: 32-47. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.008.
- Doroudchi A, Zarenezhad M, Hosseinezhad H, Malekpour A, Ehsaei Z, Kaboodkhani R, Valiei M. Psychological complications of the children exposed to domestic violence: a systematic review. *Egypt J Forensic Sci* 13(1): 26, 2023. doi: 10.1186/s41935-023-00343-4.
- Berry E, Lockhart S, Davies M, et al. Diabetes distress: understanding the hidden struggles of living with diabetes and exploring intervention strategies *Postgrad Med J* 91: 278-283, 2015.
- Long F, Yan J, Hu P, Xia M, Liu H, Gu C. Effect of group counseling on depression, compliance and blood sugar level in diabetic patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015 Aug; 40(8): 879-885. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.08.009.
- Taylor AM et al. Integrating Innovative Telehealth Solutions into an Interprofessional Team-Delivered Chronic Care Management Pilot Program. Vol. 24, No. 8 August 2018 *JMCP Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*.
- Piette JD, Richardson C, Himle J, Duffy S, Torres T, Vogel M, Barber K, Valenstein M. A randomized trial of telephonic counseling plus walking for depressed diabetes patients. *Med Care*. 2011 Jul; 49(7): 641-648. doi: 10.1097/MLR.ob013e318215doc9.
- Hunt CW, Grant JS, Appel SJ. An integrative review of community health advisors in type 2 diabetes. *J Community Health*. 2011 Oct; 36(5): 883-893. doi:10.1007/s10900-011-9381-7.
- Sullivan SD, Dalal MR, Burke JP. The impact of diabetes counseling and education: clinical and cost outcomes from a large population of US managed care patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2013 Jul-Aug; 39(4): 523-531. doi: 10.1177/0145721713486525.
- Weitgasser R, Clodi M, Cvach S, Riedl M, Lechleitner M, Ludvik B. Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019) [Diabetes education and counselling in adult patients with diabetes (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 May; 131(Suppl 1): 110-114. German. doi:10.1007/s00508-019-1449-x.
- Binning J, Woodburn J, Bus SA, Barn R. Motivational interviewing to improve adherence behaviours for the prevention of diabetic foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Feb; 35(2): e3105. doi: 10.1002/dmrr.3105.
- Warshaw H et al. The Role and Value of Ongoing and Peer Support in Diabetes Care and Education. *The Diabetes Educator*, 2019.
- van Dam HA, van der Horst FG, Knoop L, Ryckman RM, Crebolder HF, van den Borne BH. Social support in diabetes: a systematic review of controlled intervention

- studies. *Patient Educ Couns*. 2005 Oct; 59(1):1-12. doi: 10.1016/j.pec.2004.11.001.
19. Bossola M, Pepe G, Antocicco M, Severino A, Di Stasio E. Interdialytic weight gain and educational/cognitive, counseling/behavioral and psychological/affective interventions in patients on chronic hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022 Nov; 35(8): 1973-1983. doi: 10.1007/s40620-022-01450-6.
  20. Kamoun C, Khoury JC, Beal SJ, Crimmins N, Corathers SD. Opportunities for Enhanced Transition of Care Preparation for Adolescents and Emerging Adults With Type 1 Diabetes: Use of the READDY Transition Tool. *Diabetes Spectr*. 2022 Feb 15; 35(1): 57-65. doi: 10.2337/ds20-0104.
  21. Giesje Nefs. The Psychological implications of automated insulin-delivery systems in type 1 diabetes care. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 2022.
  22. Ratner H, Gross L, Casas J, Castells S. A hypnotherapeutic approach to the improvement of compliance in adolescent diabetics. *Am J Clin Hypn*. 1990 Jan; 32(3): 154-159. doi: 10.1080/00029157.1990.10402819.
  23. Hasan SS, Vasant D. The Emerging New Reality of Hypnosis Teletherapy: A Major New Mode of Delivery of Hypnotherapy and Clinical Hypnosis Training. *Int J Clin Exp Hypn*. 2023 Apr-Jun; 71(2): 153-164. doi: 10.1080/00207144.2023.2185527.
  24. Soyoon K, Ekaterina M. From Compliance to Adherence in Diabetes Self-Care: Examining the Role of Patient's Potential for Mindful Non-Adherence and Physician-Patient Communication. *Am J Health Promot*. 2022 Sep; 36(7): 1094-1103. doi: 10.1177/089011712111068401.
  25. Kanaley JA, Colberg S, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez N, Crespo C, Kirwan JP, Zierath J. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 54(2): pp 353-368, February 2022. doi: 10.1249/MSS.0000000000002800.
  26. Dogra S, Copeland JL, Altenburg TM, Heyland DK, Owen N, Dunstan DW. Start with reducing sedentary behavior: A stepwise approach to physical activity counseling in clinical practice. *Patient Educ Couns*. 2022 Jun; 105(6): 1353-1361. doi: 10.1016/j.pec.2021.09.019.
  27. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*. 2017 Jul; 54(7): 615-630. doi: 10.1007/s00592-017-0978-x.
  28. van Rinsum CE, Gerards SMPL, Rutten GM, van de Goor IAM, Kremers SPJ. The coaching on lifestyle (Cool) intervention for obesity, a study protocol for an action-oriented mixed-methods study. *BMC Public Health*. 2018 Jan 8; 18(1):117. doi: 10.1186/s12889-017-5010-4.
  29. Adda G, Aimetti M, Citterio F, Consoli A, Di Bartolo P, Landi L, Lione L, Luzi L. Consensus report of the joint workshop of the Italian Society of Diabetology, Italian Society of Periodontology and Implantology, Italian Association of Clinical Diabetologists (SID-SIDP-AMD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Aug 26; 31(9): 2515-2525. doi: 10.1016/j.numecd.2021.03.015.
  30. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Mar; 137: 231-241. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.001.
  31. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Jul 25; 325(4): 274-276. doi: 10.1056/NEJM199107253250408.
  32. Claahsen-van der Grinten H, Verhaak C, Steensma T, Middelberg T, Roeffen J, Klink D. Gender incongruence and gender dysphoria in childhood and adolescence-current insights in diagnostics, management, and follow-up. *Eur J Pediatr*. 2021 May; 180(5): 1349-1357. doi: 10.1007/s00431-020-03906-y.
  33. James HA, Chang AY, Imhof RL, Sahoo A, Montenegro MM, Imhof NR, Gonzalez CA, Lteif AN, Nippoldt TB, Davidge-Pitts CJ. A community-based study of demographics, medical and psychiatric conditions, and gender dysphoria/incongruence treatment in transgender/gender diverse individuals. *Biol Sex Differ*. 2020 Oct 6; 11(1): 55. doi: 10.1186/s13293-020-00332-5.
  34. Logel SN, Bekx MT, Rehm JL. Potential association between type 1 diabetes mellitus and gender dysphoria. *Pediatr Diabetes*. 2020 Mar; 21(2): 266-270. doi: 10.1111/pedi.12947.
  35. Maru J, Millington K, Carswell J. Greater Than Expected Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus Found in an Urban Gender Program. *Transgend Health*. 2021 Feb 15; 6(1): 57-60. doi: 10.1089/trgh.2020.0027.

a cura di Simona Frontoni

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

## Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi *Thirty years ago the DCCT: which was the message at that time, and what it still is today*

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302d>

### ABSTRACT

*The DCCT (Diabetes Control Complication Trials) has conclusively demonstrated in 1993 that good glycaemic control prevents the micro-angiopathy caused by chronic hyperglycaemia in T1DM. The subsequent follow-up study EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) has demonstrated similar results for macro-angiopathy. Taken together, DCCT and EDIC strongly indicate the need for aggressive treatment of T1DM with intensive therapy to target near-normoglycaemia since clinical onset of T1DM to prevent long-term micro- and macro-vascular complications. Today and in the years to come, this message remains and will remain as fundamental as it was 30 years ago.*

### KEYWORDS

*Type 1 diabetes, glycated haemoglobin, glycaemic control, diabetes vascular complications.*

### INTRODUZIONE

I commenti a seguire sono dedicati ai tanti colleghi, ormai la maggioranza, che si sono formati in endocrinologia dopo il 1993, nell'era "post-DCCT", e hanno sempre vissuto la realtà attuale dei modelli fisiologici di rimpiazzo insulinico, dell'automonitoraggio, dei sensori del glucosio e più recentemente dei sistemi ibridi di infusione sottocutanea di insulina. Magari non si sono mai chiesti come e quando si è arrivati alla prassi di oggi solo perché non hanno potuto conoscere il mondo della diabetologia com'era prima di loro.

Prima che il DCCT fosse progettato (anno 1982), non era possibile l'automonitoraggio della glicemia. La titolazione della dose d'insulina era affidata alla misurazione della glicosuria (!). La somministrazione dell'insulina era spesso 1 volta al dì (in pediatria) e solo nell'adulto si saliva (ma non sempre) al massimo a 2 volte al dì con singolari miscele estemporanee di insulina ad azione rapida e ritardo prima della prima colazione e prima di cena (regime *split-mixed*). Era incerta

l'origine delle complicanze vascolari a lungo termine, non si sapeva se fossero o meno la conseguenza dell'iperglicemia cronica, e quindi incerti rimanevano gli obiettivi glicemici. L'emoglobina glicata non era stata ancora scoperta. Oggi, dopo 100 anni di insulina la terapia del diabete di tipo 1 (DMT1) rimane ancora lontana dall'essere ideale. Ma ricordare il mondo di appena ieri e il ruolo che il DCCT ha avuto nella transizione alla conquistata modernità di oggi, ci aiuta ad apprezzare di più ciò che di conoscenza e di strumenti di intervento abbiamo acquisito negli ultimi 30-40 anni a favore delle persone con diabete di tipo 1 (DMT1).

### QUEL 13 GIUGNO 1993 A LAS VEGAS PER L'ADA

Era una domenica mattina, il bus congressuale era fermo all'hotel da prima delle 7, con i suoi rumorosi motori accesi per garantire l'aria condizionata a bordo. Faceva già caldo. Eravamo tutti impazienti di arrivare in anticipo al Convention Center e trovare posto nelle prime file. Sapevamo che ci sarebbe stata una grande folla al simposio di presentazione dei risultati del Diabetes Control Complication Trial (DCCT) al 53° Congresso dell'American Diabetes Association.

La grande ballroom si riempì in fretta, molta gente rimase in piedi. Alle 8 in punto le luci della sala si abbassarono e si fece un profondo silenzio d'attesa. Un faro con luce intensa e circolare si accese e illuminò il podio lasciando tutto il resto in ombra, come a teatro. C'era un presentatore, un Amadeus televisivo che con voce squillante sillabava i nomi dei vari speakers, li chiamava uno dopo l'altro al podio con un accompagnamento musicale di trombe e tamburi, invitando agli applausi che il pubblico in sala forniva scroscianti. Era un tifo da stadio. Le luci erano da discoteca, gli annunci e la musica, andavano e venivano, niente da invidiare ad un *theater show*, del resto eravamo a Las Vegas. Gli speakers, ricercatori scientifici che si erano allenati alla presentazione come veri attori, avevano ognuno una parte specifica, e presentavano con una pronuncia professionale e sincopata, prima il rationale dello studio, poi gli scopi e i metodi del trial, i risultati del controllo glicemico e la glicata, e alla fine gli effetti sulle complicanze micro-angiopatiche... qui l'emozione, l'adrenalina salì in tutti noi. Capivamo che nei secondi successivi, con le prossime slides, avremmo avuto le risposte finali alla domanda che da decenni divideva il mondo diabetologico sul rapporto fra controllo glicemico e rischio di complicanze micro-vascolari.

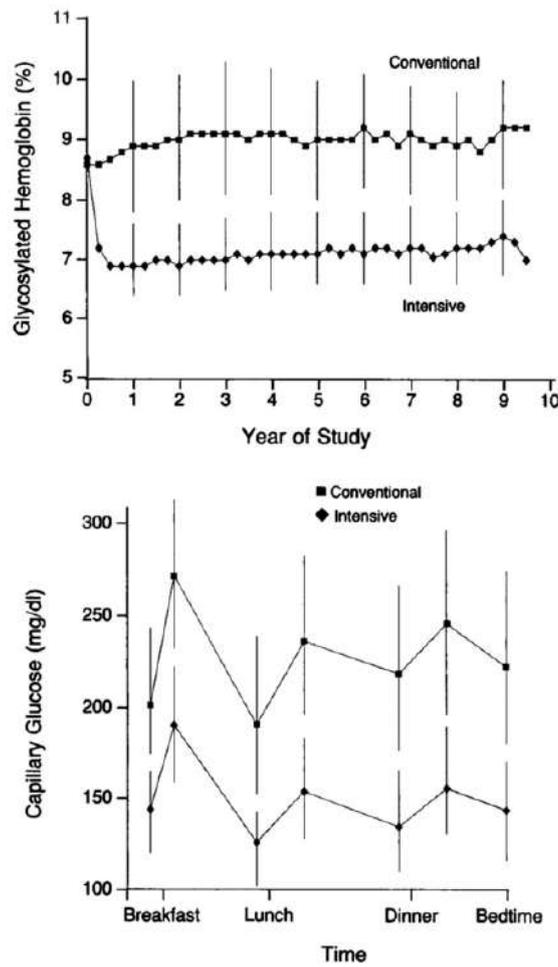
Quando uno degli speakers mostrò il raggiungimento e il mantenimento di una glicata attorno al 7.0% nel gruppo "intensivo" (Fig. 1), non rimanemmo molto sorpresi.

Da anni, da subito dopo l'introduzione del monitoraggio domiciliare della glicemia con sangue capillare all'inizio degli anni Ottanta, i primi tempi addirittura senza glucometro (lettura visiva), nei nostri ambulatori già trattavamo in modo intensivo il DMT1 e raggiungevamo spesso glicate attorno al 7%.

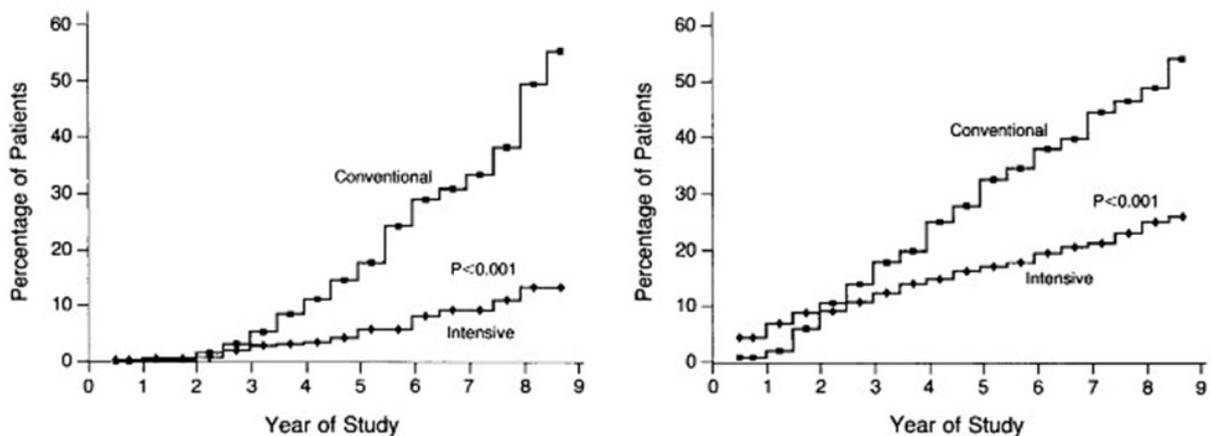
Ma oggi quello che ricorda ancora con emozione e qualche brivido chi era presente in sala, come se 30 anni non fossero passati, è l'urlo, gli applausi, l'ovazione, ma anche i pianti, vere scene isteriche da parte di tanti pazienti in sala, quando comparve la slide sui risultati della retinopatia. Ecco qui sotto. Con questa slide, in quel momento, alle 9 di mattina, cambiò il mondo del DMT1 e il modo di curarlo. Avevamo avuto la prova solida ed inequivocabile che la retinopatia (e tutta la micro-angiopatia) erano la conseguenza dell'iperglicemia cronica, e che, inoltre, se avessimo mantenuto la glicemia a livelli quasi-normali per anni, avremmo potuto prevenire le complicanze e/o la loro progressione.

Questa slide ha scritto la storia, o meglio ha riscritto con quale strategia andava usata l'insulina già introdotta in terapia settant'anni prima. Ha inoltre dimostrato che è possibile cambiare radicalmente la storia naturale, il corso del diabete così come l'avevamo conosciuto, soprattutto, che le complicanze del diabete, talvolta catastrofiche non erano inevitabili. L'effetto del trattamento intensivo sulla prevenzione primaria, cioè in persone con durata del diabete di 1-5 anni e senza retinopatia, era quasi totale. Quello sulla prevenzione secondaria (persone con durata del diabete più lunga e con retinopatia background) era meno forte, ma pur sempre importante. Nel gruppo in trattamento intensivo non si era osservata una regressione della micro-angiopatia con la quasi-normoglicemia, come qualcuno anni prima aveva sperato, ma un rallentamento della progressione. E allora voleva dire, in pratica,

**Figura 1** ◆ Emoglobina glicata (sopra) e glicemia capillare (automonitoraggio, sotto) nel gruppo di persone con DM1 del DCCT randomizzate a trattamento intensivo o convenzionale (1)



**Figura 2** ◆ Comparsa di nuova retinopatia (a sinistra) e progressione di retinopatia pre-esistente (a destra) nella coorte di prevenzione primaria (sinistra) e di prevenzione secondaria (destra) nel gruppo di persone del DCCT randomizzate a trattamento intensivo (glicata A1C ~7,0%) e convenzionale (glicata A1C ~9,0%) (1)



che era necessario curare in modo intensivo ogni nuova insorgenza di DM1 per prevenire la comparsa delle complicanze micro-vascolari. Ma era necessario anche migliorare il controllo glicemico nelle tante persone già afflitte da complicanze, perché anche loro avrebbero avuto importanti vantaggi. In modo diverso, ma le persone con DM1 andavano messe tutte in terapia intensiva. Era una scoperta che dava un'enorme responsabilità a noi diabetologi. Non avevamo più alibi, "dovevamo" guidare il controllo metabolico a raggiungere la quasi-normo-glicemia, e in questo avremmo dovuto coinvolgere le persone con DM1, aiutarle ancora di più a utilizzare la non semplice terapia insulinica intensiva. Ma era anche una scoperta positiva. Più lavoro, ma anche la certezza basata sull'evidenza, una evidenza forte, di risultati garantiti.

Se prima del DCCT ci eravamo accodati alla "fede" di coloro che sostenevano che la quasi-normo-glicemia avrebbe prevenuto lo sviluppo delle complicanze trattando i nostri pazienti in modo intensivo, quel 13 giugno ne avevamo avuto la certezza scientifica. Ora eravamo legittimati a proseguire, e se possibile con maggiore determinazione e certamente con entusiasmo. E quel messaggio così forte che avevamo sentito tutti, in prima persona, era stato efficace, ben di più della lettura dell'articolo comparso lo stesso giorno sul *New England Journal of Medicine* (1).

## PERCHÉ FU PENSATO IL DCCT E COME CI SI ARRIVÒ

Con la sopravvivenza e l'allungamento della vita delle persone con DM1 grazie alla terapia insulinica introdotta nel 1922, ci si accorse dopo qualche decennio di una patologia nuova, la micro-angiopatia, sconosciuta fino ad allora. Evidentemente prima della terapia insulinica le persone morivano rapidamente di acidosi metabolica ben prima di sviluppare le complicanze.

All'inizio degli anni Sessanta, sul tema dell'origine delle complicanze c'erano già due scuole di pensiero: coloro che sostenevano che la causa della comparsa della micro-angiopatia fosse l'iperglicemia cronica (*glucose hypothesis*), e coloro che invece pensavano che fossero altre le cause, per esempio genetiche, cioè che la micro-angiopatia si co-ereditasse assieme al DM1, e la sua comparsa fosse quindi "inevitabile". I primi invocavano uno studio di intervento per testare la *glucose hypothesis*, e dimostrare che la normalizzazione (o quasi) della glicemia avesse un effetto protettivo sulla comparsa e/o progressione della micro-angiopatia. Qualcuno ipotizzava addirittura la possibilità di regressione. Ma gli stessi fautori dell'ipotesi, al contempo riconoscevano che in quegli anni il progetto non era realizzabile perché non era disponibile l'auto-misurazione della glicemia, indispensabile a titolare l'insulina prandiale (solubile, allora di estrazione animale) e quella ritardo (NPH). Faceva eccezione la gravidanza in donne con diabete, in questo campo c'era un consenso generale a migliorare il controllo glicemico per migliorare la prognosi del concepimento, della gravidanza e delle condizioni del feto, anche in assenza di un trial sulla gravidanza. Per ragioni etiche la gravidanza non è stata mai, e non può esserlo, oggetto di un vero, rigoroso trial come il DCCT.

In assenza di evidenze, la discussione andava avanti, e negli anni Settanta si riaccese. La *glucose hypothesis* era supportata da studi sul diabete sperimentale nel cane, nel quale la comparsa e progressione di retinopatia è molto rapida. I risultati indicavano che la riduzione dell'iperglicemia aveva un ruolo benefico nel prevenire la retinopatia. Nell'uomo, Jean Pirart aveva pubblicato una sua osservazione basata su dati meticolosamente raccolti su 4.400 pazienti seguiti dal 1947 al 1973, dimostrando una stretta correlazione fra grado di controllo glicemico negli anni e decenni, e sviluppo di retinopatia diabetica (la pubblicazione originale, in francese, è del 1977 su *Diabete Metab*, ma viene riprodotta in inglese sul primo volume di *Diabetes Care*, edito da Jay Skyler nel 1978) (2).

Ma a Dallas, Marvin D. Siperstein compie ricerche al microscopio elettronico sullo spessore della membrana basale di capillari di tessuto muscolare biopsiato, e pubblica risultati nei quali mostra che sì, lo spessore della membrana basale è sempre aumentato nelle persone con diabete, ma che non c'è correlazione con la durata e gravità dell'iperglicemia. Siperstein non trova un costante ispessimento nella membrana basale di persone con iperglicemia da cause diverse dal diabete di origine genetica, e in un gruppo di persone senza diabete e OGTT normale, ma con chiara familiarità per diabete (condizione da lui definita "prediabete"), trova già un ispessimento della membrana basale nella metà dei soggetti ancora normoglicemici (3). Siperstein conclude che la micro-angiopatia è geneticamente determinata e precede

l'insorgenza dell'iperglicemia nelle persone che sviluppano diabete. È scettico sulla *glucose hypothesis* e sfida apertamente i colleghi a compiere un trial clinico per dimostrarne la fondatezza.

C'era solo un modo per stabilire la verità: uno studio clinico a lungo termine, randomizzato a 2 bracci, uno con glicemia controllata e l'altro con glicemia elevata, per scoprire se l'evoluzione della micro-angiopatia fosse condizionata o meno dall'esposizione all'iperglicemia nel tempo. I più ottimisti, certi che il buon controllo glicemico avrebbe prevenuto la micro-angiopatia, non escludevano la possibilità che le complicanze già in atto fossero reversibili dopo il migliorato controllo glicemico. I più pessimisti invece non prevedevano alcun effetto.

Quest'idea del trial a lungo pensata, divenne fattibile solo all'inizio degli anni Ottanta per una serie di concomitanti e positive novità dal mondo della ricerca, molto attiva e fertile nel decennio "magico" 1970-1980. Anzitutto la rivoluzionaria possibilità di poter misurare la glicemia su una goccia di sangue capillare posta su una striscia reattiva dopo puntura del polpastrello (automonitoraggio della glicemia). Poi la scoperta dell'iraniano Samuel Rahbar della frazione glicosilata dell'emoglobina, un buon surrogato del controllo glicemico a lungo termine. Nel frattempo la miglior conoscenza della fisiologia dell'omeostasi glicemica aveva condotto all'adozione del regime *basal-bolus* di rimpiazzo insulinico, più efficace e più sicuro del regime convenzionale *split-mixed*. Già nel 1978 John Pickup pubblica i primi esperimenti di infusione sottocutanea di insulina con il "Mill-Hill infuser", inventato l'anno precedente da Parsons per l'infusione e.v. e s.c. del paratormone. Queste mutate condizioni oggettive spinsero alla fine a concretizzare trials clinici per dimostrare la *glucose hypothesis*.

Tutto il mondo diabetologico visse un grande fermento all'inizio degli anni Ottanta, ma i primi pionieri a sostegno della *glucose hypothesis* furono gli europei, in particolare gli scandinavi. È all'inizio di quel decennio che dallo Steno Memorial Hospital, Torsten Lauritzen pubblica il primo studio di intervento su appena 30 persone con DM1 randomizzate a terapia intensiva (micro-infusore) o terapia convenzionale (regime *split-mixed*), e dopo 2 anni descrive un beneficio solo marginale sulla progressione della retinopatia (4). Nel 1986 Kristian F. Hanssen and Knut Dahl-Jørgensen pubblicano l'Oslo study, iniziato nel 1980-81 con 45 persone con DM1 randomizzate a 3 trattamenti, microinfusore, iniezioni multiple d'insulina, e terapia convenzionale (regime *split-mixed*). Dopo solo due anni di studio osservarono una minore progressione delle complicanze micro-vascolari nei gruppi trattati con microinfusore e iniezioni multiple d'insulina rispetto alla terapia convenzionale (5). Ma altri risultati dallo Steno Memorial Hospital sono meno chiari e favoriscono l'incertezza. Nel 1988 Brinchmann-Hansen presenta i risultati di un trial su 41 persone con DM1 randomizzate a terapia intensiva o convenzionale, e conferma il rischio di un iniziale deterioramento della retinopatia (già segnalato nei precedenti studi) (6). A fine trial, dopo 3,4 anni di trattamento osserva solo un *trend* positivo a favore della terapia intensiva. Sembra un risultato debole. Il vero e solido trial europeo è stato lo Stockholm Diabetes Intervention Study, perché iniziò tempestivamente nel 1982 ed è durato un periodo congruo (trattamento in media 7,5 anni) e, sia pure con sole 102 persone con DM1, con risultati robusti, dimostrando una chiara protezione della terapia intensiva sulla progressione della retinopatia e le altre complicanze micro-vascolari (7). Ma lo Stockholm study fu pubblicato solo nel 1993, dopo, e non prima del DCCT, il 29 luglio. Sei settimane dopo la presentazione del DCCT, e con una numerosità bassa di volontari, la conferma dei pur importanti risultati dello Stockholm study, ebbe un impatto mediatico debole, e lo studio fu poco citato.

Anche negli USA iniziano i trials di terapia insulinica intensiva. I ricercatori del Kroc study dimostrarono nel 1984, in 70 persone con DM1, che era possibile ottenere la quasi normo-glicemia con microinfusore rispetto alla terapia convenzionale (regime *split-mixed*, cioè insulina iniettata 2 volte al dì, prima della prima colazione e prima di cena, con una miscela estemporanea di insulina rapida e NPH). Lo studio era durato solo 8 mesi e non dimostrò ovviamente alcun beneficio sulla progressione della retinopatia. A confronto dei contemporanei trials europei di quel decennio, quei risultati del Kroc possono sembrare poca cosa, ma va tenuto presente che erano stati ottenuti nel contesto di un mondo diabetologico, quello nord-americano, rigido e fermo al regime insulinico *split-mixed*, che conosceva poco l'educazione diabetologica e quasi nulla ancora l'automonitoraggio. Un mondo non facile e non aperto alla rivoluzione della terapia insulinica intensiva.

Ma si deve alla lungimiranza dell'NIH di Bethesda, certamente anche alle sue cospicue dotazioni di finanziamento, la pubblicazione già nel 1982 di un bando di ricerca clinica per 21 centri di diabetologia. Il tema era la produzione di dati sulla fattibilità di un nuovo mega-trial di terapia insulinica intensiva. Era la nascita del progetto Diabetes Control Complication Trial (DCCT). Oscar B. Crofford, il chairman, coordinò il lavoro e in due anni fornì l'evidenza che raggiungere la quasi-normoglicemia con l'innovativa terapia insulinica intensiva era possibile non solo in pochi pazienti trattati in centri selezionati di alta qualità come nel Kroc study, ma nella generalità dei centri di diabetologia nord-americana, tradizionalmente ferma alla "terapia convenzionale". Tutto era pronto per uno studio clinico su larga scala come non era mai stato concepito fino ad allora in nessuna parte del mondo, con mezzi, finanziamenti, numero di volontari, ricercatori, adeguati. Era il 1984. Vennero aggiunti altri 8 centri, il DCCT iniziò con 1.441 partecipanti con DMT1, una numerosità superiore di decine di volte a quella dei trials europei e con una durata prevista lunga, almeno 10 anni.

Un altro aspetto dell'unicità del trial DCCT va sottolineato. La nostra prassi di oggi di iniziare la terapia intensiva all'esordio del DMT1 è figlia dei risultati della coorte "prevenzione primaria" del DCCT di allora. I tanti, piccoli, ma buoni studi europei degli anni Ottanta avevano arruolato, o stavano arruolando persone con DMT1 con molti anni di DMT1, già affetti da retinopatia (background o pre-proliferante) per testare l'ipotesi che la quasi-normo-glicemia potesse rallentare la progressione o addirittura indurre la regressione della retinopatia (prevenzione secondaria). È stato merito unico del DCCT pianificare anche una coorte di volontari con breve durata di DMT1 (1-5 anni) e senza retinopatia per dimostrare se era possibile prevenire la comparsa di retinopatia (e delle altre complicanze micro-angiopatiche) con il raggiungimento e mantenimento della quasi-normoglicemia fin da fase molto precoce della malattia, quando ancora la micro-angiopatia non era comparsa (prevenzione primaria). Nel DCCT, all'interno di ognuna delle due coorti, le persone venivano randomizzate a trattamento intensivo o convenzionale. Il regime intensivo mirava ad una glicemia pre- e post-prandiale molto stretta (con educazione, visite frequenti in presenza, contatti telefonici, terapia insulinica *basal-bolus* con siringhe o micro-infusore, 4 misurazioni di glicemia capillare al dì). Il regime convenzionale invece era basato sullo standard terapeutico di allora, quello degli anni Settanta del Nord-America, il regime *split-mixed*. Il DCCT fu condotto senza ritardi, in modo rigoroso, e i risultati furono presto molto chiari, in anticipo rispetto ai tempi previsti. La Commissione di monitoraggio raccomandò infatti l'interruzione precoce del trial per ragioni etiche più di un anno prima del previsto per applicare al gruppo del trattamento convenzionale il trattamento intensivo e i suoi benefici. La durata media del trattamento dei partecipanti nel DCCT fu di 6,5 anni.

Oggi non va ricordata e ringraziata solo la scienza degli anni Ottanta e i ricercatori europei e nord-americani di quel decennio. Vanno ricordati con gratitudine anche e soprattutto i volontari con DMT1 del DCCT del braccio "trattamento convenzionale", quelle 720 persone che hanno accettato di rimanere per 6,5 anni in media con una glicemia attorno a 225 mg/dL, con una glicata del 9,0%, e quindi con l'elevato rischio di comparsa e progressione di complicanze, poi puntualmente avveratosi. Molte di queste persone erano della coorte "prevenzione primaria", c'erano anche giovani vite, ragazzi con nuova insorgenza, con retina, glomeruli renali e nervi indenni all'inizio del DCCT, e che dal DCCT hanno avuto i danni delle complicanze non reversibili. È grazie al sacrificio generoso di queste persone che oggi sappiamo che è nostro dovere normalizzare la glicemia quanto più possiamo, quanto prima e per il tempo più lungo possibile senza indurre ipoglicemia, per poter prevenire le complicanze.

## IL DCCT E L'IPOGLICEMIA DELLA TERAPIA INTENSIVA

Oggi facciamo molta attenzione a valutare il rischio di ipoglicemia, a ridurre ogni tipo di ipoglicemia durante la terapia insulinica, e per fortuna. Decenni fa non era così. Se rileggiamo oggi lo Stockholm study del 1993 (7), si rischia di non trovare i dati dell'ipoglicemia grave, sono due righe nei risultati del controllo glicemico, quasi nascoste, ma che contengono un messaggio preoccupante: il gruppo intensivo aveva un rischio di ipoglicemia grave quasi 3 volte superiore a quello convenzionale. Il DCCT ha invece documentato e ha dato spazio e discussione all'ipoglicemia, ma solo quella "grave" (alterato stato cognitivo, necessità di intervento esterno). Il DCCT non ha considerato quella che oggi definia-

mo ipoglicemia lieve, il livello 1 (glicemia  $\geq 70$  mg/dL) e il livello 2 (glicemia  $< 54$  mg/dL), episodi che la persona tratta sì autonomamente, ma che sappiamo essere comunque importanti per le non innocue conseguenze (*hypoglycaemia unawareness*). Il DCCT mostrò un'elevata incidenza di ipoglicemia grave sia nel gruppo trattamento intensivo che in quello convenzionale, e di 3 volte più alta nel primo rispetto al secondo. Il numero di ipoglicemie gravi/paziente-anno, poi, era del 320% più alto nel gruppo intensivo rispetto al convenzionale (in media 0.62 rispetto a 0.19 eventi/paziente-anno), un dato simile a quello dello Stockholm study. Questa conseguenza della terapia intensiva del DCCT destò preoccupazione e critiche, tanto che nei primi anni dopo la conclusione del trial, i risultati del DCCT venivano solitamente presentati in modo manicheo. Da un lato i benefici della terapia intensiva sulla micro-angiopatia, dall'altro la protezione della terapia convenzionale del rischio di ipoglicemia grave. Per anni ci fu perplessità da parte di alcuni, se optare per il beneficio del trattamento intensivo, o invece preferire il minor rischio di ipoglicemia grave del trattamento convenzionale.

Molte furono le ragioni degli allarmanti risultati del DCCT sull'ipoglicemia grave. Al tempo, le preparazioni insuliniche erano solo quella "regolare" e l'NPH, non c'erano i moderni analoghi che oggi riducono il rischio di ipoglicemia. Molti partecipanti del braccio intensivo DCCT misceavano insulina regolare e NPH a cena come quelli del braccio convenzionale, invece di sdoppiare in regolare a cena e NPH ore 23, una misura importante per prevenire l'ipoglicemia notturna (9). Nel DCCT più del 50% degli episodi di ipoglicemia grave si verificarono di notte, un incubo. È emerso poi che l'aumento del rischio di ipoglicemia grave nel DCCT aveva una distribuzione non omogenea fra i centri di ricerca, era sostenuto da pochi centri, forse con poca esperienza di terapia insulinica, in altri centri più modernizzati l'ipoglicemia grave era rara. Ma, come detto, un rischio altrettanto alto di ipoglicemia grave fu documentato anche in Europa dallo Stockholm study.

Negli anni successivi al DCCT vi sarebbe stato un grande progresso nella riduzione del rischio di ipoglicemia con la terapia intensiva. La disponibilità di analoghi ad azione rapida e ritardata, il più attento e frequente auto-monitoraggio e, più recentemente, il grande aiuto dei sensori del glucosio interstiziale, hanno ridotto verticalmente fino ad oggi gli eventi di ipoglicemia grave.

Con l'occasione, oggi va ricordato anche un altro anniversario trentennale, una svolta nel campo dell'ipoglicemia. Proprio nell'anno 1993 in cui il DCCT e lo Stockholm study mostrarono il preoccupante aumento di rischio di ipoglicemia grave con la terapia intensiva, fu dimostrato per la prima volta, in Italia, un approccio di successo, poi confermato e tuttora universalmente applicato, per recuperare i sintomi e le risposte ormonali all'ipoglicemia nella sindrome dell'*hypoglycaemia unawareness* (10). Se il DCCT aveva dimostrato l'importanza del controllo della glicemia, quel lavoro (10) testimoniava l'attenzione a ridurre il rischio di ipoglicemia e delle sue conseguenze soprattutto in corso di terapia insulinica intensiva.

## LE CRITICHE AL DCCT

Come per ogni grande traguardo raggiunto, anche per il DCCT vi furono critiche soprattutto, ma non esclusivamente dall'Europa. Fecero scalpore quelle di Michael Berger che contestava un po' tutto al DCCT, che era inutile perché la risposta alla *glucose hypothesis* era già nota in Europa da anni e la terapia intensiva andava solo applicata non studiata; che era condotto da ricercatori che nel Nord-America non sapevano bene cosa fosse il DMT1 e come usare l'insulina in modo fisiologico; e accusava l'NIH di averlo promosso più per consentire ai diabetologi nord-americani di imparare a usare la terapia insulinica intensiva del DMT1 che per finalità scientifiche. La critica più bruciante di Michael Berger fu però che lo studio DCCT non era etico, perché la metà delle persone con DMT1 erano state tenute in cattivo controllo glicemico per anni e danneggiate a loro insaputa in un tempo, allora, in cui a suo dire, era già noto il beneficio della terapia intensiva. Su quest'ultimo punto di Michael Berger e di altri opinion leaders, oggi possiamo dire che era una giustificata opinione sul piano scientifico. Ma il giudizio va dato nel contesto temporale del mondo di allora, degli anni Ottanta e Novanta, tenendo conto della realtà assistenziale del Nord-America e non solo. Senza i solidi, incontrovertibili risultati del DCCT, le società scientifiche nazionali ed internazionali non avrebbero raccomandato le linee guida così stringenti e chiare che poi hanno prodotto e producono oggi, le agenzie governative non avrebbero rimborsato le ingenti spese della

terapia intensiva a cui provvedono oggi, compresa la complessa organizzazione sanitaria e la necessaria educazione di teams di diabetologia e il coinvolgimento delle persone con DMT1.

### LA LEGACY E L'EFFETTO SULLA MACRO-ANGIOPATIA (EDIC)

Chiuso il DCCT nel 1993, l'NIH ha finanziato uno studio di follow-up delle persone con DMT1 che avevano partecipato ai 2 bracci di randomizzazione del DCCT, l'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati di trent'anni dello studio complessivo DCCT+EDIC (11).

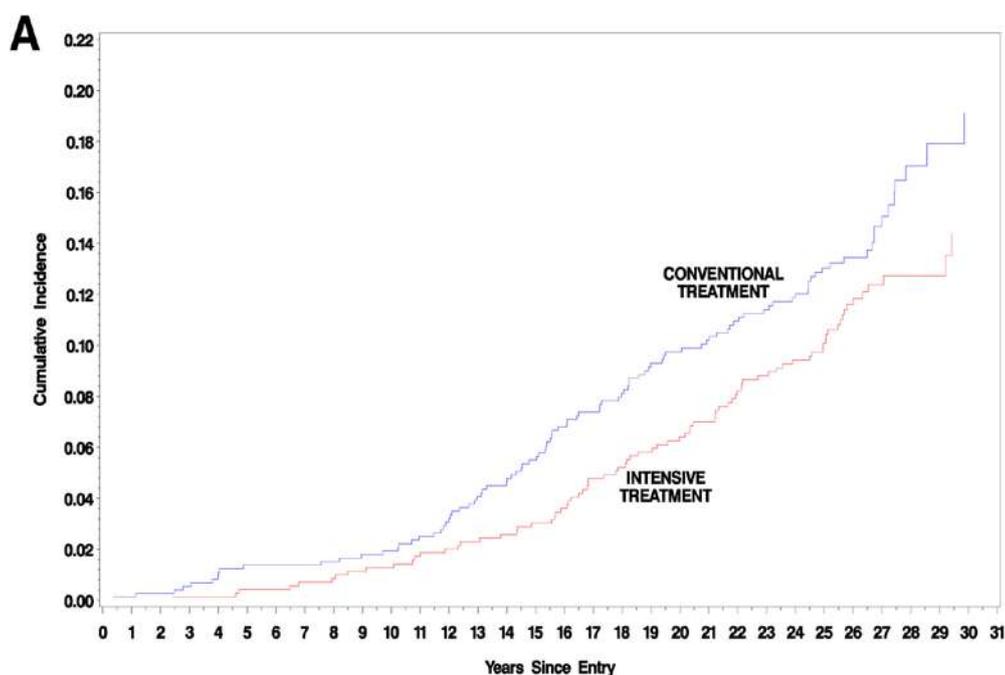
Quello che è successo nell'EDIC è che le persone del braccio intensivo, dopo la fine del DCCT e dopo anni di grande impegno, si sono rilassate nel controllo glicemico e la glicata dal 7,0% è salita all' 8,0% e tale è rimasta per i decenni successivi. Invece, le persone del braccio convenzionale, finito il DCCT, hanno iniziato la terapia intensiva e la loro glicata è scesa dal 9% all'8,0%, curiosamente pareggiando l'ex-gruppo intensivo.

EDIC ha dimostrato che nei decenni successivi al trattamento intensivo del DCCT, si sviluppavano meno complicanze micro-vascolari (nonostante il peggioramento della glicata), rispetto al gruppo che era stato trattato in modo convenzionale. In quest'ultimo, poi si osservava una maggiore progressione di micro-angiopatia (nonostante il miglioramento della glicata). Questo fenomeno di memoria metabolica, cioè che la micro-angiopatia risponde alla qualità del controllo glicemico buono o cattivo di anni addietro (*legacy*) ci ha fatto capire quanto sia importante un intervento precoce, possibilmente già all'esordio, con obiettivi intensivi nel DMT1.

DCCT+EDIC hanno dimostrato anche altri risultati importanti. Il controllo glicemico ha effetti simili sulla prognosi della micro-angiopatia (Fig. 2) e della macro-angiopatia e della mortalità (Fig. 3). Gli effetti macro-vascolari sono solo sfalsati nel tempo, e si manifestano più tardi di quelli micro-vascolari (Fig. 3).

Le persone a maggior rischio cardiovascolare sono quelle che presentano anche un maggior danno micro-vascolare. Nell'insieme, i risultati del DCCT+EDIC dimostrano come l'iperglicemia sia un fattore di rischio comune a tutte le complicanze sia micro- che macro-vascolari.

**Figura 3** ◆ Incidenza di eventi cardiovascolari nei 30 anni di trattamento (DCCT) e follow-up (EDIC) nel gruppo intensivo e nel gruppo convenzionale. La riduzione del rischio con terapia intensiva è stata del 30% (11)



## COSA C'È STATO DIETRO IL SUCCESSO DEL DCCT

Alla fine degli anni Settanta la cultura scientifica e il trattamento clinico del DMT1 in Europa non erano inferiori a quelli allora esistenti nel Nord-America, anzi, ma è invece nord-americano, il DCCT lo studio che domina la storia della diabetologia.

Il DCCT nasce, si realizza e si conclude con successo nel Nord-America (USA e Canada) anzitutto per la capacità di persone di quei paesi a mettersi insieme, persone diverse, che vivono in luoghi molto distanti, ma una comunità di ricercatori tutti incuriositi ed interessati a rispondere a una domanda che avevano capito era importante, urgente, e che la risposta avrebbe scritto la storia. Certo, il Nord-America aveva ed ha l'NIH, l'agenzia federale di ricerca biomedica, un "sistema" che è lì da sempre, ben collaudato e finanziato. Ma i grandi finanziamenti dell'NIH non avrebbero prodotto da soli necessariamente il successo del DCCT se i ricercatori non si fossero uniti in un solo, grande progetto, invece di dividersi come stava succedendo in Europa, nei tre civilissimi paesi scandinavi pur confinanti fra loro.

Ci sono stati anche importanti contributi di alcune "teste", di singoli illuminati, dietro il successo del DCCT. Saul Genuth, vice-chair del DCCT, trovò la chiave per raggiungere un margine di separazione di emoglobina glicata fra il gruppo del trattamento intensivo e gruppo del trattamento convenzionale, e di mantenerlo sufficientemente ampio e stabile negli anni. Genuth si mosse con intelligenza nello spazio ristretto fra l'esigenza scientifica del trial e il rispetto delle regole etiche per i partecipanti del gruppo del trattamento convenzionale. Il trattamento "convenzionale" del DMT1 nel 1980 era *standard practice* nel Nord-America che si prefiggeva di rendere asintomatiche le persone con DMT1 scompensato, sostanzialmente ci si accontentava di un recupero di peso, della riduzione della glicosuria e della sete, e di un buono stato clinico. Non era prevista necessariamente la misurazione della glicemia, e l'emoglobina glicata non era ancora entrata in uso come parametro di controllo. Genuth legittimamente applicò al gruppo del trattamento convenzionale la prassi allora in uso per il trattamento standard del DMT1. Organizzò uno studio pilota di terapia convenzionale, mise in "cieco" i risultati dell'automonitoraggio ed emoglobina glicata per i ricercatori, e al termine del mini-trial fornì alla Commissione di controllo del DCCT il valore soglia di emoglobina glicata da non superare per la sicurezza delle persone nel gruppo trattamento convenzionale. Questo valore di A1c era calcolato come 2 SD sopra la media della glicata da lui osservata, ed era pari al 13% ("tredici percento" di A1c!). Oggi non potremmo certo proporre un simile valore soglia per la sicurezza di un trial, ma allora, in quel contesto temporale fu possibile.

## L'EREDITÀ DEL DCCT

Il DCCT non ha scoperto nulla di nuovo in assoluto, ma nel 1993 ci ha portato delle certezze subito tradotte in pratica e che oggi sono e saranno sempre le fondamenta della terapia del DMT1, almeno fino a quando non sarà trovata "la cura". Il DCCT ci ha dato la certezza che l'iperglicemia è il "veleno" per l'endotelio, tessuti ed organi. Ci ha indicato "l'antidoto" per far sì che persone con DMT1 possano vivere senza micro-angiopatia e le sue devastanti conseguenze. Il DCCT non solo ha messo una pietra tombale sul controverso argomento glicemia-complicanze, ha soprattutto aperto e indicato la strada da percorrere necessariamente per prevenire e/o rallentare le complicanze. I risultati molto positivi del DCCT, indiscutibili, hanno "obbligato" tutti, in tutti i paesi del mondo a provvedere, attrezzarsi, a cambiare tutto ciò che esisteva fino ad allora, a intervenire con l'educazione, l'automonitoraggio, il basal-bolus con iniezioni multiple o microinfusore di insulina, per migliorare l'emoglobina glicata delle persone con DMT1. Poi, più recentemente, l'EDIC ha rafforzato i risultati del DCCT dimostrando l'onda lunga che un protratto periodo di quasi normo-glicemia esercita per decenni sulla micro- e macro-angiopatia e sulla mortalità. Ridurre la glicemia, farlo subito dall'esordio clinico, e mantenerla controllata per sempre, è la regola d'ingaggio dei diabetologi moderni che viene dal DCCT-EDIC.

Il DCCT-EDIC ha studiato persone con DMT1, e correttamente i risultati sono applicabili solo al DMT1. Ma il danno vascolare dell'iperglicemia cronica dimostrato da DCCT-EDIC è trasversale a vari tipi di diabete, e si applica anche al DMT2, al diabete gestazionale, a quello monogenico, e alle varie forme di diabete secondario. È stato Bernard Zinman, uno dei collaboratori storici del DCCT-EDIC, a commentare che se vogliamo capire il ruolo specifico dell'iperglicemia

sulla macro-angiopatia, non dobbiamo studiare il puzzle del DMT2 dove i tanti fattori confondenti (obesità, ipertensione, iperlipemia, insulino-resistenza) rendono problematica l'interpretazione del ruolo dell'iperglicemia negli *outcomes* dei grandi trials nel DMT2, ma piuttosto dobbiamo guardare al DMT1 dove l'unica anomalia metabolica è l'iperglicemia, e ai risultati che il DCCT-EDIC ha mostrato (Fig. 3).

Nel 1922, grazie a Banting, con l'insulina abbiamo potuto iniziare a salvare vite di persone con DMT1. Nel 1993, grazie al DCCT, abbiamo avuto la prova che se la stessa insulina viene usata con la finalità di raggiungere un buon controllo glicemico, si prevencono le complicanze vascolari a lungo termine, sia micro- che macro-vascolari. Così il XX secolo ha visto tutto, l'inizio e il completamento dell'opera della terapia del DMT1, una specie di "ponte a due piloni" costruiti a settant'anni di distanza l'uno dall'altro, a campata unica, che ha consentito a milioni di persone di scavalcare il baratro del DMT1 e arrivare dall'altra parte, in vita e indenni da complicanze.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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: 977-986, 1993.
2. Pirart J. Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978.
3. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 47: 1973-1999, 1968.
4. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34 Suppl(3): 74-79, 1985.
5. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KE, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J* 293: 1195-1199, 1986.
6. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KE, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 106(9): 1242-1246, 1988.
7. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 304-309, 1993.
8. Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 311: 365-72, 1984.
9. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 136: 504-514, 2002.
10. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42: 1683-1689, 1993.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 39: 686-693, 2016.

## Screening e diagnosi del diabete gestazionale *Screening and diagnostic methods for gestational diabetes mellitus*

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza:  
Maria Angela Sculli<sup>1</sup>, Cristina Bianchi<sup>2</sup>, Silvia Burlina<sup>3</sup>, Gloria Formoso<sup>4</sup>,  
Elisa Manicardi<sup>5</sup>, Veronica Resi<sup>6</sup>, Laura Sciacca<sup>7</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia ed Endocrinologia, Grande Ospedale Metropolitano-Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria;

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Pisa;

<sup>3</sup>UOSD Diabetologia Schiavonia/Conselve/Montagnana- UOSD Diabetologia e Dietetica, Padova; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara;

<sup>5</sup>UOS Diabetologia, IRCCS-Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia; <sup>6</sup>UO Endocrinologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302e>

### ABSTRACT

*The aim of this editorial is to comment two recent papers published in the New England Journal of Medicine that investigated the screening and diagnostic methods for gestational diabetes mellitus (GDM). There is still worldwide controversy concerning which screening and which diagnostic criteria are more appropriated. The main findings of these articles are discussed and its implications for the management of pregnant women.*

### KEYWORDS

*Gestational diabetes, pregnancy, adverse outcomes, hyperglycemia.*

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è una complicanza metabolica che si manifesta nella seconda metà della gravidanza. Esso è dovuto sia all'insulino-resistenza che caratterizza questa fase della gravidanza, sia alla compromissione della funzione delle cellule beta pancreatiche (1). La prevalenza di GDM è in aumento in tutto il mondo a causa di una crescente incidenza di obesità, ma anche altri fattori di rischio, come l'età materna avanzata, l'etnia, la storia di precedente GDM e la storia familiare di diabete mellito di tipo 2 hanno un ruolo importante nel rischio di sviluppare GDM (2).

È necessaria un'accurata e tempestiva gestione della patologia, con un adeguato screening e una corretta diagnosi per ridurre al minimo le complicanze per la madre e per il feto (3). Gli esperti dibattono da molti anni sulla necessità di uno screening universale per il GDM, ma al momento le modalità di esecuzione non sono univoche. Uno screening efficace permetterebbe una gestione personalizzata della patologia e potrebbe migliorare l'approccio terapeutico al fine di ridurre gli esiti avversi materni e fetali/neonatali (4). Inoltre, le donne con GDM presentano un rischio più elevato di sviluppare, dopo il parto, diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (5-6) e malattie cardiovascolari, rispetto a donne con normale tolleranza al glucosio in gravidanza. Per tale motivo individuare queste donne permetterebbe di attuare un'efficace prevenzione grazie ad interventi strutturati, mirati al miglioramento dello stile di vita (7- 8).

Le linee guida internazionali e la medicina basata sull'evidenza riconoscono l'importanza di un'accurata diagnosi del GDM; tuttavia, ancora si dibatte sulla modalità di screening e sui valori di glicemia considerati diagnostici.

Due recenti studi pubblicati su *New England Journal of Medicine* (9-10), hanno confrontato diversi metodi di screening e di diagnosi del diabete gestazionale.

In questo articolo commentiamo i risultati dei due articoli e le eventuali implicazioni sulla gestione delle donne in gravidanza.

Lo studio di Hillier e collaboratori (9) ha affrontato la problematica dello screening del GDM. Si tratta di uno studio clinico randomizzato pragmatico effettuato negli Stati Uniti in cui sono stati analizzati gli esiti materni e fetali delle donne in gravidanza sottoposte a due diverse modalità di screening: lo screening in una fase (secondo le linee guida dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSC) e lo screening in due fasi (secondo i criteri di Carpenter & Coustan, raccomandato dall'American College of Obstetricians and Gynecologists). Su un totale di 23.792 donne in gravidanza la diagnosi di GDM è risultata doppia con l'approccio in una fase (16,5%) rispetto a quella con l'approccio in due fasi (8,5%). Nonostante l'aumento della percentuale di diagnosi di GDM, non ci sono state differenze negli esiti perinatali o nelle complicanze materne. In particolare, l'incidenza di neonati grandi per epoca gestazionale (LGA) [rischio relativo (RR) 0,95; 97,5% CI 0,87-1,05], ipertensione gestazionale o preeclampsia (RR 1,00; 97,5% CI 0,93-1,08), taglio cesareo primario (RR 0,98; 97,5% CI 0,93-1,02) ed esito composito perinatale (RR 1,04; 97,5% CI 0,88-1,23) sono risultati simili.

Lo studio di Crowther e collaboratori invece, ha affrontato la problematica dei valori glicemici soglia per la diagnosi di GDM (10). Gli autori hanno valutato l'impatto di soglie glicemiche inferiori o superiori per la diagnosi di GDM. Si tratta di uno studio randomizzato a cluster in donne sottoposte a screening per GDM tra la 24<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gestazione con una curva da carico orale di glucosio (OGTT) standard con 75 g di glucosio. Le soglie glicemiche inferiori corrispondono a quelle attualmente utilizzate nelle linee guida IADPSC e cioè glicemia plasmatica a digiuno 92 mg/dl (5,1 mmol/l), ad 1 ora dal carico 180 mg/dl (10 mmol/l), a 2 ore 153 mg/dl (8,5 mmol/l). Le soglie glicemiche più elevate erano per la glicemia plasmatica a digiuno 99 mg/dl (5,5 mmol/l) e due ore dopo il carico 162 mg/dl (9,0 mmol/l). L'esito primario era la valutazione dei neonati LGA (definiti come un peso alla nascita superiore al 90° percentile dagli standard Fenton-World Health Organization). Gli esiti secondari consistevano nella valutazione dei parametri correlati alla salute materna e fetale. Sono state randomizzate 4.061 donne. Nel gruppo con valori glicemici inferiori, il GDM è stato diagnosticato nel 15,3% contro il 6,1% nel gruppo con valori glicemici superiori. L'induzione del travaglio, il numero di visite effettuate, l'uso di farmaci e l'ipoglicemia neonatale erano più comuni nel gruppo con valori glicemici inferiori per la diagnosi. Non sono state osservate differenze significative per gli altri esiti secondari.

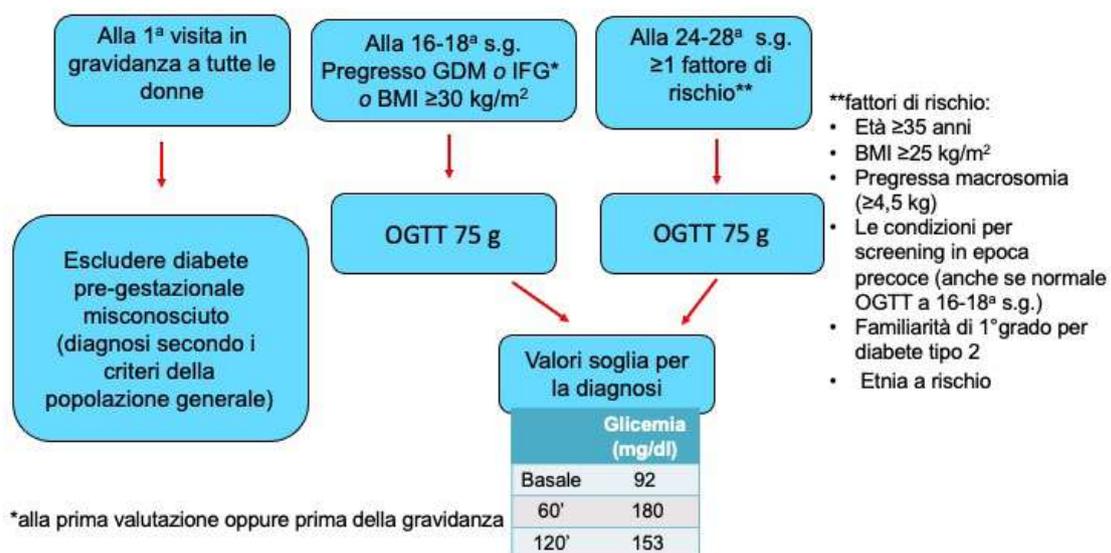
## COMMENTO E CONCLUSIONI

L'articolo di Hillier e collaboratori, non solo ci interroga sull'utilità dell'approccio in una fase dello screening per il GDM, ma suggerisce sottilmente la necessità di estendere lo screening rendendolo universale. Questo perché nell'analisi degli esiti delle donne non sottoposte a screening si sono riscontrati outcome materni e neonatali peggiori. Infatti, se non si può escludere che ciò dipenda da una differente aderenza alle diverse modalità di screening, esiti peggiori potrebbero anche essere collegati alla mancata diagnosi di GDM. Le linee guida italiane raccomandano lo screening selettivo del GDM tramite OGTT 75 g solo per le donne con fattori di rischio, è altresì raccomandato un test di screening precoce (16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana di gestazione) per le donne ad alto rischio (precedente GDM, alterata glicemia a digiuno-IFG prima della gravidanza o nel primo trimestre, obesità pre-gravidanza) (Fig. 1). Tuttavia, nell'esperienza italiana, la percentuale di donne che effettua lo screening come da indicazioni delle linee guida è di circa l'80%, mentre il 40% delle donne a basso rischio continua ad essere sottoposto a screening. Inoltre, il tasso di GDM, calcolato per algoritmo, è stato relativamente elevato (7%) tra le donne non eleggibili (11). In un altro studio italiano, il 20-25% delle donne senza fattori di rischio per GDM sviluppa iperglicemia durante la gravidanza (12), evidenziando come lo screening selettivo basato sui fattori di rischio possa essere fallace nell'identificare tutte le donne con GDM.

Lo screening precoce alla 16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana di gestazione nelle donne ad alto rischio permette una diagnosi e un trattamento precoce, ma i benefici di tale trattamento non sono ancora chiari. A tal proposito sempre uno studio italiano ha dimostrato che lo screening e il trattamento precoce del GDM rispetto a quello standard nelle donne ad alto rischio sono associati ad esiti materno-fetali simili a breve termine, sebbene le donne con diagnosi precoce siano state trattate in misura maggiore con terapia insulinica (13). Lo studio multicentrico randomizzato controllato Treatment Of Booking Gestational Diabetes Mellitus (TOBOGM) ha recentemente documentato che nelle donne con almeno un fattore di rischio per l'iperglicemia in gravidanza e con diagnosi di GDM prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, il trattamento immediato del GDM porta a una modesta riduzione dell'incidenza di un composito di eventi avversi neonatali rispetto al trattamento differito (o al non trattamento in caso di OGTT a 24-28 settimane risultato negativo), ma nessun altro beneficio materno-fetale (14).

In questo dibattito interminabile su quali siano i migliori criteri diagnostici per il GDM, crediamo che i tempi siano maturi per promuovere un confronto tra ginecologi e diabetologi per elaborare raccomandazioni condivise. Gli obiettivi sono quelli di evitare non solo gli eventi avversi perinatali a breve termine, ma anche quelli a lungo termine nelle future generazioni, determinati dall'imprinting epigenetico cardio-metabolico che si associa ad una iperglicemia anche lieve durante la gravidanza (15). Inoltre, dovrebbero essere valutati anche i potenziali benefici a lungo termine dell'identificazione delle donne GDM, e quindi ad alto rischio di sviluppare in futuro DMT2, al fine di promuovere strategie di prevenzione (16). A tal proposito recentemente è stato evidenziato come anche una lieve iperglicemia durante la gravidanza raddoppi il rischio di diabete negli anni successivi al parto, suggerendo come la gravidanza rappresenti un'opportunità per identificare soggetti ad alto rischio di diabete a cui poter rivolgere interventi di prevenzione (17).

Riteniamo pertanto che durante la gravidanza si debba promuovere lo screening universale con soglie glicemiche inferiori rispetto a quelle attualmente in uso, al fine di mitigare le ripercussioni negative sulla salute delle donne e delle generazioni future. L'obiettivo da perseguire dovrebbe essere quello di conciliare una visione più pragmatica e a breve termine, attenta agli esiti perinatali, con una più lungimirante rivolta agli effetti a lungo termine nelle donne e nella prole.



Adattata da AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2018 (18)

**BIBLIOGRAFIA**

1. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A, Moran J, et al. Cost of Gestational Diabetes Mellitus in the United States in 2007. *Popul Health Manag* 12: 165-174, 2009. <https://doi.org/10.1089/pop.2009.12303>.
2. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 31: 2288-2293, 2008. <https://doi.org/10.2337/dco8-1038>.
3. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 32: 687-694, 2019. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387893>.
4. Casey B. Pregnancy Outcomes in Women With Gestational Diabetes Compared With the General Obstetric Population. *Obstetrics & Gynecology* 90: 869-873, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00542-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00542-5).
5. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 373: 1773-1779, 2009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5).
6. Napoli A, Sciacca L, Pintauro B, Tumminia A, Dalfrà MG, Festa C, Formoso G, Fresa R, Graziano G, Lencioni C, Nicolucci A, Rossi MC, Succurro E, Sculli MA, Scavini M, Vitacolonna E, Bonomo M, Torlone E; STRONG Study Collaborators and the AMD-SID Diabetes and Pregnancy Study Group. Screening of postpartum diabetes in women with gestational diabetes: high-risk subgroups and areas for improvements—the STRONG observational study. *Acta Diabetol.* 2021 Sep; 58(9): 1187-1197. doi: 10.1007/s00592-021-01707-9.
7. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profítos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 55: 315-322, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1099-2>.
8. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 352: 2477-2486, 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>.
9. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *New England Journal of Medicine* 384: 895-904, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>.
10. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 387: 587-598, 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204091>.
11. Di Cianni G, Gualdani E, Berni C, Meucci A, Roti L, Lencioni C, et al. Screening for gestational diabetes in Tuscany, Italy. A population study. *Diabetes Res Clin Pract* 132: 149-156, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.003>.
12. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: Time for a critical appraisal? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 27: 717-722, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.010>.
13. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women – An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29: 598-603, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.02.007>.
14. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2023 May 5. doi: 10.1056/NEJMoa2214956.
15. Bendor CD, Bardugo A, Rotem RS, Derazne E, Gerstein HC, Tzur D, et al. Glucose Intolerance in Pregnancy and Offspring Obesity in Late Adolescence. *Diabetes Care* 45: 1540-1548, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc21-2634>.
16. Scavini M, Formoso G, Festa C, Sculli MA, Succurro E, Sciacca L, et al. Follow-up of women with a history of gestational diabetes in Italy: Are we missing an opportunity for primary prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev* 37, 2021. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3411>.
17. Selen DJ, Thaweethai T, Schulte CCM, Hsu S, He W, James K, et al. Gestational Glucose Intolerance and Risk of Future Diabetes. *Diabetes Care* 46: 83-91, 2023. <https://doi.org/10.2337/dc22-1390>.
18. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>. Last accessed May 10, 2023.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

## Il Diabete n. 2/2023

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia23o2f>

### Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria ♦ *Long-term cost-effectiveness of implementing a lifestyle intervention during pregnancy to reduce the incidence of gestational diabetes and type 2 diabetes*

Lloyd M et al. Diabetologia 2023, 66(7): 1223-1234

L'editoriale a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza pubblicato in questo numero evidenzia come sia importante promuovere lo screening universale in gravidanza, applicando soglie glicemiche inferiori rispetto a quelle attualmente in uso, al fine di mitigare le ripercussioni negative del diabete gestazionale (GDM) sulla salute delle donne e delle generazioni future. I dati dello studio qui riassunto sostengono questo invito, dimostrando come la diagnosi, il più possibile tempestiva, del GDM e, ancora meglio, l'implementazione di strategie volte a ridurre l'incidenza siano vantaggiose anche da un punto di vista di economia sanitaria.

Gli autori hanno utilizzato un modello decisionale di Markov per confrontare l'efficacia, da un punto di vista sia economico che di esiti di salute, di un intervento strutturato di prevenzione del GDM basato sullo stile di vita. Nell'analisi sono state incluse partorienti australiane di età compresa tra i 15 e i 49 anni, suddivise nelle seguenti fasce di età, per tenere conto della differente incidenza di GDM: 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49; la probabilità di sviluppare diabete di tipo 2 (DMT2) è stata calcolata fino al raggiungimento degli 85 anni o al decesso. Sono stati paragonati tre schemi di intervento: il primo prevedeva la sola modifica della dieta, il secondo la sola implementazione di accorgimenti relativi all'attività fisica, mentre il terzo prendeva in considerazione entrambe le componenti.

Il modello mostra una riduzione del 10% del numero di donne che, nel corso della loro vita, svilupperanno DMT2. L'incremento di spesa associato all'attuazione delle strategie preventive è stimato pari a 70 milioni di dollari australiani, mentre il risparmio, legato sia alla riduzione delle conseguenze di salute immediate per madre e nascituro, sia al trattamento a lungo termine del diabete, è risultato di 85 milioni di dollari australiani, con un guadagno di 1,22 dollari per ogni dollaro investito.

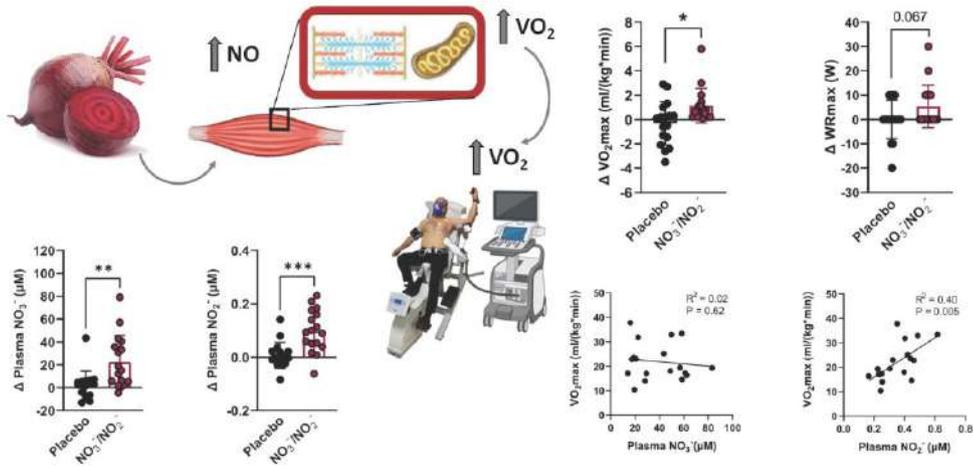
Con questo numero diamo il benvenuto ai nuovi Redattori dei Journal Club; abbiamo selezionato i contributi corredati da graphical abstract, uno strumento utile per trasmettere il messaggio in modo immediato e di impatto.

Ricordiamo ai Lettori che possono trovare i commenti sui canali social della SID: Facebook ([www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia](http://www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia)), Twitter (SID Italia (@Sid\_Italia) / Twitter) e LinkedIn ((25) SID - Società Italiana di Diabetologia: Panoramica | LinkedIn); Li invitiamo a condividerli con i loro followers ed amici.

**CVD nel diabete**

**Una barbabietola rossa al giorno rimette il mitocondrio al mondo - A cura di Lorenzo Nesti**

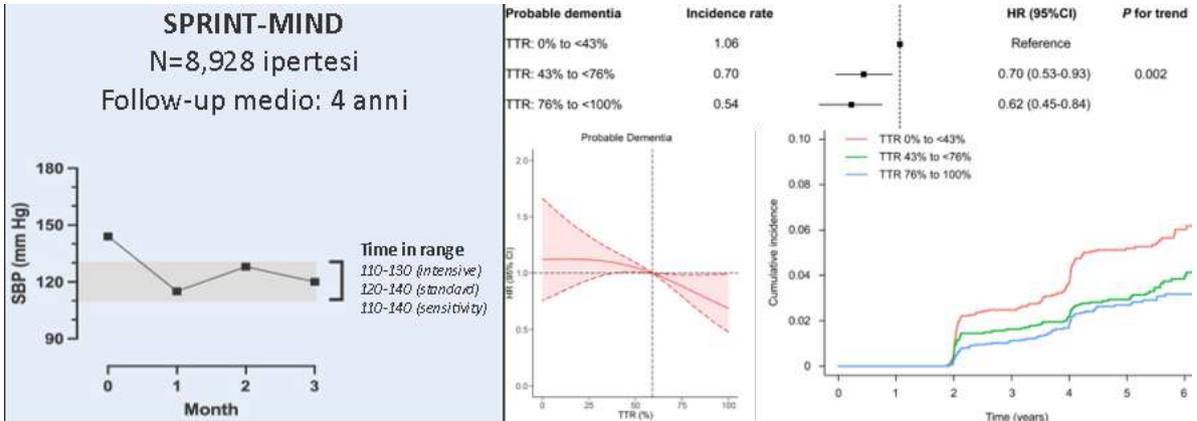
**Link al commento:** Effects of Combined Inorganic Nitrate and Nitrite Supplementation on Cardiorespiratory Fitness and Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial ([siditalia.it](http://siditalia.it))



**Iperensione e diabete**

**Se non resto a target...mi cancello (la memoria)! - A cura di Alessandro Mengozzi**

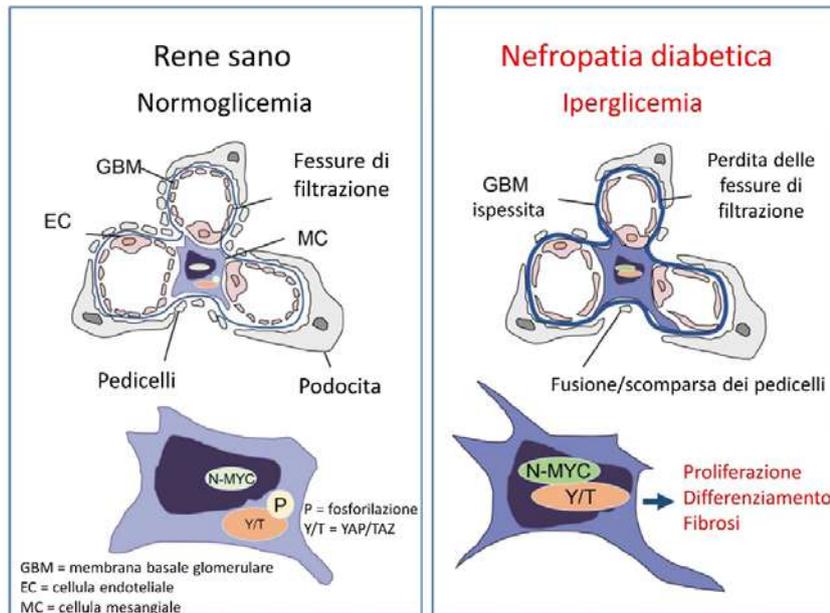
**Link al commento:** Systolic blood pressure time in target range and cognitive outcomes: insight from the SPRINT MIND Trial ([siditalia.it](http://siditalia.it))



**Nefropatia**

**Mesangio e glomerulopatia diabetica, un ritorno in stile “Hippo” - A cura di Stefano Menini**

**Link al commento:** Hyperactivation of YAP/TAZ Drives Alterations in Mesangial Cells through Stabilization of N-Myc in Diabetic Nephropathy (siditalia.it)



**Neuropatia**

**Un nuovo strumento per la diagnosi della neuropatia delle piccole fibre - A cura di Marika Menduni, Carla Greco, Maria Elena Lunati**

**Link al commento:** Diagnostic Accuracy of Perception Threshold Tracking in the Detection of Small Fiber Damage in Type 1 Diabetes (siditalia.it)

**Un nuovo strumento per la diagnosi della neuropatia delle piccole fibre**

**Obiettivo del lavoro:** Definire l’accuratezza diagnostica di una nuova metodica di studio della soglia percettiva (Perception Threshold Tracking, PTT) per diagnosticare il danno delle piccole fibre nel paziente diabetico.

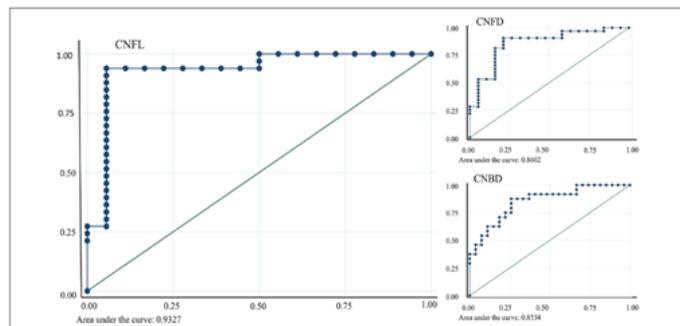
**Metodi**

**Popolazione::**

- 60 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1:
  - 20 senza neuropatia periferica (DPN)
  - 20 con DPN non dolorosa
  - 20 con DPN dolorosa
- 20 controlli sani

**Esami strumentali:**

- Microscopia confocale corneale (MCC)
- PTT



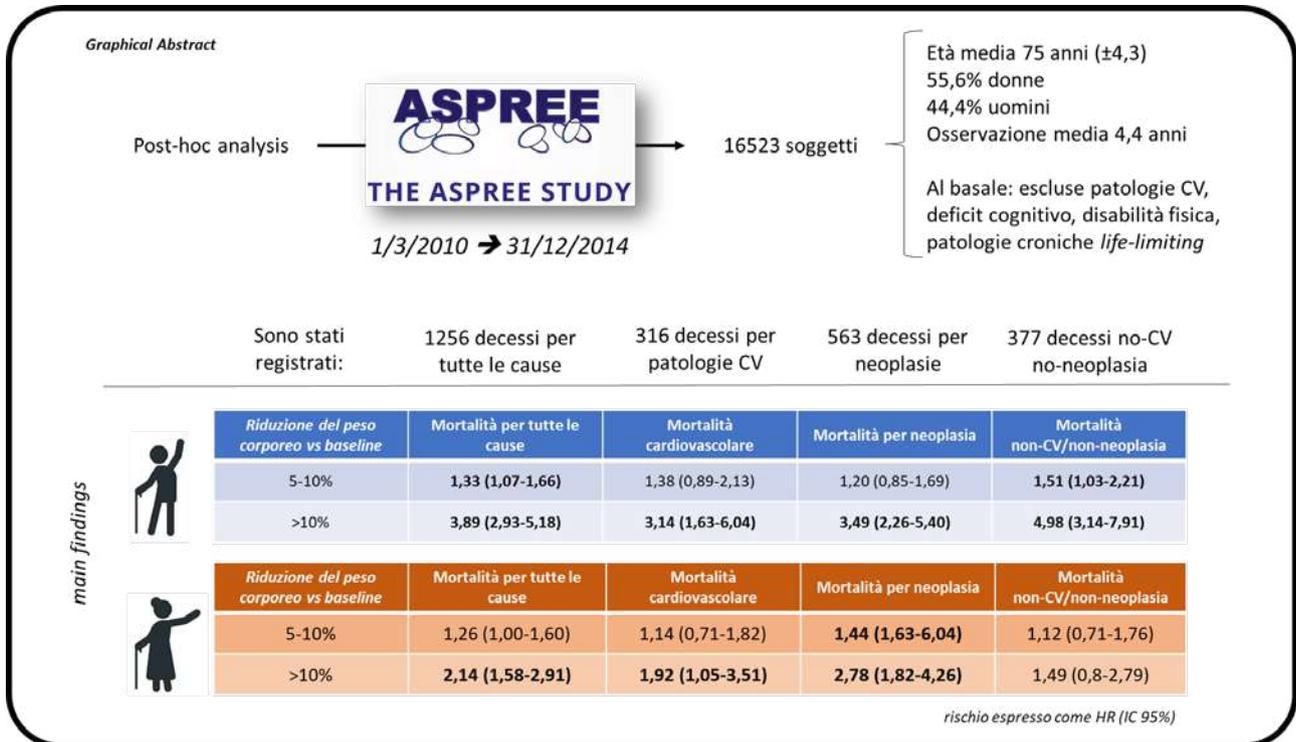
**Conclusion:** La PTT ha avuto un alto accordo diagnostico con i parametri della MCC nel rilevare la perdita di piccole fibre nervose e potrebbe diventare un eccellente strumento di screening per la neuropatia delle piccole fibre.

*Røikjer J et al J Diabetes Sci Technol. 2023*

## Obesità e tessuto adiposo

### Quanto pesa il calo di peso - A cura di Gian Pio Sorice

**Link al commento:** Associations of Change in Body Size With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Healthy Older Adults (siditalia.it)



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

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

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

## Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

### *Role of insulin and insulin receptor in adipose tissue*

Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302g>

#### ABSTRACT

*Insulin regulates whole-body energy and lipid metabolism by activating the insulin receptor (INSR) consisting in two isoforms: INSR-A expressed in less-differentiated cells with prominent mitogenic effect; INSR-B mostly expressed in adult tissues with pronounced metabolic properties. It is well known that tissue-specific variation in INSR-A/INSR-B ratio may favour the development of metabolic abnormalities. Herein, we examine the role of insulin/INSR signalling in the regulation of several aspects of adipose tissue physiology and the effects of insulin mimetics on adiposity.*

#### KEYWORDS

*Insulin receptor, adipose tissue, adipocyte, receptor isoform.*

#### INTRODUZIONE

Il tessuto adiposo (TA) è un organo endocrino in grado di regolare l'omeostasi energetica e il metabolismo lipidico sia attraverso meccanismi diretti che mediante la produzione e la secrezione di diverse sostanze con funzioni endocrine o paracrine. In condizioni di surplus energetico, un eccessivo accumulo di lipidi a livello del TA, in particolare nel compartimento viscerale, si associa ad un peggioramento metabolico che a lungo termine può favorire l'insorgenza di patologie, tra cui il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari.

L'insulina svolge importanti effetti biologici e metabolici a livello del TA attraverso l'attivazione del recettore insulinico (INSR), una proteina con attività tirosin-chinasica intrinseca la cui espressione è regolata da meccanismi post-trascrizionali che ne permettono la generazione di due isoforme: l'isoforma A (INSR-A), derivante dall'esclusione dell'esone 11, è espressa prevalentemente nelle cellule indifferenziate e contribuisce allo sviluppo prenatale e alla crescita dei tessuti; l'isoforma B (INSR-B), che include l'esone 11, è maggiormente espressa in cellule differenziate ed è in gran parte responsabile dell'azione metabolica sistemica dell'insulina negli individui adulti. Ad oggi, tuttavia, il contributo delle diverse varianti del INSR nello sviluppo e nella funzione del TA è ancora poco chiaro. Comprendere i meccanismi molecolari che governano la risposta del TA all'insulina e che quindi predispongono all'insorgenza del DMT2 è fondamentale al fine di individuare una terapia ipoglicemizzante che riduca i noti effetti deleteri della terapia insulinica sull'espansione del TA e sull'incremento ponderale.

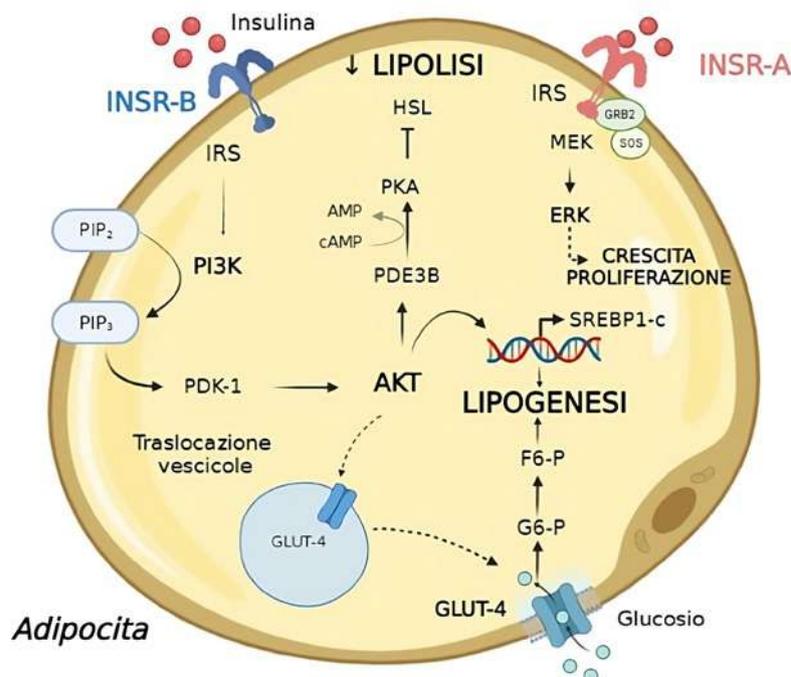
## L'AZIONE DELL'INSULINA ED IL METABOLISMO DEL TESSUTO ADIPOSO

L'insulina regola le risposte anaboliche nel TA stimolando l'assorbimento del glucosio e degli acidi grassi liberi, inibendo la lipolisi e stimolando la sintesi *de novo* dei lipidi (Fig. 1).

Inoltre, tale ormone controlla la crescita e il differenziamento del TA attraverso la modulazione dell'espressione genica di vari fattori di trascrizione tra cui la proteina *sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1c) e il principale fattore adipogenico *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ) (1).

Una delle principali azioni dell'insulina è quella di regolare l'immagazzinamento dell'energia derivante dai carboidrati principalmente attraverso il controllo del metabolismo del glucosio (2). Infatti, l'insulina è in grado di aumentare l'*uptake* del glucosio negli adipociti favorendo la traslocazione del *glucose transporter type 4* (GLUT4), il principale trasportatore di glucosio regolato dall'insulina, dal compartimento intracellulare alla membrana plasmatica (3). Sebbene solo il 10% del glucosio introdotto dalla dieta venga assorbito dal TA sotto il controllo dell'insulina, l'espressione del GLUT4 nel TA rappresenta un buon marcatore della sensibilità sistemica all'insulina (4). Studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) avviati sia in individui magri sia in individui obesi hanno dimostrato come nell'uomo l'immagazzinamento del glucosio sia maggiore nel TA viscerale (VAT) rispetto al TA sottocutaneo (SAT) (5). Analogamente, anche il *pathway* intracellulare mediato dall'insulina sembrerebbe essere attivato più rapidamente e in modo più evidente nel VAT rispetto al SAT (1, 6).

**Figura 1** ◆ L'azione dell'insulina sull'adipocita. AMP, adenosina monofosfato; cAMP, adenosina monofosfato ciclico; AKT, protein chinasi B; F6-P, fruttosio 6-fosfato; GLUT4, glucose transporter type 4; G6-P, glucosio 6-fosfato; Grb, growth factor receptor-bound protein; HSL, lipasi ormone sensibile; INSR-A, isoforma A del recettore dell'insulina; INSR-B, isoforma B del recettore dell'insulina; IRS, substrato del recettore dell'insulina; SOS, Son of sevenless protein; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; ERK, extracellular signal-regulated kinase; PDE3B, fosfodiesterasi 3B; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato; PIP<sub>3</sub>, fosfatidilinositolo 3,4,5-trifosfato; PI3K, fosfoinositolo 3-chinasi; PDK-1, fosfoinositide chinasi dipendente 1; PKA, proteina chinasi A; SREBP1c, sterol regulatory element-binding protein 1



L'accumulo di lipidi a livello del TA è determinato dall'equilibrio tra la sintesi e la degradazione dei trigliceridi (TG). Durante i pasti, gli acidi grassi si accumulano nel TA da due fonti distinte: dai TG circolanti e dalla *de novo* lipogenesi (DNL) (7). I TG circolanti sono originariamente sintetizzati nell'intestino o nel fegato e impacchettati rispettivamente in chilomicroni o lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Quando queste lipoproteine raggiungono il TA, i TG vengono idrolizzati in acidi grassi non esterificati (NEFA), in seguito all'azione della lipoproteina lipasi (LPL) stimolata dall'insulina e situata nell'endotelio vascolare del TA (8). I NEFA rilasciati entrano negli adipociti attraverso i trasportatori di acidi grassi come il CD36 (9) e la proteina di trasporto degli acidi grassi-1 (FATP1) (10), la cui traslocazione sulla membrana plasmatica è stimolata dall'insulina (11). Inoltre, l'insulina favorisce l'assorbimento di glucosio da parte degli adipociti, che viene in parte indirizzato verso la DNL (12). La prima fase impegnata nella sintesi degli acidi grassi è catalizzata dalla sintasi degli acidi grassi (FAS), una proteina citosolica multifunzionale che sintetizza principalmente il palmitato, un acido grasso saturo a 16 atomi di carbonio (13). L'attività dell'enzima FAS è regolata positivamente dall'insulina, soprattutto a livello trascrizionale (14). Diversi studi hanno dimostrato come nell'uomo le variazioni nell'espressione e nell'attività enzimatica di questo enzima sono implicate nello sviluppo dell'insulino-resistenza e dell'obesità (15-17). Gli acidi grassi provenienti da queste due fonti sono successivamente esterificati utilizzando il glicerolo 3-fosfato, derivato dal glucosio, come *backbone* indispensabile per la formazione dei TG che vengono immagazzinati nelle gocce lipidiche (18). L'insulina stimola anche l'adipogenesi e la lipogenesi modulando l'attivazione di SREBP-1c e di diversi altri fattori di trascrizione coinvolti nel differenziamento adipocitario (19-20).

Un'altra importante azione dell'insulina nelle cellule adipose è quella di limitare la lipolisi inibendo la lipasi ormone-sensibile (HSL) (21-22). Durante l'esercizio fisico e il digiuno, l'attivazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici induce la lipolisi stimolando la produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) da parte dell'adenilato ciclasi, un processo mediato dalle proteine G (23). Al contrario, durante i pasti, l'insulina esercita un forte effetto anti-lipolitico inducendo l'attivazione AKT-mediata della fosfodiesterasi 3B (PDE3B), con conseguente aumento della degradazione del cAMP (24).

## LA REGOLAZIONE DELLO SVILUPPO DEL TESSUTO ADIPOSO

Lo sviluppo e la crescita del TA è un processo dinamico che si realizza grazie al contributo di segnali endogeni ed esogeni che insieme ne favoriscono l'espansione fino a 15 volte (25). Le cellule staminali di derivazione adiposa (ASC) sono le principali componenti del TA coinvolte nel mantenimento omeostatico e nello sviluppo del tessuto e sono altamente sensibili all'insulina. Lo sviluppo e l'espansione del TA sono processi regolati dall'insulina. L'insulina, infatti, stimola sia il differenziamento delle ASC in adipociti maturi (adipogenesi) che l'accumulo di lipidi (lipogenesi) nel TA. Il grado di attivazione di questi due fenomeni varia a seconda del background genetico, della dieta, dell'ambiente biologico e ormonale e della sede anatomica. Il ruolo di INSR nella regolazione del differenziamento adipocitario è stato ben chiarito grazie a studi di transgenesi. Ad esempio, le cellule staminali pluripotenti indotte isolate da topi resi geneticamente incapaci di esprimere il INSR, mostrano una scarsa tendenza di queste cellule a differenziarsi in adipociti in termini di accumulo di gocce lipidiche e dei livelli di espressione dei principali *markers* di adipogenesi rispetto alle cellule di controllo (26-27). Tuttavia, gli effetti dell'insulina sulla maturazione degli adipociti umani sembrano essere prevalenti nelle fasi tardive dell'adipogenesi. Infatti, le ASC differenziate sia in presenza che in assenza di insulina mostrano livelli di espressione dei marcatori adipogenici paragonabili sia nella fase precoce che in quella intermedia dell'adipogenesi (19). Diversamente, nella fase tardiva del differenziamento, il contributo dell'insulina appare essenziale al fine di raggiungere un fenotipo adipocitario completamente funzionale (19).

Il TA può espandersi dal 2-3% al 60-70% del peso corporeo in risposta a un bilancio energetico positivo (28). In un elegante studio, Spalding e colleghi hanno dimostrato come il numero di cellule adipose nell'uomo si stabilisce in epoca puberale e come soprattutto il SAT si rinnovi annualmente di circa il 10% (29). La rigenerazione e l'espansione del TA sono basati su meccanismi di tipo ipertrofico ed iperplastico. L'ipertrofia consiste nell'incremento del volume adipocitario che si realizza per effetto dell'accumulo lipidico, laddove l'iperplasia deriva dal reclutamento di precursori

staminali che vengono indirizzati al differenziamento adipocitario (29). Tuttavia, in alcune condizioni patologiche tali meccanismi non risultano bilanciati come osservato nell'obesità ipertrofica (30), un fenomeno in cui il turnover cellulare appare ridotto e gli adipociti pre-esistenti a seguito dello stimolo insulinico accumulano maggiormente TG con un incremento del volume cellulare di due/tre volte (31). In questo scenario, l'assetto ipertrofico e lipotossico favorisce l'ipossia tissutale e il reclutamento di cellule infiammatorie (macrofagi, linfociti), fenomeni che contribuiscono a rendere gli adipociti insulino-resistenti e il TA disfunzionale (32). In questo contesto, le cellule adipose non sono in grado di immagazzinare ulteriori lipidi, e pertanto, nuovi adipociti vengono generati a partire dai precursori staminali, soprattutto nel VAT, al fine di compensare le alterazioni metaboliche associate all'*overload* lipidico (33). Diversi studi hanno, infatti, osservato che il compartimento staminale del TA può essere indotto a proliferare e a differenziarsi in condizioni di eccesso calorico e che le abitudini alimentari possono modulare questi due *endpoint* biologici negli adulti (34).

I progenitori staminali delle cellule adipose condividono un'origine comune con le cellule endoteliali e perivascolari (35-36), suggerendo quindi che l'adipogenesi, l'angiogenesi e il rimodellamento vascolare sono meccanismi strettamente regolati e coordinati in modo paracrina/endocrino (37). In condizioni fisiologiche, sia il tessuto adiposo bianco (WAT) che il tessuto adiposo bruno (BAT) sono ipervascolarizzati e il fenomeno dell'angiogenesi in entrambi i tessuti varia a seconda delle richieste metaboliche degli adipociti. I vasi sanguigni, infatti, non solo forniscono nutrienti e ossigeno per nutrire gli adipociti, ma fungono anche da serbatoio cellulare per procurare precursori e cellule staminali adipose che regolano la massa e la funzione del TA. Pertanto, il rimodellamento fisiologico del TA richiede anche un'adeguata perfusione e il conseguente apporto di nutrienti alle cellule adipose (38). In questo contesto, l'insulina può influenzare l'endotelio vascolare del TA stimolando una vasodilatazione diffusa ed il reclutamento di nuovi capillari senza modifiche significative dell'espressione della sintasi dell'ossido nitrico endoteliale (eNOS), il principale marcatore angiogenetico (39-40). Inoltre, diversi studi hanno riportato come l'insulina favorisca la migrazione delle cellule endoteliali attraverso l'attivazione della via PI3K-AKT-SREBP-1-Rac1 (41) e migliori la formazione di nuovi vasi attraverso l'attivazione della glicogeno sintasi chinasi-beta3 e l'eNOS (42).

## EFFETTI DELL'INSULINA SULL'ATTIVITÀ ENDOCRINA DEL TESSUTO ADIPOSO

Oltre a regolare il rilascio e l'immagazzinamento dei lipidi, il TA possiede proprietà endocrine in quanto è in grado di regolare diversi aspetti fisiologici attraverso il rilascio di ormoni, lipidi e citochine (adipochine) (43). Le ricerche condotte negli ultimi due decenni hanno dimostrato che il TA secerne molecole come citochine e altri fattori proinfiammatori (ad esempio, la proteina 4 legante il retinolo (RBP4), il TNF $\alpha$ , l'IL-6 e l'IL-1 $\beta$ ), responsabili dello stato infiammatorio di basso-grado che a sua volta ostacola l'azione dell'insulina a livello periferico favorendo, peraltro, lo sviluppo di alterazioni cardio-metaboliche (44-45). Tuttavia, il TA può anche secernere molecole con azione insulino-sensibilizzante, tra cui l'adiponectina e gli esteri ramificati degli acidi grassi idrossilati (FAHFA), definiti anche "lipidi buoni" di origine endogena che sembrerebbero stimolare la produzione di insulina così come il trasporto del glucosio insulino-indotto attraverso l'attivazione di un recettore accoppiato alle proteine G (GPR120) espresso particolarmente a livello adipocitario (46). Nonostante numerosi studi abbiano osservato che i livelli di molecole "metabolicamente favorevoli" diminuiscono in presenza di obesità e di insulino-resistenza, pochi lavori hanno esaminato l'impatto dell'insulina sulla secrezione di adipochine e altre molecole a livello del TA (Tab. 1). Studi di proteomica hanno evidenziato che la somministrazione *in vitro* di insulina in una linea di adipociti maturi murini (3T3-L1) induce l'espressione o la secrezione di 27 proteine (principalmente attraverso modifiche post-traduzionali), tra cui l'adipsina (una serina proteasi che stimola il trasporto del glucosio per l'accumulo di trigliceridi), la proteina acida secreta ricca di cisteina (SPARC) (coinvolta nella riorganizzazione cellulare e nell'angiogenesi), il fattore del complemento C3, il collagene e altri componenti della matrice extracellulare (ECM) (47). Similmente, adipociti 3T3-L1 esposti all'insulina mostrano un aumento significativo di circa il 60% della secrezione delle proteine principalmente associate al rimodellamento della ECM, come fibronectina, trombospondine, collagene, distroglicano e tenascina.

**Tabella 1** ◆ **Effetti dell'insulina sull'attività endocrina del TA**

REFERENZE	SISTEMA SPERIMENTALE	ORMONI/CITOCINE	FUNZIONE
(47-48)	<i>in vitro</i> adipociti 3T3-L1	Adipsina (↑) SPARC (↑) Fattore C3 del complemento (↑) Collagene e proteine della matrice extracellulare (↑)	Stimolazione del trasporto del glucosio Riorganizzazione cellulare, angiogenesi Risposta immune Rimodellamento tissutale
(49-50)	<i>ex vivo</i> VAT umano	Adiponectina (↑)	Azione insulino-sensibilizzante Inibizione dell'aterosclerosi
(51)	<i>in vivo</i> modello di iperinsulinemia	Adipo R1/R2 (↑)	Ossidazione FAs Captazione del glucosio
(52) (53-54) (55) (56) (57) (58)	<i>in vivo</i> iperinsulinemia cronica <i>ex vivo</i> WAT umano SAT umano VAT di ratto <i>in vitro</i> adipociti di ratto adipociti umani	Leptin (↑)	Regolazione del metabolismo del glucosio e della spesa energetica
(59)	<i>in vitro</i> adipociti murini ed umani	Apelina (↑)	Angiogenesi, regolazione del metabolismo energetico
(60)	<i>in vivo</i> PCOS <i>ex vivo</i> SAT/VAT umano	Chemerina (↑)	Regolazione della lipolisi e del differenziamento adipocitario
(61-63)	<i>in vitro</i> adipociti murini	Resistina (↓)	Riduzione della sensibilità insulinica
(64)	<i>ex vivo</i> VAT umano	Omentina (↓)	Regolazione del metabolismo ed effetto anti-infiammatorio

↓, inibizione dell'espressione/secrezione; ↑, stimolazione dell'espressione/secrezione; Adipo R1/R2, recettori dell'adiponectina; FAs, acidi grassi liberi; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; SAT, tessuto adiposo sottocutaneo; SPARC, proteina acida secreta ricca di cisteina; VAT, tessuto adiposo viscerale; WAT, tessuto adiposo bianco.

Diverse sono le adipochine con attività endocrina (fattori coinvolti nell'immagazzinamento e nel metabolismo dei grassi e nella regolazione del comportamento alimentare) la cui secrezione sembrerebbe essere regolata dall'insulina come osservato da studi sia *in vivo* che *in vitro*. L'adiponectina/ACRP30 è una proteina di derivazione adiposa con proprietà insulino-sensibilizzanti e anti-aterosclerotiche abbondantemente presente nel plasma (5-30 µg/mL), ma i cui livelli di espressione genica nel TA e le cui concentrazioni plasmatiche si riducono in presenza di obesità e DMT2 (65). Studi avviati parallelamente sia nell'uomo che nella scimmia hanno dimostrato come i livelli plasmatici di adiponectina/ACRP30 correlino in modo significativo con la sensibilità insulinica sistemica (66). Questi dati sono stati anche in parte confermati in studi *ex vivo* in cui biopsie di VAT umano esposte per 24 ore all'insulina mostravano un aumento dei livelli di mRNA dell'adiponectina. Tuttavia, la produzione di adiponectina/ACRP30 è un processo finemente regolato in quanto lo stesso TA può esercitare un effetto negativo sulla sintesi di adiponectina rilasciando alcuni fattori che ne destabilizzano i processi trascrizionali e traduzionali (49). Inoltre, la produzione di tale citochina sembrerebbe variare anche in base al deposito analizzato, come dimostrato da un recente lavoro in cui le cellule adipose viscerali mostrano una secrezione superiore di adiponectina rispetto alle cellule adipose sottocutanee (50).

Il meccanismo mediante il quale l'insulina modula la secrezione dell'adiponectina sembrerebbe coinvolgere la sintassi-4, una proteina coinvolta nella transitosi e nel ricircolo del GLUT4. Infatti, la mancata espressione di sintassi-4 in adipociti 3T3L-1 riduce sensibilmente la secrezione di tale adipochina (67).

Oltre al suo effetto diretto sulla produzione di adiponectina, l'insulina migliora indirettamente la sensibilità all'adiponectina inducendo un aumento dell'espressione del recettore Adipo R1/R2, principalmente coinvolto nell'ossidazione degli acidi grassi e nell'assorbimento del glucosio, sia in stati fisiologici che fisiopatologici come il digiuno, il deficit insulinico e l'iperinsulinemia, attraverso un meccanismo che richiede l'attivazione del *pathway* PI3K-FOXO1 (51).

La leptina è un altro ormone regolato dall'insulina e in grado di controllare l'appetito, e di conseguenza la spesa energetica, agendo sui nuclei centrali responsabili delle risposte anoressizzanti (53). La biosintesi e la secrezione della leptina incrementa con l'aumento del BMI e delle dimensioni delle cellule adipose; tuttavia, l'espressione di tale citochina è influenzata anche dall'azione dell'insulina, che ne stimola cronicamente l'immagazzinamento attraverso meccanismi pre- e post-traduzionali (68). Questi dati sono stati confermati anche da studi *in vivo* e *in vitro* dimostrando come l'insulina stimoli il rilascio di leptina da parte di diversi depositi adiposi (addominale, mammario sottocutaneo, epididimale) e in una linea di cellule adipose 3T3-F442A (54-56, 58). Il meccanismo molecolare mediante il quale la secrezione di leptina insulino-mediata sembra realizzarsi prevede l'attivazione del *pathway* PI3K/PDE3B (57) o del *signalling* PI3K/AKT-dipendente così come l'attivazione dei fattori di trascrizione SREBP1, C/EBP- $\alpha$  e Sp1 (52) come osservato in adipociti di ratto e nel TA umano rispettivamente.

Ad oggi, non solo le singole variazioni dei livelli circolanti di adiponectina e leptina sono considerabili marcatori di insulino-resistenza. Infatti, un recente studio clinico condotto su 28 adulti obesi ha evidenziato come anche la misurazione del rapporto adiponectina/leptina possa consentire l'identificazione precoce di pazienti a rischio cardio-metabolico (69).

Condizioni patologiche come l'obesità e l'iperinsulinemia sono anche associate a modificazioni nella produzione dell'apelinina, un ormone di recente scoperta secreto dal TA (70). Infatti, l'insulina regola direttamente l'espressione dell'apelinina, come emerso in un modello animale di diabete in cui la mancata produzione di insulina si associava ad una drammatica diminuzione della sua espressione in adipociti (58). Inoltre, dati sperimentali ottenuti su cellule umane e di topo hanno evidenziato come la secrezione di apelinina aumenti durante l'adipogenesi insulino-dipendente attraverso un meccanismo che richiede l'attivazione delle proteine PI3K, PKC e MAPK (59).

Un'altra adipochina insulino-indotta è la chemerina, una molecola implicata nella regolazione autocrina/paracrina del differenziamento adipocitario e della lipolisi (71). Le concentrazioni di chemerina a livello circolante e nei depositi adiposi aumentavano in condizioni di iperinsulinemia come osservato in donne affette dalla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (60), così come in esperimenti *ex vivo* avviati su espianti di SAT e VAT derivante da queste pazienti (60). Tuttavia, individui obesi con DMT2 non hanno mostrato modificazioni nei livelli circolanti di chemerina quando sottoposti a terapia con gli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione o ad insulina premiscelata, suggerendo che le fluttuazioni della secrezione di tale molecola possono riflettere stati patologici differenti nell'obesità e nel DMT2 (72). D'altra parte, l'insulina sembra regolare negativamente la produzione di due adipochine: la resistina e l'omentina. La resistina è un membro della famiglia delle proteine secretorie ricche di cisteina, scoperta di recente, e sembrerebbe essere associata ad una ridotta sensibilità sistemica all'insulina (73). I pazienti diabetici mostrano alti livelli circolanti di resistina e ad oggi la valutazione del rapporto adiponectina: resistina rappresenta un *tool* non invasivo per l'identificazione di soggetti a rischio di sviluppo di complicanze cardio-metaboliche (74).

Diversamente, dati derivanti da modelli sperimentali di iperinsulinemia rivelano che durante il differenziamento adipocitario la secrezione della resistina è soppressa dall'attivazione di proteine che inducono la degradazione del suo trascritto attraverso vie indipendenti da PI3K, ERK e p38 MAPK (61, 63, 77).

Risultati simili sono stati riportati per l'omentina, una citochina secreta principalmente dal VAT, le cui concentrazioni fisiologiche raggiungono i 100-800 ng/mL nell'uomo e sono modificate in diverse condizioni patologiche, come l'obesità e l'insulino-resistenza (78-79). Tuttavia, è stato recentemente dimostrato come l'omentina incrementi la captazione del glucosio insulino-mediata con variazioni del trasporto basale di glucosio, dati che suggeriscono come tale

citochina non espliciti un'attività insulino-mimetica ma può comunque migliorare il *signalling* insulinico (78). Studi *ex vivo* su espianti di VAT umano ed *in vivo* su individui sani hanno, infatti, osservato come la somministrazione di glucosio e di insulina alteri il *pattern* di secrezione dell'omentina riducendone il suo rilascio (64). Il ruolo metabolico dell'omentina è stato ben chiarito in letteratura anche grazie all'ausilio di modelli animali in cui l'induzione dell'iperpressione di questa proteina in topi esposti ad una dieta obesogena contrastava l'incremento ponderale e l'espansione del TA in associazione ad un miglioramento dell'insulino-sensibilità e dell'infiammazione secondo un meccanismo dipendente dalla proteina che interagisce con la tioredossina e dal recettore NOD-simile 3 (79).

Nel complesso, questi risultati supportano il concetto che lo stato nutrizionale, e di conseguenza i livelli di insulina, influenzano direttamente la produzione e il rilascio di numerose adipochine, che a loro volta possono regolare l'omeostasi del glucosio, la sensibilità insulinica e il bilancio energetico. Pertanto, comprendere i meccanismi molecolari alla base del rilascio di adipochine indotto dall'insulina potrebbe potenzialmente portare a nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'obesità e del diabete.

### ESPANSIONE DEL TESSUTO ADIPOSO ED INSULINO-RESISTENZA

L'insulino-resistenza è una condizione che riflette la riduzione dell'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina nei principali tessuti insulino-sensibili ed è solitamente caratterizzata da elevati livelli di insulina in circolo, a causa dell'aumento compensatorio della sua secrezione (80). In questo scenario, il TA risponde agli alti livelli di insulina espandendosi per effetto dell'accumulo lipidico insulino-indotto. È interessante notare che non tutti i soggetti sovrappeso e obesi sono insulino-resistenti e che l'entità di questa condizione non è sempre correlata al grado di espansione del TA.

Uno dei principali fattori determinanti la salute metabolica è la capacità del SAT di immagazzinare i lipidi in eccesso evitandone l'accumulo in sedi ectopiche, come il fegato (come osservato nella steatosi epatica non alcolica), il muscolo e il cuore, nonché il TA epicardico/pericardico e viscerale (81). La lipotossicità è considerata il fattore chiave alla base dello sviluppo delle alterazioni metaboliche, sia in presenza del TA disfunzionale, sia in assenza parziale o completa di TA, come si osserva nelle lipodistrofie, condizioni patologiche di origine genetica o acquisita in cui il TA risulta incapace di rispondere all'insulina immagazzinando energia. La ridotta capacità del SAT di immagazzinare i TG comporta di conseguenza un aumento dei livelli circolanti di acidi grassi ed il loro deposito sotto forma di TG in sedi ectopiche come pancreas, muscolo e fegato, oltre che nel VAT, con conseguente sviluppo di complicanze metaboliche (82). È quindi importante riconoscere che il TA è la principale sede anatomica in cui si realizza il *buffering* lipidico fondamentale per preservare un livello normale di insulino-sensibilità e garantire risposte metaboliche adeguate. Inoltre, il TA è anche responsabile della produzione di ATP attraverso la beta-ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri che favorisce il mantenimento di un'ampia gamma di processi cellulari, tra cui la crescita e il differenziamento (83).

I meccanismi responsabili dello sviluppo dell'insulino-resistenza nel TA sono stati studiati in modo meno approfondito rispetto al muscolo e al fegato e sembrano coinvolgere difetti in più fasi del *signalling* insulinico (84). Ad esempio, modelli animali di diabete e obesità mostrano una diminuzione di circa il 50% dell'attività tirosin-chinasica e dell'affinità di legame di INSR all'insulina a livello del TA (85), così come gli individui diabetici mostrano una riduzione evidente dell'attività tirosin-chinasica dell'INSR associata a una diminuzione del suo contenuto proteico negli adipociti (86). Inoltre, l'esposizione a lungo termine a una dieta ad alto contenuto calorico può indurre insulino-resistenza nel TA, causando una riduzione del contenuto di INSR, probabilmente attraverso l'alterazione della membrana plasmatica adipocitaria causata dall'attivazione dei processi di perossidazione dei fosfolipidi (87).

Tra i possibili mediatori dell'insulino-resistenza rientrano alcuni meccanismi di regolazione post-trascrizionale ad opera di molecole di RNA non codificante (miRNA), come il miR-27b che risulta up-regolato in diversi modelli di insulino-resistenza ed è noto sopprimere direttamente l'espressione di INSR destabilizzando la regione 3'UTR del trascritto (88). Tuttavia, anche meccanismi indiretti possono esacerbare la disfunzione del TA limitando l'azione dell'insulina nel TA come osservato nelle condizioni di deficit di leptina o nella leptino-resistenza in cui si osserva

iperinsulinemia cronica associata a iperglicemia principalmente causata da una down-regolazione di IRS-2, uno dei mediatori chiave del *signalling* insulinico (89). Come precedentemente discusso, il trasportatore del glucosio GLUT4, stimolato dall'insulina, è un altro mediatore chiave dell'azione dell'insulina nel TA e i suoi livelli di espressione riflettono la presenza di condizioni dismetaboliche. Infatti, il GLUT4 è meno espresso nelle cellule adipose di soggetti obesi e prediabetici insulino-resistenti, così come negli adipociti di soggetti affetti da DMT2 (90) e pertanto, ad oggi, i livelli proteici di GLUT4 nel TA sono considerati un vero e proprio marcatore della sensibilità insulinica sistemica (4).

È interessante notare che la gravità dell'insulino-resistenza varia in relazione ai diversi compartimenti di TA e che l'adiposità viscerale è fortemente associata all'insulino-resistenza periferica, essendo responsabile di un maggiore carico lipidico nella vena porta che compromette l'omeostasi glucidica a livello epatico.

L'aumento delle dimensioni degli adipociti è associato a concentrazioni sieriche di insulina più elevate, a insulino-resistenza e a un maggior rischio di sviluppare DMT2 (91). In effetti, gli individui affetti da obesità morbigena ma con un profilo metabolico "sano" presentano adipociti più piccoli e livelli di adiponectina circolante più alti rispetto agli individui obesi con caratteristiche metaboliche sfavorevoli (92). La correlazione tra le dimensioni degli adipociti e l'insulino-resistenza ha portato a confermare l'ipotesi dello *spillover* lipidico, poiché gli adipociti ipertrofici di grandi dimensioni non sono più in grado di immagazzinare ulteriori lipidi, causando l'accumulo di acidi grassi in regioni ectopiche, con conseguente sviluppo di lipotossicità e insulino-resistenza.

D'altra parte, un altro fattore importante che può compromettere l'azione dell'insulina nel TA in termini di alterato trasporto del glucosio è il ridotto apporto di sangue e di ossigenazione del tessuto (95-96), e un apporto di sangue inadeguato nel SAT e nel VAT, come osservato durante l'ipertrofia adipocitaria. In particolare, la disfunzione vascolare ed endoteliale che si verifica nell'obesità e nell'insulino-resistenza deriva in gran parte dall'alterata secrezione di citochine proinfiammatorie, dal ridotto rilascio di adiponectina da parte del TA e dall'iperglicemia post-prandiale (95). La disfunzione dell'endotelio è causata principalmente da uno squilibrio tra la produzione di molecole vasodilatatrici e vasoconstrictrici ed è favorita dall'alterazione di specifiche fasi del *signalling* insulinico, come il *pathway* PI3K/AKT (40, 108). Inoltre, la vasodilatazione mediata dall'insulina sembra essere differentemente compromessa nel VAT rispetto al SAT nei soggetti obesi, suggerendo come variazioni significative del *signalling* insulinico a livello vascolare possano promuovere un'inadeguata captazione del glucosio (93) ed un'inappropriata espansione del TA (96). L'insulino-resistenza nelle cellule endoteliali può potenzialmente deteriorare l'omeostasi del glucosio attraverso due meccanismi: la mancanza di un effetto vasodilatatore dell'insulina e la riduzione del trasporto transendoteliale dell'insulina nei tessuti bersaglio. I primi studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che la vasodilatazione stimolata dall'insulina potrebbe contribuire in modo significativo all'assorbimento del glucosio (97) attraverso un meccanismo che coinvolge l'eNOS, e che può essere compromessa nelle persone affette da obesità o da DMT2 (98). Studi successivi hanno suggerito come l'aumento del numero di capillari perfusi indotto dall'insulina, un fenomeno noto come reclutamento capillare, possa essere più determinante nel definire la tolleranza glucidica rispetto alla misurazione del flusso sanguigno totale (99).

## IL RECETTORE INSULINICO NEL TESSUTO ADIPOSO

Diversi studi avviati su modelli animali di insulino-resistenza ottenuti mediante delezione genica tessuto-specifica di INSR hanno permesso di chiarire il ruolo fisiologico dell'insulina e i meccanismi alla base dello sviluppo delle alterazioni metaboliche (Tab. 2). Tuttavia, sono stati ottenuti risultati diversi a seconda della sede specifica di delezione del gene INSR (nel TA totale o negli adipociti maturi) e in base al tipo di vettore molecolare utilizzato.

In particolare, topi resi geneticamente incapaci di esprimere il INSR a livello del WAT e del BAT utilizzando il sistema Cre-recombinasi/aP2 (FIRKO) che consente di eliminare il gene esclusivamente nelle cellule esprimenti la proteina aP2, mostrano un alterato trasporto del glucosio così come un'inefficace soppressione della lipolisi insulino-indotta, in associazione ad una riduzione della massa grassa, tuttavia senza mostrare segni di insulino-resistenza o di intolleranza glu-

**Tabella 2** ♦ Effetti *in vivo* della delezione di genica di INSR e del recettore del fattore di crescita insulino-simile (IGF-IR) nel TA

REFERENZE	MODELLO ANIMALE	VEETTORE	SITO DELLA DELEZIONE	EFFETTI
(88, 112)	FIRKO	aP2/Cre	Cellule esprimenti aP2	Massa grassa (↓) Trasporto del glucosio (↓) Soppressione della lipolisi Durata della vita (↑)
(101)	GIRKO	GLUT4/Cre	Tessuti esprimenti GLUT4	Diabete TA insulino-resistente WAT eterogeneo
(102-103)	AIRKO	Adiponectin/Cre	Cellule esprimenti adiponectina	Lipodistrofia Insulino-resistenza IFG Dislipidemia FLD Sopravvivenza (↓)
(105)	AIRKO	Adiponectin/Cre + tamoxifen	Cellule esprimenti adiponectina	WAT (↓) BAT (↓) Sindrome metabolica Rigenerazione del TA dopo 30 giorni
(106)	PerIRKO	Cre-ER + tamoxifen	Fegato, WAT, Muscolo scheletrico	Diabete Durata della vita (↓)
(107)	IGF-IRKO	Not available	Cellule fetali immortalizzate Adipociti bruni	Morte (↑) Sopravvivenza (↓)
(108)	F-IR/IGFRKO	UCP1/Cre	BAT	Atrofia del BAT Alterata termogenesi Disfunzione mitocondriale Massa grassa (↑) IR (↑) Suscettibilità all'obesità
(27)	F-IR/IGFRKO	aP2/Cre	Cellule esprimenti aP2	WAT (↓) BAT (↓) Alterata termogenesi Spesa energetica (↑)
(102)	F-IR/IGFRKO	Adiponectin/Cre	Cellule esprimenti adiponectina	WAT (↓) BAT (↓) Alterata termogenesi Diabete severo Accumulo lipidico nel fegato, muscolo e isole pancreatiche

↓, decremento; ↑, incremento; TA, tessuto adiposo, AIRKO; knockout del recettore insulinico adipocita-specifico; aP2, proteina legante gli acidi grassi; BAT, tessuto adiposo bruno; Cre, ricombinasi cre; ER, recettore degli estrogeni; FIRKO, knockout del recettore insulinico tessuto adiposo-specifico; F-IR/IGFRKO, doppio knockout per recettore insulinico e IGF-IR; FLD, steatosi epatica; GIRKO, knockout del recettore insulinico in cellule esprimenti GLUT4; GLUT4, trasportatore del glucosio 4; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGF-IRKO, knockout di IGF-IR; PerIRKO, knockout del recettore insulinico a livello periferico; WAT, tessuto adiposo bianco; UCP1, proteina disaccoppiante 1.

cidica (82, 102). Diversamente, i topi transgenici con ablazione selettiva di INSR nei tessuti esprimenti la proteina GLUT4 (GIRKO) sviluppano il diabete e un TA insulino-resistente in associazione ad alterazioni morfologiche del BAT (aumento delle dimensioni delle goccioline lipidiche e notevole interruzione della struttura multiloculare) ed eterogeneità del WAT (101), suggerendo, pertanto, come l'alterata captazione del glucosio derivante dalla mancata espressione di INSR influisca diversamente sulla sensibilità insulinica di specifici tessuti. Al contrario, l'abrogazione permanente dell'espressione di INSR negli adipociti (AIRKO) sembrerebbe provocare una grave lipodistrofia, con complicanze metaboliche, tra cui insulino-resistenza, alterata omeostasi del glucosio, dislipidemia e steatosi epatica, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita (104-105).

È interessante notare come l'INSR eserciti un ruolo differenziale nell'organogenesi del TA a seconda dello stadio di differenziamento adipocitario. Un recente lavoro ha, infatti, dimostrato come topi con delezione specifica di INSR a livello dei precursori adipocitari esprimenti il fattore PPAR $\gamma$  sviluppino una drammatica lipodistrofia e un aumento notevole della fibrosi a livello dei depositi adiposi sottocutanei e viscerali (104). Al contrario, l'assenza di INSR in precursori adulti, non comportava variazioni sostanziali nella crescita e nella differenziazione del TA, suggerendo come sono diversi i meccanismi regolatori che governano il TA in neoformazione e il TA adulto (104).

Risultati differenti sono stati ottenuti in un modello murino di *knockdown* condizionale di INSR in cui l'abrogazione transiente di questo recettore a livello delle cellule adipose mature si associa ad intolleranza al freddo, sindrome metabolica e atrofia del WAT e del BAT, condizioni che, tuttavia, venivano ripristinate dopo 30 giorni per effetto della rigenerazione tissutale (105). Diversamente, topi con una delezione parziale (in eterozigosi) di INSR a livello periferico (PerIRKO+/-) mostrano solo un lieve miglioramento della sensibilità insulinica sistemica senza modificazioni dell'aspettativa di vita rispetto ai topi con delezione totale (in omozigosi) del gene (PerIRKO-/-), caratterizzati da un fenotipo diabetico e da un peggioramento della qualità di vita (106). Questi dati sottolineano il ruolo chiave di INSR nello sviluppo e nella funzione del TA, suggerendo come la sua espressione sia necessaria per garantire il mantenimento dell'omeostasi del glucosio e della sensibilità insulinica.

Modificazioni nell'espressione di INSR sono state registrate anche nel diabete gestazionale, in cui una significativa riduzione dei livelli di mRNA di questo recettore sono stati osservati sia nel SAT che nel VAT, con un calo rilevante del contenuto proteico di INSR nel VAT i cui livelli hanno mostrato un'associazione inversa con i principali *outcomes* antropometrici/metabolici materni e neonatali (109). Pertanto, le alterazioni dell'espressione dell'INSR nel TA dell'uomo potrebbero essere rilevanti anche per lo sviluppo di complicazioni metaboliche nella prole, se si verificano al momento della gravidanza.

### Le isoforme del recettore insulinico

L'azione metabolica dell'insulina nei tessuti insulino-sensibili è il risultato della distribuzione differenziale delle isoforme di INSR e dell'espressione di IGF-IR sulla superficie cellulare. L'insulina e l'IGF-I svolgono un ruolo sinergico a livello di diversi *endpoint* (ad esempio, differenziazione, apoptosi, metabolismo) e quindi l'entità delle risposte innescate da entrambi i fattori riflette l'equilibrio tra l'espressione di INSR e di IGF-IR (110). Il gene umano INSR mappa sul cromosoma 19 e codifica per due isoforme che dipendono rispettivamente dall'esclusione o dall'inclusione di 12 aminoacidi nel dominio C-terminale, che avviene mediante un processo di *splicing alternativo* post-trascrizionale. L'isoforma corta (INSR-A) è espressa prevalentemente nelle cellule indifferenziate e contribuisce allo sviluppo prenatale e alla crescita dei tessuti, mentre l'espressione dell'isoforma lunga (INSR-B) è potenziata nelle cellule post-mitotiche e differenziate ed è in gran parte responsabile dell'azione metabolica sistemica dell'insulina negli individui adulti (111). L'espressione differenziale delle isoforme di INSR deriva da una stretta regolazione della maturazione dell'mRNA da parte di diversi fattori di *splicing*, come la ribonucleoproteina nucleare eterogenea (hnRNP) F che promuove l'espressione di INSR-B e la hnRNP A1 che promuove l'espressione di INSR-A, o a livello post-traduzionale attraverso l'azione della furina coinvolta nel clivaggio di INSR-A e della *proprotein convertase* (PACE4) che supporta la maturazione di INSR-B (112-113). Questi eventi sono influenzati anche da fattori di crescita, tra cui l'insulina stessa (114). Inoltre, entrambe le isoforme di INSR sono co-esprese nella maggior parte dei tipi cellulari e possono formare omodimeri (cioè INSR-A/INSR-A e INSR-B/INSR-B)

ed eterodimeri (cioè INSR-A/INSR-B), in base ai livelli proteici delle due varianti nei micro-domini del *bilayer* lipidico. Gli eterodimeri INSR-A/INSR-B sono in grado di riconoscere sia l'insulina che l'IGF-II con un'affinità simile a quella di INSR-A/INSR-A (115). Tuttavia, la ripartizione delle isoforme di INSR subisce una regolazione differenziale a seconda del tipo di ligando e questo influenza, pertanto, le risposte a valle. Ad esempio, in cellule fibroblastoidi iperesprimenti l'isoforma INSR-A, l'insulina stimola l'internalizzazione di INSR-A e regola le risposte mitogeniche e metaboliche in modo diverso rispetto all'IGF-II (116-117).

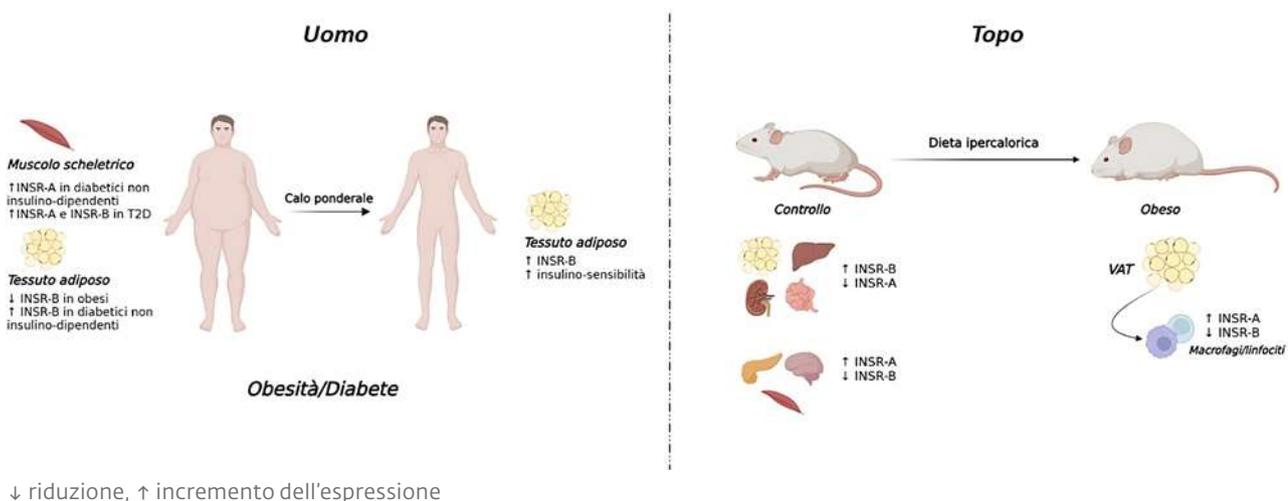
In un elegante lavoro di proteomica è stato dimostrato come le singole isoforme rispondano all'insulina reclutando complessi multiproteici differenti. In particolare, in cellule fibroblastoidi iperesprimenti INSR-A l'insulina favorisce il reclutamento di fattori intracellulari coinvolti nel processo di de-differenziamento e proliferazione cellulare. Al contrario, l'insulina sembrerebbe up-regolare l'espressione di fattori regolatori del metabolismo glucidico in cellule iperesprimenti INSR-B, confermando, pertanto, che ogni variante esplica un ruolo biologico differenziale a seconda dei livelli di espressione di ogni isoforma recettoriale (118).

Inoltre, sia l'INSR-A che l'INSR-B sono in grado di complessarsi con gli emidimeri di IGF-IR, a seconda dell'abbondanza relativa di ciascuna isoforma (119-120). I recettori ibridi che ne derivano mediano risposte biologiche diverse in base all'affinità con il ligando e al *signalling* a valle attivato (121).

Le alterazioni dello *splicing* di INSR sembrerebbero associarsi allo sviluppo di complicanze metaboliche come l'insulino-resistenza e il DMT2, anche se i dati sperimentali riportati sono contrastanti (Fig. 2). Ad esempio, un aumento dell'espressione di INSR-B è stato osservato a livello delle cellule adipose isolate da pazienti diabetici ed è verosimile considerare che questo cambiamento possa contribuire allo sviluppo dell'insulino-resistenza, poiché l'INSR-B rappresenta la principale isoforma "metabolica" nei tessuti insulino-sensibili (122). Diversamente, soggetti diabetici non insulino-dipendenti sembrerebbero mostrare un incremento dell'espressione di INSR-A a livello del muscolo scheletrico rispetto ai soggetti con DMT2 in cui è stato registrato un aumento paragonabile di entrambe le varianti recettoriali (123).

Questi dati sono stati successivamente confermati in un modello sperimentale di obesità/DMT2 in cui è stato registrato un incremento dell'espressione genica di INSR-B in diversi tessuti insulino-sensibili ad eccezione del TA perigonadico (viscerale) che ha mostrato un sostanziale aumento dell'espressione di INSR-A rispetto ai topi controllo. In particolare, all'aumento di INSR-A osservato sembrava contribuire maggiormente la componente infiammatoria infiltrante (macrofagi, linfociti) come rivelato dalle analisi di ibridazione *in situ* (124).

**Figura 2** ♦ Le alterazioni dell'espressione delle isoforme di INSR nell'obesità e nel diabete. INSR-A, isoforma A del recettore dell'insulina; INSR-B, isoforma B del recettore dell'insulina; VAT, tessuto adiposo viscerale



Variazioni sostanziali dell'espressione delle due isoforme sono state rilevate anche a seguito del calo ponderale indotto dalla chirurgia bariatrica o dalla somministrazione di una dieta ipocalorica in cui l'espressione di INSR-B è risultata aumentata sia nel SAT che nel VAT, una condizione associata ad un miglioramento della sensibilità insulinica e ad una riduzione dei livelli di insulina a digiuno (125). Nonostante questi risultati indichino che le condizioni dismetaboliche spesso si associano ad un'aberrante distribuzione delle varianti di INSR, ad oggi rimane ancora da chiarire il loro ruolo nello sviluppo e nella funzione del TA umano.

### Recettori ibridi

L'insulina e i fattori IGF condividono un'omologia del 40-80% e regolano sinergicamente diverse funzioni biologiche, come la crescita e il differenziamento cellulare, il metabolismo del glucosio e dei nutrienti e la sopravvivenza/apoptosi (126). Come già precedentemente discusso, l'insulina, l'IGF-I e l'IGF-II sono i tre ligandi in grado di legarsi ai propri recettori specifici (INSR e IGF-IR), ma possono anche riconoscere i recettori ibridi, emidimeri composti da una subunità  $\alpha\beta$  dell'INSR e da una subunità  $\alpha\beta$  dell'IGF-IR. L'INSR e l'IGF-IR possiedono un elevato grado di omologia di sequenza aminoacidica (84% nel dominio chinasi e 100% nella tasca di legame dell'ATP (127) e condividono un meccanismo di *signalling* intracellulare simile che media risposte mitogeniche e metaboliche, anche se in misura diversa a seconda del recettore specifico. Infatti, la presenza di asimmetrie strutturali nelle molecole di INSR e IGF-IR è responsabile della diversa affinità e potenza verso i ligandi condivisi. In particolare, l'INSR presenta un'alta affinità per l'insulina, ma può anche riconoscere l'IGF-II con un'affinità di 10-50 volte inferiore e l'IGF-I con un'affinità 100-500 volte inferiore. Al contrario, l'IGF-II si lega all'IGF-IR con un'affinità 10 volte inferiore rispetto all'IGF-I. I recettori ibridi si comportano principalmente come l'IGF-IR, ovvero possiedono una maggiore affinità per IGF-I e IGF-II rispetto all'insulina (119). Tali recettori sono stati identificati per la prima volta nella placenta umana (128), ma sono sostanzialmente ubiquitari. La loro abbondanza relativa dipende dal grado di espressione e dalla localizzazione di ciascun recettore e può essere calcolata come segue:  $2 \cdot \sqrt{IR} \cdot \sqrt{IGF-IR}$  (129). Uno studio *in vitro* condotto su adipociti 3T3-L1 differenziati ha dimostrato come un aumento dell'espressione dell'INSR induca la formazione di recettori ibridi con emidimeri di IGF-IR, che sono ancora in grado di stimolare completamente il trasporto di glucosio in risposta all'IGF-I attraverso l'attivazione della subunità  $\beta$  di INSR (130). I recettori ibridi possono svolgere un ruolo importante nell'attivazione del *signalling* recettoriale sia nei tessuti normali che in quelli patologici, come osservato in alcune neoplasie. La presenza di questi recettori chimerici è stata anche evidenziata nel TA di pazienti diabetici in cui è stata rivelata un'aumentata espressione di recettori ibridi rispetto ai soggetti controllo (131), un dato che spiegherebbe in parte la ridotta azione dell'insulina sulla captazione del glucosio così come l'inibizione delle risposte pro-infiammatorie, considerando che l'IGF-IR potrebbe agire come regolatore negativo del *signalling* insulinico (132).

Tuttavia, la letteratura ad oggi non fornisce dei dati chiari riguardo il ruolo dei recettori ibridi nella regolazione della funzione del TA così come nel controllo del differenziamento adipocitario nell'uomo. Studi *in vitro* hanno dimostrato che i preadipociti isolati dal SAT di soggetti magri presentano livelli di espressione paragonabili di INSR e di IGF-IR, il cui rapporto INSR/IGF-IR tende ad aumentare di 10 volte al termine dell'adipogenesi, per effetto di un aumento dell'espressione di INSR, il principale mediatore delle risposte metaboliche (133). Inoltre, il trattamento di questi preadipociti sia con insulina che con l'IGF-I favorisce un incremento della proliferazione e dell'accumulo di glucosio, a causa dell'agonismo parziale dell'insulina e dell'IGF-I verso i propri recettori specifici e verso i recettori affini (132).

Recenti evidenze sperimentali suggeriscono come l'assenza di un recettore non possa compensare la carenza dell'altro, suggerendo che i due recettori agiscono in maniera sinergica. Nonostante la delezione di IGF-IR *in vivo* non sia essenziale per la crescita e lo sviluppo del BAT in presenza di INSR, dati *in vitro* suggeriscono che la sua espressione sembrerebbe essere cruciale per garantire la resistenza al freddo e il mantenimento di un appropriato equilibrio tra morte e sopravvivenza come osservato in adipociti bruni fetali (Tab. 2) (107-108). Il *pathway* mediato dall'insulina e dall'IGF-I è necessario ai fini della crescita del TA, poiché topi con delezione di entrambi i recettori selettivamente nei depositi adiposi (FIGIRKO) mostrano una perdita sostanziale del WAT e del BAT, in associazione ad uno scarso differenziamento adipocitario e ad una termogenesi inefficace (27). Tuttavia, in questo modello sperimentale la somministrazione di

una dieta ipercalorica non modifica significativamente il peso corporeo e provoca un'intolleranza glucidica trascurabile (27). Al contrario, l'abrogazione sia di INSR che di IGF-IR esclusivamente nel BAT di topi esposti ad una dieta ricca di grassi predispone allo sviluppo di un fenotipo obesogeno e ad una grave atrofia del BAT in associazione alla disfunzione mitocondriale e all'insulino-resistenza (108).

Diversamente, l'abrogazione simultanea di INSR e di IGF-IR selettivamente a livello degli adipociti rende i topi incapaci di mantenere la temperatura corporea, induce lipodistrofia, e favorisce un peggioramento metabolico che culmina nello sviluppo di diabete grave e nella deposizione di lipidi in sedi ectopiche ma con effetti trascurabili sul TA rispetto alla singola delezione di IGF-IR (134). I meccanismi alla base degli effetti della carenza di entrambi i recettori sul TA potrebbero avere un'origine epigenetica, come recentemente riscontrato nei precursori di adipociti bruni in cui l'eliminazione contestuale di INSR e di IGF-IR si accompagna a modifiche del profilo di metilazione del DNA che a sua volta si associa ad una marcata down-regolazione stabile ed ereditaria di geni e miRNA (134).

### EFFETTI DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE INSULINICO SUL TESSUTO ADIPOSO

L'insulina è la terapia *gold standard* per la cura dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 (7-10% di tutti i diabetici). Tuttavia, l'insulina è anche uno dei trattamenti più utilizzati anche tra i pazienti affetti da DMT2 (135). Negli ultimi decenni sono stati sviluppati specifici analoghi dell'insulina al fine di migliorare il compenso glicemico nei pazienti diabetici, riducendo al minimo le escursioni glicemiche e il rischio di ipoglicemia (136). Gli analoghi dell'insulina possono essere classificati in base alla loro farmacocinetica/farmacodinamica in molecole a breve durata d'azione (AspB10, lispro, aspart e glulisine) e molecole a lunga durata d'azione (glargine, detemir e degludec). L'AspB10 è stato il primo analogo dell'insulina ad essere sviluppato, mostrando una maggiore affinità sia per l'INSR che per l'IGF-IR ma con un elevato rischio cancerogeno, e pertanto ad oggi non è più utilizzato nella pratica clinica (137). Se gli analoghi dell'insulina abbiano degli effetti selettivi verso una delle isoforme di INSR è stato in parte chiarito da un lavoro su cellule in grado di iperesprimere selettivamente INSR-A o INSR-B. Nel dettaglio, entrambi i tipi cellulari quando esposti agli analoghi a breve o lunga durata d'azione mostrano un grado di fosforilazione della tirosina paragonabile in entrambe le varianti recettoriali; tuttavia, aspart e lispro, ma non la glulisina, provocano un'attivazione più rapida della chinasi regolata da ERK attraverso l'isoforma INSR-A, mentre tutti e tre gli analoghi attivano maggiormente AKT rispetto all'insulina (138). Diversamente, gli analoghi a lunga durata d'azione, glargina e detemir, sembrano avere una bassa affinità per l'isoforma INSR-A, con un *rate* di dissociazione dal dominio di *binding* più lungo e con un effetto mitogenico superiore rispetto all'insulina nativa (138-139).

L'insulina glargine sembra promuovere la differenziazione dei preadipociti sottocutanei e viscerali così come la lipogenesi (140). Tuttavia, questi risultati *in vitro* sono difficilmente integrabili con i dati clinici che mostrano come alcuni pazienti diabetici trattati con lispro e glargine possano sviluppare una lipoatrofia accompagnata da una grave infiammazione del TA (141-143). D'altra parte, l'insulina detemir, nonostante mostri un'attivazione del segnale insulinico paragonabile a quella stimolata dall'insulina umana, sembrerebbe avere una minore azione adipogenetica e lipogenetica quando somministrata in ASC umane derivanti dal SAT e dal VAT (19).

Più di recente sono stati scoperti piccoli peptidi sintetici che agiscono come ligandi di INSR. Ad esempio, un peptide mimetico dell'insulina (S597) ha mostrato effetti ipoglicemizzanti *in vivo*, ma una risposta mitogenica limitata, nonché una maggiore lipogenesi e captazione di glucosio *in vitro* quando confrontata con l'insulina nativa (144). Questo peptide a catena singola, nonostante conservi la stessa potenza di legame dell'insulina, sembra attivare solo il braccio metabolico del *signalling* insulinico (la sintesi del glicogeno) come osservato in cellule muscolari scheletriche L6 iperesprimenti l'isoforma INSR-A umana (145). Un altro ligando scoperto mediante la tecnica del *phage display*, una metodica che consente di studiare le interazioni proteina-proteina, è il S519 che risulta attivare l'INSR con un'affinità elevata stimolando sia l'assorbimento del glucosio che la lipogenesi (146). Gli effetti di questi composti sulle isoforme dell'INSR e sul *pathway* a valle non sono ancora chiari. Inoltre, sono stati sintetizzati due agonisti selettivi per entrambe le varianti di INSR la cui somministrazione in un modello animale ha determinato l'attivazione di

risposte tessuto-specifiche: INS-A, ligando in grado di indurre la sintesi di glicogeno nel muscolo ma con una scarsa attività lipogenica negli adipociti; INS-B, in grado di attivare la lipogenesi negli adipociti e di favorire l'accumulo di glicogeno negli epatociti (147). Più di recente, analisi *in silico* hanno permesso di sintetizzare 48 analoghi dell'insulina in grado di attivare selettivamente una delle isoforme recettoriali. Tra questi il derivato insulinico che presenta il glutammato in posizione A18 della catena  $\alpha$ , ha mostrato un'affinità di legame per INSR-A 4 volte superiore rispetto all'insulina nativa (148). Diversamente, l'analogo 14, che presenta il glutammato e il C $\alpha$ -carbrossamide in posizione B31 e l'alanina in posizione B29 della catena  $\beta$ , è risultato farmacologicamente più efficiente e più affine alla variante INSR-B rispetto all'insulina umana quando somministrata *in vivo* per il test di tolleranza all'insulina (148). Un altro analogo dell'insulina a lunga durata d'azione che ha mostrato una diversa selettività per INSR-A e INSR-B è il RA15127343, la cui potenza di legame all'INSR e alle sue varianti, così come all'IGF-IR, è risultata 500 volte inferiore a quella dell'insulina umana traducendosi in una debole attività metabolica (ridotta captazione del glucosio) e mitogenica (proliferazione) (149). Tuttavia, gli effetti di questi recenti insulino-mimetici sui processi di adipogenesi e lipogenesi non sono stati ancora esplorati.

## CONCLUSIONI

Il ruolo dell'insulina nella regolazione dello sviluppo e della funzione del TA è fondamentale al fine del mantenimento dell'omeostasi metabolica. L'insulina stimola il trasporto del glucosio e degli acidi grassi, favorisce la sintesi di lipidi e sopprime la lipolisi (1). Inoltre, l'insulina esercita un ruolo centrale nel controllo delle fasi tardive del differenziamento adipocitario inducendo l'espressione di PPAR $\gamma$ , il principale fattore trascrizionale che regola l'adipogenesi (19). Inoltre, diverse molecole con attività paracrina ed endocrina, come leptina, adiponectina, chemerina e omentina, nonché proteine coinvolte nel rimodellamento della ECM, sono regolate in maniera insulino-dipendente. In questo contesto, l'insulina è anche in grado di controllare la complessa interazione tra la rete vascolare e gli adipociti innescando risposte pro-angiogenetiche favorendo, pertanto, l'espansione del TA. Sulla base dei noti effetti dell'insulina, recentemente sono stati sviluppati nuovi agonisti di INSR che hanno mostrato, seppur solo in modelli sperimentali, risultati sorprendenti in termini di miglioramento degli *outcome* metabolici e di riduzione degli effetti proliferativi associati all'insulina umana. Tra questi, sono stati progettati analoghi in grado di attivare selettivamente le due isoforme di INSR elicitando risposte a valle differenziali ma la cui azione sui processi di rigenerazione ed espansione del TA non è stata ancora esplorata. Pertanto, studi futuri saranno necessari per caratterizzare ligandi specifici che attivino selettivamente risposte metabolicamente più favorevoli e indagarne i meccanismi intracellulari coinvolti con l'obiettivo finale di contrastare l'espansione disfunzionale del TA associata all'obesità e al DMT2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, Giorgino F. Insulin signalling in human adipose tissue. *Archives of Physiology and Biochemistry* 112: 82-88, 2006.
2. Klip A, Sun Y, Chiu TT, Foley KP. Signal transduction meets vesicle traffic: the software and hardware of GLUT4 translocation. *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 306: C879-886, 2014.
3. Rea S, James DE. Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes* 46: 1667-1677, 1997.
4. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *The New England Journal of Medicine* 354: 2552-2563, 2006.
5. Christen T, Sheikine Y, Rocha VZ, Hurwitz S, et al. Increased glucose uptake in visceral versus subcutaneous adipose tissue revealed by PET imaging. *JACC. Cardiovascular imaging* 3: 843-851, 2010.
6. Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, Melchiorre M, et al. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia* 51: 155-164, 2008.

7. Wong RHF, Sul HS. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective. *Current Opinion in Pharmacology* 10: 684-691, 2010.
8. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *Journal of Lipid Research* 43: 1997-2006, 2002.
9. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, et al. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *The Journal of Biological Chemistry* 268: 11811-11816, 1993.
10. Wu Q, Ortegon AM, Tsang B, Doege H, et al. FATP1 is an insulin-sensitive fatty acid transporter involved in diet-induced obesity. *Molecular and Cellular Biology* 26: 3455-3467, 2006.
11. Stahl A, Evans JG, Pattel S, Hirsch D, et al. Insulin causes fatty acid transport protein translocation and enhanced fatty acid uptake in adipocytes. *Developmental Cell* 2: 477-488, 2002.
12. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews* 98: 2133-2223, 2018.
13. Lodhi IJ, Wei X, Semenkovich CF. Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 22: 1-8, 2011.
14. Wong RHF, Chang I, Hudak CSS, Hyun S, et al. A role of DNA-PK for the metabolic gene regulation in response to insulin. *Cell* 136: 1056-1072, 2009.
15. Moreno-Navarrete JM, Botas P, Valdés S, Ortega FJ, et al. Val1483Ile in FASN gene is linked to central obesity and insulin sensitivity in adult white men. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 17: 1755-1761, 2009.
16. Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 52: 882-890, 2009.
17. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia* 57: 1276-1286, 2014.
18. Song Z, Xiaoli AM, Yang F. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients* 10: 1383, 2018.
19. Cignarelli A, Perrini S, Nigro P, Ficarella R, et al. Long-acting insulin analog detemir displays reduced effects on adipocyte differentiation of human subcutaneous and visceral adipose stem cells. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 26: 333-344, 2016.
20. Griffin MJ, Sul HS. Insulin regulation of fatty acid synthase gene transcription: roles of USF and SREBP-1c. *IUBMB life* 56: 595-600, 2004.
21. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *The Journal of Clinical Investigation* 72: 1737-1747, 1983.
22. Foley JE. Mechanisms of impaired insulin action in isolated adipocytes from obese and diabetic subjects. *Diabetes/Metabolism Reviews* 4: 487-505, 1988.
23. Horowitz JF. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 14: 386-392, 2003.
24. Lindh R, Ahmad F, Resjö S, James P, et al. Multisite phosphorylation of adipocyte and hepatocyte phosphodiesterase 3B. *Biochimica Et Biophysica Acta* 1773: 584-592, 2007.
25. Berry DC, Stenesen D, Zeve D, Graff JM. The developmental origins of adipose tissue. *Development* 140: 3939-3949, 2013.
26. Gupta MK, De Jesus DF, Kahraman S, Valdez IA, et al. Insulin receptor-mediated signaling regulates pluripotency markers and lineage differentiation. *Molecular Metabolism* 18: 153-163, 2018.
27. Boucher J, Mori MA, Lee KY, Smyth G, et al. Impaired thermogenesis and adipose tissue development in mice with fat-specific disruption of insulin and IGF-1 signalling. *Nature Communications* 3: 902, 2012.
28. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *The New England Journal of Medicine* 356: 213-215, 2007.
29. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453: 783-787, 2008.
30. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 59: 105-109, 2010.

31. Salans LB, Cushman SW, Weismann RE. Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *The Journal of Clinical Investigation* 52: 929-941, 1973.
32. MacDougald OA, Mandrup S. Adipogenesis: forces that tip the scales. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 13: 5-11, 2002.
33. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 56: 2910-2918, 2007.
34. Joe AWB, Yi L, Even Y, Vogl AW, et al. Depot-specific differences in adipogenic progenitor abundance and proliferative response to high-fat diet. *Stem Cells* 27: 2563-2570, 2009.
35. Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, Lo JC, et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell Metabolism* 15: 230-239, 2012.
36. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* 19: 1338-1344, 2013.
37. Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, Guevara K, et al. Pro-angiogenic Role of Insulin: From Physiology to Pathology. *Frontiers in Physiology* 8: 204, 2017.
38. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad J-J, Agostini D, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 118: 968-976, 2008.
39. Frayn KN, Karpe F. Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *International Journal of Obesity* 38: 1019-1026, 2014.
40. Gogg S, Smith U, Jansson P-A. Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: the role of endothelin-1. *Diabetes* 58: 2238-2245, 2009.
41. Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of insulin-induced angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 13: 4492-4504, 2009.
42. Lassance L, Miedl H, Absenger M, Diaz-Perez F, et al. Hyperinsulinemia stimulates angiogenesis of human fetoplacental endothelial cells: a possible role of insulin in placental hypervascularization in diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98: E1438-1447, 2013.
43. Gesta S, Tseng Y-H, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 131: 242-256, 2007.
44. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J-P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 34: 2-11, 2008.
45. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One* 11: e0154003, 2016.
46. Balas L, Feillet-Coudray C, Durand T. Branched fatty acyl esters of hydroxyl fatty acids (FAHFAs), appealing beneficial endogenous fat against obesity and type-2 diabetes. *Chemistry* 24: 9463-9476, 2018.
47. Wang P, Keijer J, Bunschoten A, Bouwman F, et al. Insulin modulates the secretion of proteins from mature 3T3-L1 adipocytes: a role for transcriptional regulation of processing. *Diabetologia* 49: 2453-2462, 2006.
48. Zhou H, Xiao Y, Li R, Hong S, et al. Quantitative analysis of secretome from adipocytes regulated by insulin. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica* 41: 910-921, 2009.
49. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 288: 1102-1107, 2001.
50. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 5662-5667, 2002.
51. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *The Journal of Biological Chemistry* 279: 30817-30822, 2004.
52. Marques-Oliveira GH, Silva TM, Lima WG, Valadares HMS, et al. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue. *Peptides* 106: 49-58, 2018.

53. Pandit R, Beerens S, Adan R a. H. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 312: R938-R947, 2017.
54. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, et al. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *The Journal of Biological Chemistry* 271: 2365-2368, 1996.
55. Kolarzynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45: 699-701, 1996.
56. Lee M-J, Fried SK. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. *Journal of Lipid Research* 47: 1984-1993, 2006.
57. Cong L, Chen K, Li J, Gao P, et al. Regulation of adiponectin and leptin secretion and expression by insulin through a PI3K-PDE3B dependent mechanism in rat primary adipocytes. *The Biochemical Journal* 403: 519-525, 2007.
58. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45: 1435-1438, 1996.
59. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146: 1764-1771, 2005.
60. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 58: 1971-1977, 2009.
61. Haugen F, Jørgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters* 507: 105-108, 2001.
62. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 51: 1737-1744, 2002.
63. Kawashima J, Tsuruzoe K, Motoshima H, Shirakami A, et al. Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of proteins that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 46: 231-240, 2003.
64. Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, Pray J, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 290: E1253-1261, 2006.
65. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20: 1595-1599, 2000.
66. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 1930-1935, 2001.
67. Black HL, Livingstone R, Mastick CC, Al Tobi M, et al. Knockout of syntaxin-4 in 3T3-L1 adipocytes reveals new insight into GLUT4 trafficking and adiponectin secretion. *Journal of Cell Science* 135: jcs258375, 2022.
68. Lee M-J, Wang Y, Ricci MR, Sullivan S, et al. Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 292: E858-864, 2007.
69. Castela I, Morais J, Barreiros-Mota I, Silvestre MP, et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 324: E115-E119, 2023.
70. Catalina MO-S, Redondo PC, Granados MP, Cantonero C, et al. New insights into adipokines as potential biomarkers for type-2 diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry* 26: 4119-4144, 2019.
71. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *The Journal of Biological Chemistry* 282: 28175-28188, 2007.
72. Waluga-Kozłowska E, Kuznik-Trocha K, Komosinska-Vassev K, Olczyk P, et al. Progranulin and chemerin plasma level in obese patients with type 2 diabetes treated with a long-acting insulin analogue and premixed insulin analogue. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society* 72: 2021.
73. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *The New England Journal of Medicine* 345: 1345-1346, 2001.

74. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Butt MA, Habib SM, et al. Novel adiponectin-resistin indices and ratios predict increased cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Saudi Heart Association* 35: 59-65, 2023.
75. Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, et al. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule- $\alpha$  in adipose tissue. *Molecular Endocrinology* 16: 1920-1930, 2002.
76. Pan H-Y, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 88: 29-33, 2010.
77. de Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655-1661, 2007.
78. Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, et al. Omentin: role in insulin resistance, inflammation and cardiovascular protection. *Archivos De Cardiología De Mexico* 86: 233-243, 2016.
79. Zhou H, Zhang Z, Qian G, Zhou J. Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 34: 721-735, 2020.
80. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299: 572-574, 2003.
81. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *Journal of Internal Medicine* 280: 465-475, 2016.
82. Ficarella R, Laviola L, Giorgino F. Lipodystrophic diabetes mellitus: a lesson for other forms of diabetes?. *Current Diabetes Reports* 15: 12, 2015.
83. Xie X, Sinha S, Yi Z, Langlais PR, et al. Role of adipocyte mitochondria in inflammation, lipemia and insulin sensitivity in humans: effects of pioglitazone treatment. *International Journal of Obesity* 2017.
84. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Current Opinion in Genetics & Development* 50: 60-67, 2018.
85. Ramalingam L, Oh E, Thurmond DC. Novel roles for insulin receptor (IR) in adipocytes and skeletal muscle cells via new and unexpected substrates. *Cellular and molecular life sciences*: 70: 2815-2834, 2013.
86. Freidenberg GR, Henry RR, Klein HH, Reichart DR, et al. Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependent diabetic subjects. *The Journal of Clinical Investigation* 79: 240-250, 1987.
87. Kondro MM, Halenova TI, Kuznietsova MI, Savchuk OM. Insulin receptor expression in subcellular fractions of muscular and adipose tissue as the factor of the tissue insulin resistance development in rats under conditions of the high-energy diet. *Fiziologichnyi Zhurnal* 59: 59-64, 2013.
88. Srivastava A, Shankar K, Beg M, Rajan S, et al. Chronic hyperinsulinemia induced miR-27b is linked to adipocyte insulin resistance by targeting insulin receptor. *Journal of Molecular Medicine* 96: 315-331, 2018.
89. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Molecular Cell* 6: 77-86, 2000.
90. Carvalho E, Jansson PA, Nagaev I, Wentzel AM, et al. Insulin resistance with low cellular IRS-1 expression is also associated with low GLUT4 expression and impaired insulin-stimulated glucose transport. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15: 1101-1103, 2001.
91. Lundgren M, Svensson M, Lindmark S, Renström F, et al. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and «hyperleptinaemia». *Diabetologia* 50: 625-633, 2007.
92. Hocking S, Samocho-Bonet D, Milner K-L, Greenfield JR, et al. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrine Reviews* 34: 463-500, 2013.
93. Ferrannini E, Iozzo P, Virtanen KA, Honka M-J, et al. Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 108: 749-758, 2018.
94. Virtanen KA, Lönnroth P, Parkkola R, Peltoniemi P, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 3902-3910, 2002.

95. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 3: 46-56, 2007.
96. Farb MG, Karki S, Park S-Y, Saggese SM, et al. WNT5A-JNK regulation of vascular insulin resistance in human obesity. *Vascular Medicine* 21: 489-496, 2016.
97. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 85: 1844-1852, 1990.
98. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, et al. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 284: E241-258, 2003.
99. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32: 2052-2059, 2012.
100. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, Ueki K, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Developmental Cell* 3: 25-38, 2002.
101. Lin HV, Ren H, Samuel VT, Lee H-Y, et al. Diabetes in mice with selective impairment of insulin action in Glut4-expressing tissues. *Diabetes* 60: 700-709, 2011.
102. Boucher J, Softic S, El Ouaamari A, Krumpoch MT, et al. Differential roles of insulin and IGF-1 receptors in adipose tissue development and function. *Diabetes* 65: 2201-2213, 2016.
103. Softic S, Boucher J, Solheim MH, Fujisaka S, et al. Lipodystrophy due to adipose tissue-specific insulin receptor knockout results in progressive NAFLD. *Diabetes* 65: 2187-2200, 2016.
104. Yuan Y, Shi Z, Xiong S, Hu R, et al. Differential roles of insulin receptor in adipocyte progenitor cells in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology* 573: 111968, 2023.
105. Sakaguchi M, Fujisaka S, Cai W, Winnay JN, et al. Adipocyte dynamics and reversible metabolic syndrome in mice with an inducible adipocyte-specific deletion of the insulin receptor. *Cell Metabolism* 25: 448-462, 2017.
106. Merry TL, Kuhlow D, Laube B, Pöhlmann D, et al. Impairment of insulin signalling in peripheral tissue fails to extend murine lifespan. *Aging Cell* 16: 761-772, 2017.
107. Valverde AM, Mur C, Brownlee M, Benito M. Susceptibility to apoptosis in insulin-like growth factor-I receptor-deficient brown adipocytes. *Molecular Biology of the Cell* 15: 5101-5117, 2004.
108. Viana-Huete V, Guillén C, García G, Fernández S, et al. Male Brown fat-specific double knockout of IGFIR/IR: atrophy, mitochondrial fission failure, impaired thermogenesis, and obesity. *Endocrinology* 159: 323-340, 2018.
109. Ott R, Melchior K, Stupin JH, Ziska T, et al. Reduced insulin receptor expression and altered DNA methylation in fat tissues and blood of women with GDM and offspring. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 104: 137-149, 2019.
110. Boucher J, Tseng Y-H, Kahn CR. Insulin and insulin-like growth factor-1 receptors act as ligand-specific amplitude modulators of a common pathway regulating gene transcription. *The Journal of Biological Chemistry* 285: 17235-17245, 2010.
111. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocrine Reviews* 38: 379-431, 2017.
112. Talukdar I, Sen S, Urbano R, Thompson J, et al. hnRNP A1 and hnRNP F modulate the alternative splicing of exon 11 of the insulin receptor gene. *PLoS One* 6: e27869, 2011.
113. Kara I, Poggi M, Bonardo B, Govers R, et al. The paired basic amino acid-cleaving enzyme 4 (PACE4) is involved in the maturation of insulin receptor isoform B: an opportunity to reduce the specific insulin receptor-dependent effects of insulin-like growth factor 2 (IGF2). *The Journal of Biological Chemistry* 290: 2812-2821, 2015.
114. Pihlajamäki J, Lerin C, Itkonen P, Boes T, et al. Expression of the splicing factor gene SFRS10 is reduced in human obesity and contributes to enhanced lipogenesis. *Cell Metabolism* 14: 208-218, 2011.
115. Blanquart C, Achi J, Issad T. Characterization of IRA/IRB hybrid insulin receptors using bioluminescence resonance energy transfer. *Biochemical Pharmacology* 76: 873-883, 2008.
116. Morcavallo A, Genua M, Palummo A, Kletvikova E, et al. Insulin and insulin-like growth factor II differentially regulate endocytic sorting and stability of insulin receptor isoform A. *The Journal of Biological Chemistry* 287: 11422-11436, 2012.

117. Rajapaksha H, Forbes BE. Ligand-binding affinity at the insulin receptor isoform-A and subsequent IR-A tyrosine phosphorylation kinetics are important determinants of mitogenic biological outcomes. *Frontiers in Endocrinology* 6: 107, 2015.
118. Malaguarnera R, Gabriele C, Santamaria G, Giuliano M, et al. Comparative proteomic analysis of insulin receptor isoform A and B signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology* 557: 111739, 2022.
119. Slaaby R, Schäffer L, Lautrup-Larsen I, Andersen AS, et al. Hybrid receptors formed by insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) have low insulin and high IGF-1 affinity irrespective of the IR splice variant. *The Journal of Biological Chemistry* 281: 25869-25874, 2006.
120. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, et al. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *The Journal of Biological Chemistry* 277: 39684-39695, 2002.
121. Malaguarnera R, Sacco A, Voci C, Pandini G, et al. Proinsulin binds with high affinity the insulin receptor isoform A and predominantly activates the mitogenic pathway. *Endocrinology* 153: 2152-2163, 2012.
122. Sesti G, Marini MA, Tullio AN, Montemurro A, et al. Altered expression of the two naturally occurring human insulin receptor variants in isolated adipocytes of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 181: 1419-1424, 1991.
123. Kellerer M, Sesti G, Seffer E, Obermaier-Kusser B, et al. Altered pattern of insulin receptor isotypes in skeletal muscle membranes of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 36: 628-632, 1993.
124. Moruzzi N, Lazzeri-Barcelo F, Valladolid-Acebes I, Moede T, et al. Tissue-specific expression of insulin receptor isoforms in obesity/type 2 diabetes mouse models. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 25: 4800-4813, 2021.
125. Kaminska D, Hämmäläinen M, Cederberg H, Käkälä P, et al. Adipose tissue INSR splicing in humans associates with fasting insulin level and is regulated by weight loss. *Diabetologia* 57: 347-351, 2014.
126. Dupont J, Holzenberger M. Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews* 69: 257-271, 2003.
127. Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Archives of Physiology and Biochemistry* 114: 17-22, 2008.
128. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *The Biochemical Journal* 290: 419-426, 1993.
129. Baillyes EM, Navé BT, Soos MA, Orr SR, et al. Insulin receptor/IGF-I receptor hybrids are widely distributed in mammalian tissues: quantification of individual receptor species by selective immunoprecipitation and immunoblotting. *The Biochemical Journal* 327(Pt 1): 209-215, 1997.
130. Modan-Moses D, Janicot M, McLenithan JC, Lane MD, et al. Expression and function of insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors during differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *The Biochemical Journal* 333(Pt 3): 825-831, 1998.
131. Federici M, Porzio O, Zucaro L, Giovannone B, et al. Increased abundance of insulin/IGF-I hybrid receptors in adipose tissue from NIDDM patients. *Molecular and Cellular Endocrinology* 135: 41-47, 1997.
132. Bäck K, Brännmark C, Strålfors P, Arnqvist HJ. Differential effects of IGF-I, IGF-II and insulin in human preadipocytes and adipocytes--role of insulin and IGF-I receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 339: 130-135, 2011.
133. Bäck K, Arnqvist HJ. Changes in insulin and IGF-I receptor expression during differentiation of human preadipocytes. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 19: 101-111, 2009.
134. Boucher J, Softic S, El Ouaamari A, Krumpoch MT, et al. Differential roles of insulin and IGF-1 receptors in adipose tissue development and function. *Diabetes* 65: 2201-2213, 2016.
135. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal* 92: 63-69, 2016.
136. Záková L, Kletvíková E, Lepšík M, Collinsová M, et al. Human insulin analogues modified at the B26 site reveal a hormone conformation that is undetected in the receptor complex. *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* 70: 2765-2774, 2014.

137. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer?. *Diabetologia* 52: 1699-1708, 2009.
138. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Pandini G, et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743-1753, 2010.
139. Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PloS One* 5: e9540, 2010.
140. Lu H, Li X, Mu P, Jiang W, et al. Primary culturing and effects of insulin glargine on proliferation, differentiation of human preadipocytes from subcutaneous and omental adipose tissue. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 93: 2861-2866, 2013.
141. Arranz A, Andia V, López-Guzmán A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 27: 625-626, 2004.
142. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause?. *Diabetes Care* 24: 174, 2001.
143. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 28: 2983, 2005.
144. Jensen M, Palsgaard J, Borup R, de Meyts P, et al. Activation of the insulin receptor (IR) by insulin and a synthetic peptide has different effects on gene expression in IR-transfected L6 myoblasts. *The Biochemical Journal* 412: 435-445, 2008.
145. Jensen M, Hansen B, De Meyts P, Schäffer L, et al. Activation of the insulin receptor by insulin and a synthetic peptide leads to divergent metabolic and mitogenic signaling and responses. *The Journal of Biological Chemistry* 282: 35179-35186, 2007.
146. Lawrence CF, Margetts MB, Menting JG, Smith NA, et al. Insulin mimetic peptide disrupts the primary binding site of the insulin receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 291: 15473-15481, 2016.
147. Vienberg SG, Bouman SD, Sørensen H, Stidsen CE, et al. Receptor-isoform-selective insulin analogues give tissue-preferential effects. *The Biochemical Journal* 440: 301-308, 2011.
148. Páníková T, Mitrová K, Halamová T, Mrzílková K, et al. Insulin analogues with altered insulin receptor isoform binding specificities and enhanced aggregation stabilities. *Journal of Medicinal Chemistry* 64: 14848-14859, 2021.
149. Werner U, Bielhuby M, Korn M, Riedel J, et al. Preclinical pharmacology of RA15127343: in vitro and in vivo activity of a novel ultralong-acting basal insulin. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 24: 2411-2419, 2022.

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

## Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo? ♦ *The Open-source automated insulin delivery system: where are we now?*

Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì

UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302h>

### ABSTRACT

*The artificial pancreas or automated insulin delivery (AID) system is an important step forward in the treatment of diabetes. Besides commercial AID systems, open-source automated insulin delivery systems (opensource-AID), known more colloquially as “Do-it-Yourself Artificial Pancreas Systems” (DIY APS) have become available. They couple algorithms developed by patients with diabetes, with commercially available and regulatory-approved insulin pumps and continuous glucose monitoring (CGM) sensors. These closed loop systems, are categorized by the technology and algorithm they incorporate (OpenAPS, Android APS or Loop). Until now only one open source algorithm has been approved by Food and Drug Administration.*

*Different studies, observational, real time and randomized-controlled have shown that AID open-source systems can improve metabolic control and quality of life in patients with diabetes, while decreasing the burden of diabetes management.*

*Aim of this paper is to summarize data from the literature and to reason about the implications that the arrival of this new technique will have for patients and caregivers.*

### KEYWORDS

*Type 1 diabetes, Automated Insulin Delivery (AID), Open-source automated insulin delivery, Do-it yourself artificial pancreas system.*

### INTRODUZIONE

Continui progressi nella terapia, basati sulla miglior conoscenza della malattia e sugli avanzamenti della tecnologia per la cura del diabete, hanno portato a grandi miglioramenti per i pazienti. Tuttavia una frazione importante della popolazione diabetica non raggiunge i target raccomandati e trascorre la propria vita con valori glicemici inaccettabili, esponendosi al rischio di incorrere in futuro in complicanze che compromettono irreversibilmente la qualità della vita.

Lo sviluppo di sistemi di somministrazione automatica dell'insulina (AID), chiamati anche “closed-loop” o “pancreas artificiali”, rappresenta un passo importante per migliorare la gestione del diabete.

Un sistema di somministrazione insulinica automatizzata (AID) è composto da un sensore per la lettura in continuo del glucosio e un microinfusore (o pompa) per la somministrazione di insulina ed è controllato da un algoritmo, integrato con il microinfusore stesso o associato ad un'unità separata (ad esempio un telefono cellulare) che automaticamente aggiusta la velocità di infusione di insulina, aumentandola o riducendola, sulla base dei livelli di glucosio rilevati dal sensore.

I sistemi AID sono sicuri ed efficaci, aumentando, indipendentemente dall'età del paziente e dalle condizioni di

vita, il tempo in range, minimizzando la variabilità glicemica e riducendo il rischio di ipoglicemia (1).

Tuttavia, nonostante le favorevoli evidenze scientifiche ed i possibili profitti collegati alla introduzione di queste nuove tecnologie, i sistemi AID approvati per l'uso sono ancora pochi o non universalmente disponibili. Questo accade per diversi motivi: la lunghezza dei processi di approvazione, incertezze legislative ed assicurative, costi proibitivi per una parte della società, differenze nella legislazione fra paese e paese.

Sulla base di questi fattori limitanti è sorto in rete un movimento ("WeAreNotWaiting"), formato da pazienti con diabete esperti di tecnologia, per promuovere lo sviluppo di sistemi "AID open-source", noti anche come "Do-It-Yourself Artificial Pancreas System, DIY APS" o "sistema di pancreas artificiale fai da te". Questi sistemi collegano pompe per insulina e sistemi CGM disponibili in commercio ad un algoritmo open source, contenuto in un'applicazione per smartphone o hardware personalizzato. Le diverse componenti sono assemblate e fatte funzionare dal paziente stesso secondo istruzioni disponibili in rete. Nonostante l'aumento dei sistemi AID commerciali, in alcuni paesi, le soluzioni open source sono ancora le uniche opzioni disponibili per i pazienti; in altri casi, rappresentano una delle opzioni più convenienti (2). Si ritiene che oltre 10.000 persone nel mondo stiano usando sistemi AID open-source (3). E il numero sta aumentando.

## SISTEMI AID

Esistono diversi modelli di DIY APS (4-6) caratterizzati da diversi algoritmi di controllo, dalla possibilità di utilizzare diversi microinfusori e sensori per il monitoraggio glicemico e dal modo con il quale questi 3 dispositivi interagiscono tra loro (Tab. 1).

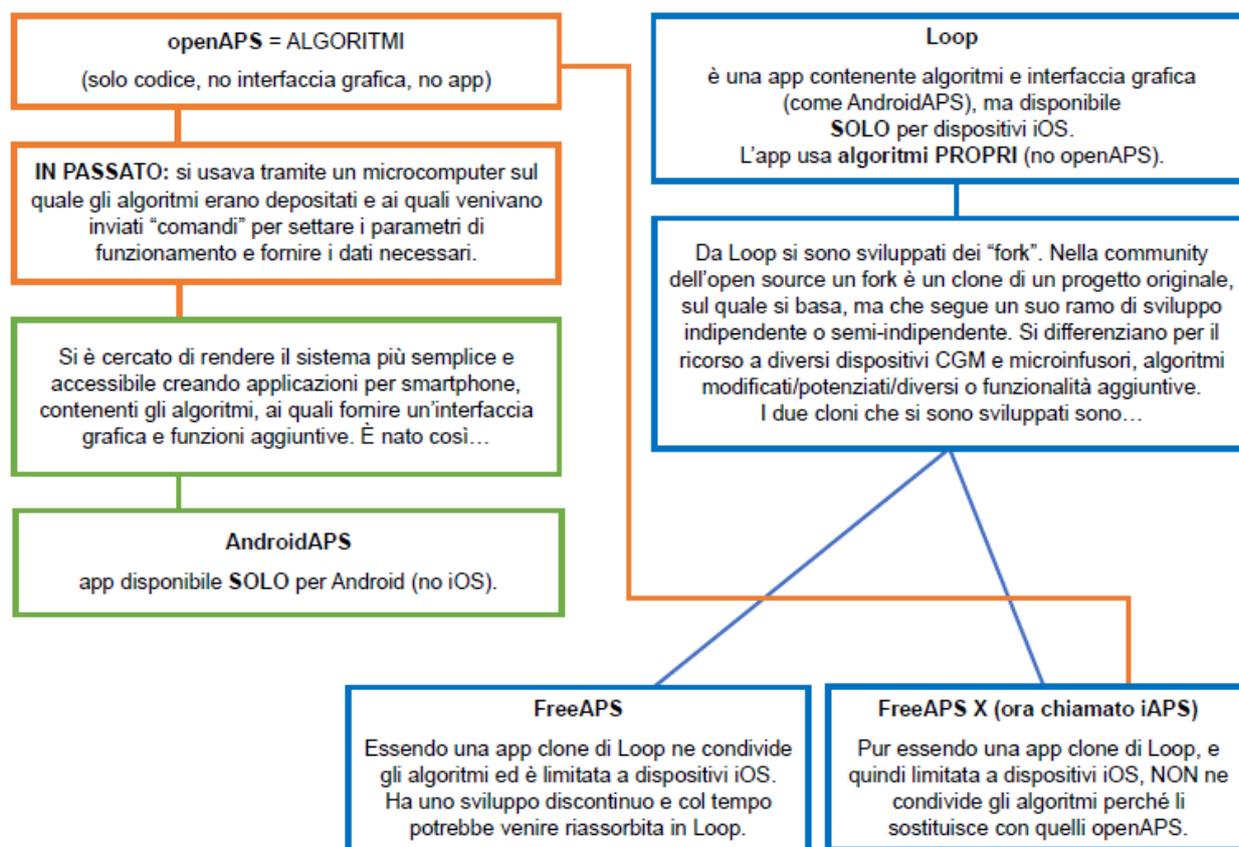
Il primo sistema ad essere diffuso è stato OpenAPS (<https://openaps.readthedocs.io>). Il sistema è in grado di comunicare con i microinfusori Medtronic (i vecchi modelli, tra cui 515/715 e 554/754) tramite un microcomputer e diversi modelli di sensore. Il sistema valuta l'andamento del glucosio degli ultimi 15 minuti per apportare modifiche a carico dell'insulina basale erogata tramite microinfusore ed è in grado sulla base dell'andamento glicemico pregresso di suggerire cambiamenti a carico del rapporto insulina carboidrati e del fattore di sensibilità insulinica.

L'evoluzione di questo primo sistema prende il nome di AndroidAPS (<https://androidaps.readthedocs.io/>) ed è in grado di comunicare con un numero maggiore di microinfusori permettendo (per alcuni di essi) una comunicazione diretta algoritmo-microinfusore senza la necessità di utilizzare un ulteriore device di collegamento come avveniva per OpenAPS. Il sistema è installabile su dispositivi android.

**Tabella 1** ♦ Sistemi AID open-source disponibili e loro caratteristiche. Mod da (6)

	INTERFACCIA	HARDWARE	MICROINFUSORE	SENSORE	ALGORITMO
DIY OpenAPS	Smartwatch Microinfusore	Collegamento tramite microcomputer	Medtronic (512/712, 515/715, 522/722, 523/723, 554/754)	Dexcom G4, G5, o G6; Medtronic Real-Time Revel ed Enlite; altri sistemi CGM (es. FreeStyle Libre con MiaoMiao o BluCon)	Euristico (algoritmo Orefo-Orefi): esegue una serie di predizioni e sceglie quella più vantaggiosa, considera variazioni del glucosio degli ultimi 15 minuti
Android APS	Android smartphone e watch	Collegamento diretto micro-interfaccia o tramite Rileylink per alcuni microinfusori (Medtronic/Omnipod EROS)	Dana R, Dana RS, Roche Combo/Insight, Omnipod EROS/Dash, Medtronic	Dexcom G4, G5, G6, Freestyle Libre (2 o tramite Miao Miao o Blucon), Eversense, MedtrumA6	Stesso Algoritmo OpenAPS
Loop e Free APS	IOS smartphone e watch	RileyLink per collegare interfaccia-micro (non per Omnipod Dash)	Medtronic, Omnipod EROS/Dash	DG4-G5-G6/ Medtronic Enlite, Freestyle Libre (via spike)	MPC (modello predittivo) sulla base dell'andamento degli ultimi 30 minuti

**Figura 1** ♦ Evoluzione dei sistemi AID open-source (la figura è stata creata grazie all'aiuto di Marco, utilizzatore di un sistema OPEN APS, e sulla base di quanto riportato ai seguenti link: <https://androidaps.readthedocs.io/>; <https://www.loopnlearn.org/compare-branches/>).



Il terzo sistema è Loop (<https://loopdocs.org>) nel quale l'algoritmo viene installato su sistemi IOS e necessita, almeno per alcuni microinfusori, di un dispositivo ulteriore per permettere la comunicazione tra microinfusore e l'algoritmo. Il sistema esegue una predizione dell'andamento glicemico sulla base dei valori rilevati nei 30 minuti precedenti. Da Loop sono nate delle app clone che, in alcuni casi, si differenziano per alcuni aspetti (<https://www.loopnlearn.org/compare-branches/>) (Tab. 1 e Fig. 1).

Ad oggi solo l'algoritmo Loop ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (23 gennaio 2023) per la somministrazione automatizzata di insulina open source (7-9). L'uso di un sistema AID con algoritmo Loop interoperabile richiederà una pompa abilitata a interagire con l'algoritmo e a ricevere comandi per regolare l'erogazione di insulina (alternate controller enabled, ACE) e un sistema CGM integrato (iCGM).

## EVIDENZE DELLA LETTERATURA

Le evidenze attualmente disponibili sui sistemi AID open-source si basano soprattutto su dati "real world", ottenuti con sistemi basati su differenti tipi di software e hardware. I dati disponibili mostrano che i sistemi AID open-source hanno effetti positivi sul controllo glicemico, sulla qualità della vita, la paura della ipoglicemia ed altri aspetti della vita di ogni giorno. Motivazioni quasi universali alla base della implementazione di un sistema AID open-source da parte dei pazienti includono il miglioramento del controllo glicemico, la riduzione della preoccupazione legata al controllo del diabete (specie durante la notte), l'impossibilità di accedere al pancreas artificiale commerciale o l'insoddisfazione con gli strumenti esistenti (10). Favoriscono l'approccio ad un sistema open source, sia sul piano pratico che emotivo, l'incoraggiamento e l'assistenza da parte di altri pazienti. Il contatto con personale medico o paramedico è percepito

da questi pazienti come avente effetto neutro o positivo, nonostante sia chiaro che i sanitari hanno ben presenti i problemi legali connessi con questa pratica.

Gli algoritmi usati nei sistemi AID open-source sono stati testati in silico con il simulatore UVA/Padova per il diabete di tipo 1 in vari scenari (sopra- o sottostima del bolo, anticipo o ritardo del bolo, differenti target glicemici, differenti caratteristiche dell'algoritmo) con il risultato che i sistemi AID open-source assicurano un buon controllo glicemico ed agiscono in sicurezza nelle condizioni testate (11). I differenti algoritmi sono anche stati testati uno contro l'altro nei maiali. Ad esempio l'algoritmo Android APS e Loop sono stati confrontati nella situazione in cui il pasto non è annunciato. Tale confronto ha rivelato che Android APS, attraverso l'uso di microboli, assicura un maggior time in range con comparabile rischio di ipoglicemia rispetto a Loop con correzione integrale retrospettiva (12). In generale è risultato che i sistemi AID open-source portano a valori di time in range confrontabili a quelli ottenuti con i sistemi in commercio.

I primi articoli pubblicati sono stati soprattutto case report e studi di coorte che raccoglievano esperienze di gruppi di pazienti, con lo scopo di dimostrare la fattibilità di utilizzo dei sistemi DIY e l'efficacia in particolari contesti. Erano studi caratterizzati da una grande disomogeneità, in termini di pazienti arruolati e di outcomes analizzati. Tuttavia, questi studi in real-world hanno dimostrato che i sistemi AID open-source sono usati in varie parti del mondo, anche in sedi dove ottenere i sistemi commerciali è problematico. Essi hanno dimostrato miglioramenti del tempo in range e dei livelli di glicata e una riduzione del tempo in iper o ipoglicemia in tutti i gruppi di età, inclusi bambini, adolescenti e anziani (6, 13). Tali studi hanno tuttavia svariati limiti, in quanto non hanno un gruppo di controllo ed hanno un bias di selezione, con la possibilità che la popolazione rappresentata abbia un eccesso di persone con istruzione superiore, più avanzate tecnologicamente e più sicure delle proprie possibilità, come peraltro emerso da uno studio retrospettivo.

A tutt'oggi non esiste alcun studio randomizzato e controllato che confronti i sistemi open source con i sistemi in commercio.

Uno studio in parallelo è stato condotto confrontando soggetti utilizzatori di DIY (n=35) e soggetti in terapia con microinfusore e sistema di monitoraggio in continuo

della glicemia intermittente Free Style Libre (n=149). Gli utilizzatori di sistema DIY ottenevano risultati migliori in termine di time in range ( $73\pm 21$  vs  $53\pm 17$ ,  $p<0.001$ ) e di emoglobina glicata, in assenza di eventi avversi in entrambi i gruppi (14).

È stato invece di recente pubblicato uno studio randomizzato controllato che ha valutato efficacia e sicurezza di un sistema AID open-source, rispetto alla terapia con sensor-augmented pump in bambini e adulti (15). Si tratta di uno studio multicentrico in cui 97 soggetti, di età compresa tra i 7 e i 70 anni, sono stati randomizzati a seguire per 24 settimane o terapia con pancreas artificiale fai da te (AID open-source) o con sensor augmented pump (SAP) senza alcuna funzione di automazione. Il sistema pancreas artificiale utilizzava l'algoritmo OpenAPS in una versione modificata di Android APS abbinata a una pompa per insulina DANA e al dispositivo per CGM Dexcom G6 CGM. L'interfaccia per l'utente era un'applicazione per smartphone Android. L'obiettivo primario era il tempo trascorso in range  $70-180$  mg/dl alla 24 settimana. Lo studio ha dimostrato che l'uso di un pancreas fai da te in bambini e adulti ha determinato un aumento di circa il 14% in più del tempo in range rispetto a quanto riscontrato utilizzando la terapia con SAP (con AID: da  $61.2\pm 12.3\%$  a  $71.2\pm 12.1\%$ ; con SAP da  $57.7\pm 14.3\%$  a  $54.5\pm 16.0\%$ ). In nessun gruppo si sono verificati episodi di ipoglicemia severa o chetoacidosi. Al termine di queste prime 24 settimane, lo studio è proseguito per altre 24 settimane al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questo sistema. I pazienti che in precedenza erano trattati con SAP sono passati ad AID. Durante la fase di proseguimento, la maggior parte dei partecipanti (69/94) ha utilizzato un microinfusore per insulina YpsoPump. Lo studio ha confermato che l'AID open-source è efficace e sicuro con diverse pompe per insulina e che il miglior controllo glicemico viene mantenuto nel tempo senza ulteriori problemi di sicurezza (16).

Recentemente è stato pubblicato un trial, randomizzato crossover, che ha valutato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia di un sistema Android APS utilizzato in soggetti adolescenti affetti da diabete di tipo 1 (17), in 3 diversi scenari: 1) modalità "ibrida" (Hybrid closed loop, HCL) ossia comunicando all'algoritmo l'entità dei carboidrati assunti al pasto, 2) modalità "solo annuncio del pasto" (Meal Announcement, MA), senza comunicare i grammi di carboidrati assunti al pasto e 3) modalità "Full Closed Loop"

(FCL), ossia senza comunicare al sistema l'assunzione del pasto. Il sistema si è dimostrato efficace anche nella modalità Full Closed Loop, dimostrando valori di tempo trascorso nel range (HCL=83.3%, MA=79.85%, FCL 81.03%,  $p=0.58$ ) e di glicemia media (HCL=120 mg/dl, MA=132 mg/dl, FCL=127 mg/dl,  $p=0.28$ ) sovrapponibili a quanto raggiunto con le altre due modalità di utilizzo. Per quanto riguarda l'aspetto psicologico, sebbene vi siano pochi dati al riguardo, vi è l'impressione che assemblare e mettere in uso un sistema AID open-source sia più dispendioso rispetto al trattamento usuale del diabete in termini di tempo, impegno intellettuale e risorse sociali. Tuttavia, anche con AID open-source è ragionevole pensare che il paziente ottenga gli stessi benefici psicologici riscontrati con i sistemi in commercio, come riduzione dell'ansia, migliore qualità del sonno, maggiore flessibilità nella vita quotidiana. L'impatto sulla qualità della vita è stato valutato fin dai primi studi osservazionali, tramite interviste ai soggetti utilizzatori dimostrando una buona accettazione del sistema DIY, pur con i limiti legati alla tipologia di pazienti intervistati e in assenza di questionari validati (18-19). Tuttavia Morrison nel 2022 (20), in pazienti che passavano all'utilizzo di Loop, oltre agli effetti sul controllo metabolico ha valutato anche gli effetti sulla qualità di vita tramite questionari validati. Parallelamente ad una riduzione dei valori di emoglobina glicata e ad un incremento del tempo trascorso nel range lo studio ha dimostrato da parte dei pazienti soddisfazione per il device utilizzato e una riduzione dell'impatto del diabete, con punteggi simili a quanto riscontrato con i sistemi attualmente approvati. Anche Wong et al. (21), somministrando questionari validati prima e durante l'utilizzo di Loop, ha dimostrato che a distanza di 3 e 6 mesi dall'inizio dell'utilizzo di tale sistema si assisteva ad una riduzione dello stress legato al diabete con minor paura legata alle ipoglicemie e miglior qualità del sonno. Tuttavia, servono ulteriori studi per confermare questi dati.

#### **VANTAGGI, SVANTAGGI DEI SISTEMI OPEN APS RISPETTO AI SISTEMI COMMERCIALI**

Rispetto ai sistemi AID commerciali, i sistemi fai da te presentano dei vantaggi e degli svantaggi (Tab. 2). Tra i vantaggi ricordiamo soprattutto la possibilità per il paziente di scegliere tra varie opzioni di pompe o sensori (real-time o intermittente, convertito a real-time con

hardware addizionale, es. Miao Miao) senza essere legato ad un unico produttore; vi sono minori costi di acquisto e gestione perché spesso vengono usate pompe vecchie e l'algoritmo è gratuito. In caso di problemi con un sistema open source non c'è nessuna compagnia da chiamare ma il paziente può fare affidamento sul supporto della comunità e può segnalare il problema al team di sviluppo. Per problemi che richiedono notevoli aggiustamenti del sistema, le nuove versioni vengono rilasciate per la distribuzione generale solo dopo approfonditi test da parte del team di sviluppatori.

I sistemi di pancreas fai da te vanno incontro ad aggiornamenti più frequenti. Sono sistemi che offrono migliore interoperabilità e impostazioni personalizzabili. Inoltre non sono sistemi che autoapprendono ma, sulla base della variazione dei livelli glicemici e delle previsioni fatte dall'algoritmo, aggiustano l'erogazione di insulina aumentando o riducendo il profilo di insulina basale preimpostato dal paziente. Il vantaggio di un tale sistema è che permette di cambiare il profilo di infusione basale, gli obiettivi glicemici da raggiungere, impostare più profili basali e passare da un profilo di infusione all'altro. Queste opzioni sono utili se i cambiamenti nel fabbisogno insulinico si verificano nel breve periodo di tempo, come per esempio durante il ciclo mestruale o per sporadici o differenti tipi di esercizio fisico. Al contrario, i sistemi di AID che autoapprendono imparano e si adattano sulla base di diverse variabili e aggiornano il profilo di infusione basale in base ai "bisogni" che percepiscono. Tuttavia, potrebbero non essere così rapidi nel rispondere ai cambiamenti del fabbisogno insulinico nel breve termine (22).

I sistemi AID fai da te permettono di condividere i dati in real time, l'uso di smartwatch come interfaccia per l'utente e opzioni di controllo da remoto, che possono essere particolarmente allettanti per gli operatori sanitari.

A differenza dei sistemi AID commerciali in cui i produttori non rivelano dettagli estesi su come funziona l'algoritmo per proteggerne la proprietà intellettuale, gli algoritmi AID open-source sono disponibili online e liberamente accessibili sulla piattaforma di sviluppo software e configurati su una ampia varietà di hardware. Le caratteristiche dell'algoritmo possono essere modificate e personalizzate da ciascun utilizzatore.

Per quanto riguarda gli svantaggi, l'assicurazione potrebbe non coprire i dispositivi necessari per costruire il

**Tabella 2** ♦ **Vantaggi e svantaggi dei sistemi AID commerciali e open-source. Mod da (22)**

	AID COMMERCIALI	AID OPEN-SOURCE
<b>Vantaggi</b>	Training da parte del curante e supporto da parte dell'industria	Più opzioni di pompe/dispositivi CGM
	Servizio clienti	Costo di acquisto e gestione inferiori
	Meno variabili/semplici	Aggiornamenti più frequenti
	Dispositivo in garanzia, possibilmente coperto da assicurazione	Maggiore interoperabilità
	Approvati da enti regolatori	Più variabili modificabili
		Più opzioni di interfaccia
		Maggiore visibilità di come il sistema lavora
		Smartwatch e opzioni di bolo remoto
	Disponibile per diverse piattaforme telefoniche	
<b>Svantaggi</b>	Limitate opzioni di pompe e dispositivi CGM	L'assicurazione potrebbe non coprire il costo dei devices
	Minore possibilità di personalizzare i parametri di somministrazione insulinica	Mancata approvazione da parte di enti regolatori (tranne per Loop)
	Potrebbe essere necessaria una nuova pompa	Impostazione tecnica e apprendimento iniziale più complessi
	I sistemi di "autoapprendimento" potrebbero non adattarsi a rapidi cambiamenti del fabbisogno insulinico	Possibile limitato supporto da parte dei curanti
	Richiede CGM in tempo reale	
	Mancanza di visibilità su come l'algoritmo funziona	

sistema, non vi è alcuna approvazione da parte di enti regolatori per il diabete (tranne che per Tidepool Loop), l'impostazione e l'apprendimento iniziale sono più complessi e il supporto da parte dei curante potrebbe essere limitato.

#### LIMITI E SFIDE

I sistemi AID hanno diversi aspetti problematici (6). Uno dei principali è come assemblare il sistema e come usarlo. Sebbene in rete esistano dettagliate istruzioni per assemblare un sistema DIY, alcuni pazienti preferiscono farsi aiutare da altri come un amico, una persona che ne abbia esperienza od un sanitario, ma va segnalato che i sistemi open source non hanno il supporto educativo fornito per i sistemi di pancreas in commercio. Va anche segnalato che le linee guida per assemblare il sistema, pur essendo disponibili in rete, richiedono un particola-

re livello di conoscenze ed una predisposizione che non tutte le persone possiedono. Per alcuni pazienti, tuttavia, il problema maggiore non è assemblare il sistema, ma configurarlo con i parametri individuali corretti e, a tal fine, molti vorrebbero un aiuto da parte dei sanitari. Aggiornamenti del sistema sono a carico di chi ne fa uso. La soluzione di tutti questi aspetti problematici resta un impegno del singolo, che può trovare supporto nella comunità o nel personale sanitario.

I sistemi di AID open-source hanno in genere più parametri da regolare rispetto ai sistemi in commercio. A tal proposito va segnalato che nel recente consensus di Braune K et al. (6), vengono dati suggerimenti per calcolare e aggiustare i diversi parametri di somministrazione insulinica come la dose basale di insulina, il rapporto insulina carboidrati ed il fattore di sensibilità.

I sistemi di AID in commercio sono costituiti da 3 componenti in connessione wireless. I sistemi AID open-source

sono costituiti da 3-4 componenti per cui la connessione tra i diversi componenti può risultare più problematica. L'assistenza in caso di malfunzionamento può presentare un problema per coloro che usano un AID open-source, a differenza di quanti usano un sistema commerciale dove è in atto da tempo una organizzazione capillare di supporto al prodotto e sono state sviluppate e ben testate linee guida per la risoluzione di problemi.

L'industria provvede al training del personale sanitario impossibile per l'open source (per il quale esistono invece varie risorse online e reti di sostegno tra pazienti nei canali social). D'altro canto i sistemi in commercio si basano sull'uso di algoritmi che il personale sanitario conosce in modo parziale, mentre il sistema open source si basa sulla attiva e più profonda conoscenza dell'algoritmo da parte di chi lo usa, che deve stare aggiornato su sviluppi e modifiche di ogni parte del sistema. E questo può essere un motivo di "distanziamento" tra l'utilizzatore del sistema open source e il personale sanitario.

Gli eventi avversi registrati durante l'uso di sistemi AID open-source possono essere comunicati attraverso le vie usuali e generalmente vengono riportati in rete. Va tuttavia segnalato che, al contrario di quanto avviene per i sistemi commerciali, non esiste un iter chiaro né un obbligo legale alla diffusione dell'evento.

## ASPETTI PRATICI GENERALI

I pazienti che decidono di passare ad AID open-source appartengono ad uno spettro esteso per età, stato ormonale, comorbidità, controllo glicemico, possibilità economiche, cultura, educazione scolastica, professione, dimestichezza con gli aspetti tecnici della nuova terapia. Per il paziente si tratta di un momento particolare sia perché accede ad una nuova filosofia di trattamento, sia perché deve acquistare pratica nell'uso di svariate componenti pertinenti all'hardware (smartphone, computer, RileyLink o Open APS rig) ed al software (Nightscout, xDrip+, OpenAPS, AndroidAPS, Loop). L'assistenza del curante può essere particolarmente utile in questa fase, sconsigliando l'uso di componenti di seconda mano o fuori garanzia e aiutando nella messa in atto del sistema, rivolgendosi, ove il caso alle ditte produttrici per chiarimenti o altre forme di assistenza. Il paziente può inoltre trarre vantaggio dalla consultazione di informazioni presenti in rete o dalla associazione a gruppi di sup-

porto con meeting periodici sia in presenza che virtuali. Persone che intendano usare il sistema AndroidAPS devono raggiungere preliminarmente una serie di obiettivi concernenti l'uso del sistema che possono prendere diverse settimane di impegno da parte del paziente.

## USO DEL SISTEMA NEL QUOTIDIANO

Per creare e utilizzare con successo un AID open-source, oltre ad avere una buona alfabetizzazione tecnica e una profonda conoscenza della terapia con microinfusore e sistemi CGM, il paziente deve conoscere quali obiettivi glicemici raggiungere e quali parametri individuali impostare. Inoltre deve saper gestire situazioni speciali come l'esercizio, i giorni di malattia o il guasto tecnico, tutte situazioni che potrebbero richiedere un intervento manuale.

Al fine di ottimizzare il funzionamento e l'efficacia di un sistema fai da te, nel recente consensus di Braune K et al. (6) sono state fornite delle raccomandazioni di cui riportiamo le principali:

1. Il paziente deve comunicare al sistema ogni assunzione di carboidrati (inclusi quelli assunti per correggere l'ipoglicemia).
2. I boli prandiali devono essere somministrati prima del pasto. Boli somministrati tardivamente possono indurre il sistema ad aumentare inappropriatamente la basale o a somministrare un bolo di correzione con aumentato rischio di ipoglicemia.
3. Nel trattamento dell'ipoglicemia può essere opportuno assumere una quantità di carboidrati minore del previsto se la somministrazione di insulina è stata sospesa per un periodo prolungato.
4. Con i sistemi AID open-source la durata d'azione dell'insulina che viene solitamente usata è di circa 5-7 ore, quindi più lunga di quanto solitamente si utilizza con la maggior parte dei sistemi commerciali (2-5 per l'analogo rapido).
5. Il target glicemico va individualizzato. Un range di 110-120 mg/dl può essere un buon punto di partenza, a meno che non ci sia un rischio aumentato di ipoglicemia o che si tratti di paziente gravida.
6. In caso di malattie intercorrenti il sistema non deve essere disattivato. Il paziente può cambiare il proprio profilo di somministrazione insulinica impostando diversi profili di infusione basale, diversi rapporti insulina carboidrati e diversi fattori di correzione.

7. Esercizio aerobico protratto. Porre un target glicemico temporaneo (di almeno 126 mg/dl). Durante attività aerobica, settare lo strumento (basale, bolo, fattore di sensibilità all'insulina) in modo da ridurre del 50% la dose di insulina abituale. Fare queste modifiche un'ora prima di iniziare l'attività fisica. L'assunzione di carboidrati 5-90 minuti prima dell'attività fisica, anche senza un bolo associato, può aumentare il livello globale di insulina (insulin on board) con rischio di ipo durante l'esercizio. Piccole quantità di carboidrati pre-esercizio sono perciò preferibili ad un vero carico. In dipendenza dal tipo di esercizio, i parametri impostati temporaneamente potrebbero dover essere cancellati o modificati (aumentati o ridotti) nel periodo che segue alla fine dello stesso. Durante il nuoto la trasmissione dei dati con Bluetooth può non essere ottimale, specialmente se si pratica immersione.
8. Esercizio anaerobico. Target e profilo glicemico potrebbero non necessitare di modifiche. È giusto però farsi un'idea, dai dati del sensore, dell'andamento della glicemia durante e dopo l'esercizio. Se la correzione dell'iperglicemia post-esercizio è insufficiente, può convenire di abbassare il target glicemico e/o aumentare la dose di insulina (per es. del 20%) per le 3-4 ore che seguono la fine dell'esercizio. Peraltro, nel caso in cui l'esercizio termini tardi e vi sia un rischio elevato di ipoglicemia notturna, conviene non modificare alcun parametro.
9. Nel caso in cui un problema a carico del set di infusione comprometta la somministrazione di un bolo correttivo, il paziente deve somministrare autonomamente la quantità di insulina prevista dal sistema.
10. In caso di cheto-acidosi vanno applicate le regole generali di trattamento da seguire in caso di livelli elevati di chetoni che indicano la somministrazione di boli correttivi. Va cambiato il set di infusione, l'agocannula e il serbatoio (o il POD in caso di patch pump). I boli correttivi somministrati manualmente possono essere comunicati al sistema. Una volta cambiato set di infusione e serbatoio il paziente può aumentare il profilo di somministrazione basale del 30-200%, vista la resistenza all'insulina tipica di queste evenienze, fino a che il livello ematico dei chetoni non scende sotto 0.6 mmol/l.

Tutti i dati dei sistemi openAPS possono essere condivisi con i curanti attraverso la piattaforma Nightscout che fornisce in tempo reale dati del CGM, somministrazione di insulina, assunzione di carboidrati, parametri impostati. Gli utenti di Loop possono anche scaricare i propri dati sulla piattaforma Tidepool, tramite Apple Health. In alternativa, i dati di alcuni dispositivi CGM e pompe per insulina possono essere scaricati tramite il software di proprietà del produttore (ad es. Medtronic CareLink o Dexcom Clarity).

#### CONSIDERAZIONI DI NATURA ETICA

Il paziente potrebbe giungere alla visita avendo già in uso un pancreas fai da te o potrebbe chiederne informazioni se desidera passare ad un sistema AID. Il fine ultimo del servizio sanitario è il bene del paziente. Il personale sanitario deve quindi assistere il paziente con diabete nella scelta della miglior forma di terapia aiutandolo a districarsi tra le diverse opportunità in modo realistico considerando costi, disponibilità sul mercato, evidenze circa efficacia e sicurezza, facilità e flessibilità d'uso, eventuali regole, disposizioni, leggi. La discussione dovrebbe includere come possibili opzioni sistemi approvati ufficialmente e non e nel corso della stessa dovrebbe emergere che, tranne un sistema open source, gli altri non hanno ricevuto approvazione ufficiale all'uso, e che, per questo, il curante non può assumersi nessuna responsabilità ad essi connessa e, inoltre, che il trattamento dei dati può non essere conforme alle regole. Il curante è tenuto a riportare eventuali effetti avversi. D'altronde, anche se il paziente intende ricorrere a sistemi open source, dovrebbe continuare ad avere la possibilità di accedere all'uso di microinfusori o dispositivi per monitoraggio in continuo per il glucosio ufficialmente approvati. Allo stesso modo il sanitario dovrebbe continuare ad assistere il paziente nel rivedere l'andamento glicemico e aggiustare la dose di insulina. Se ne ha cognizione il sanitario può intervenire con consigli su come ottimizzare i parametri impostati sul sistema AID open source e/o può indirizzare il paziente a persona più esperta.

#### CONSIDERAZIONI DI NATURA LEGALE

A tutt'oggi solo un sistema AID open-source ha ricevuto l'approvazione da parte di organi regolatori competenti,

pertanto l'uso eventuale degli altri sistemi può esporre il personale sanitario che li utilizza a potenziali conseguenze legali dovute da una parte al seguire pazienti che utilizzano strumenti non regolarmente approvati, e dall'altra alla negligenza in caso di mancata assistenza al paziente. La situazione è resa ancora più confusa dalla incertezza circa la responsabilità legale in caso di eventi avversi che potenzialmente può riguardare le istituzioni regolatorie, i fabbricanti delle diverse componenti dell'AID, gli istituzioni cliniche, il personale sanitario, i programmatori di algoritmi, i pazienti e coloro che li assistono. È evidente che un grande sforzo deve essere fatto per cercare di ovviare a questa situazione.

## CONCLUSIONE

I sistemi automatizzati di somministrazione di insulina open source sono sicuri ed efficaci.

Data la loro crescente popolarità è probabile che molti degli operatori sanitari, pur non avendo ricevuto alcuna istruzione formale specifica per l'uso di questi sistemi, abbiano in cura pazienti che usano una qualche forma di DIY AID. Anche se devono ancora essere risolti vincoli educativi, etici e legali, gli operatori sanitari possono supportare i pazienti che utilizzano tale sistema assicurandosi che abbiano una buona conoscenza dello stesso, che sappiano come gestire in sicurezza il dispositivo per CGM e il microinfusore, come accedere al supporto della comunità in caso di dubbi e cosa fare se le cose falliscono. In definitiva, gli operatori sanitari hanno un ruolo nel supportare le persone che vivono con il diabete, indipendentemente dalla scelta della terapia.

Tuttavia, poiché le opzioni di sistemi commerciali disponibili e la loro performance sono in aumento, se i progressi previsti potranno soddisfare le esigenze dei pazienti potrebbe esserci la possibilità per il curante di supportare con maggiore forza la scelta di un sistema approvato dalle normative.

## BIBLIOGRAFIA

- Bruttomesso D. La terapia con microinfusore: stato dell'arte. *Il Diabete* 34(1): 61-72, 2022.
- Jennings P, Hussain S. Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Sep; 14(5): 868-877.
- Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the loop open source automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther* 23: 367-375, 2021.
- Crabtree TSJ, McLay A, Wilmot E. DIY artificial pancreas systems: here to stay? *Practical Diabetes* 36(2): 63-68, 2019.
- Morrison AE, Senior PA, Bubela T, et al. Do-It-Yourself and Commercial Automated Insulin Delivery Systems in Type 1 Diabetes: An Uncertain Area for Canadian Healthcare Providers. *Can J Diabetes*. 2022 Dec; 46(8): 863-870.
- Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al. OPEN International Healthcare Professional Network and OPEN Legal Advisory Group. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan; 10(1): 58-74.
- Braune K, Hussain S, Lal R. The First Regulatory Clearance of an Open-Source Automated Insulin Delivery Algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Apr Epub ahead of print.
- Tidepool. <https://www.tidepool.org/tidepool-loop>. Accessed February 15, 2023.
- Tidepool announces FDA clearance of Tidepool loop. <https://www.tidepool.org/blog/tidepool-loop-has-received-fda-clearance>. Published January 24, 2023. Accessed March 16, 2023.
- Lewis D. History and Perspective on DIY Closed Looping. *Journal of Diabetes Science and Technology* 13(4): 790-793, 2019.
- Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, et al. In silico trials of an open-source android-based artificial pancreas: a new paradigm to test safety and efficacy of do-it-yourself systems. *Diabetes Technol Ther* 22(2): 112-120, 2020.
- Lal RA, Maikawa CL, Lewis D, et al. Full closed loop open-source algorithm performance comparison in pigs with diabetes. *Clin Transl Med* 11(4): e387, 2021.
- Morrison AE, Chong K, Senior PA, et al. A scoping review of Do-It-Yourself Automated Insulin Delivery system (DIY AID) use in people with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2022 Aug 11; 17(8).
- Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, et al. Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2022 May; 39(5).

15. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Sep 8; 387(10): 869-881.
16. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Extended Use of an Open-Source Automated Insulin Delivery System in Children and Adults with Type 1 Diabetes: The 24-Week Continuation Phase Following the CREATE Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Apr; 25(4): 250-259.
17. Petruzelkova L, Neuman V, Plachy L, et al. First Use of Open-Source Automated Insulin Delivery AndroidAPS in Full Closed-Loop Scenario; Pancreas4ALL Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Mar 13. Epub ahead of print.
18. Wu Z, Luo S, Zheng X, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020 Aug 25; 11: 2042018820950146.
19. Braune K, Gajewska KA, Thieffry A, et al. Why #WeAreNotWaiting-motivations and self-reported outcomes among users of open-source automated insulin delivery systems: multinational survey. *J Med Internet Res* 2021 Jun 07; 23(6): e25409.
20. Morrison AE, Chong K, Lai V, et al. Improved Glycemia and Quality of Life Among Loop Users: Analysis of Real-world Data From a Single Center. *JMIR Diabetes*. 2022 Oct 24; 7(4): e40326.
21. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, et al. Psychosocial Effects of the Loop Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jun. Epub ahead of print.
22. Lewis DM, Hussain S. Practical Guidance on Open Source and Commercial Automated Insulin Delivery Systems: A Guide for Healthcare Professionals Supporting People with Insulin-Requiring Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022 Sep; 13(9): 1683-99.

## LA VITA DELLA SID

Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023

L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete:  
dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti

## COMUNICAZIONI ORALI

**NUOVI FARMACI ANTITUMORALI E DIABETE: COMPLICANZE O COMPLICAZIONI? LA NASCITA DELL'AMBULATORIO ONCO-DIABETOLOGICO**Baronti W<sup>1</sup>, Messuti L<sup>2</sup>, Rizzo L<sup>1</sup><sup>1</sup>UOC Diabetologia e UOC Oncologia<sup>2</sup> - Ospedale della Misericordia Grosseto, USL Toscana Sud Est

Il diabete mellito costituisce una frequente comorbilità nei pazienti oncologici, con importanti effetti sulla gestione clinica e della prognosi della malattia tumorale. Di contro, differenti nuovi farmaci antitumorali presentano un aumentato rischio di sviluppare alterazioni della glicemia. Descriviamo un caso di esordio di diabete e marcata iperglicemia indotta da un inibitore selettivo di P13K, farmaco indicato in caso di tumori della mammella in stadio avanzato o metastatico. Il P13K gioca un ruolo importante nel meccanismo di signaling intracellulare e della regolazione del metabolismo glucidico. La sua inibizione induce iperglicemia attraverso differenti meccanismi e fino al 60% dei pazienti trattati sviluppa diabete. La paziente, affetta da tumore della mammella con metastasi ossee in progressione, ha sviluppato marcata iperglicemia a distanza di pochi giorni dall'introduzione del farmaco. L'applicazione del monitoraggio flash del glucosio ha permesso di monitorare e comprendere l'andamento del profilo glicemico e quindi di sce-

gliere la terapia antidiabetica più adeguata (Metformina + DPP4 Inibitore e successivamente Insulina lenta glargine). In accordo con il profilo farmacocinetico del farmaco, si osservava un marcato e prolungato incremento della glicemia a distanza di 4 ore dalla assunzione del farmaco. La paziente è sottoposta ad uno stretto monitoraggio clinico, in collaborazione con i colleghi oncologi, in quanto consapevoli di un possibile peggioramento del profilo glicemico e della necessità di adattare la terapia antidiabetica. Abbiamo selezionato questo caso per sottolineare l'importanza di un'assistenza personalizzata e mirata per i pazienti diabetici con patologie oncologiche e viceversa. L'obiettivo è quello di porre l'attenzione sulle nuove terapie oncologiche con cui il diabetologo dovrà sempre più confrontarsi, a partire dalla conoscenza dell'effetto diabetogeno dei nuovi farmaci antitumorali (inibitore selettivo di P13K, inibitori check-point cellulare, chemioterapici associati alla terapia steroidea, ecc.) e della sua gestione. È da questa esperienza che è nato, in collaborazione con i colleghi oncologi, l'ambulatorio onco-diabetologico.

## VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES MATERNO-FETALI IN GRAVIDE AFFETTE DA DIABETE MELLITO GESTAZIONALE DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Cerrai Ceroni M<sup>1</sup>, Guarino EMC<sup>2</sup>, Fondelli C<sup>2</sup>, Corbo A<sup>1</sup>, Nicosia A<sup>1</sup>, Nigi L<sup>1</sup>, Formichi C<sup>1</sup>, Cataldo D<sup>2</sup>, Dotta F<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

<sup>2</sup>UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, AOU Senese

**Scopo:** pochi studi hanno valutato le interazioni fra COVID-19 e diabete gestazionale (GDM), trattandosi principalmente di case reports focalizzati più sugli outcomes fetali che quelli materni. L'obiettivo dello studio è stato valutare gli effetti dell'infezione SARS-CoV2 in donne gravide affette da GDM, correlandola ai principali outcomes materno-fetali. **Metodi:** abbiamo arruolato 175 donne affette da GDM afferenti presso la nostra struttura, tra il gennaio 2021 e il giugno 2022. Il campione è stato suddiviso in due sottogruppi sulla base della positività all'infezione Sars-Cov2 durante la gravidanza; il primo di 36 pazienti (20,6%) risultate positive (COVID+) ed il secondo di 139 pazienti (79,4%) risultate negative all'infezione (COVID-) come gruppo di controllo. In entrambi i gruppi è stata valutata l'anamnesi personale, familiare ed ostetrica, biomarkers umorali (indici di flogosi, compenso glicometabolico, metabolismo osteocalcico), la biometria fetale e gli outcomes materno-fetali. I due gruppi non differivano per familiarità, per età, BMI pregravidico, settimana di gestazione e prima glicemia in gravidanza. **Risultati:** dallo studio è emerso che l'insulinemia è risultata statisticamente maggiore nelle pazienti COVID + rispetto al controllo COVID - ( $p < 0,001$ ) e indice di APGAR ad 1' < 8 tra i figli nati da madri COVID + rispetto a quelli COVID - ( $p = 0,0139$ ). **Conclusioni:** le donne con GDM, che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 nel corso della gravidanza, presentano un iperinsulinismo marcato, non correlato a differenze di BMI o incremento ponderale, ma verosimilmente correlato ad un'azione proinfiammatoria del virus stesso. Il COVID-19 ha quindi probabilmente influenzato il metabolismo materno alterando il compenso glicemico della madre e determinando tali outcomes.

## SEVERITÀ DELLA COMPLICANZA POLMONARE E MORTALITÀ NEI SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO RICOVERATI PER SARS-COV-2

Corbo A<sup>1</sup>, Marruganti C<sup>1</sup>, Guarino EMC<sup>1</sup>, Nigi L<sup>1</sup>, Formichi C<sup>1</sup>, Cataldo D<sup>1</sup>, Cerrai Ceroni M<sup>1</sup>, D'Alessandro M<sup>2</sup>, Bergantini L<sup>2</sup>, Bargagli E<sup>2</sup>, Dotta F<sup>1</sup>, Fondelli C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena;

<sup>2</sup>UOC Malattie Respiratorie, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

**Scopo:** scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare l'associazione tra malattia diabetica e severità dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti ospedalizzati presso l'Area Covid della Azienda Ospedaliera Universitaria Senese negli anni 2020-2022. **Metodi:** abbiamo analizzato i dati clinici e laboratoristici di 100 soggetti, 72 non diabetici (ND) (M/F=44/28) e 28 diabetici (DM) (M/F=20/8), al momento del ricovero e dopo la guarigione. **Risultati:** il 64 % dei ricoverati erano maschi (M/F=64/46) ed hanno espresso maggiormente la forma clinicamente severa di malattia; le comorbidità più frequenti erano ipertensione arteriosa, complicanze cardiovascolari, scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica, con una prevalenza significativa dello scompenso cardiaco nei DM rispetto agli ND (39% vs 15%,  $p = 0,0148$ ). Stratificando i DM secondo la gravità dell'infezione respiratoria, è stata osservata la diminuzione significativa dei leucociti in particolare dei linfociti ( $p = 0,0464$ ), l'aumento dell'LDH ( $p = 0,0458$ ) e del D-Dimero ( $p = 0,022$ ) nel gruppo a patologia severa rispetto ai gruppi con forme lievi e moderate. I DM inoltre hanno presentato maggiore mortalità da Covid-19 rispetto ai ND (54% vs 24%;  $p = 0,0077$ ). Il follow-up post dimissione documentava nei DM la diminuzione significativa della glicemia ( $p = 0,0122$ ) e di tutti markers infiammatori quali PCR ( $p = 0,0006$ ), fibrinogeno ( $p = 0,0015$ ), D-dimero ( $p = 0,0451$ ), CPK ( $p = 0,0036$ ), LDH ( $p = 0,0004$ ), ferritina ( $p = 0,0114$ ) e IL-6 ( $p < 0,0001$ ) rispetto al momento del ricovero. **Conclusioni:** il ruolo fondamentale dell'attivazione dei fattori dell'infiammazione, strettamente legati a quelli glucosio-mediati, conferma l'importanza dell'innescamento dello storm citochinico in corso di malattia acuta e i suoi maggiori effetti nei pazienti fragili come quelli affetti da malattia diabetica.

## LA COESISTENZA DI “DIABETIC KIDNEY DISEASE” (DKD) E DI STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD) SI ASSOCIA AD UN’AUMENTATA MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E AL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI (CVD) NEL DIABETE DI TIPO 2 (DT2)

Giambalvo M<sup>1</sup>, Garofolo M<sup>1</sup>, Lucchesi D<sup>1</sup>, Capobianco M<sup>1</sup>, Penno G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Scopo e metodi:** nel DT2, la prevalenza della NAFLD è del 56-60% e circa il 40% presenta DKD; quindi, una percentuale considerevole di soggetti può avere entrambe le condizioni. Abbiamo perciò esplorato, in una coorte di 961 soggetti con DT2, se la coesistenza delle due condizioni possa essere associata ad un’aumentata mortalità e al rischio di CVD nel DT2. Abbiamo registrato lo stato in vita e gli eventi CVD (questi ultimi disponibili per il 98,5% dei soggetti) al 31 dicembre 2017. Gli effetti di DKD (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>e/o ACR ≥30 mg/g) e di NAFLD (valutata tramite il “fatty liver index” ≥60) sono stati valutati tramite

le curve di Kaplan-Meier e gli hazard ratios (HR, IC 95%) stimati mediante regressioni di Cox corrette per multipli fattori. **Risultati:** le distribuzioni di NAFLD e DKD nella coorte sono riportate nella tabella. L’HbA1c era simile nei sottogruppi; i soggetti con NAFLD avevano un profilo metabolico e infiammatorio peggiore, quelli con DKD più elevata prevalenza di ipertensione. In un follow-up di 13.1±2.8 anni, abbiamo registrato 229 decessi (23.8%) e 273 eventi CV maggiori (28.8%). I tassi degli altri esiti sono riportati nella Tabella. Il tasso di mortalità è stato del 16.3, 21.8, 25.6 e 43.8% (p<0.0001) nei gruppi; dopo correzione per diversi fattori gli HR (Modello 2, ref. noDKD/noNAFLD) erano: 1.50 (1.07-2.10, p=0.020) nei soggetti con sola NAFLD, 1.15 (0.58-2.27, p=0.697) in quelli con solo DKD e 2.73 (1.90-3.93, p<0.0001) in DKD/NAFLD. La tabella riporta gli effetti delle combinazioni DKD-NAFLD sugli esiti CV. **Conclusioni:** DKD e NAFLD contribuiscono entrambe all’aumentare la mortalità e il rischio di CVD nei pazienti con DT2. Il monitoraggio e la gestione della DKD e della NAFLD sono necessari per prevenire le CVD e ridurre la mortalità.

	HRs, Modello 1* ref.: noDKD/noNAFLD; n. 325			HRs, Modello 2** ref.: noDKD/noNAFLD		
	Solo NaAFLD n. 435	Solo DKD n. 39	DKD/NAFLD n. 162	Solo NAFLD n. 435	Solo DKD n. 39	DKD/NAFLD n. 162
Mortalità per tutte le cause (18.25 x 1000 p-y, 95% CI 16.03-20.78)	1.50 (1.07-2.10)	1.27 (0.64-2.49)	3.14 (2.20-4.49)	1.50 (1.07-2.10)	1.15 (0.58-2.27)	2.73 (1.90-3.93)
	HRs, Modello 1* ref.: noDKD/noNAFLD; n. 319			HRs, Modello 2** ref.: noDKD/noNAFLD		
	Solo NAFLD n. 429	Solo DKD n. 39	DKD/NAFLD n. 160	Solo NAFLD n. 429	Solo DKD n. 39	DKD/NAFLD n. 160
Eventi CV maggiori (25.68 x 1000 p-y; 95% CI 22.80-28.91)	1.27 (0.95-1.70)	1.71 (0.98-2.98)	2.15 (1.54-2.99)	1.29 (0.96-1.73)	1.35 (0.77-2.38)	1.67 (1.19-2.34)
Eventi coronarici (n. 181, 19.1%; 16.20 x 1000 p-y, 95% CI 14.01-18.74)	1.47 (1.02-2.13)	2.12 (1.09-4.11)	2.43 (1.60-3.68)	1.38 (0.95-2.00)	1.81 (0.93-3.51)	1.81 (1.18-2.76)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (n. 82, 8.7%; 6.79 x 1000 p-y, 95% CI 5.47-8.44)	2.41 (1.28-4.54)	1.49 (0.42-5.23)	5.36 (2.77-10.38)	2.32 (1.23-4.37)	1.14 (0.32-4.05)	3.97 (2.03-7.78)
Eventi cerebrovascolari (n. 101, 8.7%; 6.79 x 1000 p-y, 95% CI 5.47-8.44)	1.01 (0.63-1.62)	1.23 (0.48-3.18)	1.89 (1.12-3.19)	---	---	---
Malattie vascolari periferiche (n. 39, 4.1%)	3.20 (1.29-7.90)	3.58 (0.89-14.45)	2.96 (1.02-8.53)	3.36 (1.36-8.32)	3.31 (0.82-13.34)	1.91 (0.65-5.55)
ESRD (n. 71, 7.5%; 5.87 x 1000 p-y, 95% CI 4.65-7.41)	2.47 (1.25-4.89)	3.31 (1.14-9.59)	4.97 (2.41-10.26)	2.42 (1.22-4.80)	2.60 (0.88-7.65)	4.47 (2.14-9.34)
* Modello 1: corretto per età e sesso						
** Modello 2: corretto per età, sesso, durata del diabete, hsCRP, fumo, ipertensione, dislipidemia, precedente CVD						

## IL PRELIEVO SISTEMATICO DI CAMPIONI OSSEI INTRAOPERATORI AUMENTA LE POSSIBILITÀ DI GUARIGIONE NELLE OSTEOMIELITI DEL PIEDE DIABETICO

Giangreco F<sup>1</sup>, Iacopi E<sup>1</sup>, Leonildi A<sup>2</sup>, Ortenzi V<sup>3</sup>, Suardi LR<sup>4</sup>, Barnini S<sup>2</sup>, Falcone M<sup>4</sup>, Naccarato AG<sup>3</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>2</sup>Unità di Microbiologia; <sup>3</sup>Servizio di Istologia ed Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina; <sup>4</sup>UO Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Scopo:** scopo dello studio è valutare se un programma diagnostico multidisciplinare proattivo possa migliorare gli esiti del trattamento dell'osteomielite da batteri multiresistenti nel piede diabetico. **Metodi:** abbiamo valutato prospetticamente tutti i pazienti consecutivamente sottoposti ad intervento chirurgico per osteomielite presso il nostro Dipartimento, dal Luglio al Dicembre 2021 (Gruppo A). Campioni ossei intraoperatori sono stati raccolti per analisi microbiologica ed istologica sulla base delle quali è stata successivamente decisa la terapia antibatterica. Tali pazienti sono stati confrontati con pazienti ammessi con le stesse indicazioni da Gennaio a Giugno 2021 in cui non veniva eseguita in maniera sistematica un prelievo osseo intraoperatorio (Gruppo B). I due gruppi sono stati confrontati in termini di caratteristiche cliniche e demografiche, procedure eseguite, tasso e tempo di guarigione. **Risultati:** abbiamo analizzato dati da 89 pazienti: 46 nel Gruppo A [51.7%; età 68.8±13.5 aa; Durata del diabete (DD) 19.6±11.6 aa, Hba1c 8.7±4.8%] e 43 nel Gruppo B (48.3%; età 70.4±12.9 aa; DD 18.8±12.1 aa; Hba1c 8.4±5.1%). Non abbiamo riscontrato differenze in termini di caratteristiche cliniche e demografiche, quali insufficienza renale cronica (39.1% vs 37.2%, p=ns), cardiopatia ischemica (41.3% vs 39.5%, p=ns), arteriopatia periferica (65.2% vs 67.4%, p=ns) e procedure di rivascularizzazione agli arti inferiori (56.5% vs 53.4%, p=ns). I pazienti del Gruppo A presentavano un più alto tasso di guarigione (80.4% vs 60.4%, p=0.0021) e un minor tempo di guarigione (67±41 giorni vs 134±92 giorni, p=0.020) rispetto ai pazienti del Gruppo B. **Conclusioni:** il prelievo sistematico di campioni ossei intraoperatori per esame colturale ed istologico ed il successivo adattamento di terapia antibiotica mirata, aumenta il tasso di guarigione e riduce il tempo di guarigione in pazienti con piede diabetico sottoposti ad intervento chirurgico per osteomielite.

## CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE E METABOLOMA DELLE ISOLE PANCREATICHE UMANE

Tesi M<sup>1</sup>, Fenizia S<sup>2</sup>, Suleiman M<sup>1</sup>, Mocciaro G<sup>2</sup>, De Luca C<sup>1</sup>, Pezzica S<sup>2</sup>, Del Guerra S<sup>1</sup>, Eizirik DL<sup>3</sup>, Buzzetti R<sup>4</sup>, Marchetti P<sup>1</sup>, Gastaldelli A<sup>2</sup>, Marselli L<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; <sup>2</sup>C.N.R. Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa; <sup>3</sup>ULB Center for Diabetes Research, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

**Scopo:** le citochine pro-infiammatorie compromettono la funzione e sopravvivenza delle beta cellule pancreatiche umane; i meccanismi coinvolti non sono completamente noti. Per cercare di comprenderli, abbiamo valutato la funzione e il metaboloma di isole pancreatiche umane esposte a citochine pro-infiammatorie.

**Metodi:** le isole sono state ottenute da 5 donatori d'organo non diabetici (età: 68±13 anni, BMI: 27±6 Kg/m<sup>2</sup>, sesso: 2F/3M, glicemia media durante la degenza in unità di terapia intensiva: 119±34 mg/dl, causa di morte: malattia cardiovascolare, tempo di ischemia fredda: 14±2 ore). Circa 700 isole sono state coltivate per 48 ore in mezzo di controllo M199 (Ctrl) o in mezzo contenente 50 U/ml di interleuchina-1β e 1000 U/ml di interferone-γ (Cyt). Il rilascio insulinico è stato valutato in risposta a glucosio 3,3 e 16,7 mmol/l. Il metaboloma è stato valutato mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione (HPLC-MS/QTOF) con quantificazione dei lipidi (triacilgliceroli TAG, ceramidi CER, sfingomielina SM, lisofosfatidilcolina LysoPC, fosfatidilcolina PC) e dei metaboliti polari (aminoacidi, intermedi del ciclo TCA e altri acidi organici). **Risultati:** l'indice di stimolo, ovvero il rapporto tra rilascio di insulina in risposta a glucosio 16,7 mmol/l e rilascio in risposta a glucosio 3,3 mmol/l, era significativamente ridotto (circa -30%) nelle isole esposte a Cyt rispetto alle isole di Ctrl. Sebbene non vi sia stato alcun cambiamento significativo nel profilo lipidico delle isole, è stata riscontrata una significativa riduzione di alcuni metaboliti polari come il glutammato (-25%) e l'aspartato (-39%) (entrambi coinvolti nella regolazione della secrezione insulinica) e triptofano (-56%, che attraverso la via di degradazione triptofano-chinurenina genera una classe di metaboliti polari immunomodulatori). **Conclusioni:** questi risultati preliminari

forniscono ulteriori informazioni sulle modalità con cui interleuchina-1 $\beta$  e interferone- $\gamma$  potrebbero influenzare la funzione beta cellulare e l'immunogenicità delle isole.

### CONNESSI ALLA SALUTE. CONOSCENZA E GRADIMENTO DELLA TELEMEDICINA NELLA POPOLAZIONE AFFERENTE ALLA DIABETOLOGIA DI LIVORNO

Dimico M, Diego Gomez K, Pancani F, Giuntoli S, Sannino C, Di Cianni G.

UOC Diabetologia Livorno, USL Toscana Nord Ovest

**Introduzione:** il diabete mellito è una patologia cronica in cui, essendo necessari periodici controlli, il team di cura può avvalersi della telemedicina per assicurare maggior prossimità agli assistiti, anche grazie alla disponibilità di una cartella computerizzata (Metaclinic) che prevede interfaccia per visita in remoto (SmartVisit). **Scopo:** valutare la conoscenza e il gradimento verso la telemedicina e l'opportunità di effettuare i controlli nella modalità di televisita. **Materiali e metodi:** nel trimestre gennaio-marzo 2023 abbiamo somministrato ai nostri pazienti un questionario, realizzato con Google Forms, e composto da tre parti: una prima riguardante le informazioni generali per individuare la fascia di popolazione; una seconda di informazioni specifiche mirate a inquadrare la patologia; una terza con domande volte a indagare la competenza informatica e l'opinione in merito alla televisita. **Risultati:** l'indagine ha coinvolto 291 pazienti, di cui 15,1% con diabete di tipo 1, 76,3% con diabete tipo 2 e 8,6% diabete gestazionale (M:F=1:1). Il 54,6% dei pazienti erano pensionati, 21,3% lavoratori, la restante parte prevalentemente disoccupati. Ha dichiarato di conoscere la telemedicina il 10% mentre il 75,9% non la conosce. Il 47,5% ritiene la telemedicina uno strumento utile mentre il 39,5% non esprime fiducia verso questa tipologia di assistenza. L'80% degli intervistati riferisce di preferire la visita in presenza, soprattutto per il contatto interpersonale che si genera tra paziente e medico (72,8%), per la mancanza di autonomia con gli strumenti digitali (16,2%) e per mancanza di fiducia verso la televisita (11%). Si è riscontrato inoltre che pur possedendo nella maggioranza dei casi una strumentazione adeguata (smartphone, PC e-mail disponibili nell'81,8% dei casi) il 55,7% degli intervistati non utilizza tali dispositivi per

integrare le proprie attività quotidiane, giudicando di non averne padronanza. **Conclusioni:** nella popolazione ambulatoriale indagata i pazienti, pur ritenendo la telemedicina uno strumento utile (47,5%), non sono in larga misura (80,4%) favorevoli ad essere seguiti in televisita per motivi che variano dalla preferenza verso il contatto diretto (72,8%), alla sfiducia verso questo tipo di tecnica (11%), o ancora alla mancanza di autonomia in materia di tecnologia (16,2%). Questa indagine preliminare ha permesso agli operatori di valutare conoscenza e gradimento della popolazione.

### LA CONGIURA DI DIABETE E OBESITÀ NELLA STRATEGIA DELLA DEAMBULAZIONE

Riitano N<sup>1</sup>, Iacopi E<sup>1</sup>, Bellini R<sup>2</sup>, Giangreco F<sup>1</sup>, Tramonti C<sup>3</sup>, Moretto C<sup>2</sup>, Chisari C<sup>3</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>2</sup>Unità di Chirurgia Bariatrica; <sup>3</sup>Unità di Neuro-riabilitazione, Università di Pisa

**Scopo:** Diabete Mellito (DM) e Obesità (OB) sono due patologie in grado di condizionare la strategia deambulatoria. Il nostro studio si propone di identificare possibili differenze negli aspetti biomeccanici della deambulazione determinate da DM o da OB, rispettivamente. **Metodi:** abbiamo reclutato tutti i pazienti ammessi nel nostro ospedale per essere sottoposti a chirurgia bariatrica tra Gennaio e Marzo 2019 con indice di massa corporea (IMC) tra 38 e 47 kg/m<sup>2</sup>, e li abbiamo divisi in base alla presenza (Gruppo 1) o assenza (Gruppo 2) di DM; abbiamo poi confrontato questi due gruppi con pazienti diabetici normopeso (Gruppo 3) e volontari sani (Gruppo 4). I soggetti sono stati sottoposti, prima dell'intervento, ad una Gait Analysis in 3D camminando scalzi ad una velocità spontanea. Sono stati confrontati tra i gruppi parametri spazio-temporali e cinematici. **Risultati:** abbiamo arruolato 100 pazienti consecutivi: 25 nel Gruppo 1 (M/F 14/11; età media 49.7 $\pm$ 9.1 aa IMC 42.6 $\pm$ 2.7 kg/m<sup>2</sup>), 25 nel Gruppo 2 (M/F 8/17; età media 45.1 $\pm$ 8.7 aa, IMC 42.2 $\pm$ 2.3 kg/m<sup>2</sup>), 25 nel Gruppo 3 (M/F 18/7; età media 54.9 $\pm$ 5.1 aa IMC 23.4 $\pm$ 1.6 kg/m<sup>2</sup>) e 25 nel Gruppo 4 (M/F 12/13; età media 49.7 $\pm$ 9.1 aa, IMC 22.8 $\pm$ 2.0 kg/m<sup>2</sup>). Il Gruppo 1 confrontato con il 4 mostrava incremento nella durata dell'appoggio (p=0.04), nel tempo in doppio supporto (p=0.02) e nella larghezza dell'appoggio (p<0.01) e riduzione nella

lunghezza del passo ( $p < 0.001$ ), nella lunghezza della falcata ( $p < 0.0001$ ), nella frequenza ( $p = 0.015$ ) e nella velocità del cammino ( $p < 0.01$ ). Il Gruppo 1 confrontato con il 3 mostrava incremento nell'intervallo del passo ( $p = 0.04$ ). L'ampiezza del passo era aumentata nel Gruppo 1 anche rispetto al 3 ( $p < 0.01$ ). I dati cinematici nel Gruppo 1 confrontato con il 4 mostrava una significativa riduzione nella flessione plantare di caviglia durante lo stacco ( $p < 0.02$ ), nel picco di flessione di ginocchio ( $p < 0.001$ ) e anca durante la fase di volo ( $p = 0.001$ ) e nell'escursione dinamica del ginocchio durante tutto il ciclo ( $p < 0.001$ ). **Conclusioni:** i nostri dati evidenziano come i pazienti diabetici obesi presentino caratteristiche deambulatorie tipiche di entrambe le condizioni. Lo specifico peggioramento delle alterazioni nella dinamica articolare conferma l'effetto sinergico delle due condizioni sulla funzione deambulatoria.

#### DIABETE MELLITO E “PRE-DIABETE” NEI PAZIENTI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI FEGATO: PREVALENZA E CARATTERISTICHE

Scopelliti M<sup>1</sup>, Indovina F<sup>1</sup>, Carrai P<sup>2</sup>, Petruccelli S<sup>2</sup>, Tinca G<sup>2</sup>, Balzano E<sup>2</sup>, Ghinolfi D<sup>2</sup>, Van Strijdonck C<sup>3</sup>, Martinielli C<sup>2</sup>, Bresciani P<sup>1</sup>, Catalano G<sup>2</sup>, Marselli L<sup>1</sup>, De Simone P<sup>2</sup>, Marchetti P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa e Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana-Pisa; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa e Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana-Pisa; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Katholieke Universiteit (KU) di Leuven, Belgio

**Scopo:** le alterazioni del metabolismo glucidico possono avere un impatto negativo sul trapianto di fegato (TF). Scarse sono le informazioni sulla prevalenza e le caratteristiche del Diabete Mellito (DM) e del “Pre-Diabete” (PD, alterata glicemia a digiuno-IFG e/o ridotta tolleranza glucidica-IGT) nei pazienti in lista per TF. **Metodi:** abbiamo studiato 1468 pazienti pre-TF [(età: 56±9 anni, M/F: 1107/361, BMI: 25,4±3,8 Kg/m<sup>2</sup>, familiarità per DM (FHD): 539 (37%), glicemia a digiuno (FPG): 109±36 mg/dl, HbA1c: 35±12 mmol/mol)]. **Risultati:** 431 pazienti (29%) sono risultati affetti da DM (età: 57±7 anni, M/F: 348/82, BMI: 26,1±3,5 Kg/m<sup>2</sup>); 315 (22%) da PD (età: 57±8 anni, M/F: 252/63 BMI: 25,3±3,6 Kg/m<sup>2</sup>) e 722 (49%) erano non diabetici

(ND) (età: 54±9 anni, M/F: 507/215, BMI: 25,0±3,9 Kg/m<sup>2</sup>). I valori di FPG (mg/dl) e HbA1c (mmol/mol) erano rispettivamente: 140±50 e 45±15 nei DM; 114±13 e 32±7 nei PD; 88±10 e 30±6 negli ND. Rispetto ai pazienti con ND, i pazienti con DM e PD erano più anziani e prevalentemente maschi ( $p < 0,01$ ). Il BMI e la FHD erano maggiori nei DM che nei PD ed ND. Tra i pazienti con DM noto (n=349), il 17% era in terapia con sola dieta, il 25% assumeva farmaci antidiabetici diversi dall'insulina e il 57% era in terapia insulinica (da sola o in combinazione con altri antidiabetici). **Conclusioni:** questo studio evidenzia una elevata prevalenza di DM e PD in un'ampia coorte di pazienti avviati a TF. L'impatto di queste alterazioni sulla sopravvivenza del paziente e del graft sono attualmente in corso di valutazione.

#### POSTER

#### LA PROCEDURA PODOLOGICA È IN GRADO DI RIPRISTINARE L'ELASTICITÀ DELLA CUTE NEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO AD ALTO RISCHIO ULCERATIVO

Abbruzzese L, Leporati E, Ambrosini Nobili L, Riitano N, Piaggese A

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Scopo:** lo scopo di questo studio è stato testare se la Cheratolisi meccanica (CM) sia in grado di ripristinare l'elasticità della pelle nei pazienti con Piede Diabetico (PD) ad alto rischio ulcerativo. **Metodi:** abbiamo analizzato tutti i pazienti che hanno consecutivamente avuto accesso nei mesi di ottobre e di novembre 2022 presso l'ambulatorio per la prevenzione della sezione del PD del nostro ospedale. Sono stati valutati la presenza di Ipercheratosi Localizzata (IL) e Deformità (D) e la Temperatura Cutanea (TC). I pazienti sono stati poi sottoposti a cheratolisi meccanica con un bisturi lama n. 10 da esperti podologi. La durezza della cute (DC) è stata misurata prima e dopo le procedure mediante un durometro da un altro podologo in corrispondenza della I (I-AMF) e della V (V-MTF) articolazione metatarso falangea e del tallone. **Risultati:** abbiamo ricavato i dati da 102 pazienti diabetici [maschi/femmine 52%/48%, età 74,1±10,5 aa; durata diabete 19,4±8,7 aa; HbA1c 7,8±1,9%, 61 con (Gruppo 1) e 41

senza (Gruppo 2) Ipercheratosi]. Il Gruppo 1 ha mostrato una maggiore prevalenza di D (95,1% vs 78,6% p=0,014) e TC più elevata (33,4±1,9°C vs 32,6±1,8°C, p=0,03) rispetto al Gruppo 2. La DC a livello della I-MTF (39,2±20,4 UI vs 27,2±15,9 UI p=0,002) e della V-MTF (37,2±19,3 UI vs 28,8±17,5 UI p=0,027) sono risultate significativamente maggiori nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2, mentre nessuna differenza è stata trovata a livello del tallone. La cheratolisi meccanica ha significativamente ridotto la DC sia a livello della I-MTF ( $\Delta$ DC 5.0±7.0 UI, p=0.0024), della V-MTF ( $\Delta$ DC 3.4±5.6 UI, p=0.0008) che del tallone ( $\Delta$ DC 1.3±3.2UI, p=0.03), annullando le differenze di DC con il Gruppo 2. **Conclusioni:** l'IL è una caratteristica frequente nei pazienti con PD ad alto rischio di ulcerazione ed è associata a deformità e aumento della temperatura cutanea; la sua rimozione eseguita da esperti podologi è in grado di ripristinare l'elasticità cutanea in tali pazienti.

#### CARATTERISTICHE PODOLOGICHE DEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO AD ALTO RISCHIO ULCERATIVO IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Ambrosini Nobili L, Abbruzzese L, Leporati E, Riitano N, Piaggese A.

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Obiettivo:** confrontare i pazienti con piede diabetico (DFP) ad alto rischio ulcerativo in prevenzione primaria e secondaria dal punto di vista podologico. **Pazienti e metodi:** una coorte di DFP reclutati in maniera consecutiva afferenti all'ambulatorio di prevenzione della sezione del piede diabetico (DF) del nostro ospedale in prevenzione primaria (Gruppo 1) o secondaria (Gruppo 2) è stata valutata in modo prospettico in cieco per i seguenti parametri: condizione di autonomia (A), igiene (H), conformità (C), scarpe (S) e unghie (N); presenza di nuove lesioni (NL) ipercheratosi (HK) fissurazioni (F) deformità (D); ABPI, durezza cutanea (SH) misurata con durometro all'articolazione metatarso-falangea (I-MPJ e V-MPJ) e al tallone, temperatura cutanea (T) al dorso del piede. **Risultati:** sono stati studiati 102 DFP (64 Gruppo 1/38 Gruppo 2; età 74,1±10,5 anni; durata DM 19,4±8,7 anni; HbA1c 7,8±1,9%; 52% maschi). Nessuna differenza significativa è emersa tra i due gruppi per i livelli di A,

H e C; S e N erano sovrapponibili come numero di NL (3 Gruppi 1 vs 7 nel Gruppo 2), HK (57,8% vs 63,2%), F (3,1% vs 2,6%) e D (85,9% vs 84,2%). ABPI (1,22±0,28 nel Gruppo 1 vs 1,33±0,51 nel Gruppo 2) non ha mostrato differenze così come T (33,3±1,7°C vs 32,7±1,9°C), mentre SH a I-MPJ (30,1±17,2 UI vs 41,5±21,3 UI; p=0,003) V-MPJ (28,2±18,4 UI vs 38,2±20,9 UI; p=0,025), e al tallone (30,1±15,5 UI vs 37,4±14,3; p=0,018) erano tutti significativamente maggiori nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1. **Conclusioni:** SH è in grado di discriminare tra DFP nuove e ricorrenti ad alto rischio ulcerativo.

#### EFFICACIA DEL MONITORAGGIO FLASH GLUCOSE MONITORING (FGM) ALLARMATO VERSUS FGM NON ALLARMATO NEL RIDURRE GLI EPISODI IPOGLICEMICI IN PAZIENTI ADULTI CON DIABETE TIPO 1 (DM1)

Distefano L, Vitullo E<sup>1</sup>, Cataldo D<sup>2</sup>, Fondelli C<sup>2</sup>, Guarino E<sup>2</sup>, Formichi C<sup>1</sup>, Nigi L<sup>1</sup>, Dotta F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>D.A.I. Innovazione, Sperimentazione e Ricerca Clinica e Traslationale, AOUS

**Scopo:** l'ipoglicemia è una complicanza acuta del diabete mellito potenzialmente fatale e l'insulina, fondamento della terapia del DM1, è un importante fattore di rischio. Il monitoraggio glicemico in continuo tramite Flash Glucose Monitoring (FGM), attualmente dotato di allarmi per l'ipo e l'iperglicemia (FGM2), rappresenta un valido supporto per la gestione della terapia insulinica. Alcune evidenze in letteratura suggeriscono una maggior efficacia di FGM2 rispetto a FGM nel contribuire al controllo glicemico nel DM1. Lo scopo dello studio è stato valutare l'efficacia del passaggio a FGM2 nel ridurre le ipoglicemie in pazienti adulti con DM1 di lunga durata e monitoraggio glicemico tramite FGM, in un follow-up di 6 mesi. **Metodi:** abbiamo arruolato 52 soggetti (30M, 22 F) con DM1 di lunga durata (e FGM da almeno 12 mesi), afferenti all'UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'AOUS ed abbiamo valutato i seguenti parametri FGM nei 14 giorni precedenti all'introduzione di FGM2 e nei primi 14 giorni dopo 3 e 6 mesi dall'introduzione di FGM2: percentuale (%) Time In Range (TIR), % Time Above Range (TAR), % Time Below Range (TBR), % Coefficient of Variation (CV), mean glucose (mg/dl), % Glucose Managing Indicator (GMI). **Risultati:** dopo 3 mesi di

monitoraggio glicemico FGM2 (52 pazienti) non è emersa alcuna differenza significativa per i parametri analizzati rispetto a FGM; a 6 mesi (32 pazienti), abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa di % TBR rispetto a FGM ( $p=0.0436$ ). **Conclusioni:** i dati ottenuti indicano che il sistema FGM2 risulta efficace nel ridurre le ipoglicemie in pazienti adulti con DM1 di lunga durata e monitoraggio glicemico tramite FGM da almeno 12 mesi, confermandosi un valido supporto alla terapia insulinica nel DM1.

### IN BLOOD WE TRUST: L'ANEMIA COME FATTORE PROGNOSTICO NEGATIVO NEI PAZIENTI CON SINDROME DEL PIEDE DIABETICO

Giangreco F<sup>1</sup>, Iacopi E<sup>1</sup>, Malquori V<sup>1</sup>, Pieruzzi L<sup>1</sup>, Goretti C<sup>1</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Scopo:** l'anemia è stata associata alla gravità del diabete e del piede diabetico ma è controverso se rappresenti un fattore prognostico negativo nei pazienti con sindrome del piede diabetico (SPD). **Metodi:** abbiamo analizzato retrospettivamente tutti i pazienti ricoverati nel nostro Dipartimento nell'anno 2021 per SPD. Sulla base dei valori di crasi ematica la popolazione è stata suddivisa in due gruppi in base alla presenza (Gruppo A) o assenza (Gruppo B) di anemia, diagnosticata in base alla riduzione dei livelli di emoglobina totale (HB) e di globuli rossi (RBC). I due gruppi sono stati confrontati sulla base di caratteristiche demografiche, parametri clinici, esami ematochimici, procedure a cui sono stati sottoposti e outcomes clinici con particolare riferimento a tasso di guarigione (HR), tempo di guarigione (HT) e tasso di recidiva (RR). **Risultati:** abbiamo ricavato i dati di 196 pazienti consecutivi (maschi/femmine 69.4%/30.6%, età media 69.9±10.9 aa, durata di malattia 18.9±12.0 aa, HbA1c 58.5±17.5 mmol/mol): sulla base dei livelli di HB e RBC sono stati inclusi 114 pazienti nel Gruppo A e 82 pazienti nel Gruppo B. Il Gruppo A presentava una più alta prevalenza di pazienti di sesso maschile (75.4% vs 61.0%,  $p=0.04$ ) e una più lunga durata di malattia 20.2±12.2 aa vs 16.6±11.8 aa,  $p<0.001$ ). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di comorbidità, procedure eseguite o esami ematochimici ad ecce-

zione dei valori di HB all'ingresso in reparto (10.3±1.3 g/dL nel Gruppo A e 13.1±1.4 g/dL nel Gruppo B,  $p<0.002$ ) e RBC ( $3.4±0.5 \times 10^6/\text{mL}$  nel Gruppo A and  $4.8±0.6 \times 10^6/\text{mL}$  nel Gruppo B,  $p=0.004$ ). I pazienti del Gruppo A presentavano un HR più basso (55.2% vs 76.8%,  $p=0.0028$ ) senza differenze in HT (109±86 giorni vs 115±93 giorni,  $p=ns$ ). È stato riscontrato, inoltre, un più alto RR (23.6% vs 17.1%,  $p<0.02$ ) La regressione di Cox ha evidenziato come solo la presenza di anemia impattasse negativamente sulla guarigione (HR 2.8, CI 95% 1.4-5.4,  $p=0.0037$ ). **Conclusioni:** l'anemia è associata ad una riduzione nelle possibilità di guarigione nei pazienti affetti da SPD e rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente per la guarigione.

### IL PIEDE DIABETICO È IL CANCRO DEL DIABETE: METAFORA O REALTÀ?

Goretti C, Prete A, Brocchi A, Piaggese A

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Introduzione:** il Diabete Mellito (DM) è associato ad un'alta incidenza di varie forme di cancro, mentre la sindrome del piede diabetico (SPD) è caratterizzata da un'alta mortalità e morbilità cardiovascolare, tanto da essere stato paragonato alle patologie neoplastiche, anche se la sua correlazione con il cancro non è ancora stata accertata. **Scopo:** analizzare la prevalenza del cancro nella SPD e verificare l'eventuale associazione tra le due condizioni patologiche. **Pazienti, materiali e metodi:** abbiamo analizzato retrospettivamente gli archivi del nostro Dipartimento, selezionando tutti i pazienti consecutivamente ammessi presso l'area medica del nostro presidio ospedaliero nel periodo intercorrente tra Gennaio 2019 e Dicembre 2021 con diagnosi di DM associato (SPD+) o meno (SPD-) al piede diabetico, ed un gruppo di controlli non diabetici, ricoverati in area medica nello stesso periodo. Abbiamo confrontato la prevalenza di cancro tra i due gruppi, e abbiamo cercato di intercettare una possibile correlazione tra SPD e cancro, eliminando eventuali predittori noti (familiarità, età, sesso, fumo, IR, anemia). **Risultati:** complessivamente sono stati studiati 670 pazienti: 222 SPD+, 223 SPD- e 225 controlli. La prevalenza complessiva del cancro era del 15,3% e nel gruppo SPD+ era significativamente più alta (20,7%) rispetto

sia al gruppo SDP- (11,7%  $p=0,008$ ) che ai controlli (13,3%,  $p=0,031$ ). La regressione univariata ha mostrato un'associazione significativa tra cancro e piede diabetico ( $p=0,007$ ), età al momento del ricovero ( $p<0,001$ ), durata del diabete ( $p=0,017$ ) ed emoglobina ( $p=0,03$ ). Alla regressione multivariata solo DF ( $p=0,021$ ) ed età al momento del ricovero ( $p<0,001$ ) persistevano come predittori indipendenti. **Conclusioni:** i pazienti affetti da piede diabetico presentano un'alta prevalenza di cancro, rispetto ai diabetici non affetti da tale complicanza e ai non diabetici. Pertanto, la sindrome del piede diabetico potrebbe essere considerata come fattore di rischio indipendente per il cancro.

#### **INQUADRAMENTO CLINICO DEI PAZIENTI AFFETTI DALLA SINDROME DEL PIEDE DIABETICO CON E SENZA CANCRO**

Goretti C, Prete A, Brocchi A, Giangreco F, Piaggese A  
Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Introduzione:** la sindrome del piede diabetico (SPD) è associata ad un alto rischio di morbilità cardiovascolare e amputazione maggiore (MA). Allo stesso modo, il cancro è un rischio ben noto per le malattie cardiovascolari.

**Scopo:** valutare se i pazienti con SPD con cancro hanno un profilo cardiovascolare e risultati chirurgici peggiori rispetto ai pazienti con SPD senza cancro. **Pazienti, materiali e metodi:** abbiamo analizzato retrospettivamente i dati delle cartelle cliniche di 223 pazienti con SPD consecutivi [M:166/F:57, età:  $69.6\pm 10.4$ , T2DM 94.66%/T1DM 5.4%] ricoverati tra Gennaio 2019 e Dicembre 2021 presso il nostro Dipartimento per procedure interventistiche (rivascolarizzazione e /o chirurgia del piede). Sono stati analizzati la prevalenza di cancro, patologie cardiovascolari, amputazione maggiore (AM) e numero di reintervento chirurgico. **Risultati:** il cancro è stato osservato in 47 (21,1%) pazienti affetti da SPD. I pazienti con cancro erano più anziani (71,5 vs 68 anni,  $p<0,01$ ) e con una storia più lunga di diabete (24,5 vs 19 anni,  $p<0,05$ ). Gli eventi cardiovascolari maggiori, la fibrillazione atriale e la prevalenza di insufficienza renale non differivano significativamente tra i pazienti con e senza cancro. Dopo un tempo medio di 5 mesi, il reintervento chirurgico sul piede è stato eseguito nel 35,4% dei pa-

zienti, senza alcuna differenza tra i pazienti affetti da cancro e non. Complessivamente la prevalenza di amputazioni maggiori è stata del 9,6%. Sebbene la prevalenza di AM non differisse tra i pazienti con e senza cancro, i pazienti con patologia oncologica ematologica ( $n=9$ ) hanno mostrato una prevalenza più alta di AM rispetto a quelli con altra forma tumorale (33,3% vs 5,1%,  $p<0,05$ ) e quelli senza cancro (9,7%,  $p<0,05$ ). **Conclusioni:** il profilo cardiovascolare, l'esito chirurgico e il tasso di reintervento non differivano tra i pazienti DFS con e senza cancro. Sono necessari ulteriori studi per confermare che i pazienti affetti da sindrome del piede diabetico e tumore ematologico potrebbero presentare un rischio più elevato di amputazione maggiore.

#### **DIFFERENTI PATTERN DI CAMBIAMENTO NELLA STRUTTURA DEL PIEDE TRA PAZIENTI DIABETICI E NON DIABETICI COME CONSEGUENZA DELLA PERDITA DI PESO NELL'OBESITÀ GRAVE**

Iacopi E<sup>1</sup>, Riitano N<sup>1</sup>, Bellini R<sup>2</sup>, Giangreco F<sup>1</sup>, Tramonti C<sup>3</sup>, Moretto C<sup>2</sup>, Chisari C<sup>3</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>2</sup>Unità di Chirurgia Barietrica; <sup>3</sup>Unità di Neuro-riabilitazione, Università di Pisa

**Scopo:** confrontare i cambiamenti nella struttura e nella forma del piede in pazienti obesi con o senza diabete mellito tipo 2 dopo la perdita di peso. **Metodi:** abbiamo analizzato tutti i pazienti ammessi per interventi di chirurgia bariatrica nel nostro ospedale tra Gennaio e Marzo 2019 con un indice di massa corporea (IMC) compreso tra 40 e 48 kg/m<sup>2</sup> prima e dopo la pianificata perdita di peso, dividendoli in due gruppi in base alla presenza (Gruppo 1) o assenza (Gruppo 2) di diabete mellito. Abbiamo confrontato i gruppi in termini di cambiamento nella temperatura cutanea (TC) a livello della I (TC<sub>1</sub>) e della V (TC<sub>5</sub>) articolazione metatarso-falangea, dello spessore ecografico di cute e sottocute (SS) e fascia (SF) e delle misure antropometriche, in particolare circonferenza dorsale (CD) e di caviglia (CC). **Risultati:** abbiamo arruolato complessivamente 46 pazienti: 19 nel Gruppo 1 (M/F 11/8; età media  $48.2\pm 10.3$  aa) e 27 nel Gruppo 2 (M/F 10/17, età media  $46.8\pm 10.0$  aa). Il tempo necessario per raggiungere il decremento ponderale atteso era più lungo nel Gruppo 2 ( $461.5\pm 131.3$  gg vs  $334.2\pm 106.4$  gg,  $p=0.0011$ ). I

volumi di piede e gamba erano significativamente ridotti in entrambi i gruppi, ma la riduzione era maggiore nel Gruppo 2:  $\Delta CD$   $1.9 \pm 1.6$  cm vs  $0.7 \pm 1.4$  cm ( $p=0.02$ ),  $\Delta CC$   $2.8 \pm 1.9$  cm vs  $1.2 \pm 1.7$  cm ( $p=0.01$ ). Anche la riduzione in TC era maggiore nel Gruppo 2:  $\Delta TC_1$   $3.7 \pm 3.1^\circ C$  vs  $1.9 \pm 3.1^\circ C$  ( $p<0.05$ ) e  $\Delta TC_5$   $4.8 \pm 3.6^\circ C$  vs  $1.8 \pm 3.8^\circ C$  ( $p<0.02$ ). Al contrario, la riduzione in SS era significativamente maggiore nel Gruppo 1, sia a livello dorsale ( $0.16 \pm 0.14$  cm vs  $0.04 \pm 0.14$  cm,  $p=0.009$ ) che plantare ( $0.10 \pm 0.18$  cm vs  $0.06 \pm 0.19$  cm,  $p<0.05$ ) così come quella di SF ( $0.05 \pm 0.01$  cm vs  $0.02 \pm 0.08$  cm,  $p=0.02$ ). **Conclusioni:** i nostri dati confermano i cambiamenti strutturali indotti dalla perdita di peso nel paziente grave obeso, ma evidenziano differenti pattern di cambiamento nei pazienti diabetici confrontati con i non diabetici. Una riduzione maggiore nello spessore dei tessuti nei primi ed una maggior riduzione di volume nei secondi, probabilmente a causa di una differente modalità di riassorbimento dell'edema tissutale.

#### VALUTAZIONE COMPARATIVA TRA PRELIEVO MICROBIOLOGICO INTRAOPERATORIO ESEGUITO CON TAMPONE PROFONDO E BIOPSIA OSSEA NEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO INFETTO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CHIRURGICO PER OSTEOMIELE

Iacopi E<sup>1</sup>, Giangreco F<sup>1</sup>, Leonildi A<sup>2</sup>, Ortenzi V<sup>3</sup>, Riccardi N<sup>4</sup>, Barnini S<sup>2</sup>, Falcone M<sup>4</sup>, Naccarato AG<sup>3</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>2</sup>Unità di Microbiologia; <sup>3</sup>Servizio di Istologia ed Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina; <sup>4</sup>UO Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Scopo:** scopo dello studio è valutare se un programma diagnostico multidisciplinare proattivo possa migliorare gli esiti del trattamento dell'osteomielite da batteri multiresistenti nel piede diabetico. **Metodi:** abbiamo valutato prospetticamente tutti i pazienti consecutivamente sottoposti ad intervento chirurgico per osteomielite presso il nostro Dipartimento, dal Luglio al Dicembre 2021 (Gruppo A). Campioni ossei intraoperatori sono stati raccolti per analisi microbiologica ed istologica sulla base delle quali è stata successivamente decisa la terapia antibatterica. Tali pazienti sono stati confrontati con pazienti ammessi con le stesse indicazioni da Gennaio

a Giugno 2021 in cui non veniva eseguita in maniera sistematica un prelievo osseo intraoperatorio (Gruppo B). I due gruppi sono stati confrontati in termini di caratteristiche cliniche e demografiche, procedure eseguite, tasso e tempo di guarigione. **Risultati:** abbiamo analizzato dati da 89 pazienti: 46 nel Gruppo A [51.7%; età  $68.8 \pm 13.5$  aa; Durata del diabete (DD)  $19.6 \pm 11.6$  aa, HbA1c  $8.7 \pm 4.8\%$ ] e 43 nel Gruppo B (48.3%; età  $70.4 \pm 12.9$  aa; DD  $18.8 \pm 12.1$  aa; HbA1c  $8.4 \pm 5.1\%$ ). Non abbiamo riscontrato differenze in termini di caratteristiche cliniche e demografiche, quali insufficienza renale cronica (39.1% vs 37.2%,  $p=ns$ ), cardiopatia ischemica (41.3% vs 39.5%,  $p=ns$ ), arteriopatia periferica (65.2% vs 67.4%,  $p=ns$ ) e procedure di rivascolarizzazione agli arti inferiori (56.5% vs 53.4%,  $p=ns$ ). I pazienti del Gruppo A presentavano un più alto tasso di guarigione (80.4% vs 60.4%,  $p=0.0021$ ) e un minor tempo di guarigione ( $67 \pm 41$  giorni vs  $134 \pm 92$  giorni,  $p=0.020$ ) rispetto ai pazienti del Gruppo B. **Conclusioni:** il prelievo sistematico di campioni ossei intraoperatori per esame colturale ed istologico ed il successivo adattamento di terapia antibiotica mirata, aumenta il tasso di guarigione e riduce il tempo di guarigione in pazienti con piede diabetico sottoposti ad intervento chirurgico per osteomielite.

#### LEAN THINKING È UN APPROCCIO RISOLUTIVO DEI PROBLEMI E STRUMENTO DI MIGLIORAMENTO NELLA CLINICA DEL PIEDE DIABETICO

Leporati E, Ambrosini Nobili L, Abbruzzese L, Riitano N, Strambi S, Piaggese A

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Obiettivo:** il pensiero snello è una tecnica certificata per l'implementazione della qualità in sistemi complessi come fabbriche, fornitura di catene di distribuzione ecc. Scopo del nostro studio era verificare se l'applicazione dell'approccio di gestione snella alla nostra clinica del piede diabetico avrebbe prodotto effetti positivi nella qualità lavoro del podologo. **Materiali e metodi:** nella nostra clinica del piede diabetico è stata condotta un'analisi approfondita dei processi lavorativi per sei mesi consecutivi e sono stati individuati tre aspetti critici: 1. L'approvvigionamento dei materiali e l'organizzazione dello stoccaggio; 2. I percorsi di accesso dei pazienti alla

clinica per essere visitato o rilasciato dopo la visita e 3. L'ubicazione lontana della sala d'attesa. Gli interventi sono consistiti in: 1. L'implementazione di un programma operativo web-based per l'approvvigionamento dei materiali e la riorganizzazione del magazzino, 2. La creazione di percorsi separati per i pazienti in entrata e in uscita dalla clinica e 3. Il trasferimento della sala d'attesa. Abbiamo misurato rispettivamente prima e dopo i cambiamenti per un mese: 1. tassi di materiali mancanti (RMM), 2. tempo di cambio dei pazienti nelle sale di visita (TPC) e 3. tasso di occupazione della sala d'attesa (ROW). **Risultati:** l'RMM è diminuito significativamente dopo l'intervento (3,2+1,1% vs 12,4+3,7%;  $p < 0,01$ ); anche il TPC si è ridotto (5,2+2,3 min vs 10,8+4,1 min;  $p < 0,05$ ), mentre il ROW non ha mostrato modifiche significative sebbene sia migliorato (72,4+16,8% vs 60,1+22,3%; n.s.). **Conclusioni:** il lean management è strumento efficace nel migliorare la qualità del lavoro podologico in una clinica del piede diabetico.

#### SCREENING CARDIOLOGICO PROATTIVO NEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO IN PREVISIONE DI RIVASCULARIZZAZIONE PER ISCHEMIA CRITICA DEGLI ARTI INFERIORI (CLTI)

Pieruzzi L<sup>1</sup>, Conte L<sup>2</sup>, Troisi N<sup>3</sup>, Adami D<sup>3</sup>, Buttitta F<sup>2</sup>, Goretti C<sup>1</sup>, Iacopi E<sup>1</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina; <sup>2</sup>Sezione Cardioangiologica; <sup>3</sup>Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Dipartimento Cardio-Toracico, Università di Pisa (I)

**Introduzione:** il piede diabetico è un marker di patologia sistemica e può coinvolgere il cuore in modo subdolo e del tutto asintomatico per la presenza di neuropatia. **Obiettivo:** valutare l'efficacia di uno screening cardiologico proattivo in una coorte ad alto rischio di pazienti con piede diabetico (DF) affetti da CLTI nell'identificare patologie cardiache non note in precedenza e che necessitano di cure specialistiche prima del trattamento di rivascolarizzazione dell'arto inferiore. **Metodi:** nello studio sono stati arruolati consecutivamente 50 pazienti (età 74,3±10,98 anni, 35M/15F, 3 T1DM e 47 T2DM) in attesa di rivascolarizzazione all'arto inferiore. I pazienti sono stati sottoposti a una valutazione cardiologica proattiva con elettrocardiogramma ed ecografia cardiaca [eseguiti dallo stesso cardiologo (LC)] prima della procedura, pres-

so la nostra Sezione Piede Diabetico tra Gennaio e Giugno 2022, come parte di programma di gestione multidisciplinare. **Risultati:** 28 pazienti su 50 (56%) avevano una storia di cardiopatia ischemica cronica, 5/50 (10%) avevano una storia di scompenso cardiaco cronico e 8/50 (16%) una anamnesi di valvulopatia moderata-grave. Lo screening proattivo ha identificato 5/50 (10%) casi che necessitavano di un trattamento cardiaco specifico prima della rivascolarizzazione endovascolare dell'arto. In dettaglio, sono stati identificati 3 pazienti con scompenso cardiaco acuto, 1 caso di coronaropatia ischemica silente e 1 caso con valvulopatia grave da valutare per trattamento correttivo chirurgico. **Conclusioni:** lo screening cardiologico proattivo ha identificato patologie cardiache non precedentemente riconosciute nel 10% dei pazienti affetti da CLTI. Questi dati evidenziano l'importanza e promuovono l'esecuzione di un adeguato screening cardiologico dei pazienti con DF ad alto rischio prima della rivascolarizzazione.

#### LA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA È ASSOCIATA AD UNA RIDUZIONE DEL TASSO DI GUARIGIONE NEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO (DFU) TRATTATI PER ISCHEMIA CRITICA DEGLI ARTI INFERIORI (CLTI)

Pieruzzi L<sup>1</sup>, Conte L<sup>2</sup>, Cicorelli A<sup>3</sup>, Giorgi L<sup>3</sup>, Goretti C<sup>1</sup>, Iacopi E<sup>1</sup>, Piaggese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione a Valenza Dipartimentale del Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina, <sup>2</sup>Sezione Cardioangiologia, Dipartimento Cardioracico, <sup>3</sup>Dipartimento di Radiologia Interventistica, Università di Pisa (I)

**Obiettivo:** valutare l'impatto della cardiopatia ischemica cronica (CIHD) sugli outcome (guarigione, amputazione, sopravvivenza) in un gruppo di pazienti con piede diabetico (DFP) trattati per CLTI. **Metodi:** abbiamo studiato prospetticamente 50 consecutivi DFP (età media 74,30±10,98 anni, 35M/15F, durata del diabete (DD) 23,04±12,57 anni) trattati con rivascolarizzazione endovascolare per CLTI nel nostro Dipartimento tra gennaio e giugno 2022, e seguiti per una media di 6,4±3,2 mesi. Di questi 8/50 (16%) erano pazienti con insufficienza renale terminale in terapia dialitica; 33/50 (66%) erano già stati sottoposti in precedenza ad almeno un altro tentativo di rivascolarizzazione dell'arto inferiore. I pazienti sono stati suddivisi in base alla presenza [Gruppo 1, 28/50 (56%) età 73,2±11,7 anni, 21M/7F, GG 26,1±12,9

anni] o assenza [Gruppo 2, 22/50 (44%) età 75,7±10,1 anni, 14M/8F, DD 19,2±11,2 anni] di CIHD valutati mediante ecocardiografia. Sono stati pertanto confrontati i tassi di amputazione maggiore (MA), sopravvivenza e guarigione fra i due gruppi durante il follow-up. **Risultati:** tutti i pazienti sono stati rivascolarizzati con successo e dimessi dopo 6,2±4,1 giorni; durante il follow-up 4/50 (8%) pazienti sono stati sottoposti ad amputazione maggiore per progressione della malattia, 5/50 (10%) pazienti sono deceduti, 23/50 (66%) sono guariti, 16 (32%) non risultano guariti e 2/50 (4%) pazienti sono stati persi. Il gruppo 1 ha mostrato un tasso di guarigione significativamente inferiore rispetto al gruppo 2 (n=10/25 40% vs n=14/19 74%, p<0,05). Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i tassi di sopravvivenza o MA. **Conclusioni:** lo studio conferma l'elevata prevalenza di CIHD nei pazienti con DFU e il suo ruolo prognostico negativo nel processo di guarigione.

#### IMAGING AD AUTOFLUORESCENZA COME PREDITTORE DELL'ANDAMENTO DELLE INFEZIONI MULTI-RESISTENTI NELLE ULCERE DEL PIEDE DIABETICO

Nicola Riitano, Elisa Amato, Alberto Piaggese

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Scopo:** valutare l'uso di un dispositivo di imaging a autofluorescenza (AFI) nel fornire parametri predittivi e quantificabili nell'evoluzione delle ulcere del piede diabetico infette (DFU). **Metodi:** abbiamo studiato tutti i pazienti afferenti alla nostra sezione con DFU (grado IB-IIB Texas University Score), con un ABPI  $\geq 0.9$  e nessuna terapia antibiotica in atto tra Maggio e Giugno 2022 utilizzando AFI prima e dopo debridement chirurgico e dopo 3 settimane di terapia antibiotica (ATB), assegnando un punteggio da 1 (lesione contaminata al 100%) a 5 (nessuna contaminazione) e confrontandolo con il Wound Ischemia Foot infection score (WIFI), che presenta un punteggio da 0 a 9 dove 9 è la condizione peggiore, e il Wound Bed Score (WBS), che presenta un punteggio che va da 0 a 16 al miglioramento della lesione. Abbiamo poi confrontato questi risultati con i risultati della coltura eseguiti prima e dopo 3 settimane di ATB. **Risultati:** abbiamo arruolato 20 pazienti, età media 64.4±15.1 aa, durata di malattia

15.4±7.3 aa, tutti e 20 presentavano Diabete mellito di tipo 2, con un ABPI di 0.96±0.1. Dopo 3 settimane di ATB il punteggio AFI è migliorato da 2.5±0.7 to 3.9±0.8 (p<0.05), come il punteggio WIFI e WBS [4.1±1.1 vs 2.6±1.1 e 8.2±1.3 vs 11.4±1.9, rispettivamente (p<0.05)]. Il numero di ceppi batterici multi-resistenti è calato da 57 a 16 (p<0.002), il numero di resistenze per ceppo batterico è diminuito da 1.16 a 0.52 (p<0.0015). Le resistenze batteriche hanno evidenziato un calo del -32.42±13.4% ( $\Delta$ BR) che correlava negativamente con l'aumento del punteggio AFI,  $\Delta$ AFI 1.32±0.18 (p<0.035). **Conclusioni:** i nostri dati, per quanto riferiti a soli 20 pazienti, mostrano come l'AFI può rivelarsi uno strumento utile nella gestione delle DFU e nella valutazione dell'efficacia della terapia antibiotica nelle infezioni multi-resistenti.

#### UTILIZZO DELLA TERMOGRAFIA AD INFRAROSSI COME PREDITTORE DI GUARIGIONE NELLE AMPUTAZIONI TRANS-METATARSALI DEL PIEDE DIABETICO

Riitano N, Luppichini L, Piaggese A

Sezione Dipartimentale Piede Diabetico, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

**Scopo:** valutare l'efficacia dell'imaging termico a infrarossi (IRT) nella previsione della guarigione dell'amputazione transmetatarsale del piede diabetico (DF).

**Metodi:** abbiamo studiato prospetticamente tutti i pazienti ammessi nel nostro reparto tra Maggio e Giugno 2022 che avessero un'indicazione all'amputazione transmetatarsale, non avessero un'ischemia critica non rivascolarizzabile e non fossero fumatori. Abbiamo utilizzato la termografia ad infrarossi (FLIR ET500, TeledyneFlir Technologies, Thousands Oaks, California) per misurare le temperature cutanee (ST) in giornata pre-operatoria (Vo), in prima (V1) e seconda (V2) giornata post-operatoria e dopo 21 giorni (V3) alla desutura in tre punti del lembo plantare. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: guariti (G1) e non guariti (G2) al momento della desutura.

**Risultati:** abbiamo arruolato 10 pazienti (6G1/4G2), [1/9 DM1/DM2, durata di malattia 21.3±7.3 aa, TcPO2 46.8±4.8 mmHg]. A Vo la media delle ST non differiva tra i due gruppi (35.45±0.42°C in G1 vs 34.73±0.42°C in G2), a V1 [36.05±0.17°C vs 34.57±0.32°C (p<0.002)] e V2 [36.25±0.17°C vs 34.35±1.46°C (p<0.046)] abbiamo notato come ST fosse

significativamente più elevata in G1 rispetto a G2, mentre a V3 non abbiamo rilevato differenze significative tra i due gruppi [34.65±0.33 in G1 vs 34.12±0.2 in G2 (p=0.095)].

**Conclusioni:** i nostri dati preliminari evidenziano come la misurazione tramite IRT della ST nei giorni immediatamente successivi all'intervento di amputazione transmetatarsale in pazienti affetti da piede diabetico potrebbe essere un predittore della guarigione della ferita chirurgica a 3 settimane.

### UN CASO DI DIPLOPIA ASSOCIATO A DIABETE DI TIPO 1

Vitullo E<sup>1</sup>, Distefano L<sup>1</sup>, Nigi L<sup>1</sup>, Formichi C<sup>1</sup>, Guarino E<sup>2</sup>, Fondelli C<sup>2</sup>, Cataldo D<sup>2</sup>, Dotta F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>D.A.I. Innovazione, Sperimentazione e Ricerca Clinica e Traslazionale, AOUS

**Introduzione:** la neuropatia focale con interessamento dei nervi cranici è una rara complicanza del diabete, caratterizzata dall'insorgenza acuta o subacuta di diplopia e/o blefaroptosi, spesso transitorie. **Metodi:** presentiamo il caso di una paziente di 50 anni affetta da diabete mellito di tipo 1 dall'età di 10 anni, in terapia insulinica multi-iniettiva secondo schema basal-bolus e monitoraggio glicemico tramite FGM, seguita c/o UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'AOUS. Concomitano obesità di I grado, retinopatia diabetica lieve, ipovitaminosi D e tiroidite cronica autoimmune in terapia sostitutiva. **Risultati:** nel gennaio 2023 accedeva al PS per diplopia binoculare e vertigine oggettiva con instabilità della marcia e dolore retro-orbitario sinistro insorti nei due giorni precedenti, in associazione a valori glicemici compatibili con diabete scompensato. La visita oculistica risultava nella norma, per cui eseguiva visita neurologica, dosaggio anticorpi anti-Ach, anti GM1 (negativi) e TC cranioencefalo (negativa per segni di sofferenza ischemica, di effetto massa o focalità edemigene). Due giorni dopo, per persistenza di diplopia binoculare e dolore oculare intenso, la paziente si recava nuovamente in PS e ripeteva valutazione oculistica e neurologica, con riscontro di deficit del VI nervo cranico di sinistra con diplopia in posizione ed in lateralità sinistra per cui eseguiva RM encefalo (che escludeva lesioni strutturali lungo il decorso del nervo abducente sinistro). Veniva confermata la diagnosi

di paralisi isolata del VI nervo cranico sinistro a probabile patogenesi metabolica-microangiopatica. La paziente è stata trattata con acido acetilsalicilico, prednisone ed integratori a base di vitamina B1, B6, B12, ed è stata ottimizzata la terapia insulinica, con regressione della sintomatologia a distanza di due mesi. **Conclusioni:** nel caso presentato la "mononeuropatia craniale" intesa come complicanza del diabete ha rappresentato una diagnosi di esclusione. È importante sottolineare che, sebbene si tratti di una condizione poco frequente, un corretto inquadramento diagnostico e l'ottimizzazione del compenso glicemico sono determinanti per la risoluzione del quadro clinico.

## È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum



In occasione della giornata inaugurale di Panorama Diabete che si è svolta a Riccione dal 21 al 24 maggio 2023, è nato l'European Diabetes Forum Italia (EUDF Italia), con la firma di un *Memorandum of Understanding* tra il Prof. Agostino Consoli, Coordinatore di EUDF Italia, e il Prof. Stefano Del Prato, Presidente *European Diabetes Forum* (EUDF).

L'European Diabetes Forum è stato fondato dall'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) per riunire più parti interessate provenienti da tutto il panorama del diabete in Europa, incluse le organizzazioni, le persone affette da diabete e i loro caregiver. Il Forum raccoglie tutte le voci a livello europeo affinché l'azione politica possa essere indirizzata verso una migliore cura del diabete, proponendo ai sistemi sanitari soluzioni possibili per far fronte

Il nuovo forum è promosso dalla Fondazione Diabete Ricerca, in collaborazione con Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete e sulle Malattie croniche non trasmissibili, FeSDI - Federazione delle società scientifiche di diabetologia italiane, SID - Società Italiana di Diabetologia, AMD - Associazione Medici Diabetologi, Fondazione AMD. L'obiettivo è quello di mettere in rete tutti i soggetti coinvolti nel mondo del diabete e delle malattie metaboliche per rappresentare le criticità ai decisori istituzionali e proporre possibili soluzioni realistiche e sostenibili. Priorità del suo impegno saranno, in sintonia con l'attività europea di EUDF, temi centrali quali:

- **l'Assistenza Integrata**, intesa come un'assistenza continua, coordinata e mirata sui risultati;
- **i Registri del diabete**, quali strumenti essenziali per il miglioramento della cura della malattia;
- **le Tecnologie digitali**, in grado di offrire nuove soluzioni nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento delle malattie croniche.

Executive Director & General Manager di EUDF Italia è Federico Serra, con il compito di sviluppare e realizzare le strategie di EUDF Italia, coordinando le iniziative, le risorse, la comunicazione dell'organizzazione, le relazioni istituzionali e il collegamento delle attività con EUDF. Il nuovo forum conta inoltre su uno Steering Committee composto da esperti quali, Stefano Balducci, Lina Delle Monache, Stefano Del Prato, Paolo Di Bartolo, Tiziana Frittelli, Antonio Gaudio, Veronica Grembi, Massimo Massi Benedetti, Antonio Nicolucci, Chiara Spinato, Walter Ricciardi.

Oggi quasi una persona su 10 in Europa soffre di diabete, ovvero circa 60 milioni di persone, a cui si aggiungono altri ben 22 milioni di casi che si stima non siano diagnosticati. Entro il 2045 il numero di persone con diabete aumenterà del 22 per cento arrivando a 81 milioni di persone in Europa. Una vera e propria epidemia, che non risparmia il nostro paese: sono infatti circa 4 milioni gli italiani con diabete, a cui va aggiunto un altro milione di persone con la malattia, ma non diagnosticata.

L'*European Diabetes Forum* (EUDF), dichiara Stefano Del Prato Presidente EUDF, è nato per mantenere il diabete tra le priorità dell'agenda politica europea in una fase storica che vede ancora crescere il numero delle persone affette e la necessità di garantire un'omogeneità di gestione in tutti i Paesi Europei. A tal fine, EUDF ha avviato una serie di azioni tese a

favorire l'implementazione di strategie di monitoraggio e di ricorso alla tecnologia. Fondamentale, però, tra queste iniziative è quella del coinvolgimento diretto dei singoli paesi con i quali condividere piani di intervento e advocacy. EUDF Italia nasce per trasmettere e applicare a livello nazionale, in Italia, le iniziative e le proposte del Forum Europeo. EUDF raccoglie a livello sovranazionale le idee, le istanze, la visione progettuale di un ampio panorama di soggetti con un forte interesse sulla malattia diabete e le sue complicanze (società scientifiche, associazioni di pazienti e di cittadini, operatori sanitari, amministratori, politici, industrie del farmaco, ecc.). EUDF Italia vuole coinvolgere in un "laboratorio di idee" poco formale e molto fattivo gli stessi soggetti, ma che operano a livello nazionale con tutte le specificità tipiche del nostro Paese. EUDF Italia non è quindi un'altra società o l'ennesima associazione, ma vuol essere una fucina di analisi e proposte condivise che possano essere trasmesse ai decisori politici ed essere implementate con l'obiettivo di trasformare la ricerca scientifica in fattivo contributo alla prevenzione e alla cura della malattia diabetica ed al miglioramento della qualità e della quantità di vita delle persone affette dalla malattia.

Riccione, 21 maggio 2023



## SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation

La Società Italiana di Diabetologia ha aderito alla World Obesity Federation (WOF), organizzazione associativa presente in oltre 100 Paesi che rappresenta più di 80 associazioni nazionali dedicate allo studio e alla gestione dell'obesità e delle patologie ad essa correlate. La WOF, inoltre, promuove il World Obesity Day, che si tiene ogni 4 marzo con l'obiettivo di sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema.

La SID è la prima società scientifica di diabetologia a far parte di questo importante network internazionale, che mette a disposizione degli associati la propria capacità di azione per raggiungere quanto riportato negli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile dell'ONU e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. In vista del 2025, l'attenzione è rivolta in particolare al miglioramento dei sistemi alimentari e sanitari e al contrasto dell'obesità infantile. Questo è un problema particolarmente sentito, in Italia, dove il rischio di sovrappeso e obesità per bambine è particolarmente elevato, si stima infatti che 8 su 11 bambini/adolescenti, secondo la WOF, e 6 su 10 adulti saranno affetti da sovrappeso/obesità: secondo l'ultimo rapporto "Childhood Obesity Surveillance Initiative" dell'Ufficio Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Italia si colloca infatti al quarto posto in Europa per prevalenza di sovrappeso e obesità con una prevalenza appena al di sotto del 40%, superata solo da Cipro, Grecia e Spagna. Per la prevalenza della sola obesità, invece, il nostro Paese è al secondo posto.

Un bambino obeso ha il 75-80% di probabilità di diventare un adulto obeso ad alto rischio di diabete, due patologie ormai strettamente correlate al punto da esser definite con il solo termine di diabetologia. Nel contrasto a questo fenomeno, oltre a una sana e varia alimentazione, serve un'attività fisica quotidiana, in Italia poco diffusa: sempre secondo il rapporto OMS, tra gli adulti il 44,8% in Italia non pratica un adeguato livello di attività fisica, la percentuale raggiunge addirittura il 94,5% nei bambini, ultimo Paese OCSE.

"L'adesione della SID alla World Obesity Federation - dichiara il Presidente SID, Angelo Avogaro - ha un duplice importante significato. Il primo è la necessità di avviare dei programmi di prevenzione 'primordiale', la necessità che sin da bambini si debbano seguire sani stili di vita; il secondo è che la presenza di obesità, particolarmente quella severa, si associa nella stragrande maggioranza dei casi all'insorgenza di diabete mellito. Per questo è stato coniato il termine 'Diabetologia', proprio per mettere in evidenza che questa accoppiata di malattie croniche non trasmissibili, non solo peggiora la qualità della vita ma ne riduce anche l'aspettativa".

"Il sovrappeso e l'obesità insieme al diabete mellito - dichiara il Presidente Eletto di SID, Raffaella Buzzetti - rappresentano, non solo nel mondo occidentale, una vera e propria pandemia; se non si appronteranno misure adeguate di prevenzione si stima che le prevalenze rispettive aumenteranno in maniera esponenziale nei prossimi anni. La SID, in qualità di società scientifica, intende contrastare con opera di formazione e divulgazione scientifica ed interloquendo con le istituzioni, sia a livello regionale che nazionale, tale pandemia, ciò al fine di ridurre il rischio delle temute complicanze cardio-nefro vascolari che rappresentano una tra le prime cause di mortalità nei soggetti obesi ed affetti da diabete".

Roma, 4 maggio 2023

## Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport



Le società scientifiche della diabetologia italiana, il mondo dello sport e quello della politica si affiancano per promuovere la pratica sportiva e l'attività fisica e motoria come pilastri per la prevenzione e la cura di diabete e obesità. L'esercizio fisico, nonostante sia un fattore determinante per la salute degli individui, è infatti poco praticato. Secondo l'ultimo rilevamento di Eurobarometro, nell'Unione europea il 45% afferma di non fare mai esercizio fisico o praticare sport e una persona su tre ha livelli insufficienti di attività fisica. La conseguenza è l'insorgere di milioni di casi di malattie non trasmissibili che peggiorano la salute delle persone e gravano sulle economie dei singoli paesi. Il rapporto congiunto dell'OMS e dell'OCSE "Step up! Affrontare il peso dell'insufficiente attività fisica in Europa" evidenzia che, con un aumento dell'attività fisica a 150 minuti a settimana, si eviterebbero in Europa 11,5 milioni di nuovi casi di malattie non trasmissibili entro il 2050, tra cui; 3,8 milioni di casi di malattie cardiovascolari; 1 milione di casi di diabete di tipo 2; oltre 400.000 casi di diversi tumori. In particolare, le più importanti cause di rischio neoplastico hanno l'obesità ai primi posti e la glicemia elevata a digiuno al quinto posto. In Italia il costo dell'inattività fisica è stimato a 1,3 miliardi di euro nei prossimi 30 anni.

Sulla base di tali considerazioni, è stato siglato tra il CONI, l'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete e la Federazione Società Scientifica di Diabetologia (FeSDI), costituita dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione Medici Diabetologici (AMD), un protocollo d'intesa per la promozione di stili di vita sani e campagne di sensibilizzazione e di screening sul diabete e l'obesità nel mondo dello sport. L'accordo si colloca nel contesto della campagna "Il diabete una malattia molto Comune", lanciata da FeSDI, SID e AMD in occasione dell'ultima Giornata Mondiale del Diabete, lo scorso 14 novembre 2022, nella sede nazionale dell'ANCI e che presto vedrà la firma di un'apposita intesa con la stessa Associazione Nazionale dei Comuni Italiani.

Alla cerimonia, svoltasi nella Sala della Giunta del CONI al Foro Italico, hanno partecipato il Presidente del CONI Giovanni Malagò, i Presidenti dell'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete, l'On. Roberto Pella e la Sen. Daniela Sbröllini, il Presidente della SID, Angelo Avogaro, il Presidente dell'AMD, Craziano Di Cianni e gli atleti azzurri Anna Arnaudo e Giulio Gaetani.

Il diabete e l'obesità sono due patologie di grande rilevanza sociale e sanitaria, che, se non prevenute e curate adeguatamente, portano a complicanze e a costi sociali, clinici e sanitari di grande impatto e che minano la salute dell'individuo.

L'adozione di stili di vita sani, di cui la pratica sportiva è parte integrante, gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione e nella cura del diabete e dell'obesità. Importante è anche superare le discriminazioni e lo stigma che colpiscono le persone affette da queste patologie nella vita sociale, scolastica, lavorativa e sportiva.

Il protocollo d'intesa muove in queste due direzioni, impegnando CONI, SID e AMD in un programma di cooperazione finalizzato all'elaborazione di progetti specifici per: promuovere l'attività sportiva, fisica e motoria come strumento di prevenzione; sensibilizzare l'opinione pubblica rispetto a malattie croniche come diabete e obesità; dare visibilità alla promozione di stili di vita sani e attivi; dar vita a iniziative comuni per lo studio e la formazione nell'ambito della salute e della pratica sportiva, dell'attività fisica e motoria come coadiuvanti nei processi di cura delle persone con diabete e con obesità, favorendone il pieno inserimento in tutti i contesti riguardanti la pratica sportiva ed eliminando qualunque forma di discriminazione e disegualianza sociale.

“Siamo felici di questa iniziativa – afferma il Presidente del CONI Giovanni Malagò – per la finalità che si propone di perseguire. Il logo del CONI accanto a quelli della FESDI e dell'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete significa molto, dà forma e contenuto al protocollo d'intesa, unisce le forze per vincere questa sfida. L'attività fisica è il miglior antidoto per la prevenzione e per il contrasto di molte patologie, come evidenziato da numerosi riscontri scientifici. Ci sono casi emblematici di grandi campioni affetti dal diabete, penso tra gli altri al leggendario campione di canottaggio Steve Redgrave, che credo debbano essere un esempio da seguire per comprendere la forza e l'importanza dello sport. So che è precluso l'ingresso nei gruppi sportivi militari alle atlete e agli atleti colpiti da questa malattia e contribuiremo alla sensibilizzazione delle istituzioni preposte per favorire la rimozione di questa limitazione”.

“I numeri italiani sono impressionanti – dichiara il Presidente della SID, Angelo Avogaro – circa 23 milioni di concittadini sono in sovrappeso e il 12% è obeso. Oggi tutte le malattie croniche non trasmissibili come diabete, malattie cardiovascolari, obesità e tumori sono fortemente legate all'ambiente urbano, in cui l'esercizio fisico è più sporadico se non addirittura assente per la scarsa camminabilità che fa prevalere gli spostamenti in auto o con i mezzi pubblici. Per questo l'ipotesi formulata dal Ministro della Salute, Orazio Schillaci, di inserire l'attività fisica nei Livelli essenziali di assistenza è pienamente condivisibile. L'alleanza siglata quest'oggi con il CONI, l'AMD e l'Intergruppo parlamentare per Obesità e Diabete è fondamentale per sensibilizzare gli italiani riguardo l'importanza di introdurre ad ogni età l'esercizio fisico nel proprio stile di vita”.

“La prevenzione attiva, intesa come l'adozione di sani comportamenti alimentari e contrasto della sedentarietà, rappresenta un pilastro imprescindibile per la riduzione dell'incidenza delle malattie croniche non trasmissibili come diabete e obesità” – aggiunge Graziano Di Cianni, Presidente AMD. “Come medici dobbiamo essere i principali promotori di sani stili di vita soprattutto verso le persone con diabete tipo 2, per le quali l'obesità è il più importante fattore di rischio e sul quale è essenziale intervenire in maniera tempestiva e, laddove possibile, in chiave preventiva. In quest'ottica, preoccupa da anni il dato sull'aumento dell'obesità infantile che, come riportato dall'ultima indagine Siedp (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica), colpisce il 10% dei bimbi (circa 700mila fra i 5 anni e i 15 anni) di questi, oltre 150mila sono obesi gravi. È necessario, e non più prorogabile, imprimere un'inversione di tendenza utilizzando tutti gli strumenti a nostra disposizione in sinergia con tutti gli attori coinvolti: il protocollo siglato oggi va proprio in questa direzione”.

Particolare attenzione ha nel protocollo la lotta allo stigma nei confronti delle persone con queste malattie, come il caso degli atleti con diabete ai quali è precluso ancora oggi l'accesso ai gruppi sportivi militari, nonostante siano ormai numerosi i campioni con diabete di livello internazionale in grado di raggiungere risultati di prestigio. “Noi atleti con diabete ci troviamo in un limbo, non considerato dalla legge, che ci fa vivere questa esclusione dai gruppi sportivi militari. È una condizione molto discriminante, che può incidere negativamente soprattutto sui più giovani e rendere anche più difficile l'accettazione stessa della malattia. Bisogna superare questo stigma, dando a chi fa dello sport la propria vita la possibilità di ottenere il giusto riconoscimento. Il diabete è una malattia sempre più diffusa: nel tempo, se questa legge non cambierà, la possibilità di entrare in un gruppo sportivo militare sarà preclusa a sempre più persone”, dichiara Giulio Gaetani, atleta azzurro di scherma.

Roma, 13 aprile 2023



## Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione

In Italia oltre 1 persona con diabete su 2 vive nei primi 100 nuclei urbani e metropolitani del paese, e oltre un terzo (36%) nelle 14 città metropolitane. È il fenomeno del diabete urbano, a sottolineare l'influenza dello 'stile di vita cittadino' sul rischio di sviluppare il diabete tipo 2 e numerose altre malattie croniche. Di qui l'importanza di intervenire sulle abitudini di vita e lavoro sedentarie, sull'alimentazione sregolata e la scarsa attività fisica, tipiche del contesto urbano e principali nemiche della salute a tutte le età.

Con l'obiettivo di fare luce su questo fenomeno e trovare strategie efficaci per contrastarlo, le società scientifiche della diabetologia italiane AMD e SID, riunite sotto FeSDI (Federazione Società Scientifiche di Diabetologia), il mondo della politica rappresentato dagli Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' e 'Qualità di Vita nelle città' e Sport e Salute, hanno siglato presso la sede dell'Assemblea Nazionale dei Comuni Italiani (ANCI), un Protocollo d'intesa per avviare iniziative finalizzate alla sensibilizzazione sul tema e alla promozione di campagne di screening di diabete e obesità e della loro prevenzione attraverso l'attività fisica e sportiva.

Il Protocollo d'intesa si inserisce all'interno della Campagna nazionale promossa dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) - FeSDI 'Il diabete una Malattia molto Comune' lanciata in occasione della Giornata Mondiale del Diabete 2022 con l'obiettivo di sensibilizzare istituzioni, medici, persone con diabete, caregiver e opinione pubblica sull'importanza degli strumenti di prevenzione e della diagnosi precoce del diabete tipo 2, oltre che della necessità di un equo accesso alle cure per tutti i cittadini.

Una collaborazione d'intenti tra mondo scientifico, politico e sportivo con l'obiettivo di 'fare squadra' e sostenere iniziative finalizzate alla sensibilizzazione sul ruolo essenziale dell'esercizio fisico, come strumento di prevenzione, ma anche sull'importanza di porre sotto i riflettori la criticità dei contesti urbani e delle periferie delle grandi città, che rappresentano i luoghi in cui il diabete colpisce di più.

Erano presenti l'On. Roberto Pella, Vicepresidente Vicario di ANCI e Presidente Intergruppo Parlamentare Qualità di Vita nelle Città e dell'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete che ha presentato a Dicembre del 2022 una proposta di legge su "Disposizioni per la prevenzione e la cura dell'obesità" con importanti agevolazioni, tra l'altro, per la realizzazione di impianti sportivi aziendali e la deducibilità delle spese per le attività sportive. La Sen. Daniela Sbrillini, Presidente Intergruppo Parlamentare Qualità di Vita nelle Città, e dell'Intergruppo Parlamentare Obesità e Diabete e Vice Presidente 10a Commissione permanente Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale del Senato, che ha presentato un disegno di legge, (Atto del Senato n.135 della XIX Legislatura del 13 ottobre 2022) su "Disposizioni recanti interventi finalizzati all'introduzione dell'esercizio fisico come strumento di prevenzione e terapia all'interno del Servizio sanitario nazionale", per dare la possibilità a pediatri, medici di medicina generale e specialisti di inserirlo in ricetta medica, così che le famiglie possano usufruire delle detrazioni fiscali. La speranza è che, recuperando attraverso il 730 parte dell'investimento, le persone siano incentivate a impegnarsi in attività positive per la propria salute. Il Sen. Mario Occhiuto, Presidente Intergruppo Parlamentare Qualità di Vita nelle Città, Segretario della 7a Commissione permanente (Cultura e patrimonio culturale, istruzione pubblica) del Senato. Vito Cozzoli, Presidente e AD di Sport e Salute S.p.A. Riccardo Candido, Presidente Eletto dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). E Angelo Avogaro, Presidente della Società Italiana di Diabetologia (SID).

La firma di questo Protocollo d'intesa dimostra l'impegno che politici, medici e mondo dello sport vogliono assumersi: promuovere l'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce del diabete per una migliore qualità di vita, una riduzione delle complicanze ed una riduzione dei costi. Dobbiamo mettere lo sport al centro dei nostri contesti urbani, sviluppare il modello della Healthy City, intesa come contesto in cui tutti gli elementi ambientali, sociali, economici, culturali concorrono a un obiettivo salutogenico e non patogeno. È essenziale diffondere la cultura dell'attività fisica sin dall'esordio della malattia, perchè è la terapia più accessibile, economica e salutare, e possa essere prescritta come le altre terapie farmacologiche indispensabili in fascia A.

Ed è altrettanto importante, visti i dati del diabete nelle città, che questi messaggi abbiano un'eco in grado di raggiungere le periferie dei grandi centri urbani e le altre aree del Paese in cui si registrano i più alti tassi di prevalenza della malattia e delle sue complicanze.

Roma, 27 aprile 2023