

il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023



– RASSEGNE

Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare

Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica

– EDITORIALI

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

La medicina cardiometabolica nell'obesità

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

– JOURNAL CLUB

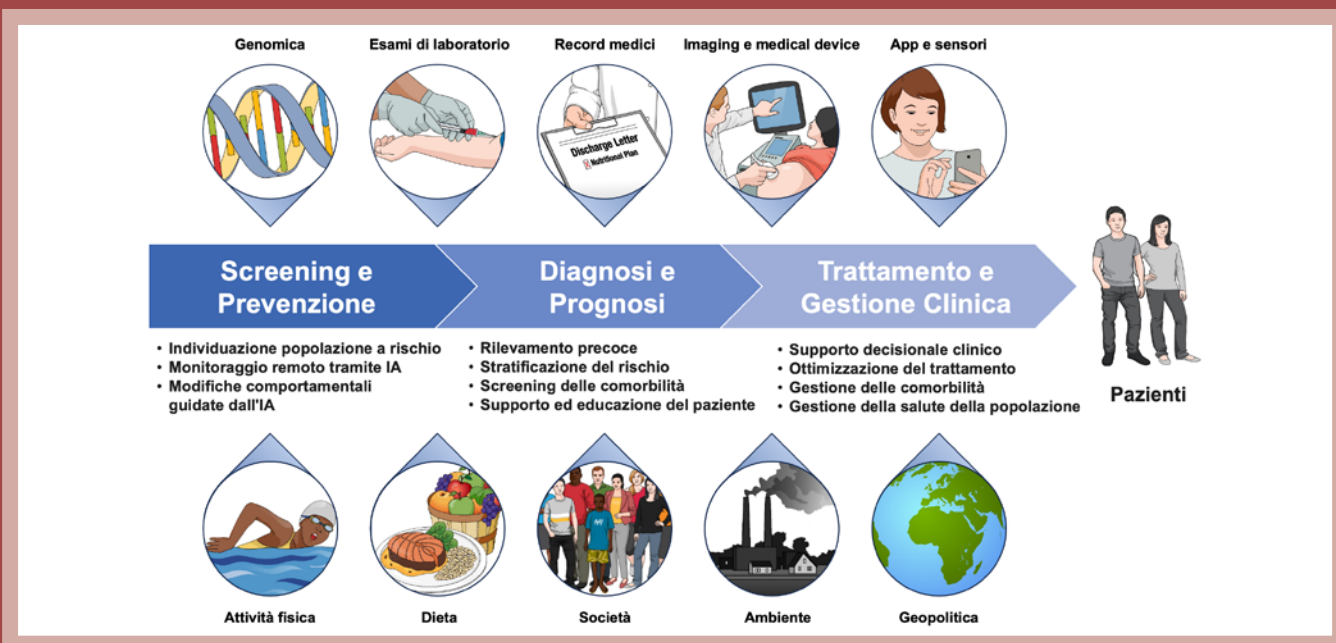
– MEDICINA TRASLAZIONALE

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

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

220 **Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare**

Sabrina Scilletta, Maurizio Di Marco, Nicoletta Miano, Agnese Filippello, Stefania Di Mauro, Alessandra Scamporrino, Marco Musmeci, Giuseppe Coppolino, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Giosiana Bosco, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Francesco Purrello e Antonino Di Pino

239 **Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica**

Michelantonio De Fano, Massimo Malara, Carmine G. Fanelli, Geremia B. Bolli e Francesca Porcellati

253 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

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

267 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

La medicina cardiometabolica nell'obesità

Dario Tuccinardi, Mikiko Watanabe, Silvia Manfrini

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

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

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

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

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

Rossella D'Oria, Isabella Calderoni, Luigi Laviola, Francesco Giorgino

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

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

Ludovico Di Gioia, Irene Caruso, Caterina Sanasi, Carmine Piccolo, Francesco Giorgino, Luigi Laviola

– **LA VITA DELLA SID**

311 **Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Coccaglio (BS), 20-21 ottobre 2023**

Per una nuova Diabetologia in equilibrio fra tecnologia e centralità del paziente

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 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 979-12-5477-378-9

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2304

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

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

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

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

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

Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica

The role of gastric emptying in glucose homeostasis and counterregulation

Michelantonio De Fano, Massimo Malara, Carmine G. Fanelli,
Geremia B. Bolli e Francesca Porcellati

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304b>

ABSTRACT

Maintenance of plasma glucose (PG) homeostasis is accomplished thanks to a complex network system. Even a minor fall in PG may activate multiple neuroendocrine actions promoting hierarchical responses, to prevent and ultimately recover hypoglycemia, primarily neuroglycopenia. Among these responses, gastric emptying (GE) plays an important role by coordinated mechanisms which regulate transit and absorption of nutrients through the small intestine. A bidirectional relationship between GE and glycemia has been established: GE may explain the up to 30-40% variance in glycemic response following a carbohydrate-rich meal. In addition, acute and chronic hyperglycemia induce deceleration of GE after meals. Hypoglycemia accelerates GE, in order to speed up carbohydrate absorption, but its role in counterregulation has been poorly investigated, although it was recognized shortly after the initial use of insulin in human.

KEYWORDS

Gastric emptying, glucose counterregulation, diabetes mellitus.

INTRODUZIONE

Il mantenimento dell'omeostasi glucidica è garantito da un complesso sistema di rete, di origine prevalentemente cerebrale, che integra e attiva molteplici azioni neuroendocrine, volte a promuovere risposte ormonali, emodinamiche e comportamentali, finalizzate a mantenere l'euglicemia per preservare la funzione cerebrale (1).

Nell'ambito dei meccanismi fisiologici preposti alla controregolazione, nel corso degli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse nei confronti del ruolo dello svuotamento gastrico, interesse in parte stimolato dalle conoscenze in continua evoluzione nel campo della terapia incretinica nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2). La scarsa attenzione rivolta in passato a questo argomento è alquanto sorprendente, se si considera che la capacità dell'ipoglicemia di indurre un'accelerazione dello svuotamento gastrico, al fine di favorire l'assorbimento dei carboidrati, è stata evidenziata subito dopo la scoperta dell'insulina (2).

Questa rassegna esamina i principali meccanismi della controregolazione glucidica, sia nei soggetti sani che con diabete mellito, ponendo sotto il riflettore il ruolo svolto dallo svuotamento gastrico e richiamando l'attenzione sul potenziale impatto della terapia incretinica sulla sua modulazione.

FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA CONTROREGOLAZIONE GLUCIDICA NELL'UOMO

In fisiologia, l'omeostasi glucidica è regolata principalmente, minuto per minuto, dal rapporto insulina/glucagone a livello portale, che a sua volta, modula la produzione epatica di glucosio prevenendo quotidianamente l'iperglicemia post-prandiale e l'ipoglicemia a digiuno.

La prevenzione dell'ipoglicemia e della neuroglicopenia è essenziale per la sopravvivenza. Ciò viene garantito da una serie sequenziali di risposte che configurano la gerarchia della contro-regolazione, prevalentemente studiata grazie al modello sperimentale dell'ipoglicemia insulino-indotta, in grado di riprodurre la condizione di ipoglicemia causata dalla somministrazione di insulina nelle persone con diabete (3-4).

In sintesi, nei soggetti sani e nelle persone con diabete che presentano una massa funzionale β -cellulare conservata, il primo meccanismo di difesa dall'ipoglicemia è la soppressione della secrezione endogena di insulina, al fine di limitare l'iperinsulinemia portale, così da amplificare le azioni degli ormoni controregolatori. Il secondo meccanismo è la tempestiva risposta secretoria degli ormoni controregolatori, responsabile dell'incremento della glicemia plasmatica, aumentando la produzione endogena di glucosio e sopprimendone l'utilizzo periferico a dispetto dell'iperinsulinemia (1). Il terzo meccanismo è l'attivazione, attraverso la genesi e la percezione di specifici sintomi autonomici e neuroglicopenici, delle risposte comportamentali atte alla risoluzione dell'ipoglicemia mediante l'ingestione di carboidrati.

Gli ormoni controregolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo e GH) vengono rilasciati ad una soglia glicemica (arteriosa) di circa 65 mg/dL. I sintomi, autonomici e neuroglicopenici compaiono solo successivamente, quando la glicemia raggiunge 54-50 mg/dL, mentre la funzione cognitiva si deteriora per valori glicemici pari a 52-45 mg/dL (3-4). Queste soglie glicemiche non sono tuttavia fisse, ma piuttosto modulate dalla glicemia antecedente prevalente, a dire che possono spostarsi verso l'alto (quindi a concentrazioni di glucosio più elevate) nelle persone con diabete scarsamente controllato e iperglicemia cronica (1), o verso il basso (quindi a concentrazione plasmatiche inferiori) nei soggetti esposti all'ipoglicemia, sia isolata che ricorrente (5-9). In quest'ultimo caso le risposte controregolatorie richiedono che la glicemia raggiunga livelli più bassi del valore soglia fisiologico. Ciò aumenta il rischio di ipoglicemia grave (10).

L'iperinsulinemia inappropriata, condizionata dalla somministrazione di insulina esogena o dall'azione dei farmaci segretagoghi, costituisce la causa iniziale dell'ipoglicemia nel diabete, mentre la concomitante compromissione dei meccanismi di controregolazione, presente nel diabete di tipo 1 (DMT1) e nel DMT2 di lunga durata, e/o

l'eventuale presenza di comorbilità, diventano generalmente responsabili della gravità e delle eventuali conseguenze dell'ipoglicemia stessa. Infatti, nei soggetti affetti da DMT1 è stata evidenziata una precoce compromissione della secrezione del glucagone in risposta all'ipoglicemia che progredisce nel corso degli anni, in parallelo alla riduzione della secrezione di insulina (11). Quest'ultima osservazione è stata osservata anche nel DMT2 (1).

La controregolazione glucidica nel DMT1 può essere ulteriormente compromessa dalla ridotta secrezione di adrenalina, che interessa molti pazienti che presentano episodi ricorrenti di ipoglicemia (9), e/o una lunga durata di malattia (6).

L'effetto combinato dell'assenza della secrezione di glucagone e della ridotta risposta adrenergica, configura la sindrome clinica della controregolazione glucidica difettosa, un importante fattore di rischio clinico per futuri episodi di ipoglicemia, soprattutto nel contesto di ridotta "awareness" dell'ipoglicemia (12). Infatti, recenti e ricorrenti episodi di ipoglicemia iatrogena sono considerati la causa dell'"Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure" (HAAF), anche nota come "Sindrome di Cryer" (13), condizione che influenza drammaticamente la frequenza e la severità dell'ipoglicemia nelle persone con diabete. Sono stati proposti diversi meccanismi alla base dell'HAAF (14-16).

Nel DMT2, la fisiopatologia della controregolazione è la stessa del DMT1, sebbene la compromissione della massa funzionale delle cellule- β pancreatiche avvenga più lentamente e tardivamente.

Nell'ambito della fisiologia dell'omeostasi glucidica, il ruolo svolto dal tratto gastrointestinale ha ricevuto scarsa attenzione fino a pochi anni fa quando, grazie anche alle evidenze provenienti dagli studi sulla chirurgia metabolica, è emerso chiaramente come lo svuotamento gastrico sia il principale determinante della misura in cui la glicemia può aumentare nel periodo post prandiale, in questo modo giustificando l'interesse verso lo svuotamento gastrico come potenziale target terapeutico. La crescente attenzione alla fisiopatologia dello svuotamento gastrico è indubbia se consideriamo la recente assegnazione del prestigioso Premio Camillo Golgi nel 2022, in occasione del congresso della Società Europea di Diabetologia a Stoccolma, al fondamentale lavoro del Prof. Michael Horowitz e della sua scuola in quest'area di ricerca (17).

LO SVUOTAMENTO GASTRICO: FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA NEL DIABETE

Lo svuotamento gastrico è finemente modulato da complessi e coordinati meccanismi che regolano il transito e il successivo assorbimento intestinale dei nutrienti. Questi meccanismi originano dall'interazione tra le cellule muscolari lisce dello stomaco, le cellule interstiziali di Cajal, che fungono da "pacemaker" della motilità gastrica, e risposte di feed-back neuro-ormonali, stimulate dal rilascio di diversi peptidi come GLP-1, CCK e PYY, in seguito al transito ed all'esposizione dei nutrienti (17-19). La velocità dello svuotamento gastrico è modulata da numerosi fattori legati ad esempio, alla forma fisica delle ingesta alimentari, alla densità energetica e relativa composizione in macronutrienti. Infatti, lo svuotamento dei liquidi è mediato da un sostenuto gradiente pressorio che prende origine a livello del fondo gastrico; i liquidi non richiedono di essere triturati e quindi lo stomaco si svuota in maniera mono-esponenziale (20). Al contrario, i cibi solidi vengono miscelati e frammentati grazie agli effetti della secrezione acida e delle contrazioni antrali gastriche. Successivamente, una volta che il cibo ingerito è triturato in particelle di circa 0.5-2 mm, può essere espulso nel duodeno. Fisiologicamente, l'accomodazione gastrica previene un eccessivo incremento volume-dipendente della pressione parietale, modulando la pressione post cibale attraverso una ridotta accelerazione dello svuotamento dei liquidi (21).

La velocità di svuotamento dello stomaco è regolata anche dalla composizione in macronutrienti degli alimenti: le fibre, i grassi, le proteine e i cibi a basso indice glicemico tendono a rallentare lo svuotamento del viscere (22-23), probabilmente influenzando la composizione chimico-fisica del chimo, o grazie alla stimolazione degli ormoni intestinali (24) o, ancora, attraverso la densità energetica delle ingesta alimentari.

Infatti, il terzo fattore che influenza in maniera determinante lo svuotamento gastrico è proprio il contenuto calorico del cibo. Di fatto, dal momento che lo stomaco si svuota ad un tasso calorico fisso, impiegherà più tempo ad espellere nel duodeno un pasto di contenuto calorico maggiore (25-26).

Nei soggetti sani, la velocità dello svuotamento gastrico mostra profonde variazioni inter-individuali, attestan-

dosi tra 1 e 4 kcal/min (27); questo range è ancora più ampio nelle persone con diabete (28-29).

Il transito intestinale dei nutrienti stimola il rilascio di GLP-1 e GIP (30). Mentre entrambi favoriscono la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, solo il GLP-1 inibisce il rilascio del glucagone, induce sazietà e rallenta lo svuotamento gastrico (30-31). È altresì noto come, nello stato post prandiale, gli effetti del GLP-1 sullo svuotamento gastrico siano predominanti sulla modulazione della secrezione endocrina del pancreas (32).

Il ruolo centrale dello svuotamento gastrico nel modulare le variazioni glicemiche postprandiali, ha giustificato l'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'iperglicemia, il cui meccanismo di azione comprende anche il rallentamento della motilità gastrica (GLP-1 RAS e l'agonista dell'amilina, pramlintide). L'avvento di queste terapie, insieme alla diffusione di nuovi strumenti diagnostici, ha rinnovato profondamente l'interesse nei confronti del ruolo dello svuotamento gastrico nella gestione del diabete.

La fisiopatologia delle alterazioni dello svuotamento gastrico nel diabete è stata oggetto di due recenti rassegne, che ne hanno sviluppato anche aspetti di diagnosi e trattamento clinico (17, 33). Le evidenze provenienti da studi trasversali indicano che il 30-40% dei soggetti sia con DMT1 che DMT2, con diabete scarsamente controllato e lunga durata di malattia, presenta un ritardo dello svuotamento gastrico. Al contrario, lo stesso è spesso riportato come accelerato nei soggetti con un miglior controllo glicemico (29). Tutto ciò si traduce in una più estesa variazione inter-individuale rispetto ai soggetti sani (28). Inoltre, la presenza di sintomatologia tipica per disturbi del primo tratto gastro-intestinale non suggerisce inevitabilmente la presenza di uno svuotamento gastrico rallentato, in quanto gli stessi sintomi possono essere presenti nei soggetti con dispepsia funzionale o persino nelle persone con diabete che presentano un rapido svuotamento gastrico (17, 33-35).

Alcune osservazioni sperimentali hanno permesso di identificare differenze di genere in relazione allo svuotamento gastrico (36), mentre un solo studio ha riportato diversità tra etnie per quanto riguarda la severità clinica dei sintomi (37).

Fino a poco tempo fa la gastroparesi era essenzialmente considerata una manifestazione della neuropatia autonoma, ma le ultime evidenze chiariscono come la pa-

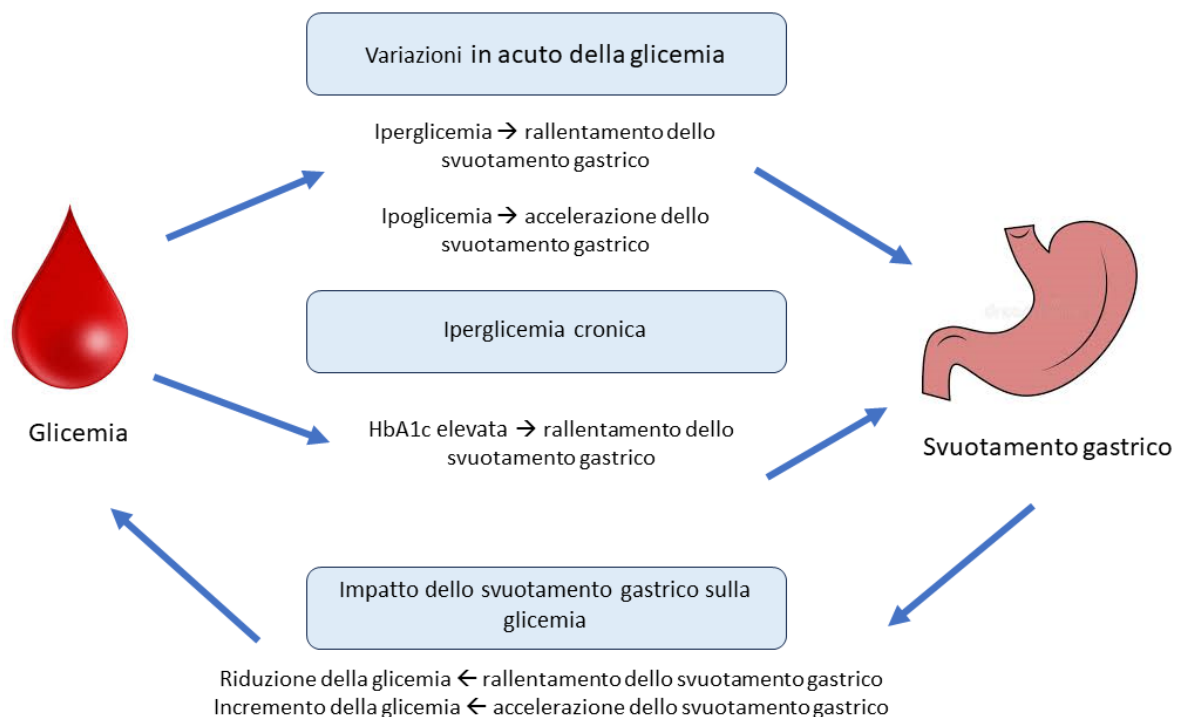
togenesi della gastroparesi sia estremamente complessa, essendo verosimilmente influenzata dall'interazione di meccanismi diversi, nel cui contesto un importante ruolo sembra essere svolto dalla disfunzione delle cellule interstiziali di Cajal (18, 34).

SVUOTAMENTO GASTRICO E GLICEMIA: UNA RELAZIONE BIDIREZIONALE

La presenza di una relazione bidirezionale tra svuotamento gastrico e glicemia è da tempo acclarata e, con il passare degli anni e lo sviluppo delle metodiche di ricerca, la complessità di questa relazione è diventata via via sempre più evidente (Fig. 1). L'interpretazione degli esiti della chirurgia bariatrica e in particolare dell'ipoglicemia post chirurgia bariatrica, ha permesso di chiarire molti aspetti a riguardo, mettendo in luce ad esempio, l'effetto di differenti pattern di svuotamento gastrico, di secrezione di ormoni intestinali e di insulina sull'omeostasi glucidica (38).

La prima evidenza degli effetti dell'iperglicemia acuta sulla attività motoria gastrica nell'uomo risale al 1956, grazie al lavoro di Stunkard et al. (39), che dimostrò come l'infusione endovenosa di soluzione glucosata al 5% fosse capace di inibire le cosiddette "hunger-contractions" gastriche nei soggetti sani. Pochi anni dopo, una serie di ulteriori osservazioni, sebbene ottenute con approcci metodologici differenti, confermò il rallentamento dello svuotamento gastrico indotto da incrementi acuti della glicemia plasmatica nei soggetti sani (40), mostrando come l'entità dello svuotamento gastrico fosse inversamente correlata alla percentuale di incremento o decremento della glicemia plasmatica nei soggetti con ulcera peptica o duodenale (41). Un significativo rallentamento dello svuotamento gastrico, sia per i solidi che per i liquidi, venne successivamente evidenziato con la tecnica del clamp iperglicemico, nei soggetti sani e in quelli con DMT1 e DMT2, anche in condizioni di iperglicemia moderata, della stessa entità di quanto osservato fisiologicamente nel periodo postprandiale (144 mg/dL) (42-43).

Figura 1 ♦ Relazione bidirezionale tra svuotamento gastrico e glicemia. Le variazioni della glicemia influenzano la velocità dello svuotamento gastrico e, allo stesso tempo, quest'ultima presenta un ruolo fondamentale nel modulare le risposte glicemiche. Tuttavia, le fluttuazioni della glicemia in acuto, potrebbero non impattare la velocità dello svuotamento gastrico in maniera significativa (Mod. da 84)



Mentre è ormai assodato che incrementi “artificiali”, acuti della glicemia plasmatica, come quelli ottenuti nel corso di studi di clamp del glucosio, possono interferire con l’entità dello svuotamento gastrico, è ancora in discussione l’impatto delle fluttuazioni glicemiche di breve durata, quali quelle quotidianamente osservate nel DM. Infatti, una recente osservazione di Aigner et al. sembra indicare che le variazioni “day-to-day” della glicemia plasmatica non influenzano significativamente lo svuotamento gastrico (44).

L’esposizione ad una condizione di iperglicemia cronica, espressa da valori elevati di HbA1c, si associa ad uno svuotamento gastrico rallentato sia nel DMT1 che DMT2, in particolare nel contesto di complicanze microvascolari (45). Questo concetto emerge molto chiaramente considerando un subset della coorte dei pazienti del DCCT/EDIC, in cui la presenza di uno svuotamento gastrico rallentato mostrava una prevalenza del 47%, e si associava ad altre complicanze del diabete, come retinopatia e nefropatia di grado avanzato, e disfunzione vagale cardiovascolare (46).

La relazione complessa tra glicemia e svuotamento gastrico è bidirezionale, infatti, la velocità con cui avviene lo svuotamento gastrico può spiegare fino al 30-40% della varianza della glicemia plasmatica dopo l’assunzione orale di glucosio o di un pasto ricco di carboidrati (47-49),

e, di fatto, l’entità della escursione glicemica postprandiale è più dipendente dalla velocità di svuotamento del viscere che dal quantitativo totale di carboidrati ingeriti. È anche intuitivo come uno svuotamento gastrico rallentato, possa condizionare la mancata corrispondenza temporale tra l’assorbimento intestinale del glucosio e la farmacocinetica dell’insulina esogena, con la conseguenza di potenziali ipoglicemie postprandiali inattese e successive iperglicemie, con ampia variabilità glicemica e difficoltà nella gestione della terapia insulinica. Di conseguenza, senza negare l’importanza del “carbo counting” come strumento per ottimizzare il controllo glicemico nel DMT1, dovremmo essere più consapevoli del potenziale impatto dello svuotamento gastrico sulla sostituzione insulinica.

Per tutte queste ragioni, i clinici dovrebbero considerare maggiormente la necessità di effettuare la valutazione diagnostica dello svuotamento gastrico, in aggiunta agli altri test di screening comunemente raccomandati nelle persone con diabete. Sicuramente, la disponibilità di metodiche non invasive, validate, affidabili e poco costose, rende oggi questa valutazione più facilmente accessibile rispetto al passato. Tuttavia, nella scelta della metodica da utilizzare, è importante considerare i limiti e le indicazioni che fanno preferire una piuttosto che un’altra (Tab. 1).

Tabella 1 ◆ **Principali metodiche per la valutazione dello svuotamento gastrico**

TEST	DESCRIZIONE	LIMITAZIONI
<i>Endoscopia gastrointestinale</i>	- Esclusione di patologie organiche - Rilevazione di solidi o liquidi ingeriti (a)	Valutazione solo anatomica (a)
<i>Radiografia gastrointestinale</i>	Alternativa o complementare a endoscopia gastrointestinale	Non è in grado di sostituire la scintigrafia per la valutazione dello svuotamento gastrico, in quanto il bario è un tracciante inerte con caratteristiche chimico-fisiche diverse da quelle del cibo
<i>Studio dello svuotamento gastrico di markers radiopachi</i>	Determinazione dello svuotamento gastrico attraverso l’ingestione orale di multipli piccoli corpi solidi non digeribili (b, c)	Mostra una minor affidabilità diagnostica rispetto alla scintigrafia gastrica e al breath test all’acido ottanoico (c)
<i>Elettrogastrografia</i>	Registrazione cutanea dell’attività gastrica mediante alcuni elettrodi posizionati in direzione dell’asse dello stomaco (d)	Utilizzata maggiormente nella ricerca laboratoristica, e nei trial diagnostici e terapeutici (d)

(segue)

TEST	DESCRIZIONE	LIMITAZIONI
Studio della motilità gastrointestinale mediante capsula wireless	<p>- Basato sull'utilizzo di una capsula di 2.6 mm di diametro che, dopo essere stata ingerita, registra le variazioni di temperatura, pH e pressione, e le trasmette ad un ricevitore esterno. L'ingestione della capsula è preceduta dal consumo di una barretta energetica da 260 kcal. (a, e)</p> <p>- Dopo 2-5 giorni, la capsula viene evacuata e vengono analizzati i dati raccolti (a, e)</p> <p>- I risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la scintigrafia gastrica (f)</p>	In considerazione dei costi elevati e della scarsa disponibilità, non può essere considerato un test di prima scelta per la determinazione dello svuotamento gastrico
Scintigrafia gastrica	<p>- Metodica affidabile per la determinazione dello svuotamento gastrico: si basa sull'ingestione, a digiuno, di un pasto standard marcato con tecnezio 99, e su successive scansioni ottenute a 0, 1, 2, and 4 ore, utili a determinare il transito del pasto nell'ambiente gastrico</p> <p>- La percentuale di ritenzione dell'isotopo è calcolata a 2 e 4 ore; i risultati possono essere riportati anche prendendo come riferimento il T_{1/2} (50% dello svuotamento). Il transito viene definito "rallentato" quando è presente una ritenzione gastrica del 60% a 2 ore e/o più del 10% a 4 ore dovrebbe. Un T_{1/2} inferiore a 90 minuti viene invece considerato come transito "accelerato"</p> <p>- La determinazione simultanea di solidi e liquidi permette una sensibilità più alta nel determinare le anomalie del transito (a, b, e)</p>	Differenze etniche, nella composizione del pasto, nell'acquisizione delle immagini e nei parametri di valutazione causano difficoltà nell'interpretazione e nella comparazione dei dati ottenuti nei vari Centri
Breath Test al ¹³C-acido ottanoico	<p>- Test semplice ed economico, considerato come una valida alternativa alla scintigrafia gastrica.</p> <p>- Si basa sul consumo di un pasto standard, dopo almeno 8 ore di digiuno, seguito dall'ingestione di una capsula di ¹³C-acido ottanoico. Vengono quindi raccolti dei campioni di espirato (al baseline, e dopo 30, 60, 90, 120, 150, 180 e 240 minuti) nei quali viene determinato, mediante spettrometria di massa, l'andamento della ¹³CO₂ escreta (a, b, e, g)</p>	Risulta essere una misurazione indiretta dello svuotamento gastrico, poiché la ¹³ CO ₂ escreta dipende dall'ingestione e assorbimento del pasto e dagli scambi gassosi polmonari. Pertanto, il test non dovrebbe essere effettuato nei pazienti con insufficienza pancreatica, malassorbimento e broncopneumopatia ostruttiva cronica.

- (a) Szarka LA, Camilleri M. Evaluation of patients with suspected gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 2019; 29(1): 39-54.
- (b) Keller J, Bassotti G, Clarke J, et al; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 291-308.
- (c) Sagnes DA, Søfteland E, Teigland T, et al. Comparing radiopaque markers and ¹³C-labelled breath test in diabetic gastroparesis diagnostics. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 193-201.
- (d) Riezzo G, Russo F, Indrio F. Electrogastrography in adults and children: the strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 282757
- (e) Camilleri M, Parkman HP, Shafl MA, et al; American College of Gastroenterology. Clinical guidelines: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:18-37.
- (f) Lee AA, Rao S, Nguyen LA, et al. Validation of diagnostic and performance characteristics of the wireless motility capsule in patients with suspected gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1770-1779
- (g) Szarka LA, Camilleri M, Vella A, et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 635-643

LO SVUOTAMENTO GASTRICO COME MECCANISMO CONTROREGOLATORIO

Glicemia e svuotamento gastrico si modulano reciprocamente: l'andamento glicemico influenza l'entità dello svuotamento gastrico e quest'ultimo, a sua volta, regola la concentrazione di glucosio nel plasma. Mentre gli effetti dell'iperglicemia acuta sullo svuotamento gastrico sono stati ampiamente investigati, sino a pochi anni orsono la ricerca aveva sottovalutato l'impatto dell'ipoglicemia.

In realtà, l'ipoglicemia insulino-indotta (glicemia plasmatica tra 36 e 47 mg/dL) accelera in maniera robusta l'entità dello svuotamento gastrico, sia nei soggetti sani (50) che con DMT1, con breve e lunga durata di malattia (51-52). Da un punto di vista teleologico, il rapido incremento dello svuotamento gastrico durante ipoglicemia, può essere considerato un meccanismo adattativo il cui fine è quello di accelerare la velocità di assorbimento dei carboidrati ingeriti per favorire il pronto ripristino dell'euglicemia, così come il rallentamento dello svuotamento gastrico può essere utile nel mitigare il picco postprandiale in condizioni di iperglicemia.

Nel 1924, Bulatao e Carlson furono i primi a dimostrare l'incremento della motilità gastrica indotta dall'ipoglicemia, iniettando insulina in cani non anestetizzati a digiuno, e osservando un marcato incremento della contrattilità gastrica, prontamente inibito dall'infusione di destrosio (53). Studi condotti negli anni Ottanta e Novanta, mostrarono come lo svuotamento gastrico accelerasse in condizioni di ipoglicemia insulino-indotta nei topi, e come l'entità di tale accelerazione fosse correlata alla riduzione della glicemia plasmatica (54-55).

In studi più recenti, il cui obiettivo era quello di caratterizzare l'entità dello svuotamento gastrico in ipoglicemia e confrontarlo con quanto osservato in euglicemia negli individui con DMT1 e breve durata di malattia (e in assenza di complicanze) (51) e nei sani (50), è stato utilizzato un approccio metodologico più sofisticato. I soggetti sono stati sottoposti ad un'infusione continua di insulina, secondo i principi della tecnica del clamp del glucosio, e l'ipoglicemia indotta interrompendo l'infusione di glucosio per raggiungere un nadir di 36 ± 3.6 mg/dL, nell'arco di circa 30 minuti. Lo svuotamento gastrico per i liquidi e i solidi è stato misurato utilizzando la scintigrafia. Nonostante alcune limitazioni dello studio, i risultati hanno evidenziato un incremento dello svuotamento gastrico

in ipoglicemia (circa 50% per solidi e liquidi) se messo a confronto con l'euglicemia. Questi dati sono risultati straordinariamente simili nei soggetti sani e in quelli con DMT1.

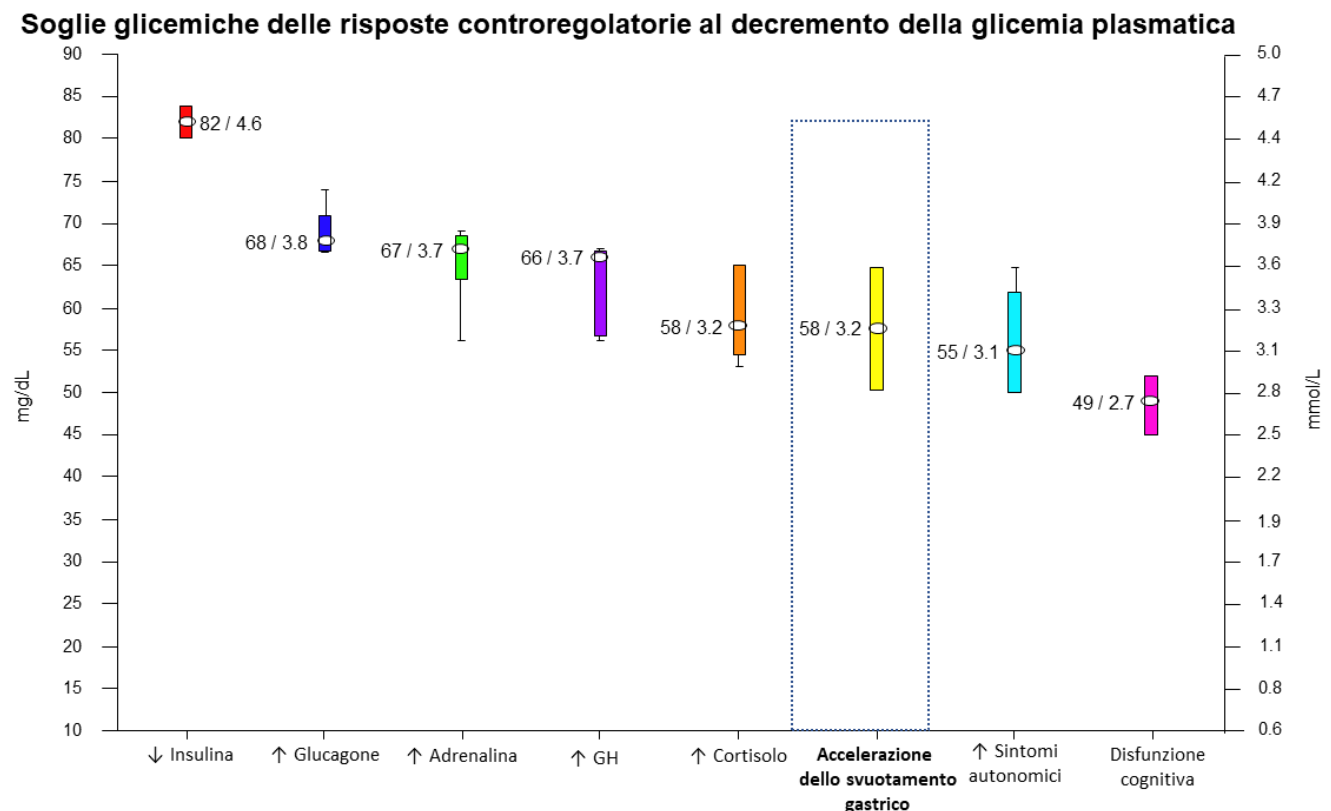
Una marcata accelerazione dello svuotamento gastrico durante ipoglicemia insulino-indotta è stata evidenziata successivamente da Russo et al. (52). Gli autori hanno valutato l'effetto dell'ipoglicemia (circa 47 mg/dL) sullo svuotamento gastrico (per pasti liquidi e solidi) in individui con DMT1 e lunga durata di malattia (18.0 ± 2.7 anni) mediante scintigrafia. I pazienti presentavano una normale "awareness" dell'ipoglicemia, e 12 su 20 neuropatia cardiovascolare su base autonoma. L'ipoglicemia è stata indotta, ancora una volta, secondo la tecnica del clamp del glucosio, con un'infusione insulinica che comprendeva un "prime" iniziale, seguito da una velocità di infusione costante, grazie alla quale si raggiungeva un plateau glicemico di 47 mg/dL, circa 15 minuti prima dell'assunzione del pasto. Il plateau veniva mantenuto per 45 minuti, modulando la velocità di infusione del glucosio. Lo studio ha confermato la significativa accelerazione dello svuotamento gastrico in ipoglicemia, nonostante l'alta prevalenza di neuropatia cardiovascolare autonoma tra i soggetti testati. Risultato sorprendente riguardava l'entità dell'accelerazione, che risultava più robusta nei soggetti con svuotamento gastrico più lento al baseline, suggerendo il mantenimento della risposta controregolatoria gastrica anche in coloro che presentavano gastroparesi (52).

Relativamente ai meccanismi che mediano l'accelerazione dello svuotamento gastrico indotta dall'ipoglicemia, studi datati sottolineavano il ruolo del sistema nervoso autonomo (56), successivamente confermato da osservazioni nei topi (55) e nell'uomo (57). Infatti, l'effetto risultava, rispettivamente, attenuato tranciando la branca epatica del vago e abolito con la somministrazione di atropina (55, 57). Inoltre, un'azione diretta dell'ipoglicemia insulino-indotta sulla motilità antrale è stata studiata da Wettergreen et al. nel 1998, in un modello animale, suggerendo come gli effetti soppressivi del GLP-1 sullo svuotamento gastrico fossero mediati da pathways afferenti al nucleo motore del vago (58). È peraltro interessante sottolineare come i chirurghi del tratto gastrointestinale conoscessero bene il ruolo dell'ipoglicemia insulino-indotta sulla secrezione acida dello stomaco e sulla stimolazione vagale della motilità. Infatti, il test

di Hollander, ora abbandonato a causa della morbidità e della mortalità, correlate ai massicci boli di insulina somministrati per via endovenosa, era diffusamente utilizzato per confermare la persistenza dell'innervazione vagale dopo interventi chirurgici sullo stomaco (59). Recentemente, due studi hanno portato nuove evidenze nell'enfatizzare il ruolo dello svuotamento gastrico come meccanismo di controregolazione. Il lavoro di Kar et al., aveva come obiettivo valutare se una antecedente ipoglicemia fosse in grado di attenuare l'accelerazione dello svuotamento gastrico ad una successiva ipoglicemia, così com'è stato osservato per le risposte autonome (60). Individui sani sono stati randomizzati all'esposizione all'ipoglicemia (tre periodi di 45 minuti ciascuno con glicemia clampata a 50 mg/dL) o al mantenimento dell'euglicemia (tre periodi di 45 minuti ciascuno con glicemia di 108 mg/dL). La mattina seguente, si sottoponevano ad un clamp del glucosio a "due-step", 50 mg/dL

per 60 minuti e 108 mg/dL per 120 minuti. Dopo sei settimane si verificava il cross over al trattamento alternativo e i partecipanti tornavano al Centro di Ricerca per sottoporsi alla seconda osservazione sperimentale. Durante il clamp, veniva valutato lo svuotamento gastrico con scintigrafia, l'accorciamento frazionale cardiaco con ecocardiografia e, si eseguivano valutazioni plasmatiche delle catecolamine e del polipeptide pancreatico, quest'ultimo considerato il miglior indice "surrogato" per stimare la funzione autonoma gastrointestinale e l'attività vagale. Lo studio ha confermato una significativa accelerazione dello svuotamento gastrico indotta da un singolo ed acuto episodio di ipoglicemia, mostrando anche un incremento dell'accorciamento frazionale (60). Pertanto nel gruppo esposto in precedenza all'ipoglicemia non si riscontrava un'attenuazione dello svuotamento gastrico, al contrario di quanto già osservato per l'accorciamento frazionale e la risposta adrenergica, che risultavano si-

Figura 2 ♦ Soglie glicemiche (mg/dL o mmol/L) per la secrezione degli ormoni controregolatori, accelerazione dello svuotamento gastrico, comparsa di sintomi autonomi e disfunzione cognitiva, in condizione di ipoglicemia nei soggetti sani. I dati sono espressi come mediana con range inter-quartile. L'accelerazione dello svuotamento gastrico è presentata per la prima volta come un ulteriore meccanismo di controregolazione (3, 4, 5, 60, da 84 mod)



gnificativamente compromessi dai precedenti episodi di ipoglicemia (61-62). In maniera sorprendente mentre l'incremento della contrattilità cardiaca risultava essere attenuato da antecedenti episodi di ipoglicemia, in linea con il concetto di "HAAF", lo svuotamento gastrico manteneva inalterata la sua risposta controregolatoria.

L'altro recente lavoro è stato condotto in un setting più "clinico", da Murthy et al., misurando lo svuotamento gastrico nel contesto di un'ipoglicemia moderata, per riprodurre più fedelmente quello che avviene nelle persone con DMT1 nella real-life (63). Gli Autori hanno valutato in maniera comparativa, in uno studio "proof-of-concept", la variazione dello svuotamento gastrico in condizioni di ipoglicemia "moderata", ipoglicemia "marcata" e euglicemia. Quattordici soggetti sani, di sesso maschile sono stati sottoposti alla misurazione dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia, dopo ingestione di un pasto solido radiomarcato, in 3 separate occasioni. La scintigrafia, della durata di 120 min, era abbinata alla tecnica del clamp del glucosio, che permetteva di ottenere differenti plateau glicemici: euglicemia (~108 mg/dL), ipoglicemia marcata (~47 mg/dL), e lieve (~65 mg/dL). I plateau iniziavano 15 minuti prima del pasto e si prolungavano fino a 60 minuti dopo. I risultati dello studio hanno confermato come l'ipoglicemia sia in grado di accelerare la velocità di svuotamento gastrico in funzione della sua entità, maggiormente in caso di ipoglicemia marcata, in maniera minore nel caso di un decremento più moderato. La magnitudo dell'accelerazione sembrava inoltre dipendente dalla velocità di svuotamento del viscere durante euglicemia (63).

Il contributo dello svuotamento gastrico come meccanismo difensivo dall'ipoglicemia costituisce un "capitolo" relativamente recente nell'ambito della contoregolazione glucidica, e ne identifica un ruolo all'interno della sequenza gerarchica al punto da arrivare ad identificarne specifiche soglie glicemiche (Fig. 2). Il concetto secondo cui l'accelerazione dello svuotamento gastrico in ipoglicemia risulti mantenuta anche in alcune condizioni fisiopatologiche, come la gastroparesi, le ipoglicemie ricorrenti e la disfunzione autonoma, sottolinea un suo potenziale ruolo di meccanismo "ancestrale", dal momento che il recupero dall'ipoglicemia mediante l'ingestione di carboidrati dovrebbe rimanere altamente efficace e preservato in tutti gli individui, a prescindere dalle condizioni e dai contesti clinici.

LO SVUOTAMENTO GASTRICO E L'IPOGLICEMIA, NEL CONTESTO DEL TRATTAMENTO CON GLI AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP-1

La maggior consapevolezza del ruolo centrale dello svuotamento gastrico nella regolazione della glicemia postprandiale, ha stimolato un crescente interesse nei confronti della sua potenziale modulazione da parte di strategie dietetiche e farmacologiche (64).

In merito al primo punto, è ben noto come la sequenza di ingestione dei macronutrienti all'interno di un pasto, sia un fattore determinante nella modulazione della glicemia postprandiale e dell'escursione glicemica. È stato di fatti dimostrato come iniziare un pasto assumendo alimenti proteici o lipidici prima di un "carico" di carboidrati comporti una migliore risposta glicemica postprandiale, rispetto all'assunzione contemporanea di tutti i macronutrienti (65). Lo studio di Ma et al. ha dimostrato chiaramente in persone con DMT2, come l'assunzione di proteine del siero del latte prima di un pasto ricco in carboidrati, sia in grado di elicitare una migliore secrezione insulinica ed incretinica, con un robusto rallentamento dello svuotamento e conseguente marcata riduzione della glicemia postprandiale, rispetto all'assunzione delle stesse proteine all'interno del pasto glucidico (66). Anche nel DMT1, una mole di evidenze cliniche mostra come una differente composizione in macronutrienti del pasto possa indurre effetti differenziali sui profili glicemici postprandiali (67-69), suggerendo specifici schemi alimentari per favorire l'ottimizzazione del controllo glicemico.

Considerando la sofisticata e complessa regolazione dello svuotamento gastrico esercitata dagli ormoni intestinali, è ragionevole ipotizzare una stretta interdipendenza tra svuotamento gastrico e secrezione ormonale da una parte, e gli effetti inibitori degli ormoni sullo svuotamento gastrico dall'altra (70).

Per quanto riguarda la modulazione farmacologica dello svuotamento gastrico nell'ambito del trattamento dell'iperglicemia, è pleonastico ricordare il ruolo dei GLP-1 RAs (71-72), il cui profilo prescrittivo mostra un trend nettamente in crescita nell'ambito delle più recenti valutazioni. Di fatto le attuali linee guida raccomandano fortemente l'utilizzo dei GLP-1 RAs come prima opzione di farmaci iniettivi per il trattamento del DMT2, da preferire alla terapia con insulina basale in considerazione dei benefici clinici (riduzione di HbA1c senza incremento

ponderale) e della riduzione del rischio di ipoglicemia. Le linee guida raccomandano altresì questa classe di farmaci nei pazienti con nota malattia aterosclerotica. Pertanto sempre più pazienti beneficiano del trattamento con GLP-1 RAs sia come monoterapia iniettiva, ma anche in combinazione con l'insulina basale, e con lo schema insulinico multi iniettivo, quest'ultimo associato più facilmente e frequentemente alla formulazione di GLP-1 RA orale (73). In questo ambito è giusto sottolineare come gli effetti sullo svuotamento gastrico delle formulazioni di GLP-1 RAs, tradizionalmente conosciute come "long acting" e dei nuovi doppi agonisti GIP/GLP-1 siano stati analizzati con metodiche non ottimali (74) o utilizzando il test al paracetamolo (18), una tecnica che correla molto bene con la scintigrafia per quanto concerne lo svuotamento dei pasti liquidi, ma risulta meno attendibile quando vengono studiati cibi solidi (75).

Solo un numero limitato di studi (76-80) ha focalizzato l'attenzione sul ruolo dei GLP-1 RAs nella controregolazione, ma tutte queste osservazioni si sono limitate a valutare le risposte ormonali, confermando sostanzialmente che l'incremento della secrezione di glucagone non è compromesso (80). Solo uno studio condotto in un piccolo gruppo di soggetti con DM1 e scarso controllo glicemico ha riportato dati riguardanti lo svuotamento gastrico, e, malgrado l'utilizzo di una metodica non ottimale (il test al paracetamolo), non ha evidenziato alcune interferenze da parte di liraglutide (alla dose di 1.2 mg) sul ripristino dell'euglicemia e sulla velocità dello svuotamento gastrico durante l'ipoglicemia (81). Ancora, lo studio ADJUNCT-ONE, trial randomizzato controllato con approccio treat-to-target con liraglutide nel DM1, ha evidenziato, in maniera inattesa, un significativo incremento del rischio ipoglicemico con liraglutide alla dose di 1.2 mg e 1.8 mg, suggerendo una potenziale attenuazione dell'accelerazione dello svuotamento gastrico in ipoglicemia, indotta dal GLP-1 RA. Sfortunatamente, lo studio non ha incluso la valutazione dello svuotamento gastrico e quindi questa ipotesi rimane puramente speculativa (82). Alla luce di ciò, sarebbe pertanto sicuramente di interesse prestare uno sguardo più approfondito agli effetti di questa classe di farmaci sulla modulazione dello svuotamento gastrico nell'ambito della controregolazione. Il numero limitato di studi in quest'area di ricerca è alquanto sorprendente, considerando anche l'osservazione di Plummer et al. (83), che ha mostrato come

la somministrazione di GLP-1 esogeno, in individui sani, sembri ridurre sensibilmente l'accelerazione dello svuotamento gastrico durante ipoglicemia insulino-indotta, prospettando la necessità di ulteriori ricerche relative al ruolo del GLP-1 e dei GLP-1 RAs sulla motilità gastrica durante ipoglicemia nelle persone con diabete.

CONCLUSIONI

L'interazione e influenza reciproca bidirezionale, tra iperglicemia e svuotamento gastrico è un argomento che è stato nel tempo oggetto di una ampia produzione scientifica, al contrario della risposta della motilità gastrica all'ipoglicemia. In quest'ambito sono numerose le lacune di conoscenza che meriterebbero ulteriori indagini, in particolare: 1) non è ancora stato definito il posizionamento dello svuotamento gastrico nel contesto delle risposte controregolatorie; 2) né la risposta dello svuotamento gastrico all'ipoglicemia, né le relative soglie glicemiche sono state studiate nel DM2; 3) mancano studi che esplorino il concetto secondo cui accelerare il ritardato svuotamento gastrico nel diabete di tipo 1 pronò all'ipoglicemia postprandiale ricorrente, riduca la frequenza e gravità degli episodi; 4) non è nota la risposta dello svuotamento gastrico all'ipoglicemia acuta, nella condizione di "hypoglycemia unawareness". In questo caso la compromissione delle risposte fisiologiche che normalmente mantengono l'euglicemia, potrebbe estendersi anche alla accelerazione dello svuotamento gastrico, con il rischio di una esposizione ad episodi di ipoglicemia prolungata, causati da un assorbimento dei carboidrati meno rapido rispetto a quanto fisiologicamente stimolato dall'ipoglicemia acuta; 5) l'accelerazione dello svuotamento gastrico durante ipoglicemia acuta è stata studiata essenzialmente con la metodica del clamp iperinsulinemico ipoglicemico, mai confermata in condizioni di esposizione insulinica ed ipoglicemia, più vicine alla reale pratica clinica. Sebbene non vi siano dubbi riguardo la sicurezza dei GLP-1 RAs sul rischio di ipoglicemia, sarebbe interessante, anche da un punto di vista prettamente concettuale, analizzare lo svuotamento gastrico durante ipoglicemia nei pazienti trattati con questa classe di farmaci, al fine di confermarne il mantenimento della efficacia controregolatoria.

Infine, è auspicabile che tutte le future valutazioni dello svuotamento gastrico siano effettuate con metodiche

appropriate, come la scintigrafia e il breath test all'acido ottanoico, e che siano incluse nei trials clinici, così da chiarire meglio impatto, durata e relazione dose-effetto dei GLP-1 RAs sullo svuotamento gastrico.

L'accelerazione dello svuotamento gastrico all'ipoglicemia è sicuramente la risposta della controregolazione meno studiata, ma forse la più "ancestrale" ed altamente conservata, come sembrano suggerire numerose evidenze (84).

Il campo dello svuotamento gastrico in risposta all'ipoglicemia, rappresenta senza ombra di dubbio un'area di indagine aperta a numerosi spunti di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Fanelli CG, Lucidi P, Bolli GB, Porcellati F. Hypoglycemia. *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders* 2019, 1-38.
2. Bachrach WH. Action of insulin hypoglycemia on motor and secretory functions of the digestive tract. *Physiol Rev* 33: 566-592, 1953.
3. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Phys* 260: E67-74, 1991.
4. Fanelli CG, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F et al. Relative roles of insulin and hypoglycemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycemia in male and female humans. *Diabetologia* 37(8): 797-807, 1994.
5. Verhulst CEM, Fabricius TW, Teerenstra S, Kristensen PL, Tack CJ, McCrimmon RJ et al. Hypo-RESOLVE consortium. Glycaemic thresholds for counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycaemia in people with and without type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 65(10): 1601-1612, 2022.
6. Fanelli CG, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, et al. Long-term intensive therapy of IDDM diabetic patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on awareness of, and counterregulation to hypoglycemia. *Diabetes* 46: 1172-1181, 1997.
7. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 47: 1920-1927, 1998.
8. Dagogo-Jack SE, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 91(3): 819-828, 1993.
9. Fanelli C, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F 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(11): 1683-1689, 1993.
10. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F. Cognitive function in hypoglycemia. *Diabetes Nutr Metab* 15: 367-372, 2022.
11. Bolli GB. From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 4: 333-349, 1990.
12. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Benedetti MM et al. A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 33(8): 732-737, 1984.
13. Dagogo-Jack S, Philip E. Cryer, MD: seminal contributions to the understanding of hypoglycemia and glucose counterregulation and the discovery of HAAF (Cryer syndrome). *Diabetes Care* 38: 2193-2139, 2015.
14. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54: 3592-3601, 2005.
15. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 369: 362-372, 2013.
16. Beall C, Ashford ML, McCrimmon RJ. The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302(2): R215-23, 2012.
17. Jalleh R.J., Jones K.L., Rayner C.K. Marathe CS, Wu T, Horowitz M Normal and disordered gastric emptying in diabetes: recent insights into (patho)physiology, management and impact on glycaemic control *Diabetologia* 65: 1981-1993, 2022.
18. Marathe CS, Marathe JA, Rayner CK, Kar P, Jones KL, Horowitz M Hypoglycemia and Gastric Emptying. *Diabetes Obes Metab* 21(3): 491-498, 2019.
19. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care* 36: 1396-1405, 2013.

20. Maurer AH. Gastrointestinal motility, part 1: esophageal transit and gastric emptying. *J Nucl Med Technol* 44: 1-11, 2016.
21. Moragas G, Azpiroz F, Pavia J, Malagelada JR. Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying. *Am J Physiol* 264: 1112-1117, 1993.
22. Mihai BM, Mihai C, Cijveschi-Prelicean C, Grigorescu ED, Dranga M, Drug V et al. Bidirectional Relationship between Gastric Emptying and Plasma Glucose Control in Normoglycemic Individuals and Diabetic Patients. *J Diabetes Res* 2018: 1736959.
23. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 31(4): e13546, 2019.
24. Camilleri M. Gastrointestinal Hormones and Regulation of Gastric Emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 26(1): 3-10, 2019.
25. Gonlachanvit S, Chey WD, Goodman KJ, Parkman HP. Effect of meal size and test duration on gastric emptying and gastric myoelectrical activity as determined with simultaneous [¹³C] octanoate breath test and electro-gastrography in normal subjects using a muffin meal. *Dig Disc Sci* 46: 2643-2650, 2001.
26. Lupoli R, Pisano F, Capaldo B. Postprandial of Glucose Control in Type 1 Diabetes: Importance of the Gastric Emptying Rate. *Nutrients* 11(7): 1559, 2019.
27. Chang J, Russo A, Bound M, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M A 25-year longitudinal evaluation of gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 35: 2594-2596, 2012.
28. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 18: 229-234, 1991.
29. Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 11(2): 112-128, 2015.
30. Hellstrom PM, Gryback P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract & Res Clin Anesthesiol* 20(3): 397-406, 2006.
31. Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, Åhrén B, Efendic S Anti-diabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med* 326: 1316e1322, 1992.
32. Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A, Phillips L, Jones KL, Nauck MA et al. Effects of Intravenous Glucagon-Like Peptide-1 on Gastric Emptying and Intragastric Distribution in Healthy Subjects: Relationships with Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5): 1916-1923, 2006.
33. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 384: 1742-1751, 2021.
34. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol* 26(19): 2333-2348, 2020.
35. Lacy BE, Cangemi DJ. Updates in functional dyspepsia and bloating. *Curr Opin Gastroenterol* 38: 613-619, 2022.
36. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 24: 1264-1269, 2001.
37. Friedenbergh FK, Kowalczyk M, Parkman HP. The influence of race on symptom severity and quality of life in gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 47: 757-761, 2013.
38. Sheehan A, Patti ME Hypoglycemia After Upper Gastrointestinal Surgery: Clinical Approach to Assessment, Diagnosis, and Treatment *Diabetes Metab Syndr Obes* 13: 4469-4482, 2020.
39. Stunkard AJ, Wolff HG, Plescia A. Studies on the physiology of hunger. I. The effect of intravenous administration of glucose on gastric hunger contractions in man. *J Clin Invest* 35(9): 954-963, 1956.
40. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in men. *Gastroenterology* 70(2): 190-196, 1976.
41. Aylett P. Gastric emptying and change of blood glucose level, as affected by glucagon and insulin. *Clin Sci* 22: 171-178, 1962.
42. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33: 675-680, 1990.
43. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 113: 60-66, 1997.
44. Aigner L, Becker B, Gerken S, Quast DR, Meier JJ, Nauck MA Day-to-day variations in fasting plasma glucose do not influence gastric emptying in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 44(2): 479-488, 2021.
45. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE et al., Gastric and esopha-

- geal emptying in insulindependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1: 97-113, 1986.
46. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, et al. Diabetes Control and Complications Trial- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 149: 330-339, 2015.
 47. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia* 36: 857-862, 1993.
 48. Jones KL, Horowitz M, Carney BI, Wishart JM, Guha S, Green L. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Nuclear Medicine* 37: 1643-1648, 1996.
 49. Marathe CS, Horowitz M, Trahair LG, Wishart JM, Bound M, Lange K et al. Relationships of early and late glycemic responses with gastric emptying during an oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3565-3571, 2015.
 50. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Berne C. Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in healthy subjects. *Diabetes Care* 18: 674-676, 1995.
 51. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 10: 660-663, 1993.
 52. Russo A, Stevens JE, Chen R, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M, et al. Insulin- induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8): 4489-4495, 2005.
 53. Bulatao E, Carlson A. Contributions to the physiology of the stomach: influence of experimental changes in blood sugar level on gastric hunger contractions. *Am J Physiol* 69: 107-115, 1924.
 54. Gedulin BR, Young AA. Hypoglycemia overrides amylin-mediated regulation of gastric emptying in rats. *Diabetes* 47: 93-97, 1998.
 55. McCann MJ, Stricker EM. Gastric emptying of glucose loads in rats: effects of insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol* 251: R609-R613, 1986.
 56. Quigley JP, Templeton RD. Action of insulin on the motility of the gastrointestinal tract, IV Action of the stomach following double vagotomy *Am J Physiol* 91: 482-487, 1930.
 57. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Berne C. Atropine inhibits the increase in gastric emptying during hypoglycemia in humans. *Diabetes Care* 18:1463-1467, 1995.
 58. Wettergren A, Wøjdemann M, Holst JJ Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow *Am J Physiol* 275(5): G984-92, 1998.
 59. Hollander F. Laboratory procedures in the study of vagotomy. *Gastroenterology* 11: 419-425, 1948.
 60. Kar P, Jones KL, Plummer MP, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M, et al. Antecedent hypoglycemia does not attenuate the acceleration of gastric emptying by hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 102(11): 3953-3960, 2017.
 61. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemntrol. *Diabetes* 58(2): 360-366, 2009.
 62. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Morrey S, Wasserman DH, Davis SN Effect of antecedent hypoglycemia on counter-regulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes* 52(7): 1761-1769, 2003.
 63. Murthy TA, Grivell J, Hatzinikolas S Chapple LS, Chapman MJ, Stevens JE, et al. Acceleration of gastric emptying by insulin-induced hypoglycemia is dependent on the degree of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 106(2): 364-371, 2021.
 64. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients* 16: 159-192, 2021.
 65. Nesti L, Mengozzi A, Tricò D. Impact of nutrient type and sequence on glucose tolerance: physiological insights and therapeutic implications. *Front Endocrinol* 10: 144, 2019.
 66. Ma, J. E. Stevens, K. Cukier, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al., Effects of a protein pre- load on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(9): 1600-1602, 2009.
 67. Garcia-Lopez JM, Gonzalez-Rodriguez M, Pazos-Couselo M, Gude F, Prieto-Tenreiro A, Casanueva F. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration

- to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *Diabetes Technol* 15: 166-171, 2013.
68. Lodefalk M, Aman, J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycemic response and gastric emptying in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 25: 1030-1035, 2008.
 69. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 39: 1631-1634, 2016.
 70. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner C.K Roles of the Gut in Glucose Homeostasis *Diabetes Care* 39(6): 884-892, 2016.
 71. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: state of the art. *Mol Metab* 46: 101102, 2021.
 72. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8: 728-742, 2012.
 73. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care* 45, S125-143; S144-S174, 2021.
 74. Kobayati A, Haidar A, Tsoukas MA Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as adjunctive treatment for type 1 diabetes: Renewed opportunities through tailored approaches? *Diabetes Obes Metab* 24(5): 769-787, 2022.
 75. Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci* 46: 2256-2262, 2001.
 76. Degn KB, Bock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of Exenatide (synthetic Exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 53: 2397-2403, 2004.
 77. Pieber TR, Deller S, Korsatko S, Jensen L, Christiansen E, Madsen J et al. Counterregulation hormone responses to hypoglycemia in subjects with type 1 diabetes following 4 weeks of treatment with liraglutide adjunct to insulin: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 17(8): 742-750, 2015.
 78. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester H et al. Contrasting effects of Lixisenatide and Liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patient with type 2 diabetes on optimized insulin Glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38: 1263-1273, 2015.
 79. Farngren J, Persson M, Ahren B. Effect of the GLP-1 receptor agonist Lixisenatide on counterregulatory responses to hypoglycemia in subjects with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39(2): 242-249, 2016.
 80. Korsatko S, Jensen L, Brunner M, Sach-Friedl S, Tarp MD, Holst AG et al. Effects of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycemia in people with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 20: 2565-2573, 2018.
 81. Frandsen CS, Dejgaard TF, Andersen HU, Holst JJ, Hartmann B, Thorsteinsson B et al. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in type 1 diabetes does not interfere with glycaemic recovery or gastric emptying rate during hypoglycaemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 19: 773-782, 2017.
 82. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU Woo V, Colman P, Christiansen E et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 39: 1702-1710, 2016.
 83. Plummer MP, Jones KL, Annink CE, Cousins CE, Meier JJ, Chapman MJ et al. Glucagon-like peptide 1 attenuates the acceleration of gastric emptying induced by hypoglycemia in healthy subjects. *Diabetes Care* 37: 1509-1515, 2014.
 84. De Fano M, Porcellati F, Fanelli CF, Corio S, Mazziere A, et al. The role of gastric emptying in glucose homeostasis and defense against hypoglycemia: Innocent bystander or partner in crime? *Diabetes Res Clin Pract* 203, 2023.