

# 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)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## **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

- 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](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.

## Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare *Non-albuminuric DKD phenotype: a breakthrough in DKD classic conception*

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

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304a>

### ABSTRACT

*The classic description of diabetic kidney disease (DKD) involves progressive stages of glomerular hyperfiltration, microalbuminuria, and a decline in the estimated glomerular filtration rate (eGFR). However, large studies have revealed that eGFR decline may also occur independently from development of albuminuria. This concept led to the identification of a new phenotype: non-albuminuric DKD, whose pathogenesis is still unknown and data in literature are still controversial. This review is focused on cardiovascular risk profile and therapeutic implication of this new DKD phenotype.*

### KEYWORDS

*Chronic complications of type 2 diabetes, diabetic kidney disease, cardiovascular risk, non-albuminuric diabetic kidney disease.*

### INTRODUZIONE

La malattia renale diabetica (diabetic kidney disease, DKD) è una comune complicanza microvascolare che si sviluppa in circa il 40% dei pazienti diabetici; ad oggi, è la principale causa di malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD), di malattia renale allo stadio terminale (end-stage renal disease, ESRD) ed è una delle principali cause di mortalità e morbilità nei pazienti diabetici, non solo a causa della ESRD ma anche a causa dell'elevato rischio cardiovascolare a cui è associata (1).

È necessario evidenziare la rilevanza clinica che riveste ancora oggi la DKD rispetto ad altre complicanze del diabete di tipo 2; infatti, mentre l'incidenza di altre complicanze legate al diabete ha visto un progressivo declino negli ultimi anni, lo stesso non si è verificato per la DKD: possibili spiegazioni per questo fenomeno potrebbero risiedere nell'aumento della sopravvivenza dei pazienti con ESRD grazie al miglioramento della loro prognosi, soprattutto da un punto di vista cardiovascolare, o l'effettiva mancanza di cure maggiormente impattanti sul decorso clinico della malattia renale cronica (2).

### FENOTIPO NON ALBUMINURICO: PRESENTAZIONE CLINICA, EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

#### Presentazione clinica

La descrizione classica della DKD prevede diversi stadi, che partono da una fase di iperfiltrazione glomerulare, seguita da microalbuminuria, proteinuria franca e, infine, progressiva riduzione della velocità stimata di filtrazione glomerulare (estimated glomerular filtration rate, eGFR) che conduce lentamente alla dialisi (3-4). Negli ultimi anni, la visione classica della progressione della DKD così come appena descritta è stata sempre più messa in discussione poiché le attuali evidenze suggeriscono come la DKD, ad oggi, possa presentarsi in modo più ete-

rogeneo. Ampi studi trasversali hanno infatti dimostrato che un nutrito gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 presenta ridotta funzionalità renale in assenza di albuminuria, suggerendo che sia l'inizio sia la progressione del declino della funzionalità renale possano verificarsi anche indipendentemente dalla presenza dell'albuminuria. Questo concetto ha portato all'identificazione di un nuovo fenotipo DKD: la DKD non albuminurica (5).

### Epidemiologia

Vari studi hanno dimostrato che la DKD non albuminurica (eGFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, in assenza di albuminuria) si sviluppa, in realtà, in modo relativamente frequente nei pazienti diabetici e che la sua prevalenza è in aumento. Nel National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) condotto dal 1988 al 1994 (6), il 20% dei pazienti diabetici aveva una malattia renale avanzata (eGFR <30mL/min/1,72m<sup>2</sup>) proprio in assenza di albuminuria; inoltre, il 30% dei partecipanti di età pari o superiore ai 40 anni con diabete di tipo 2 e basso eGFR non presentava né albuminuria, né retinopatia. Gli autori del NHANES hanno ipotizzato che questa dissociazione tra la malattia renale e le altre complicanze microvascolari potrebbe essere spiegata dalla presenza di lesioni istologiche diverse da quelle tipiche del diabete, come la glomerulosclerosi. In accordo con queste osservazioni, dati provenienti dalla National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment Coexisting with NIDDM (NEFRON) sull'assistenza primaria dei pazienti con diabete di tipo 2, hanno messo in evidenza come il 55% dei soggetti con eGFR ridotto rimanesse costantemente non albuminurici (7).

È interessante notare che, negli ultimi decenni, la prevalenza della DKD non è diminuita proprio a causa del cambiamento in senso opposto delle sue due manifestazioni principali: l'albuminuria, la cui prevalenza si è ridotta, e la riduzione dell'eGFR, la cui prevalenza è aumentata (8). Queste variazioni nel decorso della malattia potrebbero essere dovute a una serie di fattori: modifiche nella prevalenza di comorbidità, come un aumento della prevalenza di ipertensione e obesità secondarie all'invecchiamento della popolazione; una riduzione della prevalenza dell'abitudine tabagica; un aumento dell'uso di trattamenti multifattoriali (con conseguente miglioramento del controllo glicemico, pressorio e lipidico), e dell'uso di alcuni farmaci (come gli antipertensivi inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [renin angio-

tensin aldosteron system, RAAS] e gli inibitori del co-transportatore sodio/glucosio 2 [sodium glucose cotransporter 2, SGLT2]) (9) con dimostrata efficacia sulla riduzione della mortalità cardiovascolare e della progressione della malattia renale (10). Sebbene anche altri meccanismi fisiopatologici potrebbero essere coinvolti, la crescente prevalenza del fenotipo di DKD non albuminurica potrebbe essere spiegata proprio dalla regolazione farmacologica del RAAS, che riduce l'albuminuria alterando l'emodinamica renale (11).

### Fattori di rischio

Le caratteristiche cliniche e la prevalenza della DKD non albuminurica sono state esaminate da Afghahi et al. nel Swedish National Diabetes Register (12). In questo studio, il 28% dei pazienti diabetici con DKD non albuminurica non erano in trattamento con inibitori del RAAS e tale trattamento non era un predittore per lo sviluppo di DKD non albuminurica. D'altra parte, i pazienti con DKD albuminurica avevano maggiori probabilità di sviluppare complicanze microvascolari come la retinopatia (31%). L'associazione tra diversi fattori di rischio e il fenotipo DKD non albuminurico è stata osservata in diversi studi. Nella coorte RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events) (13), i pazienti con DKD non albuminurica erano più frequentemente donne e non fumatori e avevano livelli più bassi di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), ma non avevano una durata del diabete maggiore rispetto ai pazienti con albuminuria. L'analisi di regressione multipla confermava che il fenotipo non albuminurico si associava al sesso femminile, ma non all'HbA<sub>1c</sub>.

Allo stesso modo, in una coorte di 562 pazienti coreani con diabete di tipo 2 (14), il fenotipo DKD non albuminurico era associato con il sesso femminile, con una più breve durata di diabete, una minore prevalenza di retinopatia diabetica, e un minor uso di farmaci antipertensivi rispetto alla nefropatia micro- e macro-albuminurica. Pertanto, la prevalenza di DKD non albuminurica diminuiva progressivamente con l'aumento della durata del diabete e l'aumento della gravità della retinopatia. Queste caratteristiche cliniche sono in gran parte simili a quelle osservate in altri studi. Un report riguardante 660 pazienti con diabete di tipo 2 e normoalbuminuria (15) ha dimostrato che i soggetti con eGFR ridotto hanno livelli più elevati di insulino-resistenza, colesterolo totale, colesterolo LDL, e trigliceridi, oltre ad una maggiore preva-

**Figura 1** ♦ Differenze tra i fenotipi albuminurico e non-albuminurico: diagnosi (5), presentazione clinica (7), fattori di rischio (13-14) e patogenesi (16)

## La nefropatia diabetica non albuminurica: una svolta nella classica concezione della DKD

DKD albuminurica		DKD non albuminurica
UACR > 30 mg/g		
Microangiopatia		
Correlazione con la retinopatia		
Danno glomerulare		
Sesso maschile		
Correlazione con Hb1Ac		

lenza di sindrome metabolica rispetto a quelli con eGFR conservato. Tutti questi dati sono mostrati nella Figura 1 e suggeriscono che la patogenesi e la progressione della DKD nella sua forma non albuminurica potrebbe seguire un percorso distinto da quella albuminurica (16) configurandosi più come una complicanza macrovascolare che microvascolare.

### PATOGENESI E ISTOLOGIA

#### Istologia

La forma classica di DKD da un punto di vista patogenetico è caratterizzata da diverse caratteristiche fisiopatologiche (17) che possono essere inquadrare come metaboliche, emodinamiche (18) ed infiammatorie, con il coinvolgimento di vari fattori, di crescita, proinfiammatori (19-20) o profibrotici (21-22).

Queste pathways, guidate dall'iperglicemia, provocano danni alla struttura del glomerulo, in particolare a livello dei podociti, e dell'interstizio tubulare, e conducono ad un aumento della permeabilità glomerulare all'albumina (da cui l'albuminuria) ed alla conseguente riduzione del filtrato glomerulare. Le manifestazioni istologiche

della nefropatia diabetica si distinguono quattro classi progressive (23) (Tab. 1). Il più precoce cambiamento che si verifica nel rene è l'ispessimento della membrana basale glomerulare (glomerular basal membrane, GBM) (classe I) (24): la microscopia ottica mostra cambiamenti minimi, non specifici o assenti. L'ispessimento della GBM non è direttamente correlato al danno clinico. I pazienti possono avere tale ispessimento senza però un riscontro di albuminuria o di compromissione dell'eGFR in questa fase. La classe II è caratterizzata da espansione mesangiale (25). In particolare, la classe IIa è caratterizzata da una lieve espansione in >25% del mesangio osservato, mentre la classe IIb è da un'espansione severa. L'incremento della matrice mesangiale, dei glomeruli e del volume renale si manifesta clinicamente come ingrandimento del rene. L'escrezione urinaria dell'albumina è spesso aumentata in questi pazienti. L'incremento della matrice mesangiale è seguito da sclerosi mesangiale (classe III) (26-27), la cui lesione caratteristica su biopsia renale è la glomerulosclerosi nodulare o i noduli di Kimmelstiel-Wilson. La classe IV è caratterizzata dalla sclerosi in >50% dei glomeruli (28); questi pazienti hanno spesso una ESRD.

**Tabella 1** ♦ **Manifestazioni istologiche della malattia renale diabetica. Adattata da Tervaert et al. 2010 (23). GBM: membrana basale glomerulare.**

CLASSE	DESCRIZIONE
I	Ispessimento della GBM (24)
IIa	Lieve espansione mesangiale (25)
IIb	Severa espansione mesangiale (25)
III	Sclerosi nodulare (lesione di Kimmelstiel-Wilson) (26-27)
IV	Glomerulosclerosi diabetica avanzata (>50% dei glomeruli) (28)

Per quanto riguarda gli studi che hanno valutato la DKD non albuminurica da un punto di vista istologico, nel 2019 Yamanouchi et al. (29) hanno valutato retrospettivamente 526 pazienti con DKD, dimostrando che la struttura renale normale o quasi normale era la più comune (62%) nei pazienti con DKD non albuminurica, mentre il tipico pattern della DKD era prevalente (66%) nel gruppo con DKD albuminurica.

Anche Ekinci et al. hanno osservato (30) che le caratteristiche alterazioni glomerulari della DKD erano meno frequenti nei pazienti non albuminurici rispetto ai pazienti con micro- o macro- albuminuria. Questo dato dimostrerebbe che la malattia renale nei pazienti non albuminurici ha probabilmente una fisiopatologia multifattoriale, con potenziali contributi derivanti dall'invecchiamento, ipertensione e malattia vascolare. Nello stesso studio, le caratteristiche alterazioni glomerulari della DKD sono state osservate praticamente in tutti (22 su 23) i pazienti con micro- o macro- albuminuria. Inoltre, i pazienti con normo-, micro- e macro-albuminuria avevano delle aree mesangiali leggermente più grandi di quelle dei pazienti senza DKD. Visto che l'espansione mesangiale e lo spessore della GBM sono correlati ad un eGFR minore negli individui con DKD albuminurica (31), questo risultato non è stato sorprendente. Ciò ha supportato l'idea che l'espansione mesangiale e la riduzione dell'eGFR siano collegate tra loro (25). Al contrario, nel fenotipo non albuminurico, questi cambiamenti istologici sono stati osservati meno frequentemente, con un maggior coinvolgimento tubulointerstiziale e vascolare (con vari gradi di arteriosclerosi) piuttosto che glomerulare, suggerendo un diverso processo patogenetico in questo fenotipo (30).

In conclusione, la letteratura disponibile ad oggi ci suggerisce un fenotipo istologico maggiormente orientato per il danno tubulointerstiziale e vascolare per la DKD non albuminurica; quadro differente dalla classica DKD con albuminuria caratterizzata da danno glomerulare, espansione mesangiale e glomerulosclerosi.

### Patogenesi

La patogenesi della DKD non albuminurica è ancora sconosciuta e negli ultimi anni sono state formulate diverse ipotesi per spiegare la patogenesi di questo fenotipo.

Esistono evidenze crescenti che collegano lo sviluppo del fenotipo non albuminurico nei pazienti con diabete alla transizione dal danno renale acuto (acute kidney injury, AKI) alla CKD. Infatti, Una delle ipotesi patogenetiche maggiormente accreditate vede il fenotipo di DKD non albuminurico come il risultato dello sviluppo di piccoli e ripetuti episodi di AKI, spesso subclinici (di possibile natura ischemica, infettiva, tossica o ostruttiva) che determinerebbero alla lunga lo sviluppo di insufficienza renale cronica da danno tubulare. I soggetti diabetici sono più esposti a questo tipo di danno per i seguenti motivi: la maggiore tendenza all'ipossia tubulare (32), la terapia con bloccanti del RAAS che aumentano la suscettibilità del tubulo all'ipossia renale (33) e una minore capacità di rigenerazione tubulare (34-35).

I pazienti con diabete spesso soffrono di molteplici episodi di AKI a causa di alterazioni vascolari, lesioni delle cellule endoteliali, tossicità associata ai farmaci e interventi chirurgici, e alcuni episodi di AKI lieve possono anche decorrere in maniera subclinica. Pertanto, ripetuti episodi di AKI nei pazienti con diabete sono probabilmente responsabili della transizione alla DKD. È anche probabile che la transizione da AKI a CKD sia responsabile del declino dell'eGFR nei pazienti con DKD non albuminurica, che è caratterizzata principalmente da danno tubulointerstiziale e fibrosi (36).

È stato suggerito che alla base della DKD non albuminurica vi sia una macroangiopatia invece della microangiopatia tipica della forma DKD classica; la debole associazione del fenotipo non albuminurico con la retinopatia diabetica che è stata osservata in diversi studi sembra confermare questa affermazione (13, 37). Inoltre, uno studio recente su pazienti diabetici con eGFR ridotto e diversi gradi di albuminuria, ha mostrato che, mentre la glomerulopatia tipica è stata osservata praticamente in tutti i soggetti

con micro- o macro-albuminuria, solo la metà dei pazienti normoalbuminurici presentava lesioni tipiche e quasi tutti presentavano vari gradi di arteriosclerosi (30).

Pochi pazienti con diabete e eGFR ridotto in assenza di proteinuria sono stati sottoposti a biopsia e, di conseguenza, pochi dati sono presenti in letteratura. In questi pazienti potrebbe essere presente qualsiasi altra lesione renale, tra cui ateroembolia, malattia renovascolare o malattia tubulointerstiziale dovuta ai numerosi farmaci usati per trattare le comorbilità. Infine, i pazienti con diabete hanno un alto rischio di eventi cardiovascolari e molte comorbilità che conferiscono rischio di AKI. È possibile che gli episodi irrisolti di AKI siano responsabili della diminuzione dell'eGFR osservata in molti pazienti non proteinurici. Infine, la malattia renale diabetica non proteinurica può rappresentare una forma geneticamente diversa di DKD.

#### PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI DIVERSI FENOTIPI DI DKD

I pazienti con alterazioni dell'omeostasi glicemica o con diabete di tipo 2 hanno un elevato rischio di sviluppare malattia cardiovascolare (CV) (38) ed è, inoltre, stato dimostrato che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina e la riduzione dell'eGFR sono a loro volta fattori di rischio proprio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (39). Abbiamo già accennato come la DKD possa manifestarsi con diversi fenotipi caratterizzati dalla riduzione del eGFR in presenza o assenza di albuminuria, tuttavia, quale di questi fenotipi sia associato a un rischio cardiovascolare più elevato è ancora oggetto di dibattito. Ad oggi, l'argomento rimane dibattuto a causa dei risultati contrastanti presenti nella letteratura disponibile.

Lo studio Second Nord-Trøndelag Health (HUNT II) ha riportato che la presenza di microalbuminuria e di eGFR ridotto era associata a un rischio più elevato di morte cardiovascolare nei 9.709 pazienti reclutati (40). Anche i risultati di uno studio osservazionale basato sullo Swedish National Diabetes Register (66.065 pazienti con diabete di tipo 2, con un follow-up di 5,7 anni) hanno confermato questa osservazione (41). Allo stesso modo, in uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 1, il rischio di morte per tutte le cause era simile tra pazienti con eGFR ridotto rispetto a quella dei pazienti con "sola" albuminuria, con una mortalità ancora più alta osservata nei pazienti che presentavano entrambe le alterazioni insieme (42).

Altri studi presenti in letteratura riportano dati discordanti. Un'analisi post hoc dello studio Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (38), analizzava l'impatto dell'albuminuria e del ridotto eGFR su un totale di 10.640 pazienti. Su una media di 4,3 anni di follow-up, 938 (8,8%) pazienti hanno manifestato un evento cardiovascolare, dei quali 432 (4,1%) fatali. Livelli di UACR più alti e livelli di eGFR più bassi erano entrambi associati in modo indipendente a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e morte, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti che avevano sia UACR >300 mg/g che eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avevano un rischio 3,2 volte più elevato di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti senza nessuno di questi due fattori di rischio. Inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari era inferiore nei pazienti con normoalbuminuria e insufficienza renale cronica al terzo stadio rispetto a quelli con albuminuria e insufficienza renale cronica al secondo stadio, suggerendo la necessità di un'ulteriore stratificazione del rischio cardiovascolare sulla base della presenza o assenza di albuminuria. Al contrario, un'analisi post hoc dello studio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) (9795 partecipanti con diabete di tipo 2) (43) ha mostrato che il fenotipo non albuminurico si associava a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari e morte cardiovascolare, rispetto al fenotipo con microalbuminuria ed eGFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e al fenotipo con macroalbuminuria ed eGFR >90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nello studio RIACE (44), 15.773 individui con diabete di tipo 2 sono stati arruolati e classificati in base all'albuminuria e all'eGFR in quattro gruppi: nessuna DKD (Alb-/eGFR-), solo albuminuria (Alb+/eGFR-), solo eGFR ridotto (Alb-/eGFR+), o sia albuminuria che eGFR ridotto (Alb+/eGFR+). Il rischio di mortalità per tutte le cause era più basso per Alb-/eGFR- e più alto per Alb+/eGFR+, con valori simili per Alb+/eGFR- e Alb-/eGFR+. Tuttavia, il rischio di mortalità per tutte le cause era più elevato nel gruppo non albuminurico con eGFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Alb-/eGFR+) rispetto al gruppo con sola microalbuminuria (Alb+/eGFR-).

Il rischio di eventi CV e di declino della funzionalità renale in base ai fenotipi di DKD è stato oggetto di studio in un'ampia coorte di pazienti diabetici giapponesi nello studio di Yokohama et al. (45); questo studio ha dimostrato che il rischio di outcomes cardiovascolari e renali non

era più elevato nella DKD non albuminurica rispetto ad altri fenotipi di DKD. In particolare, il rischio era relativamente basso nei pazienti con DKD non albuminurica senza precedente malattia CV ed era simile a quello dei soggetti senza DKD senza precedente malattia CV. Questi risultati, quindi, indicherebbero ancora una volta che la DKD non albuminurica potrebbe riflettere un unico fenotipo avente la macroangiopatia come processo patogenetico sottostante, con un conseguente impatto sulla prognosi degli eventi CV e della disfunzione renale. Di conseguenza, nella DKD non albuminurica, l'insorgenza di problemi macrovascolari potrebbe essere un fattore prognostico più importante rispetto alle stesse manifestazioni renali.

Allo stesso modo, Jin et al. (46), hanno confrontato il rischio di esiti cardiovascolari e renali tra i vari fenotipi di DKD. È stato riscontrato che sia i pazienti con DKD non albuminurica (Alb-/eGFR+) che quelli con DKD albuminurica (Alb+/eGFR-) avevano un rischio più elevato di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Per quanto riguarda la malattia CV, gli autori hanno riscontrato che i soggetti con DKD non albuminurica (Alb-/eGFR+) non avevano un significativo aumento di rischio rispetto ai soggetti senza DKD; al contrario i pazienti con DKD albuminurica (Alb+/eGFR-) presentavano un rischio più elevato rispetto a quelli senza DKD.

Nella Tabella 2 vengono riassunti i dati degli studi precedentemente presentati.

**Tabella 2** ◆ Principali risultati degli studi che hanno analizzato il rapporto tra differenti fenotipi di DKD e rischio cardiovascolare

ADVANCE Post-Hoc Analysis (Ninomiya et al., 2009) (38) \*

#### Cardiovascular events

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	0.98 (0.78-1.22)	1.33 (1.02-1.75)
Microalbuminuria	1.48 (1.09-2.01)	1.54 (1.20-1.98)	2.04 (1.54-2.69)
Macroalbuminuria	1.18 (0.52-2.69)	1.67 (1.09-2.57)	3.23 (2.20-4.73)

#### Cardiovascular death

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.22 (0.81-1.84)	1.85 (1.17-2.92)
Microalbuminuria	1.96 (1.16-3.32)	2.52 (1.65-3.84)	3.37 (2.15-5.30)
Macroalbuminuria	2.87 (1.01-8.18)	3.61 (2.02-6.43)	5.93 (3.45-10.20)

FIELD posthoc Analysis (Drury et al., 2011) (43) \*\*

#### Cardiovascular events

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.11 (0.95-1.29)	1.63 (1.20-2.20)
Microalbuminuria	1.25 (1.01-1.54)	1.43 (1.18-1.72)	1.94 (1.37-2.73)
Macroalbuminuria	1.19 (0.76-1.85)	1.77 (1.33-2.36)	2.30 (1.48-3.55)

#### Cardiovascular death

	EGFR ≥90	EGFR 60-89	EGFR <60
Normoalbuminuria	1.00 (reference)	1.17 (0.80-1.72)	2.36 (1.29-4.31)
Microalbuminuria	1.73 (1.08-2.77)	1.38 (0.88-2.15)	2.96 (1.59-5.51)
Macroalbuminuria	1.89 (0.83-4.27)	2.59 (1.49-4.50)	5.26 (2.73-10.15)

(segue)

## RIACE (Penno et al., 2018) (44) @

## All-cause death

	EGFR ≥90	EGFR 75-89	EGFR 60-74	EGFR 45-59	EGFR 30-44	EGFR <30
UACR <10	1.00 (ref.)	0.80 (0.67-0.96)	1.10 (0.83-1.12)	1.32 (1.97-1.62)	1.85 (1.40-2.44)	1.61 (0.88-2.97)
UACR 10-29	0.94 (0.78-1.12)	1.05 (0.89-1.25)	1.06 (0.88-1.27)	1.39 (1.14-1.69)	2.25 (1.79-2.82)	2.25 (1.49-3.37)
UACR 30-299	1.31 (1.08-1.60)	1.31 (1.09-1.58)	1.39 (1.15-1.68)	1.48 (1.22-1.80)	2.09 (1.69-2.59)	2.79 (2.09-3.70)
UACR ≥300	2.19 (1.55-3.11)	2.48 (1.82-3.38)	1.71 (1.23-2.36)	2.26 (1.71-3.00)	2.78 (2.14-3.63)	4.66 (3.59-6.05)

## JDDM 54 (Yokoyama et al., 2020) (45) §

	ALB-EGFR-	ALB + EGFR-	ALB-EGFR+	ALB + EGFR+
CVD	1.00 (reference)	1.75 (1.32-2.34)	1.06 (0.63-1.79)	2.30 (1.57-3.39)
Death or CVD	1.00 (reference)	1.73 (1.35-2.21)	1.02 (0.66-1.60)	2.32 (1.67-3.24)

## Analysis from Hong Kong Diabetes Biobank (Jin et al., 2022) (46) °

	ALB-GFR-	ALB + GFR-	ALB-GFR+	ALB + GFR+
All-cause mortality	1.00 (reference)	2.00 (1.52-2.63)	1.59 (1.04-2.44)	3.26 (2.43-4.38)
CVD	1.00 (reference)	1.19 (1.02-1.40)	1.14 (0.88-1.48)	1.47 (1.23-1.76)
Hospitalization for HF	1.00 (reference)	3.14 (2.09-4.73)	3.08 (1.82-5.21)	5.50 (3.63-8.34)

\* I valori sono espressi come Hazard Ratio (HR) (IC al 95%), aggiustato per età, sesso, durata del diabete, pressione arteriosa sistolica (PA), trattamento antipertensivo, storia di malattia macrovascolare, HbA<sub>1c</sub>, colesterolo HDL, log-trasformato triacilglicerolo, indice di massa corporea (BMI), anomalie dell'elettrocardiogramma, abitudine al fumo e abitudine al consumo di alcol. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata. # I valori sono espressi come HR (IC al 95%) aggiustato per età, sesso, durata del diabete, abitudine al fumo, BMI, pressione sistolica, HbA<sub>1c</sub>, colesterolo HDL, colesterolo LDL, triacilglicerolo, retinopatia e inibizione renina-angiotensina-aldosterone. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata. @ I valori sono espressi come HR (IC al 95%) aggiustato per età, sesso, abitudine al fumo, durata del diabete, HbA<sub>1c</sub>, BMI, circonferenza vita stimata, triacilgliceroli, colesterolo totale, colesterolo HDL, trattamento ipolipemizzante, pressione sistolica e diastolica, trattamento antipertensivo, grado di retinopatia diabetica, qualsiasi malattia cardiovascolare e qualsiasi tumore. UACR: urinary albumin to creatinine ratio. eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata; ref: riferimento. § I valori sono espressi come HR (IC al 95%), aggiustati per età, sesso, durata del diabete, BMI, abitudine al fumo, HbA<sub>1c</sub>, pressione sistolica, trattamento antipertensivo, colesterolo HDL e non HDL e trattamento ipolipemizzante. CVD: malattia cardiovascolare. Alb-GFR-: nessuna malattia renale diabetica (DKD); Alb + GFR-: DKD albuminurica senza riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR); Alb-GFR+: DKD non albuminurica; Alb + GFR+: DKD albuminurica con eGFR ridotto. ° I valori sono espressi come HR (IC al 95%), aggiustati per età, sesso, durata del diabete, BMI, fumo in qualsiasi momento, HbA<sub>1c</sub>, pressione sistolica, colesterolo LDL, colesterolo HDL, triacilgliceroli, farmaci antiperglicemici orali, insulina, farmaci ipolipemizzanti, bloccanti del sistema renina-angiotensina, retinopatia diabetica e storia di malattie cardiovascolari e insufficienza cardiaca congestizia. CVD: malattia cardiovascolare. HF: insufficienza cardiaca. Alb-GFR-: nessuna malattia renale diabetica (DKD); Alb + GFR-: DKD albuminurica senza riduzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR); Alb-GFR+: DKD non albuminurica; Alb + GFR+: DKD albuminurica con eGFR ridotto. Colori: bianco, riferimento (no DKD) e HR senza differenze statisticamente significative vs. no DKD; giallo, HR <1,5 volte più alto vs. no DKD in modo statisticamente significativo; rosso, HR >1,5 volte superiore vs. no DKD in modo statisticamente significativo.

Alla luce di tutti questi risultati, rimane incerto quale fenotipo DKD presenti un rischio cardiovascolare più elevato, e ulteriori studi e metanalisi saranno necessari per raggiungere una risposta definitiva. Lo stesso vale per il legame tra microalbuminuria e rischio cardiovascolare, che rimane ancora poco compreso da un punto di vista eziopatogenetico. È stato suggerito che un processo fisiopatologico comune a entrambe le condizioni come la disfunzione endoteliale, l'infiammazione cronica di basso grado o l'aumento della perdita transvascolare di macromolecole (47), potrebbe essere alla base di questa associazione. Nello studio di Bigazzi et al., è stato dimostrato che i pazienti ipertesi con microalbuminuria avevano un aumento di spessore degli strati intima e media carotidei suggerendo un maggior grado di aterosclerosi (48). Un'ipotesi simile è stata formulata riguardo al comune processo patogenetico alla base dell'associazione tra ridotto eGFR e aumento del rischio cardiovascolare, suggerendo che un ridotto eGFR potrebbe semplicemente rappresentare la manifestazione renale dell'aterosclerosi sistemica (49).

#### **RISCHIO DI PROGRESSIONE RENALE NEI DIVERSI FENOTIPI DI DKD**

La DKD è la principale causa di insufficienza renale cronica e ESRD a livello globale, contribuendo alla metà dei nuovi casi di insufficienza renale (2).

Se i pazienti diabetici con DKD non albuminurica abbiano un rischio più elevato di deterioramento della funzionalità renale, di progressione all'ESRD e mortalità rispetto a quelli con DKD albuminurica è ancora poco chiaro dai dati presenti in letteratura; tuttavia, alcuni studi hanno affrontato questo specifico quesito.

Un grande studio multicentrico condotto su circa 19.000 pazienti cinesi con diabete di tipo 2 arruolati nella Hong Kong Diabetes Biobank ha riportato che il rischio di progressione della malattia renale cronica era maggiore nei pazienti con albuminuria con o senza eGFR ridotto rispetto a quelli con eGFR ridotto senza albuminuria. Allo stesso modo, Yokohama et al. (45) hanno mostrato che il tasso di declino annuale dell'eGFR era più lento nella DKD non albuminurica rispetto alla DKD albuminurica. Lo studio Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) (50) è stato condotto in pazienti con diabete e insufficienza renale cronica e ha dimostrato che i pazienti con DKD non

albuminurica hanno un rischio molto più basso di ESRD, progressione di CKD o di rapido declino dell'eGFR rispetto a quelli in cui è presente albuminuria o proteinuria. Questo basso tasso di declino dell'eGFR nella DKD non albuminurica è coerente con l'analisi condotta da Buyadaa et al. nel 2020 (51).

Nonostante siano necessari ulteriori dati per confermare queste osservazioni, dai dati disponibili ad oggi sembrerebbe che i pazienti con DKD albuminurica siano a rischio più elevato di progressione della DKD e di incidenza di ESRD rispetto a quelli con DKD non albuminurica.

#### **TERAPIA**

Il trattamento della DKD, delle sue comorbilità e delle complicanze è impegnativo; di conseguenza, è necessaria una strategia terapeutica multifattoriale.

Le modifiche dello stile di vita come la perdita di peso, l'aumento dell'attività fisica, la cessazione del fumo, la dieta mediterranea e la restrizione di sodio rappresentano il primo passo nella gestione della DKD; inoltre, è necessario un approccio farmacologico integrato con trattamento ipolipemizzante (52) e controllo della pressione arteriosa (53).

Fino a poco tempo fa, gli unici farmaci con evidenza di beneficio sulla DKD erano gli inibitori dell'Angiotensin Converting Enzyme (ACE) e i bloccanti degli Angiotensin Receptor Blockers (ARB) a causa del loro effetto di riduzione o regressione dell'albuminuria e di rallentamento della progressione della malattia renale cronica. Tuttavia, negli ultimi anni, si sono accumulate molte prove su altre classi di farmaci che hanno mostrato un effetto nefroprotettivo nei pazienti diabetici e non. Le classi di farmaci coinvolte sono rappresentate dagli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) e tra gli agenti ipoglicemizzanti, gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA) e gli inibitori del co-trasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2). Tuttavia, nessuna di queste classi di farmaci è stata ancora testata in ampi studi focalizzati sul fenotipo DKD non albuminurico.

Verranno delineate di seguito le evidenze esistenti sulle varie classi di farmaci nella DKD in generale e, successivamente, le limitate prove sul fenotipo DKD non albuminurico, tratte da sottoanalisi di ampi studi condotti negli ultimi anni.

### Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) e Inibitori or Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

Gli ACE inibitori e i sartani (ARBs) sono gli agenti di prima linea preferiti per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con diabete e UACR  $\geq 300$  mg/g a causa dei loro comprovati benefici nella prevenzione della progressione della malattia renale cronica (54). Lewis et al. hanno dimostrato che il captopril rallenta significativamente il tasso di perdita della funzionalità renale nei pazienti con DKD e proteinuria  $\geq 500$  mg/die (55). Un'analisi di regressione lineare multipla ha confermato che gli ACE inibitori riducono la proteinuria indipendentemente dalla pressione arteriosa, dalla durata del trattamento, dal tipo di diabete o dallo stadio della nefropatia (56). Nello studio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) (57), in una coorte di pazienti diabetici con UACR  $>300$  mg/g o proteinuria  $>500$  mg/die, è stato dimostrato che il losartan riduce la proteinuria, che è il più consolidato fattore di rischio per l'insufficienza renale. Tuttavia, questo studio non ha preso in considerazione i pazienti senza albuminuria/proteinuria ma con un eGFR ridotto (fenotipo non albuminurico). In maniera simile, anche Brenner et al. hanno riportato che il losartan conferisce benefici renali significativi nei pazienti con diabete e nefropatia, definita come UACR  $>300$  mg/g (58).

Inoltre, nel contesto di livelli più bassi di albuminuria (30-299 mg/g), la terapia con ACE inibitori o ARBs ha dimostrato di ridurre la progressione verso un'albuminuria più avanzata ( $\geq 300$  mg/g) e gli eventi cardiovascolari, ma non la progressione verso l'insufficienza renale (59). Sulla base di queste evidenze, le attuali linee guida raccomandano l'uso di ACE inibitori e ARBs per i pazienti diabetici con albuminuria. Non è attualmente chiaro se questi farmaci abbiano degli specifici effetti per il trattamento della DKD non albuminurica poiché non sono stati condotti studi specifici su pazienti con sola riduzione dell'eGFR (senza albuminuria).

### Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs)

Anche gli MRAs riducono significativamente l'albuminuria quando aggiunti agli ACE inibitori o agli ARBs, ma il loro uso è limitato dal rischio di iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale (60).

Recentemente, è stato dimostrato che il finerenone riduce l'UACR nei pazienti affetti da DKD trattati con un

bloccante del RAAS (cioè ACE inibitori o ARBs) con effetti minori sui livelli sierici di potassio rispetto ad altri MRAs (61). Lo studio Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) (62) è stato condotto in pazienti che avevano un UACR da 30 mg/g a meno di 300 mg/g, un eGFR da 25 a meno di 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e retinopatia diabetica, oppure un UACR compreso tra 300 mg/g e 5.000 mg/g e un eGFR compreso tra 25 e meno di 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Questo studio ha dimostrato che il trattamento con finerenone ha comportato un minor rischio di progressione della malattia renale cronica (ovvero una diminuzione  $\geq 40\%$  dell'eGFR rispetto al basale o morte per cause renali) e di eventi cardiovascolari (ovvero morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca) rispetto a un placebo. Lo studio Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO-DKD) (63) ha esteso i risultati dello studio FIDELIO-DKD a uno spettro più ampio di pazienti con DKD (UACR da 30 mg/g a meno di 300 mg/g ed eGFR da 25 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, oppure UACR da 300 mg/g a 5.000 mg/g ed eGFR di almeno 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) con focus su outcomes primari cardiovascolari, dimostrando l'effetto protettivo CV del finerenone in questi pazienti.

Lo studio FIDELITY, che include un'analisi dei dati di entrambi gli studi (FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD) (64) ha concluso che il finerenone migliora sia gli outcomes cardiovascolari che renali nello spettro dei vari stadi di gravità della malattia renale cronica. Inoltre, risultati della sottoanalisi FIDELITY hanno aggiunto il miglioramento degli outcomes correlati allo scompenso cardiaco (HF) nella DKD ai benefici del trattamento con finerenone, indipendentemente dalle categorie di eGFR e/o UACR. Tuttavia, questo studio, come i precedenti, ha arruolato pazienti con almeno microalbuminuria (UACR  $>30$  mg/g), escludendo i pazienti con sola riduzione dell'eGFR. In una recente network metanalisi (65), sono stati inclusi un totale di 12 studi clinici randomizzati con 15.492 pazienti trattati con vari tipi di MRAs che comprendevano spironolattone, eplerenone, finerenone, esaxerenone e aparenone: diversi MRAs hanno ridotto significativamente l'UACR nei pazienti con DKD, mentre, per quanto riguarda la variazione dell'eGFR, il finerenone può avere una potenziale superiorità rispetto agli altri nella protezione dalla progressione della malattia renale.

### Agenti ipoglicemizzanti

La scelta di un regime antidiabetico per i pazienti con diabete di tipo 2 si basa sulla valutazione complessiva delle caratteristiche del paziente, la gravità dell'iperglicemia e le opzioni terapeutiche disponibili. Gli interventi farmacologici utilizzati per migliorare il controllo glicemico comprendono farmaci sia orali che iniettivi. In ampi studi clinici randomizzati è stato dimostrato che, in generale, il controllo glicemico intensivo ritarda l'insorgenza e la progressione della DKD nei pazienti diabetici (66).

È stato dimostrato che diversi agenti ipoglicemizzanti, come metformina, inibitori della DiPeptidil Peptidasi 4 (DPP-4) (67), GLP1-RAs (68), glitazoni (69) e inibitori SGLT2 (70) hanno un'azione nefroprotettiva pleiotropica (71).

La metformina è il farmaco antidiabetico di prima scelta nella maggior parte dei casi. Christiansen et al. hanno dimostrato che i pazienti che hanno iniziato la terapia con metformina hanno riportato un rischio minore di sviluppare un grave declino dell'eGFR (72). Ad oggi, è tuttavia controverso l'utilizzo della metformina in caso di pazienti con DKD; in particolare, esistono dati contrastanti sull'impatto sul rischio di acidosi lattica associato a metformina in pazienti con insufficienza renale e, più in generale, sul rischio di sviluppare un danno renale acuto. Mariano et al. hanno riportato che l'uso di metformina era associato alla comparsa di acidosi lattica, determinando AKI e conseguente dialisi (73). Al contrario, lo studio di Bell et al. (74) non ha riscontrato alcuna associazione significativa tra l'uso di metformina e un aumentato rischio di AKI in termini di acidosi lattica.

De Bhailís et al. (75), in una review focalizzata sul ruolo dei GLP1-RAs e degli SGLT-2 inibitori nel trattamento di pazienti con DKD, hanno chiaramente dimostrato che questi agenti dovrebbero essere considerati la prima scelta in combinazione con metformina nei pazienti con diabete e alto rischio cardiovascolare e/o ridotta funzionalità renale, preferibilmente ad altre classi di farmaci come i DPP-4 inibitori o le sulfaniluree.

#### DPP-4 inibitori

Quattro cardiovascular outcome trials (CVOT) hanno valutato la sicurezza cardiovascolare e renale degli inibitori della DPP-4 in un totale di 43.522 pazienti. Nello

studio SAVOR-TIMI 53 (76), pazienti con diabete di tipo 2 e una storia di malattia CV accertata o con fattori di rischio multipli per malattia CV hanno ricevuto in modo casuale saxagliptin o un placebo. È stata riscontrata una differenza significativa nel braccio saxagliptin, rispetto a quello placebo, nel rallentare la progressione verso la macroalbuminuria. Tuttavia, saxagliptin non ha causato alcun cambiamento significativo nell'outcome renale composito, né nell'eGFR, nel raddoppio della creatinemia, nell'inizio della dialisi cronica e nel trapianto renale. Gli studi Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes (EXAMINE), Trial Evaluating Cardiovascolare Outcomes with Sitagliptin (TACOS) e Cardiovascolare e Renal Microvascolare Outcome Study With Linagliptin (CARMELINA) (77-79), rispettivamente su alogliptin, sitagliptin e linagliptin, hanno prodotto risultati simili, senza differenze statisticamente significative sugli esiti CV e della DKD. Alla luce di questi studi, si può dedurre che gli inibitori della DPP-4 hanno dimostrato un effetto neutro su tutti gli outcomes renali presi in considerazione.

#### GLP1-RAs

Molti studi hanno mostrato i potenziali effetti nefroprotettivi dei GLP1-RAs. In un'analisi secondaria dello studio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascolare Outcome Results (LEADER) (80), è stato riportato che Liraglutide mantiene l'impatto sulla riduzione della macroalbuminuria per circa quattro anni. Inoltre, Dulaglutide ha ridotto l'endpoint renale composito e ha avuto un tasso di incidenza di macroalbuminuria significativamente inferiore rispetto al placebo nello studio Dulaglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes (REWIND) (81). Dulaglutide ha anche rallentato il declino dell'eGFR dopo 52 settimane di terapia nello studio AWARD-7 in cui veniva confrontata con insulina glargine (82).

Simili risultati positivi sono stati riportati con altri due GLP1-RAs, semaglutide (83) ed exenatide (84); entrambi i farmaci hanno dimostrato di ridurre l'incidenza e la progressione della DKD nei pazienti con diabete.

#### SGLT2 inibitori

In letteratura sono disponibili numerosi dati sull'importante effetto di protezione renale esercitato dagli inibitori SGLT2 nella DKD. Nei pazienti in trattamento con

**Figura 2** ♦ Meccanismi di protezione renale degli SGLT2 inibitori. Adattata da (85)

## Meccanismi della protezione renale da SGLT2 inibitori



SGLT2 inibitori l'effetto nefroprotettivo si manifesta con una riduzione o regressione dell'albuminuria, oltre che con un rallentamento della velocità di riduzione dell'eGFR, e della progressione verso l'ESRD. Tutti gli SGLT2 inibitori hanno dimostrato effetti simili da questo punto di vista, si tratta, quindi, di un effetto di classe. I possibili meccanismi d'azione sono diversi e sono mostrati nella Figura 2.

Gli SGLT2 inibitori esercitano effetti nefroprotettivi indiretti attraverso il miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub>, la riduzione del peso corporeo, la riduzione della glucotossicità, il miglioramento dell'insulinoreistenza e della funzione delle cellule beta pancreatiche. Tutti questi effetti, seppure utili, non sono sufficienti per spiegare gli effetti nefroprotettivi di questa classe di farmaci che sono stati dimostrati, peraltro, anche in soggetti senza diabete. Proprio da questa considerazione sono stati proposti altri possibili meccanismi "non glicemici" attraverso i quali gli SGLT2 inibitori eserciterebbero la loro azione nefroprotettiva.

Il primo di questi possibili meccanismi è lo stimolo della diuresi osmotica e la natriuresi, con riduzione del volume plasmatico, un effetto antiedemigeno e, quindi, di riduzione della pressione arteriosa (86). Inoltre, questi farmaci avrebbero un effetto di riduzione della rigidità arterio-

sa (arterial stiffness), non solo attraverso la riduzione dei valori pressori, ma anche con l'aumento dell'escrezione urinaria di acido urico (85, 87). Inoltre, inibendo lo scambiatore Na/H a livello endoteliale, riducono le concentrazioni di calcio intracellulare, con conseguente aumento dell'ossido nitrico (NO) e vasodilatazione. Tutti questi effetti riducono indirettamente i fattori di rischio per la progressione della DKD, rallentando questo processo.

Sono stati studiati anche possibili effetti nefroprotettivi diretti degli SGLT2 inibitori: il primo e più importante è un'azione sull'emodinamica del glomerulo. Questi farmaci determinano infatti non solo un mancato riassorbimento di glucosio ma anche di sodio a livello del tubulo contorto prossimale; l'eccesso di sodio nel tubulo contorto distale viene percepito dalla "macula densa" come un eccesso di volume circolante; la risposta, mediata dall'adenosina, è una vasocostrizione dell'arteriola afferente da cui si determina una riduzione della pressione intraglomerulare (88). Questo effetto è evidente a livello clinico con la lieve riduzione dell'eGFR che si osserva nei pazienti che iniziano una terapia con SGLT2 inibitori. Altri possibili effetti coinvolti nel determinare nefroprotezione potrebbero essere: la downregulation del RAAS, la riduzione di fattori proinfiammatori e profibrotici (89) e infine una maggiore biodisponibilità di ossigeno a livello

renale, probabilmente mediata da un aumento dei livelli di eritropoietina, che determina una riduzione del danno ipossico e ischemico (90).

Tre grandi trials randomizzati sono stati disegnati con l'obiettivo primario di dimostrare gli effetti nefroprotettivi degli SGLT2 inibitori: CREDENCE (canagliflozin), condotto su pazienti con diabete di tipo 2; DAPA-CKD (dapagliflozin) e EMPA-KIDNEY (empagliflozin) condotti su pazienti diabetici e non. Tutti questi studi hanno dimostrato la capacità di questi farmaci di rallentare la progressione della malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza di diabete e di albuminuria.

Tali dati hanno confermato quelli che derivavano da altri tre grandi studi, randomizzati disegnati principalmente per valutare gli outcome cardiovascolari di dapagliflozin (Dapagliflozin Effect on Cardiovascolare Events, DECLARE-TIMI 58), canagliflozin (Canagliflozin and Cardiovascolare and Renal Events in Type 2 Diabetes, CANVAS Program), e empagliflozin (Empagliflozin, Cardiovascolare Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes, EMPA-REG OUTCOME) che includevano gli endpoint renali come outcome secondari.

Tra questi, lo studio DECLARE-TIMI 58 (91), che ha esaminato secondariamente gli effetti renali di dapagliflozin in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattie cardiovascolari ( $n=17.160$ ), ha fornito i dati più interessanti. I partecipanti in trattamento con dapagliflozin avevano un rischio inferiore di mortalità renale o ESRD, nonché un rischio ridotto di declino dell'eGFR. Questo effetto nefroprotettivo positivo è stato dimostrato in una popolazione simile con canagliflozin dal CANVAS Program study ( $n=0.142$ ) (92) ed empagliflozin da un'analisi secondaria dello studio EMPA-REG OUTCOME in pazienti asiatici ( $n=1517$ ) (93). Lo studio CREDENCE ( $n=4401$ ) ha riportato anche riduzioni nella percentuale di partecipanti che utilizzavano canagliflozin e svilupparono ESRD, dialisi o morte renale (94).

Inoltre, nello studio Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) (95), il tasso di declino dell'eGFR durante la durata del periodo di trattamento è stato più lento nel gruppo empagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo, con una differenza significativa di  $1,73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  all'anno tra i gruppi di studio. Si trattava di uno studio condotto su una popolazione molto

diversa da quella analizzata negli altri studi, con pazienti diabetici e non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

Anche la revisione sistematica e metanalisi di Neuen et al. (96) sugli SGLT2 inibitori ha confermato che questa classe di farmaci riduce il rischio di dialisi, trapianto di rene e morte renale nei pazienti con DKD e fornisce anche protezione contro gli AKI.

### Terapia della DKD non-albuminurica

Attualmente non esistono terapie specifiche per la DKD non albuminurica. Si ritiene, generalmente, che la gestione dei diversi fattori di rischio, quali elevati livelli di glicemia, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e altri fattori, possa proteggere la funzionalità renale e ritardare la progressione verso l'insufficienza renale cronica; tuttavia, resta da dimostrare se questo semplice approccio possa essere efficace nei pazienti con DKD non albuminurica.

Non è attualmente chiaro se i farmaci attivi sul sistema RAAS presentino effetti di riduzione della progressione della malattia renale nella DKD non albuminurica. Gli inibitori del RAAS, infatti, rallentano la progressione della DKD riducendo la proteinuria, poiché ci sono soggetti la cui proteinuria effettivamente diminuisce, ma che presentano comunque una progressione della malattia renale di base dovuta alla riduzione progressiva dell'eGFR (97).

L'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) hanno pubblicato un Consensus Report aggiornato nel 2022 per la gestione dell'iperglicemia nei diabetici (98) raccomandando la metformina in associazione a misure sullo stile di vita (perdita di peso e attività fisica) come trattamento di prima linea, distinguendo poi diverse linee da seguire dipendenti dal tipo di paziente che si ha di fronte: paziente con DKD accertata, insufficienza cardiaca o malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Recenti studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che sia gli SGLT-2 inibitori che i GLP1-RAs riducono gli eventi cardiovascolari e renali nei pazienti con diabete di tipo 2 (99). Tuttavia, nessun RCT comparativo ha confrontato direttamente gli effetti di riduzione del rischio di SGLT2 inibitori e GLP1-RAs sugli eventi cardiovascolari e renali nei pazienti diabetici in base alla presenza o all'assenza di albuminuria come outcome primario. Di conseguen-

za, i dati sulla terapia per i pazienti con questo fenotipo dovrebbero essere estrapolati dall'analisi per sottogruppi degli CVOTs, che includono pazienti con e senza albuminuria (100).

Queste classi di farmaci hanno ampiamente dimostrato il loro effetto protettivo sulla malattia renale nei pazienti diabetici e non, come precedentemente riportato. Tuttavia, i dati riguardanti la terapia nel fenotipo non albuminurico sono ancora inadeguati e non sono stati condotti studi su questo sottogruppo di pazienti con DKD. Tuttavia, è possibile estrapolare alcuni dati da sottoanalisi di importanti studi su SGLT2 inibitori.

Lo studio Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY) (101) è stato disegnato per valutare l'efficacia di empagliflozin nel ridurre il rischio di progressione della malattia renale o di morte cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale cronica. La popolazione arruolata presentava un ampio range di eGFR ed è stata divisa in base all'eGFR e alla presenza/assenza di proteinuria. Su un totale di 6.609 pazienti, la progressione della malattia renale o la morte CV si è verificata in 432 pazienti su 3.304 (13,1%) nel gruppo empagliflozin e in 558 pazienti su 3.305 (16,9%) nel gruppo placebo, con risultati coerenti tra i pazienti con o senza diabete e tra sottogruppi definiti in base agli intervalli di eGFR e UACR.

Nello studio Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) (102), adulti con o senza diabete di tipo 2 che avevano un eGFR compreso tra 25 e 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e un UACR compreso tra 200 mg/g e 5.000 mg/g sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin o placebo. In questo studio il rischio composito di declino dell'eGFR di almeno il 50%, ESRD e morte renale o cardiovascolare era significativamente inferiore nel gruppo trattato con dapagliflozin rispetto al placebo indipendentemente dalla presenza di diabete.

Infine, anche lo studio CANVAS-Renal (93) ha dimostrato il beneficio di canagliflozin nei pazienti diabetici ad alto rischio CV rispetto alla progressione dell'albuminuria e al tasso di riduzione dell'eGFR, al rischio di ESRD, dialisi e morte renale.

Tuttavia, nessuno di questi studi ha analizzato specificamente l'effetto di SGLT2 inibitori sui vari fenotipi di DKD. Sfortunatamente, l'analisi dei sottogruppi ha valutato i pazienti solo sulla base dell'eGFR conservato/ridotto e della presenza/assenza di albuminuria, senza conside-

rare entrambi i fattori contemporaneamente per definire i fenotipi, albuminurico e non albuminurico, come li conosciamo ora. Ciò ha impedito loro di trarre qualsiasi conclusione sul possibile effetto terapeutico di questi farmaci nella DKD non albuminurica.

Per questo motivo non esistono ancora linee guida specifiche sull'utilizzo di questi farmaci in un fenotipo piuttosto che nell'altro, riferendosi genericamente ai pazienti diabetici affetti da insufficienza renale cronica. In futuro, dovranno essere condotti ulteriori studi che indaghino il rischio CV e renale nei pazienti diabetici con malattia renale sulle diverse classi di farmaci, indagando in particolare la differenza tra la forma classica di DKD con albuminuria e la nuova forma non albuminurica con riduzione del filtrato glomerulare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Roelofs JJ, Vogt L. (Eds.) *Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects*, Springer: Cham, Switzerland, 2019.
2. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370: 1514-1523, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.
3. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, Black C, Brunskill NJ, Carrero J-J, Feldman HI, et al. Change in Albuminuria and Subsequent Risk of End-Stage Kidney Disease: An Individual Participant-Level Consortium Meta-Analysis of Observational Studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 115-127, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30313-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30313-9).
4. Di Pino A, Scicali R, Marchisello S, Zanolì L, Ferrara V, Urbano F, Filippello A, Di Maur, S, Scamporrino A, Piro S, et al. High Glomerular Filtration Rate Is Associated with Impaired Arterial Stiffness and Subendocardial Viability Ratio in Prediabetic Subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31: 3393-3400, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.08.030>.
5. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1366-1373, 2017. <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>.
6. Kramer HJ. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 289: 3273, 2003. <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3273>.

7. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetic Patients and in the General Population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment CO-Existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 32: 1497-1502, 2009. <https://doi.org/10.2337/dco8-2186>.
8. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol* 13: 871272, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871272>.
9. Gaede P. Remission to Normoalbuminuria during Multifactorial Treatment Preserves Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2784-2788, 2004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh470>.
10. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T. Trajectories of Kidney Function in Diabetes: A Clinicopathological Update. *Nat Rev Nephrol* 17: 740-750, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>.
11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a Target for Renoprotection in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65: 2309-2320, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x>.
12. Afghahi H, Miftaraj M, Svensson A-M, Hadimeri H, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Svensson MK. Swedish National Diabetes Register Ongoing Treatment with Renin-Angiotensin-Aldosterone-Blocking Agents Does Not Predict Normoalbuminuric Renal Impairment in a General Type 2 Diabetes Population. *J Diabetes Complicat* 27: 229-234, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.010>.
13. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, et al. Clinical Significance of Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-1809, 2011. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283495cd6>.
14. An JH, Cho YM, Yu HG, Jang HC, Park KS, Kim SY, Lee HK. The Clinical Characteristics of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Korean Type 2 Diabetic Patients: A Possible Early Stage Renal Complication. *J Korean Med Sci* 24: S75-S81, 2009. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S75>.
15. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and Laboratory Profile of Patients with Type 2 Diabetes with Low Glomerular Filtration Rate and Normoalbuminuria. *Diabetes Care* 30: 1998-2000, 2007. <https://doi.org/10.2337/dco7-0387>.
16. Pugliese G. Updating the Natural History of Diabetic Nephropathy. *Acta Diabetol* 51: 905-915, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0650-7>.
17. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the Diabetic Kidney. In Terjung R., ed., *Comprehensive Physiology*, Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2011, pp. 1175-1232.
18. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res* 2015: 1-16, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>.
19. Noh H, King GL. The Role of Protein Kinase C Activation in Diabetic Nephropathy. *Kidney Int* 72: S49-S53: 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002386>.
20. García-García PM. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *World J Diabetes* 5: 431, 2014. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.431>.
21. Brownlee M. Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature* 414: 813-820, 2001. <https://doi.org/10.1038/414813a>.
22. Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, Di Marco M, Di Martino MT, Scionti F, Di Pino A, Scicali R, Malaguarnera R, Purrello F, et al. Mitochondrial RNAs as Potential Biomarkers of Functional Impairment in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 23: 8198, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23158198>.
23. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21: 556-563, 2010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>.
24. Dische FE. Measurement of Glomerular Basement Membrane Thickness and Its Application to the Diagnosis of Thin-Membrane Nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 116: 43-49, 1992.
25. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy. *J Clin Invest* 74: 1143-1155, 1984. <https://doi.org/10.1172/JCI111523>.
26. Allen A. So-Called Intercapillary Glomerulosclerosis: A Lesion Associated with Diabetes Mellitus. Morphogenesis and Significance. *Arch Path* 32: 33-51, 1941.

27. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol* 12: 83-98, 1936.
28. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC. From Fibrosis to Sclerosis: Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 57: 1439-1445, 2008. <https://doi.org/10.2337/db08-0061>.
29. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Yuzawa Y, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 42: 891-902, 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-1320>.
30. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, et al. Renal Structure in Normoalbuminuric and Albuminuric Patients with Type 2 Diabetes and Impaired Renal Function. *Diabetes Care* 36: 3620-3626, 2013. <https://doi.org/10.2337/dc12-2572>.
31. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, et al. Course of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients with Abnormalities of Albumin Excretion Rate. *Diabetes* 49: 476-484, 2000. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.476>.
32. Takaori K, Yanagita M. Insights into the Mechanisms of the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Continuum. *Nephron* 134: 172-176, 2016. <https://doi.org/10.1159/000448081>.
33. Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med* 10: 168, 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>.
34. Infante B, Conserva F, Pontrelli P, Leo S, Stasi A, Fiorentino M, Troise D, Dello Strologo A, Alfieri C, Gesualdo L, et al. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Acute Kidney Injury in Patients with Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol* 13: 903970, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.903970>.
35. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol* 26: 1765-1776, 2015. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010006>.
36. Lee K, He JC. AKI-to-CKD Transition Is a Potential Mechanism for Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease. *Fac Rev* 11: 21, 2022. <https://doi.org/10.12703/r/11-21>.
37. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen, CE, Barlovic, DP, Praga, M, Cruzado, JM, Hojs, R, Abbate, M, de Vries, APJ, ERA- EDTA diabetes working group Non-Proteinuric Pathways in Loss of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 382-391, 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00094-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00094-7).
38. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 1813-1821, 2009. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>.
39. Di Marco M, Urbano F, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, Miano N, Coppolino G, L'Episcopo G, Leggio S, Scicali R, et al. Increased Platelet Reactivity and Proinflammatory Profile Are Associated with Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Prediabetes. *J Clin Med* 11: 2870, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11102870>.
40. Hallan S. Association of Kidney Function and Albuminuria with Cardiovascular Mortality in Older vs Younger Individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 167: 2490, 2007. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.22.2490>.
41. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Albuminuria and Renal Function as Predictors of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Observational Study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Vasc Dis Res* 10: 520-529, 2013. <https://doi.org/10.1177/1479164113500798>.
42. Garofolo M, Russo E, Miccoli R, Lucchesi D, Giusti L, Sancho-Bornez V, Daniele G, Del Prato S, Penno G. Albuminuric and Non-Albuminuric Chronic Kidney Disease in Type 1 Diabetes: Association with Major Vascular Outcomes Risk and All-Cause Mortality. *J Diabetes Complicat* 32: 550-557, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.03.012>.
43. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, Fassett R, Ansquer J-C, Dixon P, Davis TME, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Independent Predictors of Cardiovascular Events and Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

- (FIELD) Study. *Diabetologia* 54: 32-43, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1854-1>.
44. For the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group, Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, et al. Non-Albuminuric Renal Impairment Is a Strong Predictor of Mortality in Individuals with Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Diabetologia* 61: 2277-2289, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4691-2>.
  45. Yokoyama H, Araki S-I, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe S-I, Sugimoto H, Minami M, Miyazawa I, Maegawa H. JDDM Study Group the Prognosis of Patients with Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care* 43: 1102-1110, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-2049>.
  46. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, Wu H, Jiang G, Chow EYK, Ng JK, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings from the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis* 80: 196-206.e1., 2022 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.011>.
  47. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 17: 2106-2111, 2006. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121288>.
  48. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased Thickness of the Carotid Artery in Patients with Essential Hypertension and Microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 9: 827-833, 1995.
  49. Diamond JR. Analogous Pathobiologic Mechanisms in Glomerulosclerosis and Atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 31: S29-S34, 1991.
  50. Koye DN, Magliano DJ, Reid, CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, Shaw JE. Risk of Progression of Non-albuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People with Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 72: 653-661, 2018. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.364>.
  51. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 43: 122-129, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-1438>.
  52. Wanner C, Tonelli M. the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of Recommendation Statements and Clinical Approach to the Patient. *Kidney Int* 85: 1303-1309, 2014. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>.
  53. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and Therapeutic Implications for Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications of the UKPDS. *Br J Clin Pharmacol* 48: 643-648, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>.
  54. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-Term Beneficial Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients with Nephrotic Proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80696-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80696-2).
  55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>.
  56. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of Antihypertensive Therapy on the Kidney in Patients with Diabetes: A Meta-Regression Analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00009>.
  57. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, et al. The Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 63: 1499-1507, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x>.
  58. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
  59. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 102: 974-989, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>.

60. Bombback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 51: 199-211, 2008. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.040>.
61. Bakris GL, Agarwal R, Chan, JC, Cooper, ME, Gansevoort, RT, Haller, H, Remuzzi, G, Rossing, P, Schmieder, RE, Nowack, C, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314: 884-894, 2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>.
62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383: 2219-2229, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
63. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385: 2252-2263, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
64. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Lambelet M, Lawatscheck R, Bakris GL, Ruilope LM., et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail* 10: 860-870, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.07.013>.
65. Wu Y, Lin H, Tao Y, Xu Y, Chen J, Jia Y, Zheng Z. Network Meta-Analysis of Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Diabetic Kidney Disease. *Front Pharmacol* 13: 967317, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.967317>.
66. For the VADT Study Group, Agrawal, L, Azad, N, Bahn, GD, Ge, L, Reaven, PD, Hayward, RA, Reda, DJ, Emanuele, NV. Long-Term Follow-up of Intensive Glycaemic Control on Renal Outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 61: 295-299, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4473-2>.
67. Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M. Linagliptin Lowers Albuminuria on Top of Recommended Standard Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Dysfunction. *Diabetes Care* 36: 3460-3468, 2013. <https://doi.org/10.2337/dc13-0323>.
68. Tanaka T, Higashijima Y, Wada, T, Nangaku, M. The Potential for Renoprotection with Incretin-Based Drugs. *Kidney Int* 86: 701-711, 2014. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.236>.
69. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis* 55: 835-847, 2010. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.013>.
70. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner G-H. The Effects of GLP-1 Analogues, DPP-4 Inhibitors and SGLT2 Inhibitors on the Renal System. *Diabetes Vasc Dis Res* 11: 306-323, 2014. <https://doi.org/10.1177/1479164114542802>.
71. Elnaem MH, Mansour NO, Nahas AF, Baraka MA, El-kalmi R, Cheema E. Renal Outcomes Associated with the Use of Non-Insulin Antidiabetic Pharmacotherapy: A Review of Current Evidence and Recommendations. *Int J Gen Med* 13: 1395-1409, 2020. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S285191>.
72. Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Skovbo S, Nørrelund H, Sørensen HT, Li L, Jick S. Metformin Initiation and Renal Impairment: A Cohort Study in Denmark and the UK. *BMJ Open* 5: e008531, 2015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008531>.
73. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, David P, Berutti S, Consiglio V, Amore A, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Undergoing Renal Replacement Therapy in Intensive Care Units: A Five-Million Population-Based Study in the North-West of Italy. *Blood Purif* 44: 198-205, 2017. <https://doi.org/10.1159/000471917>.
74. Bell S, Farran B, McGurnaghan S, McCrimmon RJ, Leese GP, Petrie JR, McKeigue P, Sattar N, Wild S, McKnight J, et al. Risk of Acute Kidney Injury and Survival in Patients Treated with Metformin: An Observational Cohort Study. *BMC Nephrol* 18: 163, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0579-5>.
75. De Bhailís ÁM, Azmi S, Kalra PA. Diabetic Kidney Disease: Update on Clinical Management and Non-Glycaemic Effects of Newer Medications for Type 2 Diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 12: 20420188211020664, 2021. <https://doi.org/10.1177/20420188211020664>.
76. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-1326, 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.
77. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S,

- et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335, 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
78. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 232-242, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
  79. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 69-79, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>.
  80. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 839-848, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>.
  81. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, et al. Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 394: 131-138, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X).
  82. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 605-617, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9).
  83. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834-1844, 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
  84. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, Iqbal N, Jakuboniene N, Katona BG, Lokhnygina Y, et al. Renal Outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes* 67: 522-P, 2018. <https://doi.org/10.2337/db18-522-P>.
  85. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci* 22: 4441, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22094441>.
  86. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* 18: 783-794, 2016. <https://doi.org/10.1111/dom.12670>.
  87. Ohashi N, Aoki T, Matsuyama T, Ishigaki S, Isobe S, Fujikura T, Hashimoto T, Tsuruya D, Morita H, Kato A., et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Immediately Decreases Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Med Sci Monit* 26: e926086, 2020. <https://doi.org/10.12659/MSM.926086>.
  88. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 140: 303-315, 2019. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037418>.
  89. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, Mortara A. Renal Protection: A Leading Mechanism for Cardiovascular Benefit in Patients Treated with SGLT2 Inhibitors. *Heart Fail Rev* 26: 337-345, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10024-2>.
  90. Tsai K-F, Chen Y-L, Chiou TT-Y, Chu T-H, Li L-C, Ng H-Y, Lee W-C, Lee C-T. Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants* 10: 1166, 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10081166>.
  91. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, et al. Effects of Dapagliflozin on Development and Progression of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 606-617, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
  92. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 644-657, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
  93. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Worerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373: 2117-2128, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

94. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results from the CANVAS Program Randomised Clinical Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 691-704, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4).
95. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 383: 1413-1424, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
96. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, et al. SGLT2 Inhibitors for the Prevention of Kidney Failure in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 845-854, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6).
97. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric Diabetic Nephropathy: When Diabetics Don't Read the Textbook. *Med Clin N Am* 97: 53-58, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.006>.
98. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58: 429-442, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>.
99. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, et al. SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Nephroprotection and Cardioprotection in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. A Consensus Statement by the EURECA-m and the DIABESITY Working Groups of the ERA- EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 34: 208-230, 2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>.
100. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, Kanaoka T, Toya Y, Wakui H, Tamura K. Comparison of Effects of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with/without Albuminuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 183: 109146, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109146>.
101. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WC, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388: 117-127, 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
102. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R., Chertow GM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JVV, Lindberg M, Rossing P, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.

# 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  $\beta$ -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- $\beta$  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-

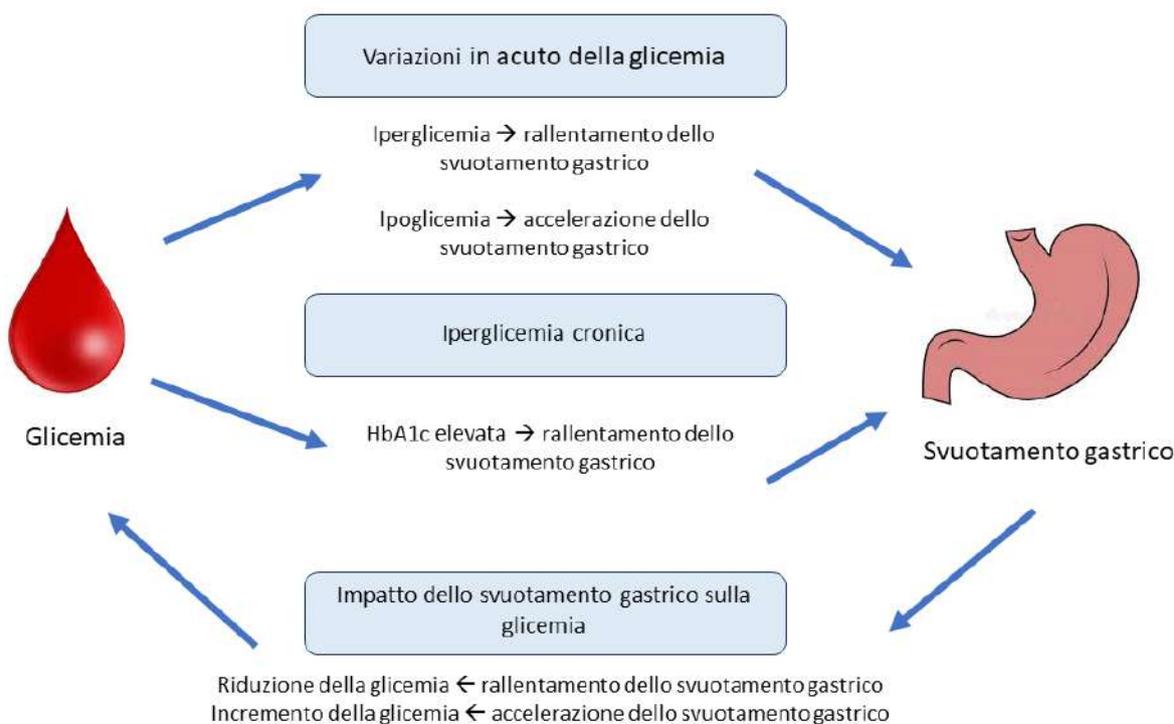
togenesi della gastroparesi sia estremamente complessa, essendo verosimilmente influenzata dall'interazione di meccanismi diversi, nel cui contesto un importante ruolo sembra essere svolto dalla disfunzione delle cellule interstiziali di Cajal (18, 34).

### 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
<b>Studio della motilità gastrointestinale mediante capsula wireless</b>	<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
<b>Scintigrafia gastrica</b>	<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 T1/2 (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 T1/2 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
<b>Breath Test al <sup>13</sup>C-acido ottanoico</b>	<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 <sup>13</sup>C-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 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> escreta (a, b, e, g)</p>	Risulta essere una misurazione indiretta dello svuotamento gastrico, poiché la <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> 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 <sup>13</sup>C-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  $36 \pm 3.6$  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.

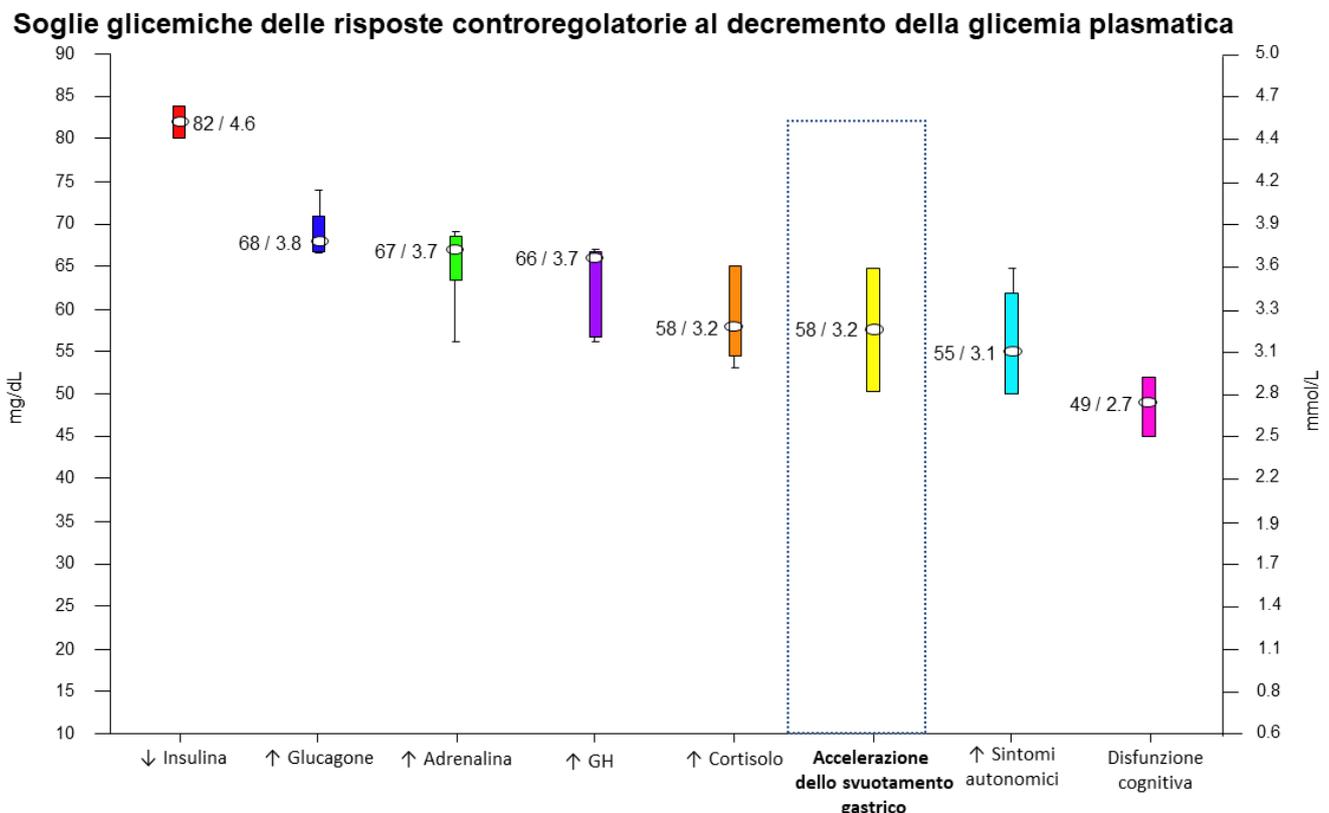
Una marcata accelerazione dello svuotamento gastrico durante ipoglicemia insulino-indotta è stata evidenziata successivamente da Russo et al. (52). Gli autori hanno valutato l'effetto dell'ipoglicemia (circa 47 mg/dL) sullo svuotamento gastrico (per pasti liquidi e solidi) in individui con DMT1 e lunga durata di malattia ( $18.0 \pm 2.7$  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 fatto 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 [<sup>13</sup>C] 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 glycemic control. *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-S143; 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, Mazzieri 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.

a cura di Sebastiano Squatrito

## Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale *Clinical indications on the use of metformin in pregnancy and periconceptual period*

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

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania;

<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>UOC Diabetologia ed Endocrinologia, Grande Ospedale Metropolitano-Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria; <sup>7</sup>SS Diabetologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304c>

### ABSTRACT

*The aim of this editorial is to give some practical guidance drawn from the evidence-based literature on the use of metformin in pregnancy and in the periconceptual period for different health conditions, such as overweight and obesity, gestational diabetes, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome and in women undergoing assisted reproductive technology. Metformin use in pregnancy is still a controversial topic particularly because it can cross the human placenta. Therefore, caution is needed since many long-term effects on the offspring of mothers treated with metformin during pregnancy are not yet fully known.*

### KEYWORDS

*Metformin, placenta, adverse outcomes, obesity, polycystic ovary syndrome, fertility, hyperglycemia, diabetes.*

### INTRODUZIONE

L'iperglicemia in gravidanza se non adeguatamente trattata è gravata da un aumentato rischio di esiti avversi materni e fetali/neonatali. L'uso della metformina in gravidanza è ancora un argomento controverso poiché sono ancora relativamente pochi i dati sugli effetti a lungo termine della prole esposta a metformina in utero. Le perplessità sull'uso emergono in quanto la metformina, a differenza dell'insulina, può attraversare la placenta. Infatti, nelle gravidanze esposte alla metformina, i campioni di siero prelevati dal cordone ombelicale, dalla placenta e dai tessuti fetali hanno

concentrazioni di metformina simili ai campioni materni, suggerendo un trasporto attivo della metformina dalla circolazione materna nei tessuti fetali attraverso la placenta (1-2). Nel passaggio madre-feto un ruolo importante è svolto dai trasportatori di cationi organici (OCT) (3-4). La placenta umana esprime diverse isoforme di OCT (OCT<sub>1</sub>, OCT<sub>2</sub>, OCT<sub>3</sub>, MATE<sub>1</sub> e MATE<sub>2</sub>) (5). L'espressione placentare di OCT<sub>3</sub> aumenta con l'epoca gestazionale. Pertanto, si ipotizza che alte concentrazioni di metformina possano raggiungere i tessuti fetali solo nella tarda epoca gestazionale (4). Recentemente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha modificato l'indicazione terapeutica (Riassunto delle caratteristiche del prodotto [RCP]) per la metformina cloridrato sia per le compresse a rilascio immediato che per quelle a rilascio prolungato relativamente all'uso in gravidanza e nel periodo periconcezionale. Nella scheda si legge che "se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina" (6-9). Il gruppo di studio "Diabete e gravidanza", composto da esperti coinvolti nella gestione clinica dell'iperglicemia in gravidanza, è stato incaricato dalle due società scientifiche di cui è espressione (AMD e SID) di rivedere i dati pubblicati, elaborare affermazioni e conclusioni e formulare indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza complicata da obesità, diabete gestazionale (GDM), diabete mellito di tipo 2 (DMT<sub>2</sub>), sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e nelle donne sottoposte a riproduzione medicalmente assistita (ART). In particolare, è stato valutato l'impatto dell'uso della metformina in gravidanza sugli esiti materni, fetali e neonatali, nonché gli effetti a lungo termine sulla prole. Il lavoro è stato recentemente pubblicato (10) e ad esso si rimanda per un approfondimento rispetto a quanto trattato in questo editoriale.

## METFORMINA IN GRAVIDANZA COMPLICATA DA SOVRAPPESO E OBESITÀ

La prevalenza dell'obesità, definita come un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, è aumentata significativamente negli ultimi decenni. Come è noto, le donne con obesità in gravidanza hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze come il diabete gestazionale e/o l'ipertensione e a maggior rischio di taglio cesareo o complicanze materne. Inoltre, i bambini delle donne obese possono avere outcome avversi quali il ricovero in terapia intensiva neonatale e/o la sindrome da distress respiratorio subito dopo la nascita (11-12). La metformina è stata valutata in una serie di studi su donne in gravidanza obese per valutare l'esito della gravidanza e gli outcome sia materni che fetali e neonatali a medio-lungo termine. Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'EMPOWaR, 449 donne stratificate per quartili di BMI (BMI >30-39 vs >40 kg/m<sup>2</sup>) sono state randomizzate a placebo o metformina (da 500 mg a un massimo di 2500 mg al giorno) dalla 12<sup>a</sup> alla 16<sup>a</sup> settimana di gestazione fino al parto (13). Per quanto riguarda gli outcome materni, il tasso di GDM non differiva tra i due gruppi: 18% delle donne trattate con metformina rispetto al 24% del gruppo placebo (non significativo). Inoltre, l'incremento ponderale (GWG) medio nelle donne trattate con metformina non differiva dal GWG osservato nelle donne trattate con placebo (14). Il peso alla nascita dei bambini era di 3463 g ( $\pm 660$ ) nel gruppo placebo e di 3462 g ( $\pm 548$ ) nel gruppo metformina senza alcuna differenza statistica (13). Il follow-up EMPOWaR nei bambini di età media di 5 anni non ha riscontrato differenze in alcun parametro (composizione corporea, pressione arteriosa periferica, velocità dell'onda del polso arterioso ed emodinamica centrale) nei bambini nati da madri trattate in gravidanza con metformina (n=19) vs placebo (n=21) (15). Uno studio recente (Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus, MOP) in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso donne in gravidanza con un BMI >35 kg/m<sup>2</sup> trattate con metformina, alla dose di 3,0 g/die, o con placebo (n=225 donne in ogni gruppo) dalla 12<sup>a</sup> alla 18<sup>a</sup> settimana di gestazione fino al parto. L'uso della metformina è stato associato a una riduzione del GWG (4,3 kg rispetto a 6,1 kg nel gruppo placebo;  $p < 0,001$ ) così come dell'incidenza della pre-eclampsia (3,0% vs. 11,3%; odds ratio, 0,24; intervallo di confidenza 95%, da 0,10 a 0,61;  $p = 0,001$ ). L'endpoint principale dello studio era la riduzione del peso alla nascita, non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi (0,05 nel gruppo metformina e 0,17 nel gruppo placebo;  $p = 0,66$ ) (16). Il follow-up dello studio MOP (3,9 $\pm$ 1,0 anni) ha coinvolto 151 bambini (77 esposti a metformina nel periodo prenatale) non mostrando differenze significative nel profilo metabolico e nella composizione corporea rispetto al gruppo placebo. I bambini esposti a metformina avevano una funzione emodinamica centrale (valutata mediante la misurazione della pressione sistolica centrale) migliore rispetto

ai bambini non esposti (17). Una revisione Cochrane del 2018 su 1034 partecipanti riportava come outcome materno di rilievo un GWG leggermente inferiore [differenza media (MD) -2,60 kg, IC 95% da -5,29 a 0,10; n=899 donne], mentre nessuna differenza era stata riscontrata per il rischio di sviluppare diabete gestazionale [Risk Ratio (RR) 0,85, 95% CI da 0,61 a 1,19; 3 studi, 892 donne] (18). Il più recente studio GRoW randomizzato, in doppio cieco ha esaminato l'uso di metformina (fino a una dose massima di 2000 mg/giorno) rispetto al placebo in 500 donne con un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> alla 10-20<sup>a</sup> settimana di gestazione. Le donne che ricevevano metformina erano più propense ad avere un GWG al di sotto delle raccomandazioni, ma il GWG totale non differiva significativamente tra i gruppi. Nello studio GRoW non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella percentuale di neonati con peso alla nascita superiore a 4000 g (40 [16%] neonati esposti a metformina vs 37 [14%] placebo); (aRR 0,97, IC 95% da 0,65 a 1,47; p=0,899) o nati grandi per età gestazionale (LGA) o piccoli per età gestazionale (SGA) (19). Recentemente è stato pubblicato il follow-up dei bambini dello studio GRoW a sei mesi, 18 mesi, tre e cinque anni. Il punteggio z del BMI infantile >85° percentile era simile per i bambini nati da donne che avevano ricevuto metformina rispetto alle donne che avevano ricevuto placebo in tutti i punti temporali misurati e l'effetto del trattamento non differiva nel tempo. Questa coorte di bambini, indipendentemente dal trattamento effettuato dalle madri durante la gravidanza, rimane ad alto rischio di sovrappeso e obesità, con circa la metà dei bambini valutati con un BMI superiore all'85° percentile per età e sesso; una cifra quasi doppia rispetto a quella osservata nella popolazione generale australiana infantile (20). Una revisione recente di Dunne e collaboratori sulla metformina in gravidanza, ha esaminato i diversi risultati degli esiti materni osservati in questi RCT, trovando come possibile spiegazione le diverse caratteristiche delle pazienti esaminate negli studi: diverse etnie rappresentate, diversi quartili di BMI analizzati e dosaggio non uniforme di metformina (21). Le donne molto obese (BMI  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>) trattate con metformina in gravidanza possono avere un GWG leggermente inferiore. Le donne con obesità in gravidanza rappresentano una popolazione molto eterogenea, e al momento, prove a supporto dell'efficacia di metformina nel migliorare gli esiti materni sono ancora scarse. Le donne con sovrappeso o obesità che ricevono metformina in gravidanza non mostrano differenze nei risultati per quanto riguarda gli outcome infantili. Sfortunatamente, vi è una scarsità di dati di follow-up a lungo termine sui bambini di donne obese esposte a metformina. Inoltre, non sappiamo se l'uso pre-concezionale di metformina a diversi dosaggi sarebbe stato efficace nel migliorare alcuni esiti neonatali. I dati iniziali di follow-up a medio termine sui bambini esposti a metformina sembrano confortanti, ma sono necessari studi di follow-up a lungo termine per valutare qualsiasi beneficio o impatto non riconosciuto dell'esposizione intrauterina a metformina (Tab. 1).

**Tabella 1** ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne in sovrappeso/obese trattate con metformina durante la gravidanza**

	OUTCOME MATERNI	OUTCOME DELLA PROLE
<b>Obesità</b>	Incremento di peso gestazionale (GWG) leggermente inferiore nelle donne molto obese (BMI $>35$ kg/m <sup>2</sup> ).	Nessun apparente effetto a medio termine.
<b>Sovrappeso</b>	Incremento di peso gestazionale settimanale medio inferiore.	Nel follow-up a medio termine nessuna evidenza di effetti benefici.

## METFORMINA NELLE DONNE CON SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

La sindrome dell'ovaio policistico è il disturbo ormonale più comune nelle donne in età fertile, presente nell'80% dei casi di infertilità anovulatoria. La gravidanza nelle donne con PCOS è associata a una maggiore incidenza di diabete gestazionale (40% - 50%) e macrosomia fetale correlata, disturbi ipertensivi della gravidanza (come la preeclampsia e ipertensione, 5%), nonché induzione del parto, taglio cesareo e parto prematuro (22-23). L'associazione tra PCOS e

complicanze materno fetali varia a seconda del fenotipo della sindrome, dell'etnia, della storia di disturbi metabolici e dello stile di vita delle donne. Nuove evidenze emerse negli ultimi 10 anni suggeriscono un potenziale beneficio del trattamento con metformina nelle gravidanze di donne con PCOS, probabilmente mediato dalle proprietà metaboliche, endocrine, vascolari e anti-infiammatorie che modulano i principali fattori coinvolti nell'aborto nel primo trimestre (24-29). L'endpoint composito di aborto tardivo (tra la settimana 13 e la settimana 22 e 6 giorni) e parto prematuro (tra la settimana 23 e la settimana 36 e 6 giorni) è stato indagato nello studio PregMet2, un trial multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, condotto in Norvegia, Svezia e Islanda, che ha coinvolto 487 donne con gravidanza singola e PCOS (244 nel gruppo metformina e 243 nel gruppo placebo) (30). Le donne hanno ricevuto metformina 2000 mg/die dal termine del primo trimestre fino al parto. Gli outcome secondari indagati erano l'incidenza di diabete gestazionale, preeclampsia, ipertensione gravidica e ricovero del neonato in terapia intensiva neonatale. L'endpoint composito (aborto tardivo e parto prematuro) è stato osservato nel 5% delle donne trattate con metformina e nel 10% delle donne nel gruppo placebo [odds ratio (OR) 0,50, IC del 95% 0,22-1,08;  $p=0,08$ ]. Non sono state riscontrate differenze significative negli outcome secondari, inclusa l'incidenza di diabete gestazionale [60 (25%) delle donne nel gruppo metformina rispetto a 57 (24%) delle donne nel gruppo placebo; OR 1,09, IC del 95% 0,69-1,66;  $p=0,75$ ]. Al fine di aumentare la potenza dello studio, gli autori hanno eseguito un'analisi post hoc sugli esiti della gravidanza, unendo i dati dello studio PregMet2 con due studi controllati randomizzati precedenti pubblicati da Venky nel 2004 e nel 2010. L'analisi ha incluso dati relativi a circa 800 donne mostrando un miglioramento significativo dell'outcome primario, che era la comparsa combinata di aborto tardivo e parto prematuro (OR 0,43, IC del 95% 0,23-0,79;  $p=0,004$ ) (37, 40). Il miglioramento è stato più evidente nelle donne obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e in quelle sottoposte a riproduzione assistita (ART). Va considerato che il principale elemento trainante di questi risultati positivi è stata la riduzione del parto prematuro (dall'8% al 4%;  $p<0,05$ ) (19). Le osservazioni sono risultate omogenee per fenotipo, gravità e modalità di concepimento delle partecipanti, che presentavano un ampio spettro di PCOS. Tuttavia, la metformina non ha avuto effetto sull'incidenza di diabete gestazionale (OR 1,06, IC del 95% 0,68-1,64;  $p=0,83$ ) né sulla necessità di trattamento insulinico (1,00, 0,35-2,93;  $p=1,00$ ) (30). Il beneficio del trattamento con metformina nelle gravidanze con PCOS sul rischio di parto prematuro è stato confermato da una meta-analisi pubblicata nel 2021 che ha incluso sei studi randomizzati controllati con un totale di 1229 partecipanti (RR 0,45; IC del 95% 0,25-0,80;  $p=0,007$ ); anche in questo caso l'effetto osservato sull'incidenza di GDM è stato neutro così come per aborto spontaneo o preeclampsia (31).

Tuttavia persiste la possibilità di un beneficio più ampio dell'utilizzo della metformina in queste donne come emerso da uno studio di coorte su larga scala pubblicato di recente sulla popolazione svedese, relativo a 1.016.805 nascite singole da 686.847 donne, che mostra come le donne con PCOS non trattate con metformina durante la gravidanza presentavano un rischio maggiore di preeclampsia (OR 1,09, IC del 95% 1,02-1,17), diabete gestazionale (OR 1,71, IC del 95% 1,53-1,91), taglio cesareo (OR 1,08, IC del 95% 1,04-1,12) e parto prematuro (OR 1,30, IC del 95% 1,23-1,38) (32).

Ad oggi l'unico parere di esperti pubblicato di recente sulla gestione clinica della gravidanza nelle donne con PCOS suggerisce di considerare la metformina come trattamento pre-gravidanza per i fattori di rischio cardiometabolici e per il controllo del peso (33). Le evidenze disponibili indicano la sicurezza ed un possibile beneficio del trattamento precoce con metformina nella gravidanza con PCOS, iniziato dal primo trimestre e continuato per tutta la durata della gravidanza (Tab. 2). Relativamente agli esiti neonatali, il trattamento con metformina nelle donne con PCOS in gravidanza non sembra influenzare il peso e la lunghezza alla nascita, l'indice ponderale, il punteggio di Apgar, il pH dell'arteria ombelicale, il peso della placenta, la morte intrauterina/neonatale e il ricovero in unità di terapia intensiva (30, 34-35). Le uniche differenze emerse riguardano la circonferenza della testa, che appare significativamente più grande nel gruppo di donne trattato rispetto al gruppo placebo (35,6 cm nel gruppo metformina rispetto a 35,2 cm nel gruppo placebo - differenza media 0,4, IC 95% 0,2-0,6;  $p=0,0004$ ). La meta-analisi condotta da Cao e colleghi, basata su sei studi controllati randomizzati con un totale di 1.229 partecipanti, ha confermato che l'uso di metformina nelle gravidanze con PCOS era associata a una maggiore circonferenza cranica neonatale (MD 0,47; IC del 95% 0,20-0,74;  $p=0,0006$ ) senza effetto significativo sulla lunghezza e sul peso alla nascita (31). Tuttavia, questo

dato potrebbe essere influenzato dal BMI pre-gravidico della madre, come evidenziato dal trial PregMet (30, 34-35). Il possibile beneficio del trattamento con metformina sugli outcome neonatali emerge dall'ampio studio di coorte svedese, dal quale risulta che i figli di donne con PCOS non trattate con metformina durante la gravidanza presentavano un basso peso alla nascita (OR 1,29, IC 95% 1,20-1,38), punteggi di Apgar bassi (OR 1,17, IC 95% 1,05-1,31) ed erano più frequentemente LGA (OR 1,11, IC 95% 1,03-1,20) rispetto ai bambini di madri trattate con metformina (32).

In riferimento agli esiti sulla prole, le analisi dei dati relativi ai figli delle donne trattate con metformina in corso di gravidanza mostrano una maggiore percentuale di sovrappeso/obesità all'età di 4-10 anni, [26 (32%)] rispetto al gruppo placebo [14 (18%)]; OR 2,17, IC del 95% 1,04-4,61;  $p=0,038$  (36-37) come confermato da una recente meta-analisi e dallo studio di coorte svedese [32,38]. Nell'interpretazione di questa osservazione deve tuttavia essere considerato che il rischio di obesità nei figli è correlato al BMI pre-gravidico della madre. Non emerge, dalle evidenze raccolte, un aumento delle patologie cardiometaboliche in questi bambini (dosaggio di C-peptide e colesterolo).

Le evidenze descritte indicano un possibile beneficio della metformina sulle complicanze fetali e neonatali. Tuttavia, i neonati delle donne trattate con metformina durante la gravidanza potrebbero avere un peso corporeo elevato ed essere predisposti al sovrappeso/obesità, pertanto, in merito sono necessari ulteriori approfondimenti (Tab. 2).

**Tabella 2** ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con PCOS trattate con metformina durante la gravidanza**

	OUTCOME MATERNI	OUTCOME DELLA PROLE
<b>Sindrome dell'ovaio policistico</b>	Riduzione del parto pretermine.  Nessun effetto significativo sui tassi di GDM.	Il sovrappeso o l'obesità (dai 4 ai 10 anni di età) sono più comuni nei neonati di donne con una storia di PCOS trattate con metformina durante la gravidanza.  Nessun apparente aumento del rischio cardiovascolare.

## METFORMINA IN GRAVIDANZA OTTENUTA TRAMITE RIPRODUZIONE ASSISTITA (PMA)

La metformina è considerata un farmaco utile per migliorare la fertilità. Nonostante la Consensus ASRM/ESHRE ne abbia raccomandato l'uso solo nelle donne con ridotta tolleranza glucidica (39) la metformina viene comunemente utilizzata come co-trattamento per la stimolazione ovarica controllata (COH) nelle donne con PCOS sottoposte a fecondazione in vitro (IVF) (40). Nel 2006 Tang e collaboratori hanno esplorato l'effetto della metformina nelle donne con PCOS sottoposte a IVF mediante un ampio studio randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco. L'esito primario era un miglioramento del tasso complessivo di fertilizzazione (41). Un breve trattamento di 28 giorni durante il ciclo IVF non ha avuto alcun effetto sulla dose totale di rFSH richiesta, sul numero medio di ovociti recuperati per ciclo (metformina=17,2, placebo=16,2;  $p=0,459$ ) e neanche sui tassi complessivi di fertilizzazione (metformina=52,9%, placebo=54,9%;  $p=0,641$ ). Tuttavia, i tassi di gravidanza clinica oltre le 12 settimane di gestazione per ciclo (metformina=38,5%, placebo=16,3%;  $p=0,023$ ) e di trasferimento embrionale (metformina=44,4%, placebo=19,1%;  $p=0,022$ ) sono stati significativamente migliori nelle donne trattate con metformina, con una significativa diminuzione dell'incidenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) grave (metformina=3,8%, placebo=20,4%;  $p=0,023$ ); dati che si confermavano anche dopo l'aggiustamento per BMI, dose totale di rFSH ed età (OR 0,15; IC del 95% 0,03, 0,76;  $p=0,022$ ) (41). La metformina è stata anche valutata in combinazione con il clomifene citrato (CC) in uno studio multicentrico olandese su larga scala (42-43), che non ha evidenziato benefici sul tasso di ovulazione (64% vs. 72%), sui tassi di gravidanza in corso (40% vs. 46%) o sul numero degli aborti (12% vs. 11%) (43), come anche osservato da Legro e collaboratori nel 2007 (44).

Una recente revisione Cochrane ha incluso 13 studi controllati randomizzati per un totale di 1132 donne assegnate a ricevere metformina (n=570) o placebo/nessun trattamento (n=563) al fine di esplorare l'effetto del trattamento con metformina (1000 mg/die) prima e durante IVF o Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI) nelle donne con PCOS. Non è emerso un chiaro vantaggio del trattamento, rispetto al placebo/nessun trattamento, sul tasso dei nati vivi (RR 1,30, IC del 95% 0,94-1,79; p=0,12). È stato invece osservato un beneficio in termini di gravidanza clinica in associazione al protocollo lungo con agonisti di GnRH (RR 0,48, IC del 95% 0,29-0,79; p=0,004) e incidenza di OHSS (RR 0,40, IC del 95% 0,26-0,60; p<0,0001). I risultati sul tasso di aborto sono incerti (45).

Evidenze promettenti provengono da una recente revisione sistematica e meta-analisi di Unanyana e collaboratori che hanno confrontato il trattamento con metformina, inositolo, o metformina + inositolo con placebo o nessun trattamento nelle donne con PCOS sottoposte a tecnologie di riproduzione assistita (induzione dell'ovulazione/IVF/ICSI/IUI). Il tasso di gravidanza era significativamente più alto nel gruppo metformina rispetto al placebo (RR 1,30, IC del 95% 1,12-1,50; p=0,0004), mentre l'OHSS si è verificato più frequentemente nei controlli rispetto alle pazienti trattate con metformina (RR 0,34, IC del 95% 0,17-0,69; p=0,003); non è stata trovata alcuna differenza significativa sul tasso di nati vivi (RR 1,12, IC del 95% 0,93-1,36; p=0,24) (46).

La metformina potrebbe essere considerata un'opzione terapeutica per migliorare la fertilità e ridurre l'incidenza di OHSS nelle donne con PCOS che hanno ottenuto una gravidanza tramite riproduzione assistita (ART) (Tab. 3).

**Tabella 3** ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con PCOS trattate con metformina che hanno ottenuto una gravidanza tramite riproduzione assistita**

	OUTCOME MATERNI	OUTCOME DELLA PROLE
<b>Gravidanza ottenuta tramite riproduzione assistita (PMA)</b>	Fertilità migliorata in donne con PCOS resistenti al Clomifene Citrato. Minore tasso di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) nelle donne con PCOS.	Dati non disponibili.

### METFORMINA IN GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

Le linee guida internazionali del trattamento del GDM prevedono come gold standard la terapia con insulina quando dieta e attività fisica non siano sufficienti per raggiungere adeguati target metabolici. Le stesse linee guida prevedono però anche l'utilizzo della metformina anche se ad oggi vi sono ancora controversie circa il suo utilizzo. Alcuni studi randomizzati controllati hanno valutato l'effetto della terapia con metformina in gravidanza sugli outcome materni, sugli outcome neonatali e sulla prole a lungo termine. Lo studio randomizzato controllato MiG (Metformin in Gestational diabetes) ha valutato in modo prospettico 733 donne affette da GDM, il cui BMI medio all'arruolamento nello studio era 34,9±7,8 kg/m<sup>2</sup>, di cui 363 trattate con metformina al dosaggio di minimo 500 mg/die e massimo di 2500 mg/die e 370 donne trattate con terapia insulinica (47). Per quanto riguarda gli outcome materni, nel 46% dei casi delle donne trattate con metformina è stato necessario aggiungere terapia insulinica per ottenere un adeguato controllo metabolico, ma in questi casi il fabbisogno insulinico è stato significativamente inferiore rispetto alle donne trattate con sola terapia insulinica. Nelle donne trattate con metformina, inoltre, vi è stato un incremento ponderale durante la gravidanza significativamente ridotto rispetto alle donne trattate con terapia insulinica. Alla luce di questi risultati, potremmo quindi valutare l'uso della metformina nelle donne affette da GDM con obesità al fine di ottenere un incremento ponderale adeguato in gravidanza e di ridurre l'eventuale fabbisogno insulinico (Tab. 4).

Le controversie maggiori circa l'uso della metformina nelle gravidanze complicate da GDM riguardano però i dati dei neonati e a lungo termine della prole esposta in utero a questo trattamento. Nello studio MiG sono stati valutati un outcome primario composito neonatale (ipoglicemia neonatale, distress respiratorio, iperbilirubinemia con necessi-

tà di fototerapia, trauma alla nascita, indice di Apgar a 5 minuti e nascita prima della 37<sup>a</sup> settimana gestazionale) e le misure antropometriche alla nascita. Non sono state evidenziate differenze significative tra i neonati nati dalle madri trattate con metformina rispetto a quelli nati dalle madri trattate con insulina, eccetto che per una riduzione significativa di ipoglicemia neonatale grave nel gruppo trattato con metformina (47). Dopo i risultati dello studio MiG, numerosi trial hanno valutato l'effetto del trattamento con metformina in gravidanze complicate da GDM, in particolare ponendo l'attenzione sul peso alla nascita e sul rischio di nati grandi per epoca gestazionale (LGA) o piccoli per età gestazionale (SGA). Una recente metanalisi di 19 trial randomizzati controllati ha valutato un totale di 3.723 neonati nati da madri trattate con metformina vs. terapia insulinica in gravidanza, evidenziando un peso alla nascita ed un indice ponderale significativamente ridotti nel gruppo trattato con metformina (differenza media di peso alla nascita di -107,7 g, 95% CI 182,3 a 32,7, I<sup>2</sup>=83%, p=0,005; differenza media di indice ponderale di -0,13 kg/m<sup>3</sup>, 95% CI 0,26 a 0,00, I<sup>2</sup>=0%, p=0,04) (48) ed un rischio di macrosomia e di neonati LGA significativamente ridotto rispetto ai neonati nati dalle madri trattate con insulina (OR=0,59, 95% CI 0,46 a 0,77; p<0,001 e OR=0,78, 95% CI 0,62 a 0,99; p=0,04 rispettivamente). Più recentemente Brand e collaboratori hanno confermato come l'esposizione alla metformina durante la gestazione si associ ad un peso alla nascita significativamente ridotto rispetto al trattamento con insulina, ma anche ad un significativo aumento di neonati SGA (8). I dati ad oggi presenti in letteratura suggeriscono quindi come l'esposizione in utero alla metformina si associ ad un peso neonatale significativamente ridotto. Questo dato può essere interpretato come effetto positivo legato ad un migliore controllo glicemico, ma pone anche l'attenzione circa la possibilità di restrizione di crescita nei neonati esposti in utero alla metformina.

I maggiori dubbi sull'utilizzo di metformina in gravidanza complicata da GDM riguardano però soprattutto gli esiti a lungo termine della prole. I primi dati provengono dal follow-up a 2 anni dei neonati dello studio MiG. All'età di 2 anni i nati dalle madri trattate con metformina avevano la stessa massa grassa, ma una distribuzione del grasso differente rispetto ai bambini nati dalle madri trattate con insulina (49). Successivamente, nel 2018, sono stati pubblicati i risultati del follow-up dei neonati dello studio MiG all'età di 7-9 anni (MiG TOFU) in termini di misure antropometriche, massa grassa totale e distribuzione del grasso corporeo (50). I bambini sono stati divisi nel sottogruppo di Adelaide (Australia) valutato all'età di 7 anni e nel sottogruppo di Auckland (Nuova Zelanda) valutato all'età di 9 anni. Nel sottogruppo di Adelaide non sono state evidenziate differenze significative tra i bambini nati dalle madri trattate con metformina rispetto a quelli nati dalle madri trattate con insulina. Nel sottogruppo di Auckland, invece, i bambini esposti in utero alla metformina rispetto a quelli esposti all'insulina avevano un aumento significativo del grasso corporeo, soprattutto un incremento significativo del grasso addominale. A differenza del sottogruppo di Adelaide, le madri trattate con metformina avevano un BMI pre-gravidico significativamente maggiore, ma un incremento di peso significativamente ridotto rispetto alle madri trattate con insulina. Possibili spiegazioni per questi effetti a lungo termine dell'esposizione in utero alla metformina così differenti arrivano solo da dati su studi animali (51). I possibili mediatori di tali effetti sembrano infatti essere l'incremento ponderale durante la gravidanza, l'introito calorico in gravidanza ed il sesso del neonato. Un BMI maggiore e un aumento del grasso corporeo nella prole è favorito se durante la gravidanza si assiste ad una restrizione calorica e ad una riduzione dell'incremento ponderale materno, specie nei neonati di sesso femminile. Sicuramente servono maggiori dati di follow up per meglio valutare l'effetto a lungo termine della prole esposta alla metformina in utero (Tab. 4).

**Tabella 4** ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con diabete gestazionale trattate con metformina**

	OUTCOME MATERNI	OUTCOME DELLA PROLE
<b>Diabete gestazionale</b>	Incremento ponderale in gravidanza inferiore. Riduzione del fabbisogno insulinico in gravidanza.	A breve termine: riduzione del peso neonatale. A lungo termine: incremento del BMI e del grasso corporeo, specie del grasso addominale, in caso di restrizione calorica materna e di riduzione dell'incremento ponderale materno in gravidanza.

## METFORMINA NELLA GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2

La crescente prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nelle donne in età fertile pone sempre maggiore attenzione sulla gestione dell'iperglicemia in gravidanza (52). Poiché il glucosio è teratogeno, un controllo ottimale dell'iperglicemia è imperativo fin dalla fase pre-concezionale e per tutta la gravidanza. Attualmente, c'è una controversia significativa sulla migliore strategia di intervento farmacologico nelle donne in gravidanza con diabete, e in particolare sull'uso della metformina. Vari sono gli elementi che alimentano questo dibattito: da una parte la necessità di limitare l'incremento di peso in gravidanza nelle donne con DMT2 che sono spesso in sovrappeso o obese, dall'altra le potenziali interferenze sull'accrescimento e il metabolismo fetale esercitate dalla metformina che è in grado di attraversare la placenta (53). Sebbene l'insulina resti il farmaco di prima scelta in gravidanza, il farmaco ipoglicemizzante più comunemente utilizzato per il DMT2 è la metformina e molte donne hanno una gravidanza non pianificata durante la terapia con metformina. Tuttavia, la metformina da sola non è in genere sufficiente a superare l'insulino-resistenza della gravidanza nel DMT2 e le donne spesso richiedono alte dosi di insulina, che risultano scomode, costose e associate ad un aumento di peso gestazionale.

Alcuni studi hanno esplorato l'efficacia e la sicurezza della metformina in gravidanza complicata da DMT2 come terapia alternativa o aggiuntiva all'insulina, documentando un uguale controllo glicemico nelle donne che assumevano metformina rispetto a quelle che assumevano insulina durante la gravidanza. La maggior parte di questi studi erano in aperto, condotti in paesi con un'assistenza sanitaria limitata e non erano progettati per valutare le differenze tra i trattamenti sugli esiti della gravidanza. Sono pertanto disponibili dati limitati sugli esiti di neonati da madre con DMT2 trattati con metformina durante la gravidanza.

Una meta-analisi di 16 studi randomizzati controllati che hanno confrontato metformina con insulina in gravidanza in donne con GDM o DMT2, ha concluso che la metformina riduce il rischio di ipertensione indotta dalla gravidanza (RR 0,56; IC 95% 0,37-0,85) e si associa ad un minor incremento ponderale in gravidanza (differenza media -2,07; IC 95% da -2,88 a -1,27) (54). Questa meta-analisi ha mostrato, inoltre, che la metformina, rispetto all'insulina, in un periodo di follow-up a breve termine, riduce il rischio di ipoglicemia neonatale (RR 0,63; 95% CI 0,45-0,87) e di bambini LGA (RR 0,80; 95% CI 0,64-0,99), mentre non aumenta il rischio di parto pretermine (RR 1,18; 95% CI 0,67-2,07), di bambini SGA (RR 1,20; 95% CI 0,67-2,14) e di mortalità perinatale (RR 0,82; 95% CI 0,17-3,92).

Più recentemente, lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo *Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy* (MiTy) ha esaminato gli effetti della metformina sugli esiti materni e neonatali in 502 donne in gravidanza con DMT2 e GDM provenienti da 29 centri in Canada e Australia (55). Le donne sono state trattate con insulina e assegnate in modo casuale all'aggiunta di metformina (1000 mg due volte al giorno) o placebo. Il trattamento è stato iniziato tra la 6<sup>a</sup> e la 22<sup>a</sup> settimana e continuato fino al termine della gravidanza. Rispetto alle donne nel gruppo placebo, le donne trattate con metformina hanno ottenuto un miglior controllo glicemico (HbA1c a 34 settimane di gestazione 5,9% vs. 6,1%;  $p=0,015$ ), hanno richiesto meno insulina (1,1 unità/kg/giorno vs. 1,5 unità/kg/giorno;  $p<0,0001$ ), hanno guadagnato meno peso (7,2 kg vs. 9,0 kg;  $p<0,0001$ ) e meno frequentemente hanno avuto un eccessivo incremento ponderale, secondo le linee guida IOM. Inoltre, le donne trattate con metformina hanno avuto meno parti cesarei (125 [53%] su 234 nel gruppo metformina vs. 148 [63%] su 236 nel gruppo placebo;  $p=0,031$ ; RR 0,85; 95% CI 0,73-0,99), mentre non sono state osservate differenze per i disturbi ipertensivi (23% vs. 23%;  $p=0,93$ ; RR 0,99; 95% CI 0,72-1,35), complicanze del diabete o durata della degenza materna in ospedale. Nello studio MiTy l'esito primario composito di mortalità e morbilità neonatale (che comprendeva aborto, parto pretermine, danno alla nascita, distress respiratorio, ipoglicemia neonatale e ricovero in terapia intensiva per >1 giorno) era simile in presenza o meno di metformina in aggiunta all'insulina. Non c'erano differenze nell'età gestazionale alla nascita, nella distocia di spalla o nell'iperbilirubinemia e anche la durata della degenza neonatale era simile tra i gruppi. Tuttavia, i neonati esposti a metformina erano spesso più piccoli e più magri per l'età gestazionale, rispetto a quelli che non erano stati esposti a metformina: 30 (13%) neonati nel gruppo metformina e 15 (7%) nel gruppo placebo erano SGA (RR 1,96; IC 95% 1,10-3,64;  $p=0,026$ ). Con un peso medio alla nascita  $3156\pm 742$  g vs.  $3375\pm 742$  g;  $p=0,002$ ). In una analisi successiva dello studio MiTy, la presen-

za di una comorbidità materna (ipertensione cronica e/o nefropatia) (OR 3,05; 95% CI 1,58-5,81) e l'uso di metformina (OR 2,26; 95% CI 1,19-4,74) sono stati identificati come predittori indipendenti di SGA (56). Inoltre, è stato osservato un rischio assoluto molto più elevato di SGA nelle donne con comorbidità che ricevevano metformina rispetto alle donne senza comorbidità che ricevevano metformina (25,0% vs. 9,8%). Sulla base di questa osservazione gli autori concludono che, con l'obiettivo di ridurre i neonati SGA, è ragionevole essere cauti nell'uso di metformina nelle donne con DMT2 e ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza.

Recentemente, lo studio di follow-up MiTy Kids ha valutato fino a 2 anni di età i bambini nati da madri con DMT2 che hanno partecipato allo studio MiTy. L'outcome primario era la misura dell'adiposità, valutata come media del BMI Z score e somma media dello spessore delle pliche cutanee (tricipite, sottoscapolare, soprailiaco) (57). A 24 mesi di età, non si osservava alcuna differenza nel BMI Z score (0,84 vs. 0,91, differenza media 95% CI 0,07 [da -0,31 a 0,45];  $p=0,72$ ) e nello spessore delle pliche cutanee (23,0 vs. 23,8, differenza media 95% CI 0,8 [da -0,7 a 2,3];  $p=0,31$ ) nei neonati esposti a metformina rispetto al placebo. Quando sono state analizzate le traiettorie del BMI, i maschi del gruppo metformina hanno raggiunto un picco significativamente ( $p=0,048$ ) più alto rispetto al gruppo placebo a 6 mesi che ha continuato ad essere più alto a 12 e 18 mesi, mentre a 24 mesi la traiettoria era simile. In un piccolo sottogruppo di bambini a 24 mesi la glicemia a digiuno era significativamente più alta nel gruppo esposto alla metformina rispetto al gruppo placebo (4,8 mmol/L vs. 4,1 mmol/L;  $p=0,0090$ ), mentre gli altri parametri metabolici erano simili (Tab. 5).

Complessivamente, questi dati suggeriscono che le donne con DMT2 in gravidanza in trattamento con metformina e insulina richiedono meno insulina rispetto alle donne trattate solo con insulina. Ciò si traduce in un minor aumento di peso materno e in un ridotto rischio di ipoglicemia materna e neonatale (Tab. 5), senza rilevanti ripercussioni sul feto, fatta eccezione per un aumento del rischio di SGA in presenza di comorbidità materne, quali ipertensione e/o nefropatia.

**Tabella 5** ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con diabete di tipo 2 trattate con metformina durante la gravidanza**

	OUTCOME MATERNI	OUTCOME DELLA PROLE
<b>Diabete di tipo 2</b>	Minor incremento ponderale in gravidanza. Riduzione del rischio di ipoglicemie materne. Migliore controllo metabolico durante le ultime fasi della gravidanza.	Riduzione del rischio di ipoglicemia neonatale. Riduzione di LGA e riduzione del grasso corporeo dei neonati. Aumento del rischio di SGA nelle donne con comorbidità come ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza. Simile grado di adiposità a 2 anni di età.

## METFORMINA E ALLATTAMENTO

L'allattamento al seno dovrebbe essere incoraggiato per tutte le donne soprattutto in caso di GDM o DMT2, data l'evidenza che l'allattamento al seno può essere utile nel ridurre il rischio di obesità e insulino-resistenza infantile. Per anni vi è stata una certa riluttanza all'uso della metformina durante il periodo dell'allattamento al seno a causa di alcune segnalazioni di presenza di metformina nel latte materno e della mancanza di dati sulla sicurezza. In pochi studi disponibili, su campioni di piccole dimensioni, la metformina è stata rilevata nel latte materno, ma l'esposizione infantile sembra minima, con livelli sierici molto bassi o non rilevabili nel bambino. Pertanto, la quantità di metformina nel latte materno è probabilmente clinicamente insignificante, tuttavia, è necessario un confronto chiaro con la donna prima di prescrivere la metformina in corso di allattamento.

## INDICAZIONI PER L'USO DELLA METFORMINA IN GRAVIDANZA

Alla luce di quanto descritto al momento attuale non ci sono prove sufficienti a sostegno dell'uso della metformina nelle donne in gravidanza con obesità per migliorarne gli esiti materni e della prole. La metformina potrebbe essere presa in considerazione nelle donne molto obese (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) per ridurre l'aumento di peso durante la gestazione. Sono necessari RCT di grandi dimensioni per valutare il dosaggio ottimale nella popolazione obesa e che includano anche la popolazione in sovrappeso. Inoltre, si dovrebbero disegnare studi per l'uso della metformina in fase pre-concezionale. Infine, è necessario un follow-up a lungo termine della prole. Pertanto la sua prescrizione in questa popolazione dovrebbe essere cauta e personalizzata. La metformina potrebbe essere presa in considerazione soprattutto nelle donne con PCOS obese, per ridurre il rischio di parto pretermine. La metformina potrebbe essere utilizzata nelle donne con PCOS resistenti al clomifene citrato e sottoposte a riproduzione assistita per migliorarne la fertilità. L'uso della metformina potrebbe essere una valida opzione terapeutica in donne con GDM molto obese in quanto può ridurre la dose di insulina e l'incremento del peso. In caso di obesità grave, il rischio di restrizione calorica per il feto è basso e quindi si riduce il rischio di effetti metabolici sfavorevoli a lungo termine nella prole. Nelle donne con DMT2 la metformina potrebbe aiutare a migliorare il controllo metabolico durante le ultime fasi della gravidanza, contrastando gli effetti clinici dell'aumento dell'insulino-resistenza, con minore incremento del peso e senza il rischio di ipoglicemia. Occorre prestare particolare cautela nell'uso della metformina in donne con DMT2 e ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza per l'aumentato rischio di neonati SGA.

Bisogna, infine, considerare che la metformina è associata a carenza materna di vitamina B12 e ad attività antifolati. Lo squilibrio tra folati e vitamina B12 indotto dalla metformina può portare a instabilità genomica e ad un'espressione genica aberrante, che potrebbe potenzialmente influenzare la programmazione fetale [4]. Nelle donne trattate con metformina in gravidanza potrebbe quindi essere opportuno prendere in considerazione uno screening per la carenza di vitamina B12. Inoltre, in chi utilizza metformina da lungo tempo, come nel caso di donne con DMT2 o in tutte le condizioni di carenza, potrebbe essere indicata una supplementazione per ottenere un effetto protettivo sul feto. La supplementazione di vitamina B12 e acido folico può quindi essere un approccio profilattico efficace per ridurre gli effetti avversi della metformina sulla prole. Anche se sono necessari ulteriori studi per chiarire il dosaggio appropriato.

In conclusione, nelle condizioni che influenzano la fertilità, come la PCOS, l'uso della metformina nel periodo pre-concezionale o all'inizio della gravidanza può ridurre il parto pretermine. In caso di riproduzione assistita, la metformina può essere utile per migliorare la fertilità e ridurre il rischio di OHSS. Nelle donne obese l'uso di metformina in gravidanza è associato a un minore incremento del peso, cosa che non si verifica nelle donne in sovrappeso. Nella gravidanza complicata da diabete (GDM o DMT2) la metformina migliora il controllo glicemico materno e può ridurre la dose di insulina. La metformina non sembra influenzare gli esiti neonatali dei bambini nati da donne molto obese o con PCOS o in donne sottoposte a riproduzione assistita, il suo uso in donne con GDM o DMT2 invece è associato a un peso inferiore alla nascita. Tuttavia, bambini nati da donne con GDM trattate con metformina durante la gravidanza mostrano una maggiore tendenza al sovrappeso-obesità più avanti nella vita.

La figura 1 riporta i principali risultati sull'uso della metformina in gravidanza sulla base dell'ampia letteratura specialistica, con le indicazioni specifiche per le donne nelle diverse condizioni cliniche. Tuttavia, sono necessarie ulteriori studi sugli effetti a lungo termine nella prole esposta in utero alla metformina.

**Figura 1** ♦ **Indicazioni specifiche sull'uso della metformina in gravidanza nelle diverse condizioni cliniche**

Nelle donne con **PCOS e OBES** (BMI>30 Kg/m<sup>2</sup>) l'uso di metformina prima del concepimento o all'inizio della gravidanza può ridurre il rischio di parto pretermine.

Nelle donne con **PCOS** che ricorrono a **PMA**, la metformina è utile per migliorare la fertilità e ridurre il rischio di OHSS.

Nelle donne **MOLTO OBES** (BMI>35 Kg/m<sup>2</sup>) l'uso di metformina in gravidanza è associato a un GWG inferiore, ciò non si verifica nelle donne in sovrappeso.

Nelle donne **GDM OBES** (BMI>30 Kg/m<sup>2</sup>) la metformina potrebbe essere una valida opzione terapeutica per ridurre il GWG.  
Nelle donne **GDM MOLTO OBES** (BMI>35 Kg/m<sup>2</sup>) (IN ADD ON A TERAPIA INSULINICA), può ridurre il fabbisogno insulinico e GWG.

Nelle donne con **DMT2 OBES** (BMI>30 Kg/m<sup>2</sup>) la metformina (IN ADD ON A TERAPIA INSULINICA) potrebbe essere presa in considerazione per ridurre la dose di insulina e il GWG o nelle donne incapaci di gestire la terapia insulinica.

La metformina in gravide **OBES** O **CON PCOS**: non sembra influenzare gli esiti neonatali.

La metformina in donne con **GDM**: i bambini (9 anni) mostrano una tendenza al sovrappeso-obesità.

La metformina in gravidanza di donne con **DMT2**: dati rassicuranti nei bambini fino a 2 anni.

Nelle donne con **DMT2** in terapia con metformina prima del concepimento: indicazione a sospendere e passare a terapia insulinica, salvo in caso di concomitante Obesità e PCOS (discutere e valutare i singoli casi).

Nelle donne gravide con **DMT2** in terapia con metformina interrompere il farmaco al riscontro di qualsiasi evidenza di SGA, soprattutto in presenza di comorbilità come ipertensione o nefropatia.

BMI, indice di massa corporea; GWG, incremento ponderale in gravidanza; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; PMA, procreazione medicalmente assistita; OHSS, sindrome da iperstimolazione ovarica; GDM, diabete gestazionale; DMT2, diabete mellito di tipo 2; SGA, piccoli per età gestazionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Ther Drug Monit* 28: 67-72, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000184161.52573.0e>.
2. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD V, et al. Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* 38: 833-840, 2010. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.031245>.
3. Lee H, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 30: 23-30, 2014. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2451>.
4. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci* 22: 5759, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22115759>.
5. Ahmadimoghaddam D, Zemankova L, Nachtigal P, Dolezelova E, Neumanova Z, Cervený L, et al. Organic Cation Transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) Transporter in the Placenta and Fetal Tissues: Expression Profile and Fetus Protective Role at Different Stages of Gestation. *Biol Reprod* 88, 2013. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105064>.
6. AIFA. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/12/14/291/sg/pdf> n.d.
7. AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, «Glucophage». <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/18/244/sg/pdf> 2022.

8. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10:e002363, 2022. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363>.
9. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 45: S232-43, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-S015>.
10. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol* 60: 1421-1437, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5>.
11. Given JE, Loane M, Garne E, Addor M-C, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* k2477, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2477>.
12. Poston L, Harthoorn LF, van der Beek EM. Obesity in Pregnancy: Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res* 69: 175-180, 2011. <https://doi.org/10.1203/PDR.obo13e3182055ede>.
13. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 778-786, 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3).
14. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. National Academies Press 2009. <https://doi.org/10.17226/12584>.
15. Yang L, Lacey L, Whyte S, Quenby S, Denison FC, Dhaun N, et al. Metformin in obese pregnancy has no adverse effects on cardiovascular risk in early childhood. *J Dev Orig Health Dis* 13: 390-394, 2022. <https://doi.org/10.1017/S2040174421000301>.
16. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 374: 434-443, 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509819>.
17. Panagiotopoulou O, Syngelaki A, Georgiopoulos G, Simpson J, Akolekar R, Shehata H, et al. Cardiometabolic Follow Up of the Offspring From the Metformin in Obese Non-Diabetic Pregnant (MOP) Women Trial. *SSRN Electronic Journal* 2019. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3387525>.
18. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010564.pub2>.
19. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 15-24, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30310-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30310-3).
20. Deussen AR, Louise J, Dodd JM. Childhood follow-up of the GRoW randomized trial: Metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women with overweight or obesity. *Pediatr Obes* 18, 2023. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12974>.
21. Newman C, Dunne FP. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabetic Medicine* 39, 2022. <https://doi.org/10.1111/dme.14700>.
22. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12: 673-683, 2006. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>.
23. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 343: d6309-d6309, 2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6309>.
24. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab* 20: 953-966, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.
25. Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. A reappraisal on metformin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 92: 324-332, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.12.023>.

26. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 119: 652-665, 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>.
27. da Trindade MT, Kogawa AC, Salgado HRN. Metformin: A Review of Characteristics, Properties, Analytical Methods and Impact in the Green Chemistry. *Crit Rev Anal Chem* 48: 66-72, 2018. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1374165>.
28. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 122: 253-270, 2012. <https://doi.org/10.1042/CS20110386>.
29. Wang J, Zhu L, Hu K, Tang Y, Zeng X, Liu J, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine* 96: e8183, 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008183>.
30. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 256-266, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30002-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30002-6).
31. Cao Q, Hu Y, Fu J, Huang X, Wu L, Zhang J, et al. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 47: 4148-4157, 2021. <https://doi.org/10.1111/jog.15044>.
32. Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 20: 30, 2022. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00905-6>.
33. Khomami MB, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 97: 227-236, 2022. <https://doi.org/10.1111/cen.14723>.
34. Vanky E. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Human Reproduction* 19: 1734-1740, 2004. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh347>.
35. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E448-55, 2010. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0853>.
36. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1612-1621, 2018. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>.
37. Hanem LGE, Salvesen Ø, Júlíusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 3: 166-174, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30385-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30385-7).
38. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 299: 1295-1303, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05124-w>.
39. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 89: 505-522, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.041>.
40. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, Orio F, Russo T, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 96: 1384-1390.e4, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.020>.
41. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Human Reproduction* 21: 1416-1425, 2006. <https://doi.org/10.1093/humrep/delo25>.
42. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 22: 687-708, 2016. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmwo25>.

43. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 332: 1485, 2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.38867.631551.55>.
44. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 356: 551-566, 2007. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao63971>.
45. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CDoo6105.pub4>.
46. Unanyan A, Pivazyan L, Krylova E, Eskin A, Zakaryan A, Sarkisova A, et al. Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS undergoing assisted reproduction: systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* 1-12, 2022. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2136160>.
47. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 358: 2003-2015, 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao707193>.
48. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16: e1002848, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>.
49. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care* 34: 2279-2284, 2011. <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>.
50. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 6: e000456, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>.
51. Salomäki-Myftari H, Vähätalo LH, Ailanen L, Pietilä S, Laiho A, Hänninen A, et al. Neuropeptide Y Overexpressing Female and Male Mice Show Divergent Metabolic but Not Gut Microbial Responses to Prenatal Metformin Exposure. *PLoS One* 11: e0163805, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163805>.
52. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *The Lancet* 359: 1690-1692, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08599-9).
53. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 136: 29-33, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.01.013>.
54. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 34: 27-36, 2017. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
55. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 834-844, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30310-7).
56. Feig DS, Zinman B, Asztalos E, Donovan LE, Shah PS, Sanchez JJ, et al. Determinants of Small for Gestational Age in Women With Type 2 Diabetes in Pregnancy: Who Should Receive Metformin? *Diabetes Care* 45: 1532-1539, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-0013>.
57. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, Asztalos E, Zinman B, Simmons D, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11: 191-202, 2023. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00004-9).

Dato l'interesse della nostra Società sulle problematiche relative all'obesità, con questo numero della rivista inizia una nuova rubrica che riporterà articoli di aggiornamento principalmente di tipo clinico, linee guida, raccomandazioni in tema di obesità.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

## La medicina cardiometabolica nell'obesità *Cardiometabolic medicine in obesity*

Dario Tuccinardi<sup>1,2</sup>, Mikiko Watanabe<sup>3</sup>, Silvia Manfrini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; <sup>2</sup>Research Unit of Endocrinology and Diabetology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico, Roma; <sup>3</sup>Department of Experimental Medicine, Section of Medical Pathophysiology, Food Science and Endocrinology, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304d>

### ABSTRACT

The rising prevalence of obesity worldwide has become a significant health issue, particularly as a key risk factor for cardiovascular disease (CVD). Obesity is linked to various cardiac complications, such as coronary artery disease, heart failure, and an increased risk of sudden cardiac events. It also contributes to other cardiovascular risk factors like dyslipidemia, type 2 diabetes, hypertension, and sleep disorders, heightening the risk of CVD. Understanding the pathophysiology connecting obesity and CVD is essential for effective treatment in obese patients. This includes considering adipose tissue dysfunction, chronic inflammation, immune dysregulation, and changes in the gut microbiome.

Recent European Society of Cardiology (ESC) guidelines highlight the critical need to diagnose and treat obesity to prevent CVD. The complex interplay between obesity and CVD presents challenges in clinical practice: obesity can hinder precise CVD diagnosis and necessitates careful tailoring of pharmacological treatments and cardiac procedures. It's imperative for diabetologists to consider the impact of excess weight in improving cardiometabolic outcomes for those with obesity. This article aims to clarify controversial aspects of managing heart disease in patients with overweight or obesity and reviews evidence on cardiometabolic outcomes from current weight management interventions.

### KEYWORDS

Cardio metabolism, obesity, adipose tissue, heart failure, MACE.

## INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica, recidivante, progressiva e sintomatica. Una delle complicanze con maggior impatto sulla salute pubblica è rappresentata dalle malattie cardiovascolari (MCV). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che le MCV sono responsabili di circa 17,9 milioni di decessi all'anno a livello globale (1). L'obesità è aumentata drammaticamente, colpendo oltre 650 milioni di adulti in tutto il mondo. Paesi sviluppati come gli Stati Uniti hanno tassi particolarmente elevati, con circa il 42% della popolazione adulta colpita (2), e i paesi della comunità europea che rapidamente stanno colmando il divario (3). Le malattie cardiovascolari (MCV) includono un'ampia varietà di patologie, tra cui si annoverano la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca (IC) e l'ictus. In soggetti affetti da obesità ma senza diabete la prevalenza di infarto miocardico, IC congestizia e ictus è rispettivamente del 21%, 3,5% e 3% (4-5). Inoltre, la prevalenza dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari come ipertensione, dislipidemia e diabete è nell'obesità, con tassi rispettivamente del 51%, 60-70% e 21% (4). Lo studio *Global Burden of Disease* stima che le MCV siano la principale causa di morte in tutto il mondo, rappresentando il 31% di tutte le morti globali (6). La crescente prevalenza di obesità e MCV ha profonde implicazioni per i sistemi sanitari globali (4). Il peso economico è enorme, con i costi diretti e indiretti del trattamento di queste condizioni che ammontano a centinaia di miliardi di dollari all'anno. Inoltre, le implicazioni sociali sono significative, influenzando la produttività, la qualità della vita e l'aspettativa di vita (6).

La correlazione tra obesità e malattie cardiovascolari (MCV) si manifesta attraverso un complesso meccanismo multifattoriale, nel quale l'infiammazione cronica di grado lieve assume un ruolo cruciale. Il processo infiammatorio sistemico è primariamente mediato dalla disfunzione del tessuto adiposo, che costituisce un nodo cruciale nell'interconnessione di diversi percorsi patogenetici, contribuendo in maniera significativa al rischio di sviluppare le patologie cardiovascolari.

Questi vanno dall'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo allo stress ossidativo e ai fattori modulatori esterni come la dieta (7). La distribuzione del tessuto adiposo ha un importante impatto sul rischio cardiovascolare. Il tessuto adiposo viscerale è più fortemente associato a all'insulino-resistenza, dislipidemia, ad uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio, tutti fattori direttamente implicati nella patogenesi delle MCV (8). La somma degli effetti di questi percorsi interrelati incide profondamente sulla salute cardiovascolare, creando le condizioni favorevoli per lo sviluppo e l'evoluzione delle malattie cardiovascolari (9).

L'indice di massa corporea (IMC) non può differenziare i tipi di tessuto adiposo e la loro attività metabolica tuttavia resta un rapido marker diagnostico per obesità (10). Alti livelli di IMC ad esempio superiori a 40 kg/m<sup>2</sup> correlano con un alto rischio cardiovascolare, tuttavia, i soggetti con MCV possono avere anche IMC più bassi. Infatti, un fattore di rischio critico per le MCV è proprio la presenza di obesità viscerale in caso di sovrappeso e a volte anche di normopeso. Questo fenotipo viene spesso trascurato in contesti clinici non focalizzati sull'obesità, inducendo una significativa sottostima del rischio cardiovascolare nella pratica clinica (8-10). Trascurare questo aspetto può causare una valutazione imprecisa del rischio perdendo la possibilità d'intraprendere interventi specifici che potrebbero ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Infatti, diversi studi hanno mostrato che la perdita di peso può diminuire notevolmente tale rischio, evidenziando ancora di più il legame tra queste condizioni (11-12).

Nell'ambito cardiologico, questo enfatizza l'esigenza di implementare metodiche di valutazione dell'adiposità più informativa, come la misurazione della circonferenza vita, al fine di ottimizzare la valutazione e il trattamento dell'obesità e quindi della salute cardiovascolare.

Il presente articolo riassume la fisiopatologia alla base del collegamento tra obesità e MCV, offrendo una panoramica sulle implicazioni dell'eccesso di peso nel trattamento dei pazienti con MCV e sulle evidenze del trattamento dell'obesità sul beneficio cardiovascolare.

## FISIOPATOLOGIA

Il tessuto adiposo, un tempo considerato semplicemente come un deposito di energia, è adesso riconosciuto come un organo endocrino cruciale nel contesto dell'obesità. L'infiammazione cronica nell'obesità è alla base dello sviluppo delle MCV ed è indotta principalmente dalla disfunzione del tessuto adiposo (13).

In una persona con obesità, gli adipociti vanno in contro a ipertrofia e iperplasia, caratterizzate da una secrezione alterata di adipochine e citochine infiammatorie come il TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , insieme a una riduzione di adipochine anti-infiammatorie, come l'adiponectina (14). Questo squilibrio nella secrezione di adipochine e citochine sostiene l'infiammazione cronica e interferisce con le vie intracellulari dell'insulina negli adipociti, e nelle cellule muscolari scheletriche. L'insulinoresistenza che ne consegue può indurre disglucemia prima ed il diabete mellito di tipo 2 dopo (DMT2) (15).

L'alterazione della secrezione delle adipochine e l'ipossia indotta dall'ipertrofia e iperplasia promuovono l'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo, in particolare macrofagi con un fenotipo pro-infiammatorio (M1), creando uno stato d'infiammazione cronica del tessuto adiposo che agisce anche a distanza attraverso il torrente circolatorio (ad esempio danneggiando l'endotelio dei grossi vasi arteriosi). Un eccesso di acidi grassi liberi ed endotossine, che caratterizza l'obesità, attivano le vie immunitarie innate come i recettori di tipo toll (TLR), inducendo una cascata di segnali pro-infiammatori e alimentando ulteriormente la risposta infiammatoria (16).

Inoltre il tessuto adiposo infiammato, l'adiposopatia, induce un eccesso di acidi grassi liberi in eccesso che si traduce in uno *shift* verso un profilo lipidico più aterogenico.

In aggiunta, l'eccesso di acidi grassi liberi e l'inflessibilità metabolica, ovvero la ridotta capacità dei mitocondri di attivare la beta ossidazione degli acidi grassi, aumentano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (17).

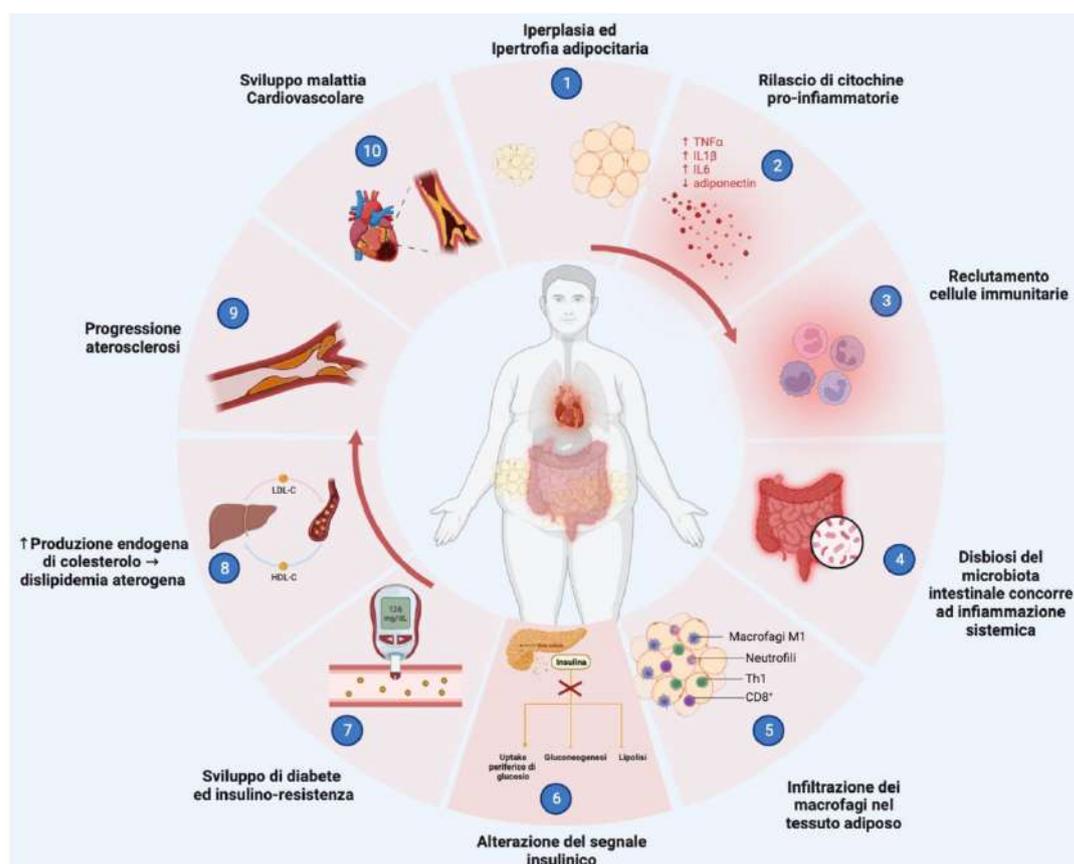
Anche il microbioma intestinale ha un ruolo nell'infiammazione cronica nell'obesità. La disbiosi, tipica del paziente affetto da obesità, può portare ad un aumento della produzione di metaboliti pro-infiammatori. Inoltre i fattori dietetici, in particolare diete ad alto contenuto di grassi e zuccheri, contribuiscono allo stress ossidativo e all'infiammazione (18).

La disfunzione endoteliale è particolarmente indotta dall'infiammazione cronica nell'obesità. La ridotta biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), innescata dai segnali infiammatori, ostacola la vasodilatazione e aumenta la resistenza vascolare. Ciò pone le basi per l'ipertensione, un precursore delle malattie cardiovascolari (CVD). Inoltre, la parete vascolare è sottoposta ad un aumento dello stress ossidativo, promuovendo un ambiente pro-aterogenico.

L'*upregulation* delle molecole di adesione sulla superficie endoteliale consente il reclutamento di leucociti, innescando una cascata infiammatoria che è un segno distintivo dell'aterosclerosi (19) (Fig. 1).

## FENOTIPIZZAZIONE CARDIOMETABOLICA DELL'OBESITÀ

Un sottoinsieme di individui con obesità non mostra le complicanze metaboliche comunemente associate all'obesità, come l'insulinoresistenza, la dislipidemia, l'infiammazione cronica di basso grado e quindi un rischio elevato di malattie cardiovascolari (20). Questo rappresenta un paradosso che sfida la comprensione convenzionale dei rischi legati all'obesità. Il paradosso dell'obesità metabolicamente sana (*Metabolically Healthy Obesity*, MHO) suggerisce che non tutto il tessuto adiposo in eccesso induce lo stesso danno cardiometabolico (21). Negli individui MHO, il tessuto adiposo è distribuito maggiormente a livello sottocutaneo e non agisce in modo disfunzionale nonostante il peso eccessivo. L'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti si verificano in assenza d'ipossia e minimizzando la produzione di citochine pro-infiammatorie. Rispetto al grasso viscerale, il grasso sottocutaneo è meno metabolicamente attivo e meno incline a indurre infiammazione sistemica. Gli individui con una maggiore proporzione di grasso sottocutaneo possono essere protetti dallo stato pro-infiammatorio spesso osservato nell'obesità. Nell'MHO, l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo può essere ridotta, oppure i macrofagi possono adottare un fenotipo M2 più anti-infiammatorio rispetto al fenotipo pro-infiammatorio M1. Ciò potrebbe risultare in un ambiente meno infiammatorio nonostante l'eccesso di tessuto adiposo (22). Inoltre, il tessuto adiposo sottocutaneo nel soggetto MHO produce più efficacemente adipochine anti-infiammatorie come l'adiponectina. Livelli più elevati di adiponectina sono stati correlati con una migliore sen-

**Figura 1** ♦ La fisiopatologia delle complicanze cardiovascolari dell'obesità. (Creato con Biorender)


sibilità all'insulina e un minor rischio di malattie cardiovascolari (23). Alcuni individui possono avere varianti genetiche che li proteggono contro l'infiammazione e le CVD nonostante la presenza di obesità (21). Le modifiche epigenetiche, influenzate da fattori come dieta, attività fisica e persino il microbioma, potrebbero anche modulare l'espressione di geni legati all'infiammazione e alla salute cardiovascolare (24). Infatti, l'attività fisica, anche senza perdita di peso, può migliorare il profilo metabolico e ridurre l'infiammazione (25). Anche la qualità della dieta, indipendentemente dall'apporto calorico, può svolgere un ruolo nell'infiammazione sistemica. Ad esempio, una dieta abbondante in alimenti noti per le loro proprietà anti-infiammatorie, come frutta, verdura e pesce, potrebbe potenzialmente abbassare i rischi associati all'obesità (26). Tuttavia, diversi individui con MHO nel tempo possono sviluppare complicanze obesità-correlate nel tempo, a tal punto che il concetto di MHO non è universalmente accettato. Inoltre, hanno ancora un rischio significativamente più alto rispetto ai soggetti normopeso metabolicamente sani (27-28) (Fig. 1).

#### IMPLICAZIONI DELL'ECCESSO DI PESO NEL TRATTAMENTO DELLE MCV (MALATTIA CORONARICA, SCOMPENSO CARDIACO ED ICTUS)

L'obesità rappresenta una sfida nel trattamento delle malattie cardiovascolari, che influenza dalla diagnosi al trattamento. È importante sottolineare che tra i pazienti con malattia cardiovascolare l'IMC non è un indice totalmente informativo. Infatti, l'obesità viscerale, fortemente correlata alle malattie cardiovascolari può essere presente in individui che non sono classificati come affetti da obesità basandosi solo sull'IMC. Sia l'obesità che l'obesità viscerale sono state collegate a aumentato rischio cardiovascolare (8).

Un modello esemplificativo sulle caratteristiche fenotipiche del paziente con obesità e malattia cardiovascolare è fornito dallo studio SELECT, i soggetti in prevenzione secondaria avevano un IMC medio di 33,3 (5,04); il 28,5% era in

sovrappeso (IMC=27 a <30) al basale. La maggioranza dei partecipanti (42,5%) aveva obesità di classe 1 (IMC=30 a <35), mentre il 19% aveva obesità di classe 2 (IMC=35 a <40), e il 10% obesità di classe 3 (IMC ≥40) (29). Queste caratteristiche basali suggeriscono che riconoscere le MCV in obesità non fornisce un quadro di rischio esaustivo.

Individui con sindrome metabolica, specialmente quelli con diabete di tipo 2, comune complicanza dell'obesità, possono mostrare sintomi meno specifici o ischemia silente (30-31). L'obesità può complicare la diagnosi cardiovascolare. Per esempio, l'interpretazione degli elettrocardiogrammi (ECG) può essere inficiata per la massa corporea, potenzialmente portando a diagnosi errate (32). Anche i test diagnostici tradizionali, come i test da sforzo, possono essere meno efficaci a causa di limitazioni nella capacità di esercizio.

Alcuni autori hanno descritto il “paradosso dell'obesità”, dove individui con sovrappeso o obesità sembrano avere prognosi migliori dopo eventi cardiaci acuti rispetto a coloro che presentano minor peso (33). Tuttavia, questi studi utilizzano l'IMC per classificare l'obesità, non differenziando massa grassa e distribuzione del grasso. La distinzione tra perdita di peso intenzionale e non intenzionale è cruciale per comprendere il paradosso dell'obesità in cardiologia. La perdita di peso intenzionale, ottenuta con modifiche dello stile di vita, è generalmente associata a risultati cardiovascolari migliori (34). Al contrario, la perdita di peso non intenzionale, spesso osservata in malattie gravi, può indicare aumentata morbilità e una prognosi peggiore. In questi casi, la categoria “normopeso” potrebbe essere un fattore confondente, suggerendo falsamente che un peso inferiore sia associato a risultati peggiori, quando in realtà la perdita di peso è un sintomo di una malattia sottostante (35).

La massa muscolare e lo stato nutrizionale generale si aggiungono alla complessità del quadro, infatti individui con maggiore massa muscolare possono avere IMC elevati ma minor rischio cardiovascolare rispetto a quelli con massa grassa simile (36). Va considerato che un buon stato nutrizionale, spesso più rappresentato negli individui sovrappeso, può offrire un effetto protettivo durante malattie acute, inclusi eventi cardiaci (36). Considerando queste complessità, il paradosso dell'obesità potrebbe essere più correttamente interpretato come una manifestazione dei limiti dell'IMC e degli effetti confondenti di malattie sottostanti che causano perdita di peso non intenzionale.

L'obesità, in particolare quella viscerale, è fortemente associata all'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (37), con un aumento del rischio del 30% per ogni incremento di 4 unità dell'IMC (5). L'infiammazione cronica e l'aumento del precarico cardiaco associati all'obesità contribuiscono alla disfunzione diastolica, caratteristica dell'HFpEF. La diagnosi e il trattamento dell'HFpEF sono notoriamente difficili, e l'obesità complica ulteriormente l'approccio clinico (38). L'obesità spesso è correlata a presentazioni atipiche di insufficienza cardiaca. La dispnea, sintomo tipico, potrebbe essere attribuita all'obesità piuttosto che alla disfunzione cardiaca sottostante. Inoltre, complicanze correlate all'obesità come l'apnea del sonno possono confondere il quadro clinico (39).

L'ecocardiogramma può essere meno affidabile a causa di finestre acustiche ridotte, e l'interpretazione dei peptidi natriuretici, biomarcatori chiave nella diagnosi di insufficienza cardiaca, può essere complicata dall'obesità. Questi peptidi sono inversamente correlati al peso corporeo e spesso più bassi nelle persone con obesità, anche in presenza di insufficienza cardiaca, portando a diagnosi mancate o ritardate (5, 40). I farmaci usati nell'insufficienza cardiaca, come i diuretici e i beta-bloccanti, possono influenzare negativamente il metabolismo glucidico e/o lipidico (41). I beta-bloccanti possono causare un certo aumento di peso a causa di vari meccanismi, come l'inibizione del sistema nervoso simpatico, ridotta lipolisi, tolleranza all'esercizio diminuita, affaticamento aumentato, e ridotto dispendio energetico a riposo (42). Nuove generazioni di beta-bloccanti esercitano effetti metabolici neutri o positivi, sostenendo il loro uso rispetto a quelli di vecchia generazione (41, 80).

Come nella malattia coronarica, anche nell'insufficienza cardiaca, alcuni studi hanno suggerito un “paradosso dell'obesità”, dove pazienti con sovrappeso o obesità hanno risultati a breve termine migliori rispetto ai loro omologhi normopeso. La perdita di peso involontaria dopo dimissione per insufficienza cardiaca è correlata a un rischio 3,2 volte maggiore di eventi cardiaci e risultati sfavorevoli (43). In pazienti con obesità e HFpEF è stata recentemente dimostrata la sicurezza ed efficacia di un farmaco con indicazione al trattamento dell'obesità, la Semaglutide 2.4 mg. Nello studio, Semaglutide 2.4 mg ha indotto miglioramento dei sintomi e delle limitazioni fisiche, e dell'infiammazione, e maggiore perdita di peso rispetto al placebo (44).

Individui con obesità viscerale o generale presentano sfide specifiche in caso di ictus. Sintomi tradizionali come intorpidimento o debolezza improvvisi possono essere nascosti o fraintesi a causa di limitazioni preesistenti nella mobilità o altre comorbidità correlate all'obesità, e l'ischemia silente è più comune in individui con sindrome metabolica (45). Inoltre, l'obesità può aggravare complicazioni post-ictus come il distress respiratorio.

La diagnosi di ictus in individui con obesità o sovrappeso può essere complicata. Tecniche di imaging standard, come TAC e risonanza magnetica, possono essere meno affidabili o richiedere protocolli specializzati a causa del peso corporeo. Anche l'interpretazione dei biomarcatori come il *Neuron-Specific Enolase* (NSE), associati all'ictus può avere valori basali più alti nelle persone con obesità (46).

Come nella malattia coronarica e nell'insufficienza cardiaca, alcuni studi hanno indicato un "paradosso dell'obesità" nell'ictus, sebbene questo non sia sempre confermato, possibilmente a causa di bias di selezione e inesattezza nella definizione di obesità (47-48). La presenza di obesità complica anche il processo di riabilitazione post-ictus. La mobilità ridotta, unita ad altre complicanze obesità correlate, può ostacolare l'efficacia delle terapie riabilitative (49). Gli agonisti del recettore GLP-1 si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre il rischio di ictus nei soggetti con diabete di tipo 2 nel contesto degli eventi cardiovascolari avversi maggiori a 3 punti (3p-MACE) (50), tuttavia nello studio SELECT la riduzione del 3p MACE è guidata in particolare dalla riduzione dell'infarto del miocardio (51). Alcune possibili spiegazioni includono che al baseline l'IMA era preponderante sull'ictus nel SELECT (67.7% e 17.8% rispettivamente), il numero di eventi è stato ridotto e l'età media era inferiore nel SELECT (64.6 vs 61.6) rispetto allo studio SUSTAIN 6 con semaglutide 1 mg nel diabete di tipo 2 (51).

## IMPATTO CARDIOVASCOLARE DEL TRATTAMENTO PER L'OBESITÀ

### Trattamento dietetico

Anche una modesta perdita di peso del 5-10% può migliorare significativamente i marker di rischio cardiovascolare (52). Il pattern dietetico come la dieta mediterranea è stato associato a un miglioramento della funzione endoteliale e a una riduzione dell'infiammazione (52-54).

La dieta mediterranea è ricca di frutta, verdura, cereali integrali, noci, olio d'oliva, con moderato consumo di pesce e pollame e minimo di carne rossa e latticini. Questo profilo nutrizionale abbassa il colesterolo non-HDL, riduce l'infiammazione e l'ipertensione, e migliora la sensibilità all'insulina, tutti benefici per la salute cardiovascolare. Inoltre, la ricchezza della dieta mediterranea in acidi grassi omega-3 e antiossidanti, come i polifenoli e il resveratrolo, contribuisce ulteriormente ai suoi effetti salutari per il cuore. Studi a lungo termine hanno confermato la sua capacità di ridurre gli eventi cardiovascolari, anche in gruppi ad alto rischio come le persone con obesità (26).

La dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), inizialmente progettata per la gestione dell'ipertensione, privilegia frutta, verdura, latticini a basso contenuto di grassi e cereali integrali, riducendo al contempo il sodio e i grassi saturi. Ricca di fibre, potassio, calcio e magnesio, fornisce nutrienti essenziali cruciali per la salute cardiovascolare. Non solo riduce efficacemente la pressione sanguigna, ma migliora anche il profilo lipidico e la sensibilità all'insulina. Questo pattern nutrizionale riduce gli eventi cardiovascolari nel tempo (55).

L'influenza della dieta chetogenica (KD) sulla salute cardiovascolare nel contesto dell'obesità rimane oggetto di dibattito (56). La KD è una dieta a basso contenuto di carboidrati in cui la distribuzione dei macronutrienti e l'apporto calorico possono variare. La costante è un contenuto di carboidrati fissato a meno di 50 g/giorno, una soglia al di sotto della quale può essere raggiunta la chetosi (57). Il principale vantaggio della dieta è una significativa perdita di peso, in gran parte dovuta a calorie ridotte e maggiore sazietà (58). Questa perdita di peso può migliorare marker cardiovascolari come il profilo lipidico (59). Tuttavia, se ricca di grassi saturi, la dieta potrebbe aumentare il LDL-C mentre generalmente aumenta l'HDL-C e riduce i trigliceridi (59). La KD può anche abbassare la pressione sanguigna, probabilmente a causa della perdita di peso e dei livelli ridotti di insulina (59). Inoltre, la chetosi esercita effetti anti-infiammatori (60). Sebbene studi a breve termine abbiano mostrato alcuni benefici cardiovascolari (59), data la scarsa sostenibilità nel lungo termine, l'impatto cardiovascolare del trattamento chetogenico è incerto.

## FARMACOTERAPIA

I farmaci anti-obesità di ultima generazione stanno per diventare cruciali nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con obesità e malattia cardiovascolare. In particolare, gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP1 RA) hanno mostrato benefici significativi per la salute cardiovascolare. Questi farmaci non solo facilitano la perdita di peso ma offrono anche molteplici effetti cardioprotettivi. Aiutano a ridurre la formazione di placche aterosclerotiche, migliorare la funzione endoteliale e ottimizzare il metabolismo energetico del miocardio. L'inclusione di questi farmaci negli algoritmi di cura cardiovascolare rappresenterà un approccio sinergico per migliorare gli outcome cardiometabolici nei pazienti con obesità con una strategia multi-target.

Le molecole utilizzate nel trattamento dell'obesità possono essere suddivise in soppressori dell'appetito, come bupropione-naltrexone e topiramato; inibitori dell'assorbimento dei nutrienti, come orlistat; e analoghi ormonali con azione anoressizzante, come liraglutide, semaglutide e tirzepatide. In prima istanza i farmaci anti-obesità facilitano la perdita di peso che di per sé è un importante riduttore del rischio cardiovascolare (61). Tuttavia, oltre alla perdita di peso di per sé, i GLP-1 RA hanno dimostrato di ridurre la pressione sanguigna, probabilmente a causa delle riduzioni nella resistenza periferica indotte dalla perdita di peso o degli effetti vasodilatatori diretti (62). I GLP-1 RA migliorano la glicemia e la colesterolemia, il che può aiutare a ridurre il rischio di DMT2 e dislipidemia. La Liraglutide 3 mg, nel più grande studio controllato randomizzato (RCT) per la gestione del peso, SCALE Obesity and Pre-diabetes, ha dimostrato miglioramenti significativi in queste aree cardiometaboliche (63).

Questi farmaci riducono l'insulinoresistenza caratteristica dell'obesità metabolicamente non sana e che correla col rischio cardiovascolare (64). Inoltre, i GLP-1 RA sembrano avere un ruolo nella riduzione dell'aggregazione piastrinica e della formazione di trombi (65). A novembre 2023, gli autori dello studio SELECT hanno mostrato che l'evento di end-point cardiovascolare primario (3P-MACE) si è verificato nel 6.5% dei pazienti nel gruppo Semaglutide 2.4 mg OW settimanale sottocutaneo e nell'8.0% nel gruppo placebo (rapporto di rischio, 0,80; intervallo di confidenza del 95%, 0.72 a 0.90;  $p < 0,001$  per superiorità). In particolare, con una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (rapporto di rischio, 0,72; intervallo di confidenza del 95%, 0.72 a 0.85). Questi pazienti avevano sovrappeso o obesità e malattia cardiovascolare stabilita (51). Infine, Semaglutide 2.4 mg OW si è dimostrato sicuro ed efficace in pazienti con obesità e frazione di eiezione conservata HF, una complicanza comune e sottodiagnosticata dell'obesità (44). Utilizzare Semaglutide 2.4 mg per trattare le MCV segna un significativo progresso nella gestione dell'obesità e delle sue complicanze cardiometaboliche. Tali effetti non sono mai stati riportati prima, indicando una potenziale riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare tra i pazienti con obesità. Questa svolta apre la strada a futuri accordi normativi riguardo l'uso di questi farmaci. Inoltre, attualmente è disponibile una versione orale di Semaglutide 14 mg per il trattamento del DMT2. Gli studi hanno mostrato una diminuzione dei fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con DMT2 così come la non inferiorità nel rischio cardiovascolare rispetto al placebo (66). Tuttavia, a causa del breve periodo di osservazione non è stata osservata una superiorità del Semaglutide per os.

Inoltre, Semaglutide orale aumentato al dosaggio di 50 mg nello studio OASIS 1, uno studio controllato randomizzato condotto su adulti con sovrappeso o obesità, ha mostrato risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia. In particolare, il dosaggio di 50 mg assunto una volta al giorno ha portato a significative riduzioni del peso, dell'incidenza del DMT2, dell'infiammazione, della pressione sanguigna e ha migliorato il profilo lipidico (67).

Orlistat si è dimostrato indurre una riduzione limitata del peso corporeo, è associato a una diminuzione del colesterolo totale e LDL-C miglioramenti nella pressione sanguigna. Una riduzione del rischio del 37% nella progressione del diabete è stata anche segnalata a 4 anni (68-69).

La terapia combinata fentermina-topiramato ha dimostrato modeste riduzioni della pressione sanguigna dopo uno o due anni dall'inizio del trattamento, ma la fentermina può aumentare la frequenza cardiaca ed è generalmente sconsigliata per le persone con malattia cardiovascolare esistente (70).

Analogamente, l'associazione bupropione-naltrexone è stata segnalata come non inferiore al placebo per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (71). Tuttavia, ha avuto risultati meno benefici del placebo sul

miglioramento dell'ipertensione indotta dalla perdita di peso, rendendo questo farmaco generalmente sconsigliato per le persone ad esempio con ipertensione non controllata. La sua sicurezza cardiovascolare a lungo termine resta da stabilire.

## PROSPETTIVE FARMACOLOGICHE FUTURE

Attualmente, svariate molecole anti-obesità sono utilizzate in trials con outcome cardiovascolari.

Uno di questi composti è CagriSema 2,4 mg/2,4 mg, una combinazione di Semaglutide 2,4 mg e Cagrilintide 2,4 mg (un analogo dell'amilina). Questo composto, somministrato una volta alla settimana, ha già dimostrato efficacia nella perdita di peso e nel controllo della glicemia (72). Attualmente è in fase di sperimentazione nello studio REDEFINE 3 (clinicaltrials.gov #NCT05669755) per valutarne il potenziale come misura di prevenzione secondaria per i pazienti con obesità, con o senza DMT2.

Tirzepatide è un nuovo farmaco che agisce sia sui recettori GIP che GLP-1 ed ha dimostrato sicurezza ed efficacia nel trattamento del DMT2, dell'obesità e ha mostrato riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare (73-74). Attualmente, è in corso la sua valutazione per il potenziale nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria nelle persone con obesità nello studio SOURMOUNT-MMO (clinicaltrials.gov #NCT05556512). Inoltre, lo studio SUMMIT (clinicaltrials.gov #NCT04847557) è in corso per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in partecipanti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata (HFpEF).

Orforglipron, un agonista non peptidico del recettore GLP-1 per via orale, è stato associato alla riduzione del peso (75) e al miglioramento del diabete di tipo 2 (DMT2) (76). Attualmente è in fase di indagine per confermare la sua efficacia nella riduzione dei marker di malattie cardiovascolari in individui con obesità (clinicaltrials.gov #NCT05869903).

Retatrutide, un agonista settimanale dei recettori GIP, GLP-1 e glucagone, che è il primo triplo agonista studiato in ampi RCT (Randomized Controlled Trials) per il trattamento dell'obesità (77) e T2D (78), ha portato a significativi miglioramenti in entrambi. Retatrutide è sotto investigazione clinica per l'efficacia e la sicurezza rispetto al placebo in partecipanti con obesità e malattia cardiovascolare accertata (clinicaltrials.gov #NCT05869903).

## LA CHIRURGIA BARIATRICA

La chirurgia bariatrica, che include procedure come il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGBP), la gastrectomia verticale (Sleeve Gastrectomy) e il bendaggio gastrico regolabile, induce una significativa perdita di peso e miglioramenti metabolici, tra cui il profilo lipidico, la sensibilità all'insulina e marcatori infiammatori (79-80).

La chirurgia bariatrica migliora il metabolismo lipidico, riduce la pressione arteriosa e spesso consente la sospensione di farmaci antiipertensivi (81). È anche efficace nel migliorare la sensibilità all'insulina e può indurre la remissione o il miglioramento del diabete di tipo 2 (82). I benefici cardiovascolari a breve termine sono ben documentati, i dati a lungo termine suggeriscono una riduzione sostenuta del rischio di malattie cardiovascolari (83). Lo studio *Swedish Obese Subjects* ha mostrato una riduzione significativa nell'incidenza di malattie coronariche, ictus e infarto del miocardio 15 anni dopo chirurgia bariatrica, tuttavia c'è stato un alto numero di pazienti che non hanno concluso lo studio (79). Una meta-analisi ha trovato riduzioni significative nella mortalità per tutte le cause e nei decessi cardiovascolari, con diminuzioni notevoli di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e ictus, ma senza impatti significativi sulla fibrillazione atriale. Una meta-analisi incentrata sugli esiti cardiovascolari dopo la chirurgia bariatrica, che includeva 39 studi di coorte, ha rilevato significative diminuzioni sia nella mortalità per tutte le cause (HR 0,55,  $p < 0,001$ ) sia nei decessi cardiovascolari (HR 0,59,  $p < 0,001$ ). Gli episodi di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e ictus sono stati notevolmente ridotti. Tuttavia, non è stato osservato un impatto significativo sulla fibrillazione atriale (84).

## CONCLUSIONI

La diagnosi e il trattamento delle malattie cardiovascolari (MCV) e dei loro fattori di rischio diventano più complessi quando si valutano in pazienti con eccesso di grasso corporeo, sia esso obesità o adiposità viscerale. L'eccesso di grasso può alterare le presentazioni cliniche e porre sfide nella gestione farmacologica e negli interventi procedurali. Pertanto, è richiesto un approccio multifattoriale per una cura cardiovascolare efficace, per migliorare gli esiti per questa popolazione di pazienti già vulnerabile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH. Noncommunicable diseases: Key facts 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Organization WH. Obesity and overweight 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Watanabe M, Risi R, De Giorgi F, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Obesity treatment within the Italian national healthcare system tertiary care centers: what can we learn? *Eat Weight Disord* 26(3): 771-778, 2021.
4. Su W, Huang J, Chen F, Iacobucci W, Mocarski M, Dall TM, et al. Modeling the clinical and economic implications of obesity using microsimulation. *J Med Econ* 18(11): 886-897, 2015.
5. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 329(10): 827-838, 2023.
6. Gregory AR, Damaris A, Kalkidan Hassen A, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392(10159): 1736-1788, 2018.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347): 317-325, 2011.
8. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28(6): 1039-1049, 2008.
9. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology* 53(21): 1925-1932, 2009.
10. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson JK, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 31(6): 737-746, 2010.
11. Ades PA, Savage PD, Toth MJ. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 119(20): 2671-2678, 2009.
12. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 369(2): 145-154, 2013.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444(7121): 860-867, 2006.
14. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology* 6(10): 772-783, 2006.
15. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation* 121(6): 2111-2117, 2011.
16. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 116(11): 3015-3025, 2006.
17. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 140(6): 900-917, 2010.
18. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490(7418): 55-60, 2012.
19. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115(10): 1285-1295, 2007.

20. Masi D, Risi R, Biagi F, Vasquez Barahona D, Watanabe M, Zilich R, et al. Application of a Machine Learning Technology in the Definition of Metabolically Healthy and Unhealthy Status: A Retrospective Study of 2567 Subjects Suffering from Obesity with or without Metabolic Syndrome. *Nutrients* 14(2), 2022.
21. Fall T, Hagg S, Ploner A, et al. Age-and sex-specific causal effects of adiposity on cardiovascular risk factors. *Diabetes* 64(5): 1841-1852, 2015.
22. Bluher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev* 41(3), 2020.
23. Kusminski CM, Scherer PE. The road from discovery to clinic: adiponectin as a biomarker of metabolic status. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86(6): 592-595, 2009.
24. Ling C, Ronn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 29(5): 1028-1044, 2019.
25. Beavers KM, Hsu F-C, Li S, et al. Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(12):2189-96.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 378(25): e34, 2018.
27. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(9): 714-724, 2018.
28. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr* 110(3): 533-539, 2019.
29. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 31(1): 111-22, 2023.
30. Gazzaruso C, Solerte SB, De Amici E, Mancini M, Pujia A, Fratino P, et al. Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 97(2): 236-239, 2006.
31. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 93(12): 2089-2091, 1996.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113(6): 898-918, 2006.
33. Buchholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM, Dr. Buchholz was affiliated with the Yale School of M, Yale School of Public Health during the time that the work was c. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *Am Heart J* 172: 173-181, 2016.
34. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Squires RW, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(3): 336-340, 2008.
35. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 89(10): 1368-1377, 2014.
36. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 117(8): 1355-1360, 2016.
37. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 136(1): 6-19, 2017.
38. Kitzman DW, Lam CSP. Obese Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: From Pariah to Central Player. *Circulation* 136(1): 20-3, 2017.
39. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 321(7255): 215-218, 2000.

40. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 143(21): e984-e1010, 2021.
41. Kveiborg B, Christiansen B, Major-Petersen A, Torp-Pedersen C. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *Am J Cardiovasc Drugs* 6(4): 209-217, 2006.
42. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 37(2): 250-254, 2001.
43. Song EK, Lee Y, Moser DK, Dekker RL, Kang SM, Lennie TA. The link of unintentional weight loss to cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 29(5): 439-447, 2014.
44. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* 29(9): 2358-2365, 2023.
45. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 39(5): 1607-1609, 2008.
46. Wang SY, Zha XJ, Zhu XY, Li WB, Ma J, Wu ZW, et al. Metabolic syndrome and its components with neuron-specific enolase: a cross-sectional study in large health check-up population in China. *BMJ Open* 8(4):e020899, 2018.
47. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 12(3): e0171334, 2017.
48. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body mass index and death by stroke: no obesity paradox. *JAMA Neurol* 71(8): 978-984, 2014.
49. Sheffler LR, Knutson JS, Gunzler D, Chae J. Relationship between body mass index and rehabilitation outcomes in chronic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 91(11): 951-956, 2012.
50. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10): 776-785, 2019.
51. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24): 2221-2232, 2023.
52. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129(25 Suppl 2): S102-38, 2014.
53. Di Mauro A, Tuccinardi D, Watanabe M, Del Toro R, Monte L, Giorgino R, et al. The Mediterranean diet increases glucagon-like peptide 1 and oxyntomodulin compared with a vegetarian diet in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled cross-over trial. *Diabetes Metab Res Rev* 37(6): e3406, 2021.
54. Tuccinardi D, Farr OM, Upadhyay J, Oussaada SM, Klapa MI, Candela M, et al. Mechanisms underlying the cardiometabolic protective effect of walnut consumption in obese people: A cross-over, randomized, double-blind, controlled inpatient physiology study. *Diabetes Obes Metab* 21(9): 2086-2095, 2019.
55. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England Journal of Medicine* 344(1): 3-10, 2001.
56. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, Basciani S, Mariani S, Genco A, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev* 21(10): e13053, 2020.
57. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev* 21(8): e13024, 2020.
58. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 67(7): 759-764, 2013.
59. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 110(7): 1178-1187, 2013.
60. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21(3): 263-269, 2015.

61. Bray GA, Fruhbeck C, Ryan DD, Wilding JPH. Management of obesity. *The Lancet* 387(10031): 1947-1956, 2016.
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4): 311-322, 2016.
63. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 373(1): 11-22, 2015.
64. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdams BS, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864(9 Pt B): 2814-2821, 2018.
65. Nusca A, Tuccinardi D, Pieralice S, Giannone S, Carpenito M, Monte L, et al. Platelet Effects of Anti-diabetic Therapies: New Perspectives in the Management of Patients with Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol* 12: 670155, 2021.
66. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381(9): 841-851, 2019.
67. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402(10403): 705-719, 2023.
68. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 16(12 Pt 2): 2013-2017, 1998.
69. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1): 155-161, 2004.
70. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens* 32(6): 1178-1188, 2014.
71. Sposito AC, Bonilha I, Luchiari B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 22(6): e13224, 2021.
72. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 402(10403): 720-730, 2023.
73. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387(3): 205-216, 2022.
74. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 398(10295): 143-155, 2021.
75. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med* 389(10): 877-888, 2023.
76. Frias JP, Hsia S, Eyde S, Liu R, Ma X, Konig M, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 402(10400): 472-483, 2023.
77. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 389(6): 514-526, 2023.
78. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 402(10401): 529-44, 2023.
79. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 307(1): 56-65, 2012.
80. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123(15): 1683-1701, 2011.
81. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 376(7): 641-651, 2017.

82. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 386(9997): 964-973, 2015.
83. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 308(11): 1122-1131, 2012.
84. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, de Boer RA, Rienstra M, Hazebroek EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 43(20): 1955-1969, 2022.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

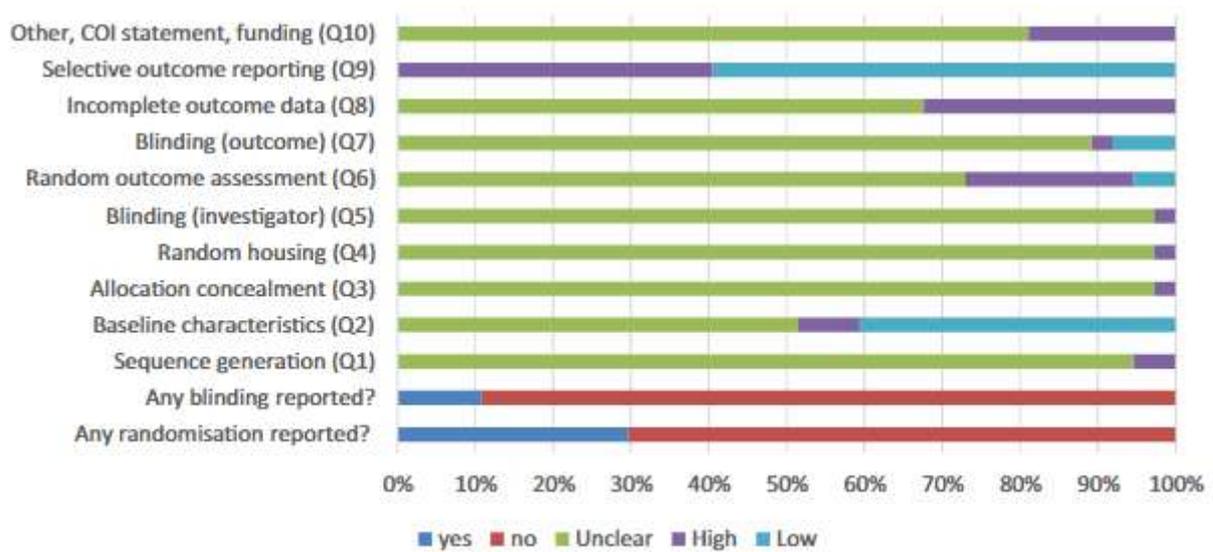
ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

**Il Diabete n. 4/2023**DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2304e>**Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali ♦ *Fetal and post-natal outcomes in offspring after intrauterine metformin exposure: A systematic review and meta-analysis of animal experiments***

Van Hoorn et al. Diabet Med 2023 Oct 16: e15243.

Nell'editoriale di questo numero, il gruppo di studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza fornisce importanti indicazioni pratiche relativamente alla terapia con metformina durante la gravidanza e nel periodo periconcezionale, sottolineando come siano necessari ulteriori studi sugli effetti a lungo termine nella prole esposta in utero alla metformina.

In questa review, Van Hoorn e colleghi riassumono le evidenze ad oggi disponibili sul tema ottenute in modelli animali. Conducendo una ricerca sistematica sulle principali banche di letteratura scientifica, gli Autori hanno identificato 37 lavori scientifici, contenenti dati relativi a 3133 nuovi nati, appartenenti a 716 cucciolate. Il 95% degli studi esaminati era stato condotto in modelli murini, mentre il restante 5% su suini. La durata del follow-up andava da 0 giorni (gli animali venivano esaminati solo al momento del parto) a 2 anni. In alcuni studi, le madri erano mantenute a dieta grassa per riprodurre le alterazioni metaboliche caratteristiche del diabete. I parametri presi in esame nei diversi studi comprendevano: peso e lunghezza alla nascita, peso e dimensioni della placenta, percentuale di grasso corporeo, glicemia ed insulinemia, tolleranza al glucosio e all'insulina, profilo lipidico, pressione arteriosa, livelli di cortisolo. Per nessuno di essi sono stati osservati effetti statisticamente significativi, ma è risultato impossibile raggiungere conclusioni certe, a causa della notevole eterogeneità degli studi e della carenza di informazioni metodologiche fornite da alcuni di essi, come riassunto in Figura. La revisione della letteratura condotta da Van Hoorn e colleghi mette quindi in evidenza come sia necessario disegnare studi sistematici per affrontare questo problema che rappresenta un aspetto cruciale, la cui soluzione potrebbe avere importanti ricadute cliniche.

**Figura 1** ♦ Presenza di possibili bias negli studi

Dal basso verso l'alto: presenza di randomizzazione, analisi condotte in cieco (di qualsiasi tipo); metodo di randomizzazione (Q1), caratteristiche all'inizio dello studio (Q2); assegnazione in cieco ai gruppi di trattamento (Q3), criteri di suddivisione nelle gabbie (Q4), analisi in cieco da parte del ricercatore (Q5); assegnazione casuale degli outcome da analizzare (Q6); analisi degli outcome in cieco (Q7), dati incompleti (Q8), selezione degli outcome (Q9); altre variabili-finanziamenti, conflitti di interesse (Q10).

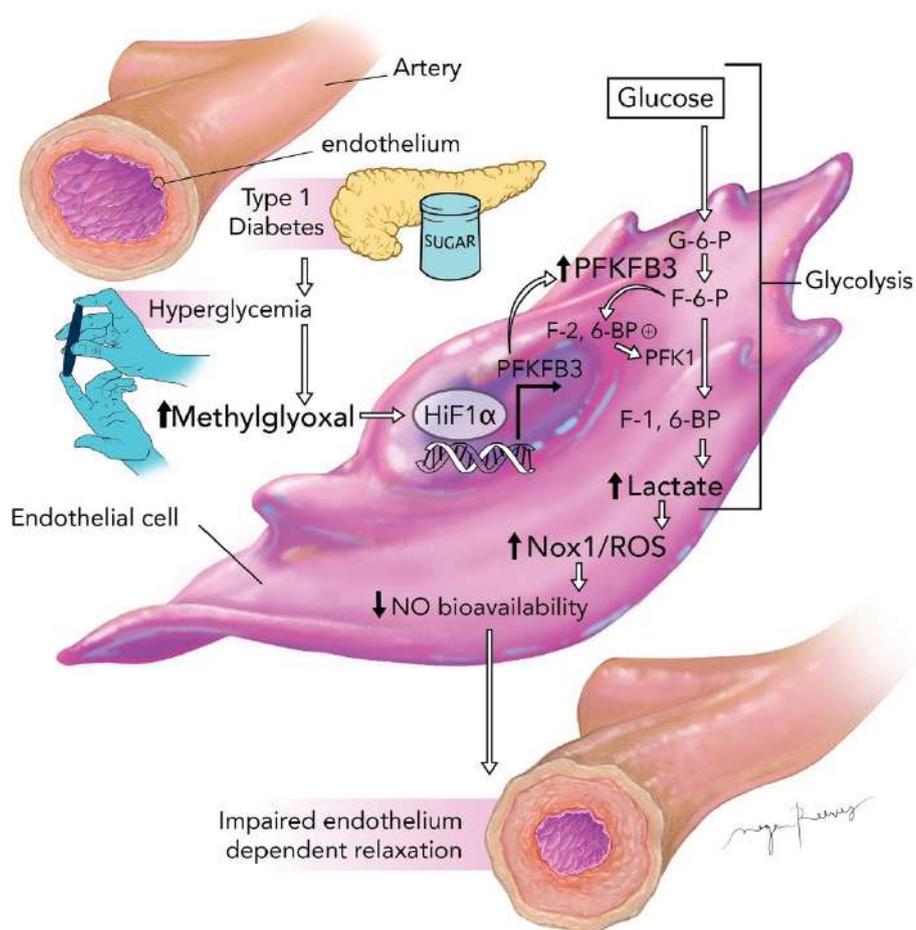
Proseguiamo anche in questo ultimo numero la selezione dei contributi del Journal Club, pubblicati negli ultimi 3 mesi, corredati da graphical abstract, uno strumento utile per trasmettere il messaggio in modo immediato e di impatto.

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.

## Ipertensione e diabete

### Troppo glicolisi manda l'endotelio in crisi - A cura di Alessandro Mengozzi

**Link al commento:** Type 1 Diabetes Impairs Endothelium-Dependent Relaxation Via Increasing Endothelial Cell Glycolysis Through Advanced Glycation End Products, PFKFB3, and Nox1-Mediated Mechanisms ([siditalia.it](http://siditalia.it))



Complicanze acute ed ipoglicemia

**Monitoraggio glicemico in continuo nelle donne con diabete pre-gravidico: il 5 per cento che fa la differenza! - A cura di Mauro Rigato, Antonio Rossi, Ludovico Di Gioia**

**Link al commento:** Association of Continuous Glucose Monitoring Metrics With Pregnancy Outcomes in Patients With Preexisting Diabetes (siditalia.it)

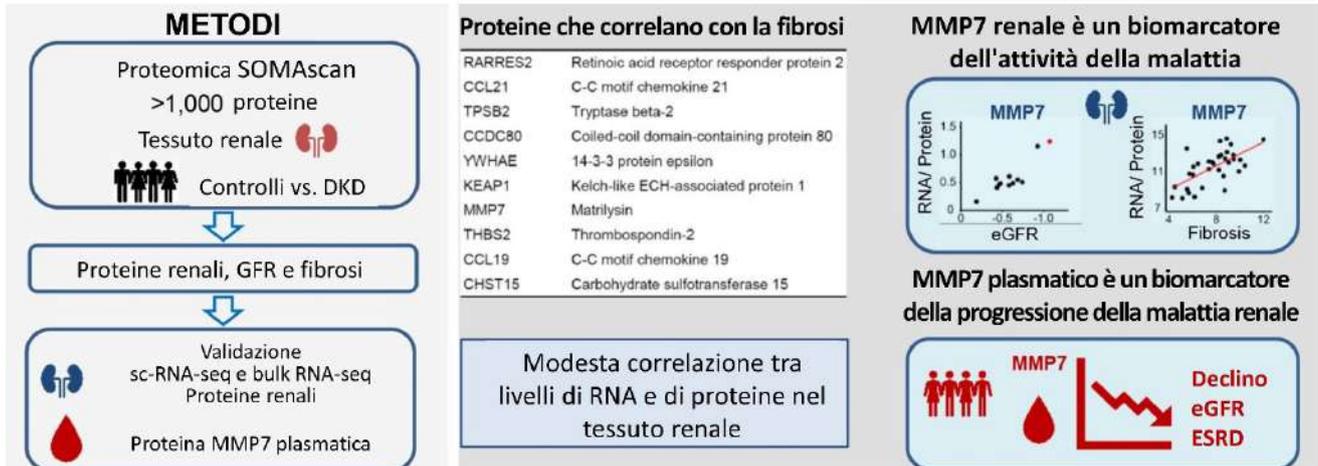


CGM, continuous glucose monitor; GMI, glucose management indicator; NICU, neonatal intensive care unit

**Nefropatia**

**Possibile ruolo della MMP7 come marcatore diagnostico e prognostico nella nefropatia diabetica - A cura di Stefano Menini**

**Link al commento:** Unbiased Human Kidney Tissue Proteomics Identifies Matrix Metalloproteinase 7 as a Kidney Disease Biomarker (siditalia.it)



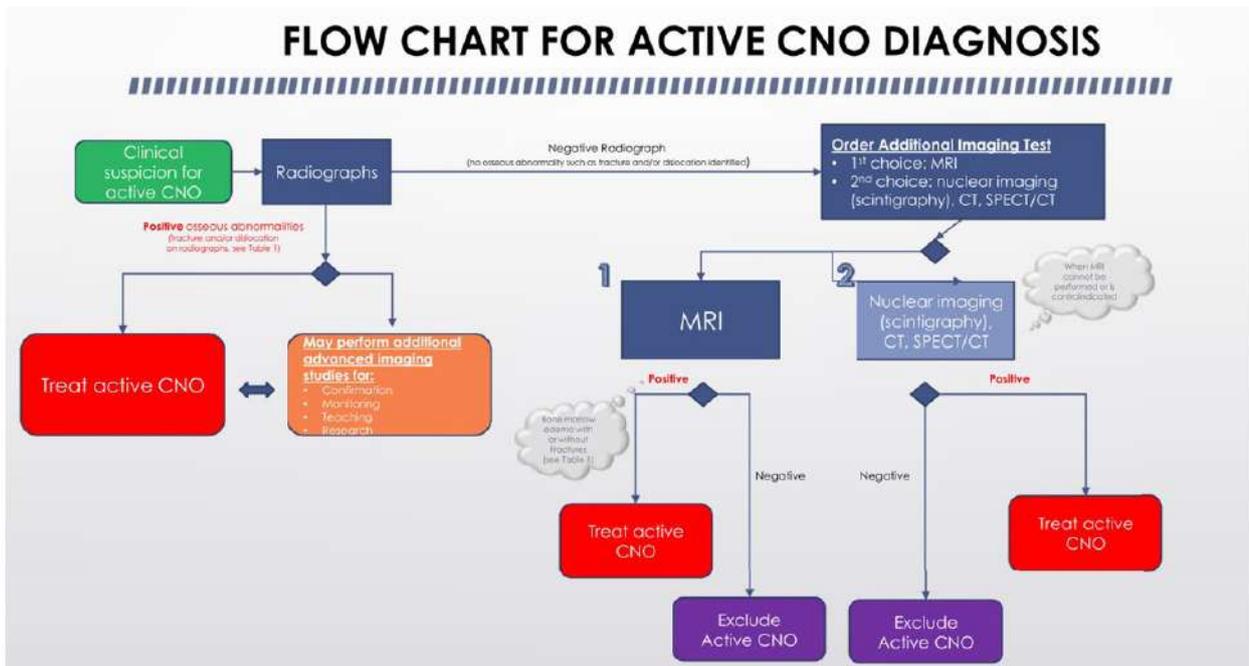
DKD = malattia renale diabetica  
 sc-RNA-seq = sequenziamento RNA a singola cellula  
 MMP7 = matrix metalloproteinasi-7

ESRD = malattia renale terminale

**Piede diabetico**

**Riconoscere, trattare e prevenire la neuro-osteartropatia di Charcot: le linee guida IWGDF 2023 - A cura di Fabiana Picconi e Paola Caruso**

**Link al commento:** Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023) (siditalia.it)

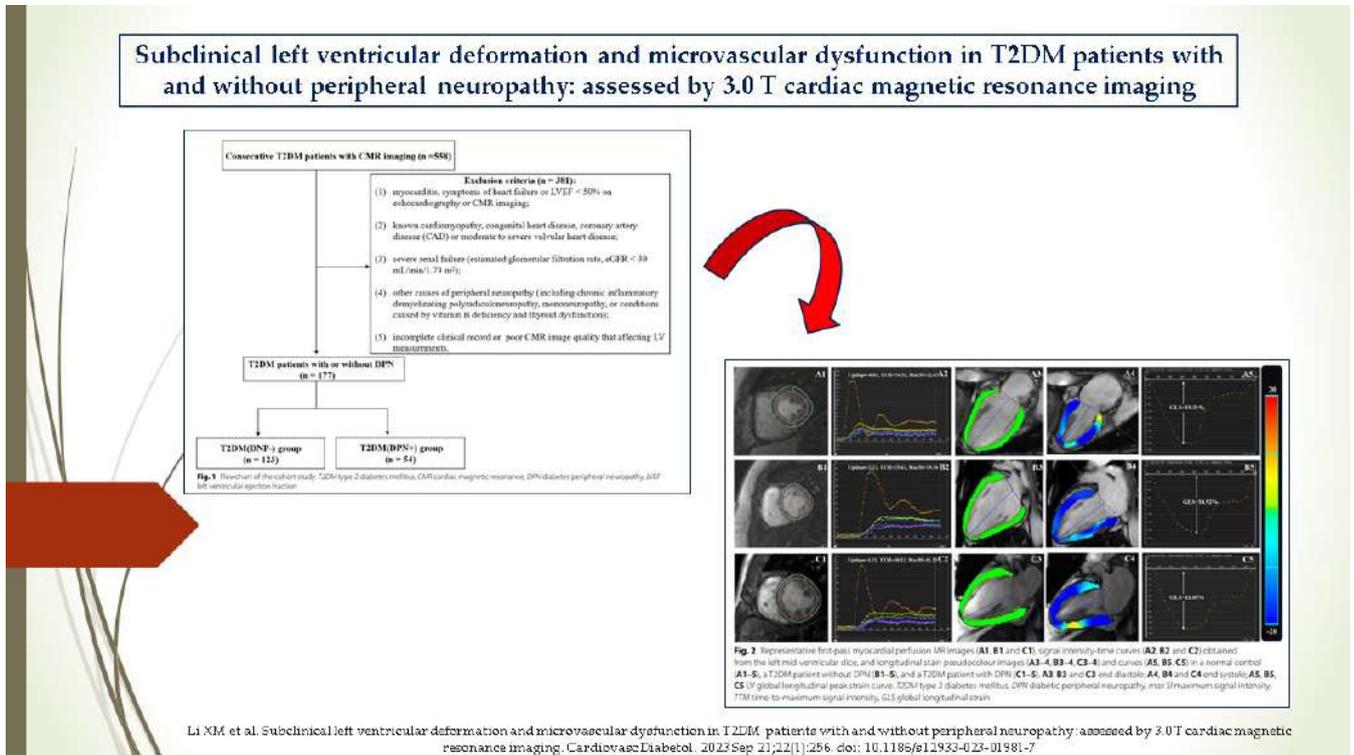


Wukich DK, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2023

CVD nel diabete

L'importanza del controllo congiunto di cuore e nervi - A cura di Raffaele Galiero

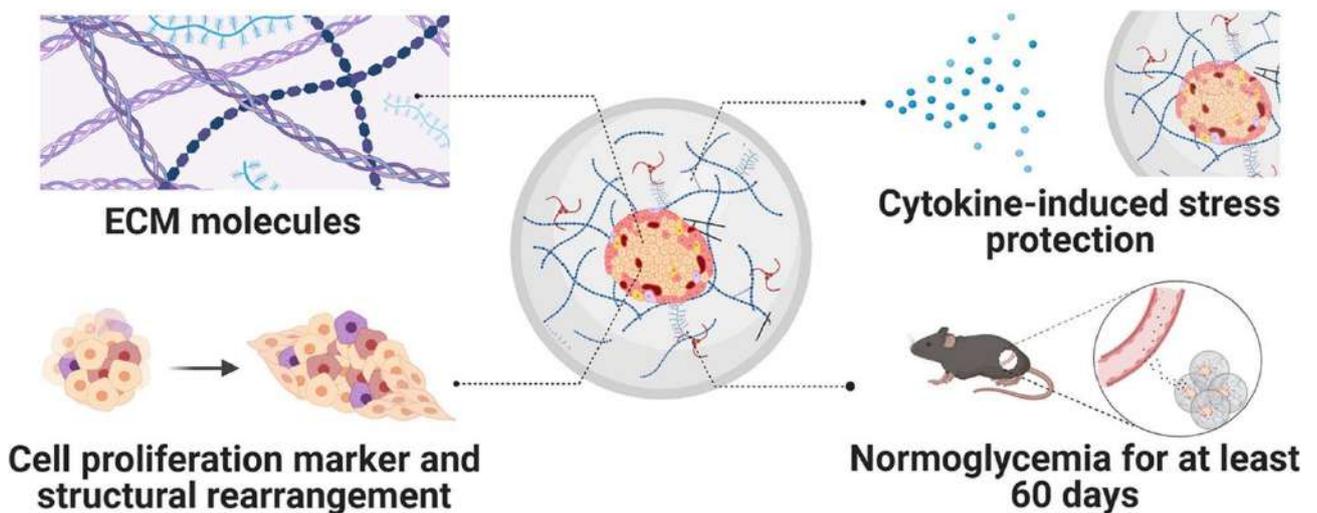
**Link al commento:** Subclinical left ventricular deformation and microvascular dysfunction in T2DM patients with and without peripheral neuropathy: assessed by 3.0 T cardiac magnetic resonance imaging (siditalia.it)



Trapianti e medicina rigenerativa

Di matrice (extracellulare) ce n'è una sola! - A cura di Alessandro Mattina, Antonio Citro e Rossana Caldara

**Link al commento:** ECM-based bioactive microencapsulation significantly improves islet function and graft performance (siditalia.it)



a cura di Carla Greco<sup>1</sup>, Luca D'Onofrio<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>Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

## La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani ♦ *Myocardial regeneration in heart failure: yesterday, today and tomorrow*

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

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

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304f>

### ABSTRACT

*Heart failure is the leading cause of death worldwide, due to the limited capacity of the adult heart to regenerate. Today, the treatment of heart failure is based on the use of devices, pharmacological therapy of symptoms, and heart transplantation. However, these approaches do not represent a long-term solution and the availability of heart donors is inadequate. For this reason, there is great interest in regenerative medicine to treat heart failure. This review summarizes primary strategies of cardiac regenerative medicine, their present status, and future perspectives and challenges.*

### KEYWORDS

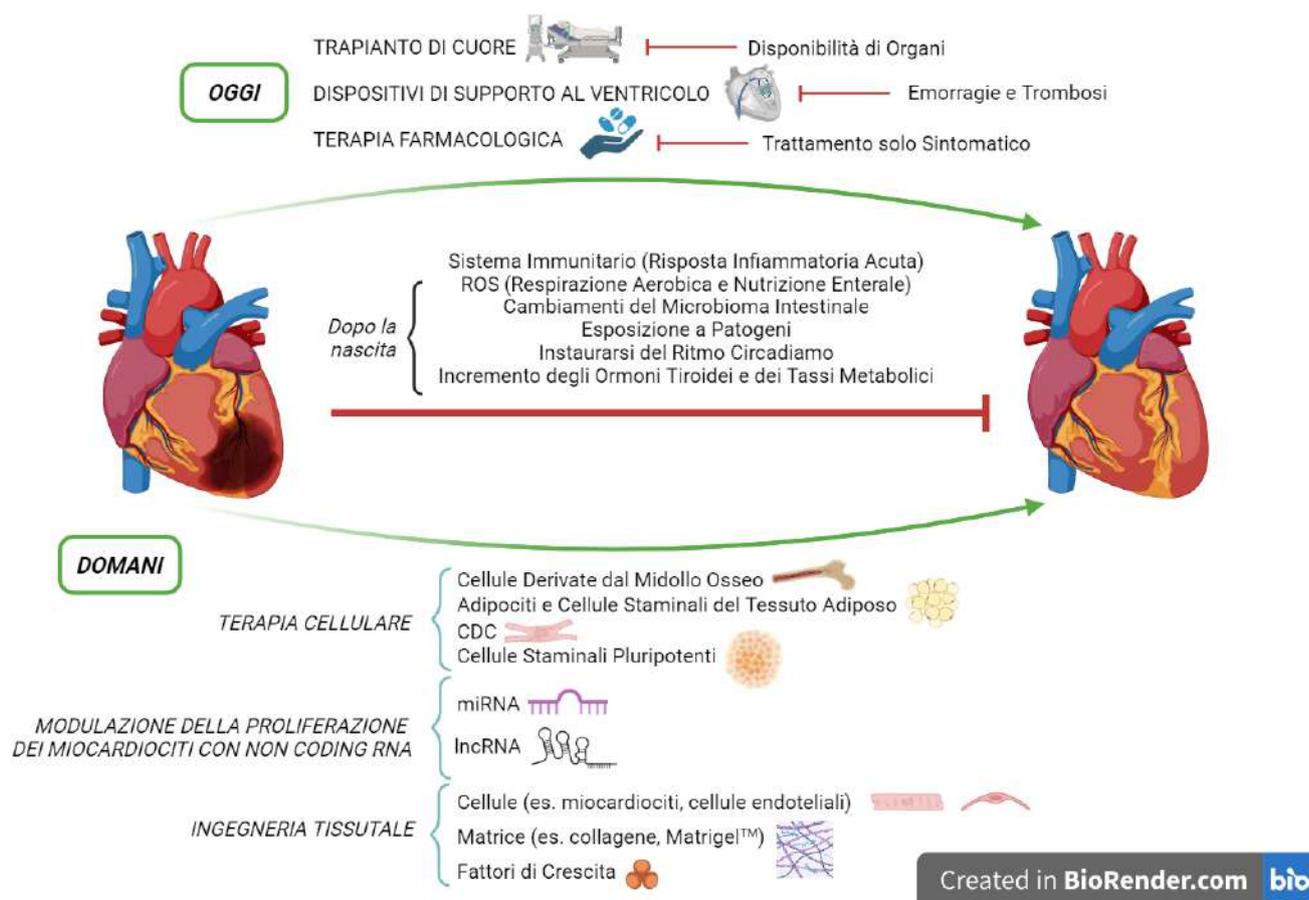
*Heart failure, heart transplantation, cardiac regenerative medicine, cardiac tissue engineering.*

### INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca, o scompenso cardiaco, rappresenta una condizione morbosa che oggi ha raggiunto dimensioni pandemiche con un incremento della prevalenza, della mortalità e della morbidità. Il motivo per cui ancora oggi le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo risiede, in parte, nella limitata capacità del cuore adulto di rigenerarsi. Nel corso degli ultimi decenni si è cercato di comprendere quali fossero i fattori e i meccanismi responsabili del limitato potenziale rigenerativo cardiaco nell'uomo. A differenza di quanto accade nel mammifero adulto, dove il danno a carico del miocardio si traduce nella necrosi dei miocardiociti, nella fibrosi e nell'insufficienza cardiaca, nel mammifero neonato la capacità dei miocardiociti di proliferare non viene persa, almeno nei primi giorni di vita. Haubner et al. riportano che anche il miocardio dei neonati umani è in grado di rigenerare in seguito a infarto rispetto a quello degli adulti grazie alla capacità dei miocardiociti maturi di de-differenziare nello stato di progenitore e di proliferare, analogamente a quanto accade nei vertebrati inferiori (1-2). Tuttavia, dopo la prima settimana di vita, il danno a carico del miocardio non si traduce nella proliferazione dei miocardiociti, bensì nella fibrosi del tessuto cardiaco (2-3).

La ricerca condotta negli ultimi due decenni ha evidenziato che uno dei fattori responsabili del limitato potenziale rigenerativo cardiaco nei mammiferi è rappresentato dall'attività del sistema immunitario (Fig. 1). In seguito a un

Figura 1 ◆



Sono molteplici i fattori che limitano il potenziale rigenerativo del cuore nei mammiferi adulti, tra cui la risposta infiammatoria acuta che si innesca in seguito all'infarto del miocardio con produzione di ROS e citochine e altri fattori che entrano in gioco subito dopo la nascita. Tra questi ultimi compaiono (i) i ROS derivanti dalla respirazione aerobica e dall'alimentazione enterale, (ii) la maturazione del sistema immunitario innescata dai cambiamenti nel microbioma intestinale e dall'esposizione ai patogeni, responsabile, a sua volta, dello shift della risposta infiammatoria post-lesione verso la fibrosi, (iii) l'istaurarsi del ritmo circadiano attraverso l'attivazione di specifici geni responsabili anche della soppressione del ciclo cellulare dei miocardiociti, e (iv) l'aumento dei livelli di ROS derivanti dall'intensificarsi dei tassi metabolici per effetto dell'aumento dei livelli di ormoni tiroidei.

Oggi, il trattamento dello scompenso cardiaco si basa principalmente (i) sul trapianto di cuore, (ii) sull'utilizzo dei dispositivi per il supporto meccanico della funzione ventricolare e (iii) sulla terapia farmacologica. Tuttavia, questi approcci non prevengono la progressione dello scompenso cardiaco, e la loro applicazione è limitata da una serie di problematiche e complicanze, tra cui la scarsa disponibilità dei donatori di cuore, il rischio di emorragie e trombosi e il trattamento solo sintomatico, rispettivamente.

Per questo motivo, nel corso degli ultimi anni, la ricerca si sta concentrando su nuovi approcci tra cui (i) la terapia cellulare con diversi tipi di cellule, (ii) la modulazione della proliferazione dei miocardiociti attraverso l'utilizzo dei non-coding RNA, sia miRNA che lncRNA e (iii) l'ingegneria tissutale per l'ottenimento di un organo ingegnerizzato a partire da cellule (es. miocardiociti e cellule endoteliali), matrici (es. collagene e Matrigel™) e fattori di crescita.

lncRNA, long non-coding RNA; miRNA, microRNA; ROS, specie reattive dell'ossigeno.

Figura creata utilizzando il software BioRender.

infarto del miocardio, il sistema immunitario innato avvia una risposta infiammatoria acuta caratterizzata dal reclutamento di neutrofili e monociti (4): i primi rilasciano specie reattive dell'ossigeno (ROS) e citochine, responsabili a loro volta dell'infiammazione nel cuore (5), i secondi si differenziano nei sottotipi M1 ed M2, in grado di secernere altre citochine proinfiammatorie e di attivare i fibroblasti, con successiva secrezione di proteine della matrice extracellulare e formazione di tessuto cicatriziale (6). I vertebrati inferiori, invece, mostrano il reclutamento di eosinofili (7) in grado di secernere citochine antinfiammatorie, innescando così un processo rigenerativo anziché fibrotico nel cuore (8).

Numerosi altri meccanismi sono stati poi identificati come responsabili della perdita del potenziale rigenerativo del cuore nei mammiferi dopo la nascita. Il passaggio dalla respirazione anaerobica a quella aerobica dopo la nascita porta ad un aumento della produzione dei ROS responsabili del danno a carico del DNA, con conseguente arresto del ciclo cellulare dei miocardiociti (9). Allo stesso modo, la transizione dalla nutrizione placentare a quella enterale, con latte materno contenente livelli più elevati di acidi grassi, stimola la maturazione mitocondriale, nonché il rilascio dei ROS (9-10), reputati a loro volta responsabili anche delle modifiche dell'espressione dei geni deputati al controllo del ciclo cellulare dei miocardiociti (11). Un altro importante meccanismo è rappresentato dalla maturazione del sistema immunitario innescata dai cambiamenti nel microbioma intestinale e dall'esposizione ai patogeni dopo la nascita e responsabile, a sua volta, dello shift della risposta infiammatoria post-lesione verso la fibrosi con riduzione del potenziale rigenerativo e angiogenico (12-13). Inoltre, dopo la nascita si assiste anche ad un aumento dei livelli di ormoni tiroidei al fine di incrementare i tassi metabolici necessari per il mantenimento della temperatura al di fuori dell'utero attraverso il signaling beta-adrenergico (14). Tutto questo si traduce nell'inibizione della proliferazione dei miocardiociti (15). Dopo la nascita si assiste anche all'istaurarsi del ritmo circadiano attraverso l'attivazione di due geni, *Period1* e *Period2*, da parte del sistema nervoso simpatico, responsabili anche della soppressione del ciclo cellulare dei miocardiociti (16). Tuttavia, l'istaurarsi del ritmo circadiano sembra essere fondamentale per la promozione della maturazione dei miocardiociti (17-18).

Nonostante i miglioramenti nella definizione degli *standard of care* e le innovazioni sia nel campo della farmacoterapia che in quello della cardiocirurgia, non esiste ancora un trattamento in grado di prevenire in maniera efficace la progressione dell'insufficienza cardiaca. A questo si aggiungono le complicità legate all'utilizzo dei dispositivi per il supporto meccanico della funzione ventricolare, tra cui le emorragie e le trombosi (Fig. 1). L'unico trattamento in grado di ripristinare la funzionalità cardiaca compromessa è rappresentato dal trapianto di cuore. Tuttavia, la disponibilità di donatori di cuore è sempre più sproporzionata rispetto alla loro richiesta. Per questo motivo nel corso degli ultimi anni la ricerca ha focalizzato l'attenzione sul campo delle terapie rigenerative finalizzate alla sostituzione del tessuto miocardico danneggiato e al ripristino della funzionalità cardiaca compromessa.

Il settore della terapia rigenerativa cardiaca ha compiuto passi da gigante negli ultimi 25 anni abbracciando diverse branche, tra cui la terapia cellulare, l'induzione e la regolazione della proliferazione dei miocardiociti attraverso l'utilizzo dei non-coding RNA e l'ingegneria tissutale (Fig. 1). Lo scopo di questa rassegna è quello di fare un punto della situazione di ognuna di queste strategie, evidenziando anche i limiti attuali e le sfide future.

## TERAPIA CELLULARE

La terapia rigenerativa cardiaca basata sull'utilizzo di cellule si basa, ad oggi, su numerosi tipi di cellule adulte, le quali vengono differenziate in miocardiociti maturi e fatte integrare con il miocardio danneggiato con l'obiettivo finale di migliorare la funzionalità cardiaca (Fig. 1).

### Cellule derivate dal midollo osseo

Le cellule staminali derivate dal midollo osseo sono state studiate in numerosi trials clinici al fine di verificare la loro capacità di differenziarsi in miocardiociti maturi (19-20). Il forte entusiasmo iniziale per l'utilizzo di queste cellule, legato alla loro capacità di differenziarsi in diversi tipi cellulari, è stato negli ultimi anni smorzato dalle numerose metanalisi che, pur avendo da una parte dimostrato che le cellule staminali derivate dal midollo osseo hanno un buon profilo di sicurezza, con pochi effetti avversi e con bassissimo rischio di aritmie, hanno d'altra parte evidenziato come il beneficio clinico sia modesto con un miglioramento soltanto lieve della funzionalità del ventricolo sinistro (21-22). Pertanto, la tesi maggiormente accreditata ad oggi è che i benefici della terapia rigenerativa cardiaca con cellule del midollo osseo siano dovuti principalmente a un effetto paracrino sul cuore, con un potenziamento dell'angiogenesi, piuttosto che alla generazione di nuovi miocardiociti (19). Oggi, quindi, il midollo osseo non è più considerato una sorgente di nuovi miocardiociti.

### **Adipociti e cellule staminali adipose**

Numerosi studi hanno suggerito che anche il tessuto adiposo può rappresentare una sorgente di cellule staminali adulte multipotenti (23-26). Tuttavia, due tra i trials clinici più estesi, PRECISE e ATHENA, pur dimostrando che le cellule con potenziale rigenerativo provenienti dal tessuto adiposo attraverso la liposuzione sono sicure quando infuse per via transendocardica nel miocardio di pazienti affetti da cardiomiopatia ischemica, non hanno evidenziato un miglioramento significativo della funzionalità cardiaca (27-28). Inoltre, ad oggi non ci sono evidenze riguardanti la capacità degli adipociti e delle cellule staminali residenti nel tessuto adiposo di transdifferenziare in miocardiociti.

### **Cellule derivate dalle cardiosfere (CDC)**

Negli ultimi anni la ricerca ha focalizzato l'attenzione anche sulle cellule derivate dalle cardiosfere (CDC), una classe di cellule stromali cardiache multipotenti (29), in grado di stimolare i meccanismi endogeni di riparazione cardiaca (reclutamento di cellule staminali c-kit<sup>+</sup>, angiogenesi) e di attenuare il rimodellamento avverso del cuore (30) quando iniettate nel miocardio infartuato di modelli animali sperimentali, sia di piccola che di grande taglia (31-35). Tuttavia, nonostante questi risultati promettenti, il trial clinico ALLSTAR (Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration), condotto con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'infusione intracoronarica delle CDC allogeneiche in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infarto, ha dimostrato che, pur essendo l'utilizzo di queste cellule sicuro e pur riducendo i volumi del ventricolo sinistro e i livelli del peptide natriuretico terminale (NT-proBNP), non consente la riduzione delle dimensioni del tessuto cicatriziale rispetto al placebo a 6 mesi dall'infarto (36). Similmente, il trial clinico CADUCEUS (Cardiosphere-Derived Autologous Stem Cells to Reverse Ventricular Dysfunction) ha dimostrato che se da una parte la somministrazione di CDC autologhe tramite infusione intracoronarica in pazienti con infarto acuto del miocardio consente un miglioramento in termini di dimensione del tessuto cicatriziale e dello spessore della parete ventricolare sinistra, dall'altra non modifica significativamente i volumi telediastolici o telesistolici del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione (37).

### **Cellule staminali pluripotenti**

Negli ultimi due decenni, la medicina rigenerativa cellulare cardiaca ha compiuto un ulteriore passo in avanti con lo studio dei cardiomiociti derivanti dal differenziamento delle cellule staminali adulte pluripotenti (PSC-CM). Gli studi *in vivo* iniziali condotti su modelli sperimentali animali di piccola taglia hanno mostrato risultati promettenti nel ripristino della funzionalità cardiaca dopo infusione di PSC-CM (38). Tuttavia, studi pre-clinici su animali di grande taglia hanno evidenziato un rischio di aritmie ventricolari dovute all'automaticità dei PSC-CM immaturi nelle prime settimane dopo l'infusione (39-42). La terapia farmacologica e/o l'induzione della maturazione *in vitro* dei PSC-CM prima dell'infusione *in vivo*, insieme alla purificazione finalizzata all'allontanamento delle cellule pacemaker, potrebbero ridurre il rischio dell'insorgenza delle aritmie (43). Il trial ESCORT (Embryonic Stem Cell-derived Progenitors in Severe Heart Failure) rappresenta il primo studio clinico in cui sono state infuse PSC-CM in pazienti con grave insufficienza cardiaca a seguito di infarto del miocardio attraverso l'utilizzo di un patch epicardico (44). Tutti i pazienti arruolati nello studio hanno mostrato un miglioramento della funzione sistolica delle regioni trattate. Soltanto uno di questi pazienti ha sviluppato aritmie in seguito all'uso del patch epicardico, a differenza della maggior parte dei modelli animali che ha manifestato aritmie negli studi preclinici in seguito all'infusione intramiocardica (39-41). Quest'ultimo dato ha suggerito che anche la modalità di somministrazione può incidere sul rischio di manifestazione di aritmie cardiache. La risoluzione della problematica delle aritmie che si verificano subito dopo il trapianto potrebbe rappresentare un passo importante per la traslazione di questo approccio terapeutico innovativo nella pratica clinica.

### **Le sfide future della terapia rigenerativa cellulare cardiaca**

Pur avendo compiuto passi da gigante negli ultimi anni, le sfide che la terapia rigenerativa cellulare deve ancora affrontare sono numerose, tra cui l'individuazione di un protocollo efficiente di differenziamento in senso miocardiociti-

tico e di purificazione in grado di allontanare le cellule pacemaker contaminanti ritenute responsabili dell'insorgenza delle aritmie ventricolari transitorie, chiamate aritmie da attecchimento (EA, Engraftment Arrhythmias), l'incremento della percentuale di ritenzione e di sopravvivenza delle cellule infuse nel microambiente ischemico e l'evasione dal sistema immunitario in modo da ridurre o eliminare la necessità di ricorrere alla terapia immunosoppressiva nel post-trapianto (45). Per quanto concerne quest'ultimo punto, alcuni ricercatori stanno sperimentando il knock down delle molecole HLA di classe I coinvolte nel rigetto nel trapianto allogenico attraverso la presentazione degli antigeni alle cellule T CD8<sup>+</sup> (46-48). Tuttavia, le cellule negative per l'HLA di classe I vengono riconosciute ed eliminate dalle cellule natural killer (NK), motivo per cui si stanno anche ingegnerizzando delle linee di cellule staminali embrionali in modo che siano non immunogeniche e che overesprimano anche le proteine HLA-E, inibitrici della lisi cellulare da parte delle cellule NK. Un ulteriore approccio sperimentale che consentirebbe di evitare la terapia immunosoppressiva post-trapianto risiede nella riprogrammazione diretta dei non-cardiomiociti in cardiomiociti nel cuore. In particolare, è stato dimostrato che la trasduzione di tre fattori di trascrizione, Gata4, Mef2c e Tbx5 (GMT), nei fibroblasti cardiaci neonatali di topo è in grado di riprogrammare direttamente queste cellule in cardiomiociti (49) e che l'editing genetico di questi stessi fattori GMT con i retrovirus, con (50) o senza (51) l'aggiunta del fattore di trascrizione Hand2, può dirigere la transdifferenziazione da fibroblasto a cardiomiocita nei topi *in vivo*. Per quanto concerne i fibroblasti umani, questi sono più difficili da riprogrammare in cardiomiociti rispetto ai fibroblasti cardiaci neonatali di topo, richiedendo fattori aggiuntivi (GMT + ESSRG, MESP1, MYOCD e ZEPM2 in (52), GMT + Hand2, T-box5, miocardina, miRNA-1 (miR-1) e miR-133 in (53), o GMT + miR-133 in (54)).

Per quanto riguarda, invece, la problematica delle EA, in uno studio recente Marchiano et al. hanno effettuato nei PSC-CM il knock down dei geni associati alla depolarizzazione, HCN4, CACNA1H e SLC8A1, insieme alla sovraespressione di KCNJ2, associato all'iperpolarizzazione, creando così delle cellule che mancano di automatismo, ma che si contraggono quando stimolate esternamente. Quando trapiantate queste cellule sono in grado di integrarsi con i cardiomiociti ospiti senza causare EA sostenute (55).

Ulteriori studi saranno necessari per dimostrare e assicurare la sicurezza e l'efficacia di questi approcci sperimentali.

## NON CODING RNA E REGOLAZIONE DELLA PROLIFERAZIONE DEI CARDIOMIOCITI

Fino a poco tempo fa si pensava che i miocardiociti maturi dei mammiferi fossero incapaci di proliferare. Oggi esistono, invece, forti evidenze della capacità dei miocardiociti di rientrare nel ciclo cellulare, seppur con una frequenza che diminuisce progressivamente con l'età (56). Numerosi studi stanno dimostrando che tale capacità può essere potenziata attraverso molteplici interventi, tra cui la regolazione dei fattori di trascrizione (57), l'esposizione a condizioni ipossiche (58), l'attivazione del signaling di specifici fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e l'interleuchina-6, e di specifiche citochine (59-60) o la modulazione dei regolatori del ciclo cellulare (ciclina D1, ciclina D2 e p21).

La regolazione delle suddette vie di segnale può essere ottenuta attraverso varie metodologie, tra le quali la più innovativa è rappresentata dall'utilizzo dei non-coding RNA (ncRNA). I ncRNA rappresentano dei trascritti che non sono in grado di codificare per le proteine, ma che svolgono una funzione regolatoria a livello epigenetico, post-trascrizionale e traduzionale (45). I ncRNA sono classificati in due gruppi a seconda della loro lunghezza: small non-coding RNA (sncRNA) e long non-coding RNA (lncRNAs) (61). I microRNA (miRNA) rappresentano un tipo specifico di sncRNA, altamente conservati, lunghi 18-22 nucleotidi e in grado di regolare l'espressione genica legandosi alla regione 3'-UTR dei loro mRNA bersaglio al fine di indurne la degradazione o l'inibizione della traduzione (61). I lncRNA sono lunghi più di 200 nucleotidi e mostrano un alto grado di specificità tissutale e di conservazione sia del pattern di espressione che della struttura del trascritto, pur avendo una sequenza nucleotidica poco conservata (62-65).

Sia i miRNA che i lncRNA sono stati utilizzati per modulare la proliferazione di miocardiociti maturi, offrendo così i presupposti per un nuovo potenziale approccio terapeutico da utilizzare in sinergia con gli altri per la rigenerazione cardiaca (Fig. 1).

Il lavoro svolto negli ultimi anni ha classificato i miRNA coinvolti nella regolazione della proliferazione dei miocardiociti in miRNA che la promuovono e miRNA che la inibiscono.

Per quanto concerne i miRNA coinvolti nella promozione della proliferazione dei miocardiociti, si è cercato di comprendere quali fossero i meccanismi molecolari attraverso i quali essi svolgono il loro ruolo. Una caratteristica comune della maggior parte di questi miRNA è l'attivazione del cofattore trascrizionale YAP, il quale viene mantenuto inattivo attraverso la fosforilazione da parte di una cascata di chinasi, quali TAOK1, MST1/2 e LATS1/2, il riconoscimento da parte dell'ubiquitina ligasi  $\beta$ -TrCP E3 e la successiva degradazione proteosomiale (66-69). In particolare, il miR-302/367 down-regola MST1, LATS2 e MOB1, mentre il miR-199a-3p down-regola TAOK1 e  $\beta$ -TrCP (70). Oltre all'attivazione di YAP, i miRNA coinvolti nella promozione della proliferazione dei miocardiociti hanno come target l'inibitore ciclina chinasi-dipendente p21 (71) o l'oncosoppressore PTEN (72,73). Un'altra caratteristica di questi miRNA è quella di regolare la polimerizzazione dell'actina. In particolare, i miRNA 199a-3p, 1825 e i miRNA della famiglia 302, down-regolano la Cofilin2 (74-75) coinvolta, a sua volta, nell'inibizione dell'assemblaggio dei monomeri di actina e nella depolimerizzazione dei filamenti di actina (70).

Oltre ai miRNA coinvolti nella promozione della proliferazione, sono stati identificati i miRNA in grado di inibire la proliferazione dei miocardiociti. In particolare, sia il miRNA-1 che il miRNA-133 inibiscono la progressione mitotica attraverso la riduzione dell'espressione della ciclina D1: il miRNA-1 ha come target molecolare diretto la ciclina D1, mentre il miRNA-133 inibisce la transizione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S attraverso Sp1, un mediatore della trascrizione della ciclina D1 (76). È stato dimostrato che il miRNA-133 è in grado anche di controllare i livelli della ciclina D2 e di SRF (77). Anche i membri della famiglia dei miRNA-15 (miRNA-15a, miRNA-15b, miRNA-16-1, miRNA-16-2, miRNA-195 e miRNA-497) regolano negativamente il ciclo cellulare dei miocardiociti maturi, attraverso la modulazione di numerosi geni, tra cui Chek1, Cdc2a, Birc5, Nusap1 e Spag5 (78). In particolare, nel modello sperimentale animale è stato dimostrato che l'inibizione della famiglia dei miRNA-15 subito dopo la nascita consente di incrementare la proliferazione dei miocardiociti anche in età adulta, nonché di migliorare la funzionalità del ventricolo sinistro dopo induzione dell'infarto del miocardio (79). Anche miRNA-99/100 partecipano all'inibizione della proliferazione dei miocardiociti, attraverso la modulazione dei loro target Smarca5 ed Fntb (80). In particolare, è stato dimostrato che la downregolazione di questi miRNA consente l'espressione di GATA4, coinvolta nell'embriogenesi e nella differenziazione del miocardio e di numerosi altri markers indici di proliferazione cellulare.

La proliferazione dei miocardiociti è controllata anche da numerosi lncRNA. Il lncRNA AZIN2-sv lega il miRNA-214 bloccando la sua funzione inibitoria su PTEN, che a sua volta agisce come inibitore del pathway di PI3K/Akt (81). Pertanto, la deplezione di questo lncRNA promuove la proliferazione dei miocardiociti. Il lncRNA CAREL lega e blocca il miRNA-296 facendo venir meno l'interazione con i suoi mRNA target Trp53inp1 e Itm2a87, coinvolti, rispettivamente, nell'arresto del ciclo cellulare in fase G1 (82) e nell'espressione di una proteina transmembrana associata all'arresto del ciclo cellulare in fase G2/M (83). Topi transgenici che overesprimono CAREL nei miocardiociti mostrano alterazioni del ciclo cellulare e della rigenerazione cardiaca nel periodo perinatale. Il lncRNA NR\_045363 rappresenta un lncRNA altamente conservato che interagisce con il miRNA-216a, che a sua volta inibisce la via di segnale JAK2/STAT3 coinvolta nella proliferazione cellulare. La sua somministrazione, mediante l'utilizzo di vettori associati ad adenovirus, inibisce l'apoptosi dei miocardiociti, ne induce la proliferazione e ripristina la funzionalità cardiaca dopo infarto del miocardio nel topo neonato (84). Anche il lncRNA Sirt1-AS (silent information regulator factor 2 related enzyme 1 antisense) rappresenta un lncRNA pro-proliferativo. Esso si lega alla regione 3'-UTR dell'mRNA che codifica per SIRT1, aumentandone la stabilità, e questo a sua volta è in grado di promuovere la proliferazione cellulare. Infatti, recenti studi hanno dimostrato che Sirt1-AS quando overespresso induce un incremento della proliferazione dei miocardiociti, un potenziamento della capacità rigenerativa del cuore, e anche una riduzione dell'area cicatriziale e della fibrosi in seguito a infarto del miocardio (85). Un ulteriore esempio di lncRNA in grado di promuovere la proliferazione dei miocardiociti è rappresentato da ECRAR (Endogenous Cardiac Regeneration-Associated Regulator), coinvolto nella sintesi del DNA e nella mitosi nei miocardiociti di ratto attraverso il legame e la fosforilazione di ERK1/2, con conseguente attivazione a valle delle cicline D1 ed E1 e del fattore trascrizionale E2F1 (45). Esperimenti condotti sui modelli animali

hanno evidenziato come l'overespressione di ECRAR fosse in grado di stimolare la rigenerazione del miocardio, nonché il recupero della funzionalità cardiaca dopo infarto del miocardio (85); al contrario, il knockdown di ECRAR inibisce sia la proliferazione dei miocardiociti che il recupero dopo infarto del miocardio.

È bene sottolineare come i ncRNA con un ruolo regolatorio nei confronti della proliferazione e della rigenerazione cardiaca noti ad oggi siano davvero numerosi e come alle tipologie suddette vadano aggiunti anche i siRNA, i piRNA (piwi-interacting RNA) e i circRNA (circular RNA) (86-87). Inoltre, prima che i ncRNA possano essere proposti come opzione terapeutica innovativa per la rigenerazione del miocardio è necessario che vengano chiariti gli aspetti legati alla sicurezza e all'efficacia. Infatti, ad oggi, la maggior parte degli esperimenti è stata condotta o *in vitro* o *in vivo* su modelli animali di piccola taglia e, nonostante i risultati promettenti, spesso si verificavano anche la formazione di masse tumorali o il decesso dell'animale. Altri aspetti importanti da affrontare negli studi futuri sono legati all'instabilità dei ncRNA, all'effetto off-target in seguito alla loro somministrazione e all'attivazione del sistema immunitario dell'ospite con produzione di citochine proinfiammatorie e anticorpi.

## INGEGNERIA TISSUTALE

Ad oggi gli studi pre-clinici e clinici relativi agli approcci terapeutici basati sull'utilizzo di cellule staminali per la rigenerazione del miocardio hanno mostrato miglioramenti della funzionalità cardiaca soltanto di lieve entità a causa di molteplici fattori limitanti, tra cui il basso tasso di ritenzione e sopravvivenza delle cellule infuse nell'area ischemica, la mancata maturità strutturale e funzionale dei miocardiociti ottenuti dalle cellule staminali, lo scarso accoppiamento elettromeccanico delle cellule infuse con il tessuto ospite, responsabile a sua volta degli episodi di aritmie. Oggi, l'ingegneria tissutale cardiaca sta cercando di risolvere queste problematiche mediante la progettazione di un tessuto miocardico ingegnerizzato che consenta una migliore ritenzione delle cellule, promuova la loro differenziazione e maturazione, fornisca un supporto meccanico al tessuto danneggiato e rappresenti una piattaforma per il rilascio controllato di specifici farmaci. Oltre alla scelta della tipologia di cellule da utilizzare, la progettazione del tessuto miocardico ingegnerizzato pone molta attenzione anche alla scelta della matrice (88) (Fig. 1). Nello specifico, la scelta e la composizione della matrice sono importanti per assicurare un microambiente idoneo per la sopravvivenza delle cellule e il loro assemblaggio in strutture tridimensionali (89). Tra le sostanze maggiormente utilizzate ad oggi ritroviamo il collagene in virtù delle sue caratteristiche, tra cui la facilità di ottenimento dal tessuto connettivo e la capacità di fornire un supporto meccanico resistente e con un ruolo pilota nello sviluppo dell'organo (90-91). Tra le altre sostanze utilizzate ad oggi con successo spiccano la fibrina e il Matrigel™, una membrana basale solubile estratta dal tumore EHS (Engelbreth-Holm-Swarm), un tumore ricco di proteine della matrice extracellulare (92-93). Per quanto concerne la componente cellulare, il tessuto miocardico ingegnerizzato viene ottenuto utilizzando numerosi tipi cellulari, compresi i miocardiociti, le cellule stromali con fenotipo fibroblastico e le cellule endoteliali (88). Queste ultime svolgono un ruolo chiave sia intervenendo nel processo di vascolarizzazione, sia secernendo molecole con effetto paracrino sui miocardiociti fondamentale per la loro sopravvivenza, proliferazione e differenziazione.

In uno dei primi studi di applicazione delle tecnologie di ingegneria tissutale cardiaca è stata utilizzata una matrice extracellulare ottenuta con biomateriali e arricchita con FGF- $\beta$  in un modello murino di infarto del miocardio ottenuto con la legatura delle coronarie (94). La valutazione dell'infiammazione, della fibrosi e della performance del miocardio dopo 16 settimane dal trattamento hanno evidenziato la capacità di questo nuovo trattamento chirurgico di attenuare il rimodellamento cardiaco avverso conseguente all'infarto del miocardio nel modello sperimentale animale (94).

Recentemente è stato completato il primo trial clinico condotto nell'uomo finalizzato alla valutazione dell'iniezione transendocardica del VentriGel, una particolare matrice extracellulare ottenuta dal miocardio decellularizzato di suino, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto del miocardio (95). L'applicazione di questa nuova strategia terapeutica si è dimostrata sicura e fattibile. Inoltre, un'analisi post hoc ha evidenziato come il VentriGel

consenta un miglioramento dei risultati del test del cammino e una riduzione della classe NYHA (New York Heart Association) nell'intera coorte dei pazienti, e una riduzione dei livelli di BNP (Brain Natriuretic Peptide), indice di miglioramento del rimodellamento del ventricolo sinistro, nei pazienti trattati da più di un anno.

Un approccio simile è stato utilizzato in uno studio clinico di fase 1, concluso di recente, denominato PERISCOPE (Pericardial Matrix With Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Patients With Infarcted Myocardial Tissue). Nello specifico, gli investigatori hanno valutato la sicurezza dell'utilizzo di cellule staminali mesenchimali isolate dal tessuto connettivo che circonda i grandi vasi del cordone ombelicale (2 arterie e 1 vena) e seminate su una matrice extracellulare decellularizzata in pazienti che hanno subito un infarto del miocardio in un arco temporale totale di 12 mesi (96). Di recente è stato concluso anche il trial clinico di fase 1-2 denominato BioVAT-HF (Safety and Efficacy of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Engineered Human Myocardium as Biological Ventricular Assist Tissue in Terminal Heart Failure) che ha esaminato l'efficacia dell'utilizzo del muscolo cardiaco ingegnerizzato, costruito da cardiomiociti differenziati da cellule staminali pluripotenti indotte e da cellule stromali poste in un idrogel di collagene bovino di tipo I, nel processo di rigenerazione cardiaca in pazienti affetti da insufficienza cardiaca avanzata con frazione di eiezione ridotta (HFrEF; EF:  $\leq 35\%$ ) (97).

Tuttavia, nonostante i numerosi dati entusiasmanti, sono ancora molti i quesiti a cui dare una risposta prima di procedere con l'applicazione clinica. Tra questi ritroviamo l'individuazione di un materiale che possa garantire una più alta efficienza di ritenzione delle cellule infuse, di interazione e integrazione con il tessuto ospite, nonché di vascolarizzazione, lo sviluppo di protocolli che consentano la riduzione dell'aritmogenicità e della tumorigenicità delle cellule trapiantate, l'evasione delle cellule immunitarie e il rispetto degli standard GMP (Good Manufacturing Practise). Un altro importante aspetto da considerare è rappresentato dall'assenza, ad oggi, di studi a lungo termine su larga scala. Le risposte ai suddetti quesiti saranno fondamentali per l'applicabilità di questi approcci terapeutici innovativi nella pratica clinica.

## CONCLUSIONE E PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante la ricerca abbia compiuto passi da gigante nel settore della terapia rigenerativa cardiaca negli ultimi vent'anni, sono ancora numerosi gli aspetti da chiarire prima che si possa realizzare la traslazione di questi approcci nella pratica clinica. Tra questi ritroviamo in primis la definizione dei protocolli ad alta efficienza per la somministrazione sia delle cellule con potenziale rigenerativo sia dei ncRNA, la progettazione di un tessuto miocardico ingegnerizzato funzionale e la definizione delle tipologie di pazienti da sottoporre ad un determinato trattamento terapeutico (Fig. 1). Altri aspetti che stanno assumendo un'importanza sempre maggiore riguardano lo studio del ruolo dell'epigenetica (metilazione del DNA, acetilazione delle proteine istoniche, attività degli RNA non codificanti), del ruolo dei signaling metabolici innescati dall'esposizione ai nutrienti e ai ROS, del ruolo delle vescicole extracellulari secrete dalle cellule staminali mesenchimali cardiache dopo un infarto del miocardio, e del ruolo del rilascio intracoronarico dei mitocondri autologhi nei processi rigenerativi del miocardio e di come questi possano essere sfruttati. Inoltre, molti studi condotti negli ultimi anni stanno evidenziando il ruolo fondamentale anche delle cellule residenti nel miocardio e diverse dai cardiomiociti nel supportare la funzionalità cardiaca. Pertanto, la ricerca di nuove strategie per la terapia rigenerativa cardiaca non può prescindere anche da quest'ultimo aspetto.

È bene anche evidenziare che gli attuali modelli animali utilizzati per lo studio dell'insufficienza cardiaca prevedono la legatura dell'arteria coronaria per simulare la cardiomiopatia ischemica o la costrizione aortica trasversale per simulare il sovraccarico pressorio osservato nella stenosi aortica, ma non replicano esattamente la fisiopatologia dello scompenso cardiaco. Pertanto, sarà necessario lavorare anche su questo aspetto al fine di ottenere un modello *in vivo* che non solo rappresenti al meglio l'insufficienza cardiaca umana, ma che consenta anche di eseguire dei test più accurati e precoci mirati alla valutazione dell'efficacia delle nuove potenziali terapie.

Se il futuro prossimo della rigenerazione cardiaca si baserà probabilmente su un approccio terapeutico combinatorio, il futuro remoto consisterà nella definizione di una terapia sicura ed efficace possa diventare lo *standard of care* per i

pazienti con insufficienza cardiaca allo stadio terminale, superando così in maniera definitiva il grave limite attuale della ridotta disponibilità degli organi da trapiantare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lam NT, Sadek HA. Neonatal Heart Regeneration: Comprehensive Literature Review. *Circulation* 138(4): 412-423, 2018.
2. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Hill JA, Richardson JA, Olson EN, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 331(6020): 1078-1080, 2011.
3. Zogbi C, Satrio de Carvalho AET, Nakamuta JS, Caceres V de M, Prando S, Giorgi MCP, et al. Early postnatal rat ventricle resection leads to long-term preserved cardiac function despite tissue hypoperfusion. *Physiol Rep* 2(8): e12115, 2014.
4. Farache Trajano L, Smart N. Immunomodulation for optimal cardiac regeneration: insights from comparative analyses. *NPJ Regen Med* 6(1): 8, 2021.
5. Ma Y. Role of Neutrophils in Cardiac Injury and Repair Following Myocardial Infarction. *Cells* 10(7): 1676, 2021.
6. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 116(6): 1101-1112, 2020.
7. Bevan L, Lim ZW, Venkatesh B, Riley PR, Martin P, Richardson RJ. Specific macrophage populations promote both cardiac scar deposition and subsequent resolution in adult zebrafish. *Cardiovasc Res* 116(7): 1357-1371, 2020.
8. Toor IS, Rückerl D, Mair I, Ainsworth R, Meloni M, Spiroski AM, et al. Eosinophil Deficiency Promotes Aberrant Repair and Adverse Remodeling Following Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci* 5(7): 665-681, 2020.
9. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, Moon J, Amatruda JF, Phelps KL, et al. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell* 157(3): 565-579, 2014.
10. Zhao Q, Sun Q, Zhou L, Liu K, Jiao K. Complex Regulation of Mitochondrial Function During Cardiac Development. *J Am Heart Assoc* 8(13): e012731, 2019.
11. Sim CB, Ziemann M, Kaspi A, Harikrishnan KN, Ooi J, Khurana I, et al. Dynamic changes in the cardiac methylome during postnatal development. *FASEB J* 29(4): 1329-1343, 2015.
12. Sattler S, Rosenthal N. The neonate versus adult mammalian immune system in cardiac repair and regeneration. *Biochim Biophys Acta* 1863(7 Pt B): 1813-1821, 2016.
13. Das S, Goldstone AB, Wang H, Farry J, D'Amato G, Paulsen MJ, et al. A Unique Collateral Artery Development Program Promotes Neonatal Heart Regeneration. *Cell* 176(5): 1128-1142.e18, 2019.
14. Payumo AY, Chen X, Hirose K, Chen X, Hoang A, Khyeam S, et al. Adrenergic-Thyroid Hormone Interactions Drive Postnatal Thermogenesis and Loss of Mammalian Heart Regenerative Capacity. *Circulation* 144(12): 1000-1003, 2021.
15. Hirose K, Payumo AY, Cutie S, Hoang A, Zhang H, Guyot R, et al. Evidence for hormonal control of heart regenerative capacity during endothermy acquisition. *Science* 364(6436): 184-188, 2019.
16. Tampakakis E, Gangrade H, Glavaris S, Htet M, Murphy S, Lin BL, et al. Heart neurons use clock genes to control myocyte proliferation. *Sci Adv* 7(49): eabh4181, 2021.
17. Bray MS, Shaw CA, Moore MWS, Garcia RAP, Zanquetta MM, Durgan DJ, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294(2): H1036-1047, 2008.
18. Durgan DJ, Trexler NA, Egbejimi O, McElfresh TA, Suk HY, Petterson LE, et al. The circadian clock within the cardiomyocyte is essential for responsiveness of the heart to fatty acids. *J Biol Chem* 281(34): 24254-2469, 2006.
19. Michler RE. The current status of stem cell therapy in ischemic heart disease. *J Card Surg* 33(9): 520-531, 2018.
20. Pompilio G, Nigro P, Bassetti B, Capogrossi MC. Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: The Never Ending Story. *Circ Res* 117(6): 490-493, 2015.
21. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167(10): 989-997, 2007.
22. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, et al. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Evidence and Insights From Randomized Controlled Trials. *Circ Res* 117(6): 558-575, 2015.

23. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell* 13(12): 4279-4295, 2002.
24. Jun Hong S, Rogers PI, Kihlken J, Warfel J, Bull C, Deuter-Reinhard M, et al. Intravenous xenogeneic transplantation of human adipose-derived stem cells improves left ventricular function and microvascular integrity in swine myocardial infarction model. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 86(2): E38-48, 2015.
25. Yu LH, Kim MH, Park TH, Cha KS, Kim YD, Quan ML, et al. Improvement of cardiac function and remodeling by transplanting adipose tissue-derived stromal cells into a mouse model of acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 139(2): 166-172, 2010.
26. Araña M, Gavira JJ, Peña E, González A, Abizanda G, Cilla M, et al. Epicardial delivery of collagen patches with adipose-derived stem cells in rat and minipig models of chronic myocardial infarction. *Biomaterials* 35(1): 143-151, 2014.
27. Henry TD, Pepine CJ, Lambert CR, Traverse JH, Schatz R, Costa M, et al. The Athena trials: Autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 89(2): 169-177, 2017.
28. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, Lasso J, Pérez-Cano R, Alonso-Farto JC, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *American Heart Journal* 168(1): 88-95.e2, 2014.
29. Marbán E, Liao K. On the cellular origin of cardiosphere-derived cells (CDCs). *Basic Res Cardiol* 117(1): 12, 2022.
30. Sousonis V, Nanas J, Terrovitis J. Cardiosphere-derived progenitor cells for myocardial repair following myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 20(12): 2003-2011, 2014.
31. Malliaras K, Li TS, Luthringer D, Terrovitis J, Cheng K, Chakravarty T, et al. Safety and efficacy of allogeneic cell therapy in infarcted rats transplanted with mismatched cardiosphere-derived cells. *Circulation* 125(1): 100-112, 2012.
32. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 115(7): 896-908, 2007.
33. Tseliou E, Pollan S, Malliaras K, Terrovitis J, Sun B, Galang G, et al. Allogeneic Cardiospheres Safely Boost Cardiac Function and Attenuate Adverse Remodeling After Myocardial Infarction in Immunologically Mismatched Rat Strains. *Journal of the American College of Cardiology* 61(10): 1108-1119, 2013.
34. Malliaras K, Smith RR, Kanazawa H, Yee K, Seinfeld J, Tseliou E, et al. Validation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to monitor regenerative efficacy after cell therapy in a porcine model of convalescent myocardial infarction. *Circulation* 128(25): 2764-2775, 2013.
35. Grigorian-Shamagian L, Liu W, Fereydooni S, Middleton RC, Valle J, Cho JH, et al. Cardiac and systemic rejuvenation after cardiosphere-derived cell therapy in senescent rats. *European Heart Journal* 38(39): 2957-2967, 2017.
36. Makkar RR, Kereiakes DJ, Aguirre F, Kowalchuk G, Chakravarty T, Malliaras K, et al. Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *European Heart Journal* 41(36): 3451-3458, 2020.
37. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *The Lancet* 379(9819): 895-904, 2012.
38. Lalit PA, Hei DJ, Raval AN, Kamp TJ. Induced pluripotent stem cells for post-myocardial infarction repair: remarkable opportunities and challenges. *Circ Res* 114(8): 1328-1345, 2014.
39. Chong JJH, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 510(7504): 273-277, 2014.
40. Liu YW, Chen B, Yang X, Fugate JA, Kalucki FA, Futakuchi-Tsuchida A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nat Biotechnol* 36(7): 597-605, 2018.
41. Romagnuolo R, Masoudpour H, Porta-Sánchez A, Qiang B, Barry J, Laskary A, et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Regenerate the Infarcted Pig Heart but Induce Ventricular Tachyarrhythmias. *Stem Cell Reports* 12(5): 967-981, 2019.

42. Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, Wada Y, Ichimura H, Tanaka Y, et al. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 538(7625): 388-391, 2016.
43. Nakamura K, Neidig LE, Yang X, Weber GJ, El-Nachef D, Tsuchida H, et al. Pharmacologic therapy for engraftment arrhythmia induced by transplantation of human cardiomyocytes. *Stem Cell Reports* 16(10): 2473-2487, 2021.
44. Menasché P, Vanneaux V, Haggège A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 71(4): 429-438, 2018.
45. Pezhouman A, Nguyen NB, Kay M, Kanjilal B, Noshadi I, Ardehali R. Cardiac regeneration - Past advancements, current challenges, and future directions. *J Mol Cell Cardiol* 182: 75-85, 2023.
46. Gornalusse GG, Hirata RK, Funk SE, Rioloobos L, Lopes VS, Manske G, et al. HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nat Biotechnol* 35(8): 765-772, 2017.
47. Mattapally S, Pawlik KM, Fast VG, Zumaquero E, Lund FE, Randall TD, et al. Human leukocyte antigen class I and II knockout human induced pluripotent stem cell-derived cells: Universal donor for cell therapy. *Journal of the American Heart Association* 7(23), 2018.
48. Deuse T, Hu X, Cravina A, Wang D, Tediashvili G, De C, et al. Hypoimmunogenic derivatives of induced pluripotent stem cells evade immune rejection in fully immunocompetent allogeneic recipients. *Nat Biotechnol* 37(3): 252-258, 2019.
49. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 142(3): 375-386, 2010.
50. Song K, Nam YJ, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* 485(7400): 599-604, 2012.
51. Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, Vedantham V, Liu L, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 485(7400): 593-598, 2012.
52. Fu JD, Stone NR, Liu L, Spencer CI, Qian L, Hayashi Y, et al. Direct reprogramming of human fibroblasts toward a cardiomyocyte-like state. *Stem Cell Reports* 1(3): 235-247, 2013.
53. Nam YJ, Song K, Luo X, Daniel E, Lambeth K, West K, et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(14): 5588-5593, 2013.
54. Zhou Y, Liu Z, Welch JD, Gao X, Wang L, Garbutt T, et al. Single-Cell Transcriptomic Analyses of Cell Fate Transitions during Human Cardiac Reprogramming. *Cell Stem Cell* 25(1): 149-164.e9, 2019.
55. Marchiano S, Nakamura K, Reinecke H, Neidig L, Lai M, Kadota S, et al. Gene editing to prevent ventricular arrhythmias associated with cardiomyocyte cell therapy. *Cell Stem Cell* 30(4): 396-414.e9, 2023.
56. Garbern JC, Lee RT. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Dev Cell* 57(4): 424-439, 2022.
57. Padula SL, Velayutham N, Yutzey KE. Transcriptional Regulation of Postnatal Cardiomyocyte Maturation and Regeneration. *Int J Mol Sci* 22(6): 3288, 2021.
58. Nakada Y, Canseco DC, Thet S, Abdisolaam S, Asaithamby A, Santos CX, et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature* 541(7636): 222-227, 2017.
59. D'Uva G, Aharonov A, Lauriola M, Kain D, Yahalom-Ronen Y, Carvalho S, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol* 17(5): 627-638, 2015.
60. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, Diez-Cuñado M, Zhao M, Maruyama S, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature* 525(7570): 479-485, 2015.
61. Braga L, Ali H, Secco I, Giacca M. Non-coding RNA therapeutics for cardiac regeneration. *Cardiovasc Res* 117(3): 674-693, 2021.
62. Washietl S, Kellis M, Garber M. Evolutionary dynamics and tissue specificity of human long noncoding RNAs in six mammals. *Genome Res* 24(4): 616-628, 2014.
63. Marques AC, Ponting CP. Catalogues of mammalian long noncoding RNAs: modest conservation and incompleteness. *Genome Biology* 10(11): R124, 2009.

64. Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, Sive H, Bartel DP. Conserved Function of lincRNAs in Vertebrate Embryonic Development despite Rapid Sequence Evolution. *Cell* 147(7): 1537-1550, 2011.
65. Kapusta A, Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications. *Trends in Genetics* 30(10): 439-452, 2014.
66. Boggiano JC, Vanderzalm PJ, Fehon RG. Tao-1 phosphorylates Hippo/MST kinases to regulate the Hippo-Salvador-Warts tumor suppressor pathway. *Dev Cell* 21(5): 888-895, 2011.
67. Plouffe SW, Meng Z, Lin KC, Lin B, Hong AW, Chun JV, et al. Characterization of Hippo Pathway Components by Gene Inactivation. *Mol Cell* 64(5): 993-1008, 2016.
68. Poon CLC, Lin JI, Zhang X, Harvey KF. The sterile 20-like kinase Tao-1 controls tissue growth by regulating the Salvador-Warts-Hippo pathway. *Dev Cell* 21(5): 896-906, 2011.
69. Zhao B, Li L, Tumaneng K, Wang CY, Guan KL. A coordinated phosphorylation by Lats and CK1 regulates YAP stability through SCF(beta-TRCP). *Genes Dev* 24(1): 72-85, 2010.
70. Torrini C, Cubero RJ, Dirx E, Braga L, Ali H, Prosdocimo G, et al. Common Regulatory Pathways Mediate Activity of MicroRNAs Inducing Cardiomyocyte Proliferation. *Cell Rep* 27(9): 2759-2771.e5, 2019.
71. Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Belloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid proliferation. *Nat Genet* 40(12): 1478-1483, 2008.
72. Alexander MS, Casar JC, Motohashi N, Vieira NM, Eisenberg I, Marshall JL, et al. MicroRNA-486-dependent modulation of DOCK3/PTEN/AKT signaling pathways improves muscular dystrophy-associated symptoms. *J Clin Invest* 124(6): 2651-2667, 2014.
73. Chen J, Huang ZP, Seok HY, Ding J, Kataoka M, Zhang Z, et al. mir-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts. *Circulation research* 112(12), 2013.
74. Bernstein BW, Bamberg JR. ADF/cofilin: a functional node in cell biology. *Trends Cell Biol* 20(4): 187-195, 2010.
75. Bravo-Cordero JJ, Magalhaes MAO, Eddy RJ, Hodgson L, Condeelis J. Functions of cofilin in cell locomotion and invasion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14(7): 405-415, 2013.
76. Zhang D, Li X, Chen C, Li Y, Zhao L, Jing Y, et al. Attenuation of p38-mediated miR-1/133 expression facilitates myoblast proliferation during the early stage of muscle regeneration. *PLoS One* 7(7): e41478, 2012.
77. Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev* 22(23): 3242-3254, 2008.
78. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam YJ, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circulation Research* 109(6): 670-679, 2011.
79. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Johnson BA, Grinsfelder D, Canseco D, et al. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(1): 187-192, 2013.
80. Aguirre A, Montserrat N, Zacchigna S, Nivet E, Hishida T, Krause MN, et al. In Vivo Activation of a Conserved MicroRNA Program Induces Mammalian Heart Regeneration. *Cell Stem Cell* 15(5): 589-604, 2014.
81. Li X, He X, Wang H, Li M, Huang S, Chen G, et al. Loss of AZIN2 splice variant facilitates endogenous cardiac regeneration. *Cardiovasc Res* 114(12): 1642-1655, 2018.
82. Tomasini R, Seux M, Nowak J, Bontemps C, Carrier A, Dagorn JC, et al. TP53INP1 is a novel p73 target gene that induces cell cycle arrest and cell death by modulating p73 transcriptional activity. *Oncogene* 24(55): 8093-8104, 2005.
83. Nguyen TMH, Shin IW, Lee TJ, Park J, Kim JH, Park MS, et al. Loss of ITM2A, a novel tumor suppressor of ovarian cancer through G2/M cell cycle arrest, is a poor prognostic factor of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 140(3): 545-553, 2016.
84. Wang J, Chen X, Shen D, Ge D, Chen J, Pei J, et al. A long noncoding RNA NR\_045363 controls cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 127: 105-114, 2019.
85. Li B, Hu Y, Li X, Jin G, Chen X, Chen G, et al. Sirt1 antisense long noncoding rna promotes cardiomyocyte proliferation by enhancing the stability of sirt1. *Journal of the American Heart Association* 7(21), 2018.

86. Huang S, Li X, Zheng H, Si X, Li B, Wei G, et al. Loss of Super-Enhancer-Regulated circRNA Nfix Induces Cardiac Regeneration After Myocardial Infarction in Adult Mice. *Circulation* 139(25): 2857-2876, 2019.
87. Zhou Y, Fang Y, Dai C, Wang Y. PiRNA pathway in the cardiovascular system: a novel regulator of cardiac differentiation, repair and regeneration. *J Mol Med* 99(12): 1681-1690, 2021.
88. Fujita B, Zimmermann WH. Myocardial tissue engineering strategies for heart repair: current state of the art. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 27(6): 916-920, 2018.
89. Mn G, C A, T C, Ht T. Current state of the art in myocardial tissue engineering. *Tissue engineering* [Internet]. agosto 2007 [citato 13 novembre 2023];13(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17518754/>.
90. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13(7): 1637-1652, 1989.
91. Carver W, Terracio L, Borg TK. Expression and accumulation of interstitial collagen in the neonatal rat heart. *Anat Rec* ;236(3): 511-520, 1993.
92. Navaee F, Renaud P, Kleger A, Braschler T. Highly Efficient Cardiac Differentiation and Maintenance by Thrombin-Coagulated Fibrin Hydrogels Enriched with Decellularized Porcine Heart Extracellular Matrix. *Int J Mol Sci* 24(3): 2842, 2023.
93. Johnson TD, Christman KL. Injectable hydrogel therapies and their delivery strategies for treating myocardial infarction. *Expert Opin Drug Deliv* 10(1): 59-72, 2013.
94. Mewhort HEM, Turnbull JD, Meijndert HC, Ngu JMC, Fedak PWM. Epicardial infarct repair with basic fibroblast growth factor-enhanced CorMatrix-ECM biomaterial attenuates postischemic cardiac remodeling. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147(5): 1650-1659, 2014.
95. Traverse JH, Henry TD, Dib N, Patel AN, Pepine C, Schaer GL, et al. First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients. *JACC: Basic to Translational Science*. 4(6): 659-669, 2019.
96. Study Details | Pericardial Matrix With Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Patients With Infarcted Myocardial Tissue | [ClinicalTrials.gov](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03798353?distance=50&term=Wharton%27s%20jelly-derived%20mesenchymal%20stem%20cells%20from%20human%20umbilical%20cords&cond=Heart%20Diseases&rank=3) [Internet]. [citato 13 novembre 2023]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03798353?distance=50&term=Wharton%27s%20jelly-derived%20mesenchymal%20stem%20cells%20from%20human%20umbilical%20cords&cond=Heart%20Diseases&rank=3>.
97. Study Details | Safety and Efficacy of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Engineered Human Myocardium as Biological Ventricular Assist Tissue in Terminal Heart Failure | [ClinicalTrials.gov](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04396899?distance=50&term=collagen-based%20and%20stromal%20cells%20&cond=Heart%20Diseases&rank=1) [Internet]. [citato 13 novembre 2023]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04396899?distance=50&term=collagen-based%20and%20stromal%20cells%20&cond=Heart%20Diseases&rank=1>.

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

## Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future ♦ *Artificial Intelligence for diabetes care: opportunities and future perspectives*

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

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", Bari

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304g>

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is globally prevalent, with the International Diabetes Federation predicting 783 million cases by 2045. Type 2 diabetes (T2DM) is the seventh leading cause of death and poses a significant economic burden on global healthcare, demanding innovative approaches amid resource constraints. Moreover, the increasing volume of data requires advanced computational tools for analysis and therapeutic decision support. Digital technologies, particularly artificial intelligence (AI), offer promising solutions. AI, capable of complex tasks like reasoning and language recognition, leverages digitalization in diabetes care, handling electronic health records, imaging diagnostics, and laboratory data. Machine learning, an advanced form of AI, outperforms traditional data analysis by automatically identifying patterns and generating predictions without specific programming. Emerging technologies utilizing natural language processing and machine learning accelerate the digital transformation, enhancing cognitive capabilities. AI applications in diabetes span screening, classification, and therapy management. Predictive models utilizing machine learning algorithms achieve high accuracy in early diabetes risk identification and aids in understanding T2DM heterogeneity, crucial for precision medicine initiatives. Diagnostic AI tools, particularly for retinopathy, neuropathy, and diabetic foot, enhance accessibility and clinical decision-making. AI's role extends to predicting and preventing complications, such as ulcers and hypoglycemic events. Challenges include data

privacy concerns, algorithmic bias, and the need for transparent decision-making processes. Rigorous optimization of AI data inputs is crucial to avoid misleading outputs. While AI offers tremendous benefits, ethical considerations, regulatory frameworks, and human oversight remain critical for responsible and effective implementation in diabetes care.

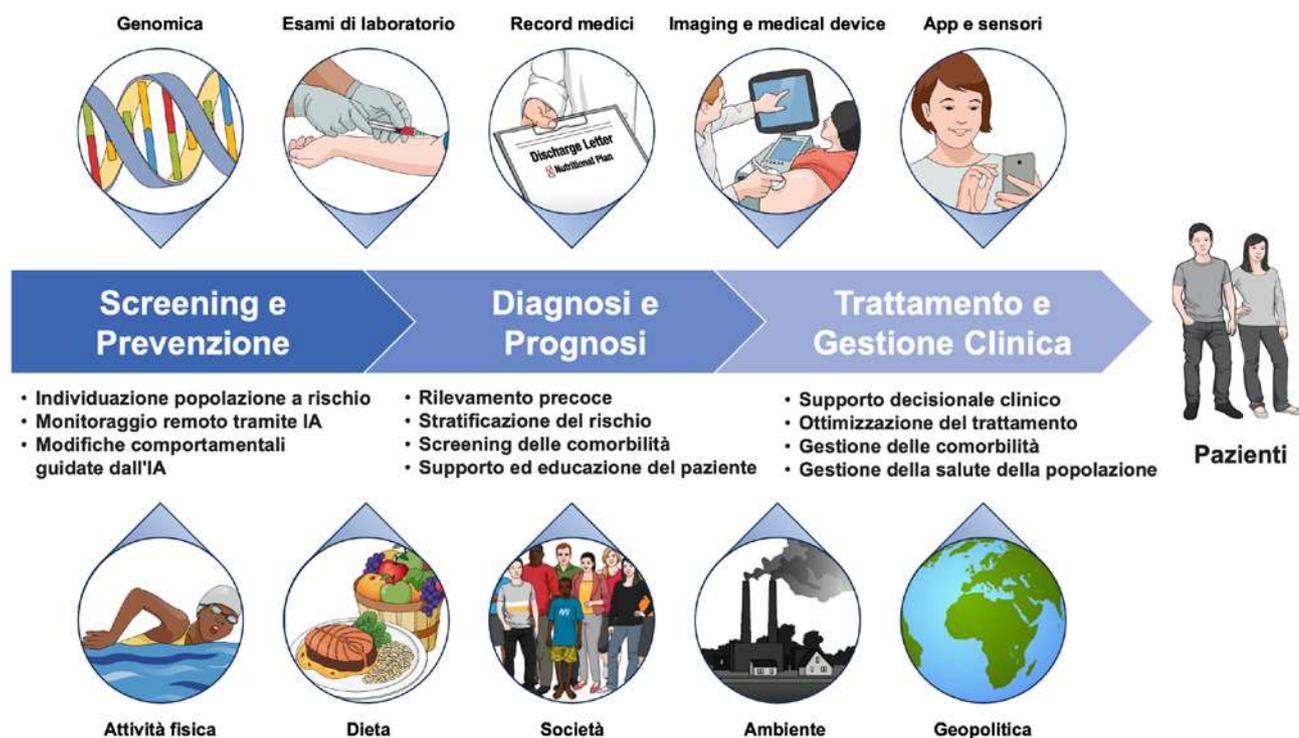
### KEYWORDS

Type 2 Diabetes, Digital Technologies, Artificial Intelligence (AI), Diagnostic AI Tools, Machine Learning.

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito è in progressiva diffusione a livello mondiale e la International Diabetes Federation (IDF) prevede che circa 783 milioni di pazienti ne saranno affetti nel 2045 (1). Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta al momento la settima causa di morte e costituisce una significativa voce di spesa per il sistema sanitario globale raggiungendo cifre nell'ordine dei trilioni di euro (1). Sebbene si tratti di una patologia che è possibile prevenire, o perlomeno trattare precocemente per prevenirne le complicanze, gli strumenti di screening diffusamente disponibili, quali il dosaggio di HbA1c e della glicemia a digiuno, non sono sufficientemente specifici e/o sensi-

**Figura 1** ♦ Diagramma delle fonti di dati e delle applicazioni potenziali per impiegare l'intelligenza artificiale nella gestione complessiva delle persone con diabete e delle persone a rischio di malattia



Abbreviazione: IA, intelligenza artificiale.

bili, rendendoli inadatti a contrastare la diffusione del diabete su larga scala (2).

Il costante aumento della prevalenza del DMT2 e la crescente complessità della patologia sia dal punto di vista clinico che della cura del paziente, pongono un carico notevole sul sistema di cura, in un contesto caratterizzato da riduzione delle risorse e difficoltà a investire in nuovo personale e nuove strutture. Il rischio, dunque, per i team diabetologici è di sperimentare una crescente difficoltà nel raggiungere gli obiettivi clinici e per i pazienti di non vedere sempre garantiti i diritti all'accessibilità e alla sostenibilità dell'assistenza sanitaria. In questo contesto, le nuove tecnologie digitali e l'uso dell'intelligenza artificiale (IA) rappresentano certamente una grande opportunità (3).

L'IA è un campo dell'informatica che sviluppa sistemi in grado di eseguire compiti complessi, come il ragionamento e il riconoscimento del linguaggio. La digitalizzazione ha profondamente influenzato la pratica quotidiana dei team diabetologici, coinvolgendo record medici elettronici, diagnostica per immagini, dati di

laboratorio e strumenti software per pratiche amministrative (4-5). La crescente quantità di dati, inclusi quelli provenienti da glucometri e sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, richiede strumenti informatici avanzati per guidare l'analisi e supportare le decisioni terapeutiche (Fig. 1). La trasmissione automatica dei dati tramite *cloud* o piattaforme di integrazione dati standardizzate (6-7) è fondamentale, ma è altresì cruciale gestire correttamente questa mole di informazioni per evitare sovraccarichi sia per i pazienti che per i professionisti sanitari. Gli strumenti informatici avanzati, combinati con l'esperienza clinica, possono semplificare l'analisi, accelerare il processo decisionale e favorire strategie terapeutiche personalizzate (8-12). In questo scenario, l'impiego dell'IA, in particolare del *machine learning*, rappresenta un avanzamento significativo rispetto alle tradizionali tecniche di analisi dati: grazie all'identificazione automatica di schemi specifici e al ragionamento induttivo, il *machine learning* può generare previsioni senza essere programmato in modo specifico per tale attività (11). Una nuova categoria di tecnologie, attualmente in

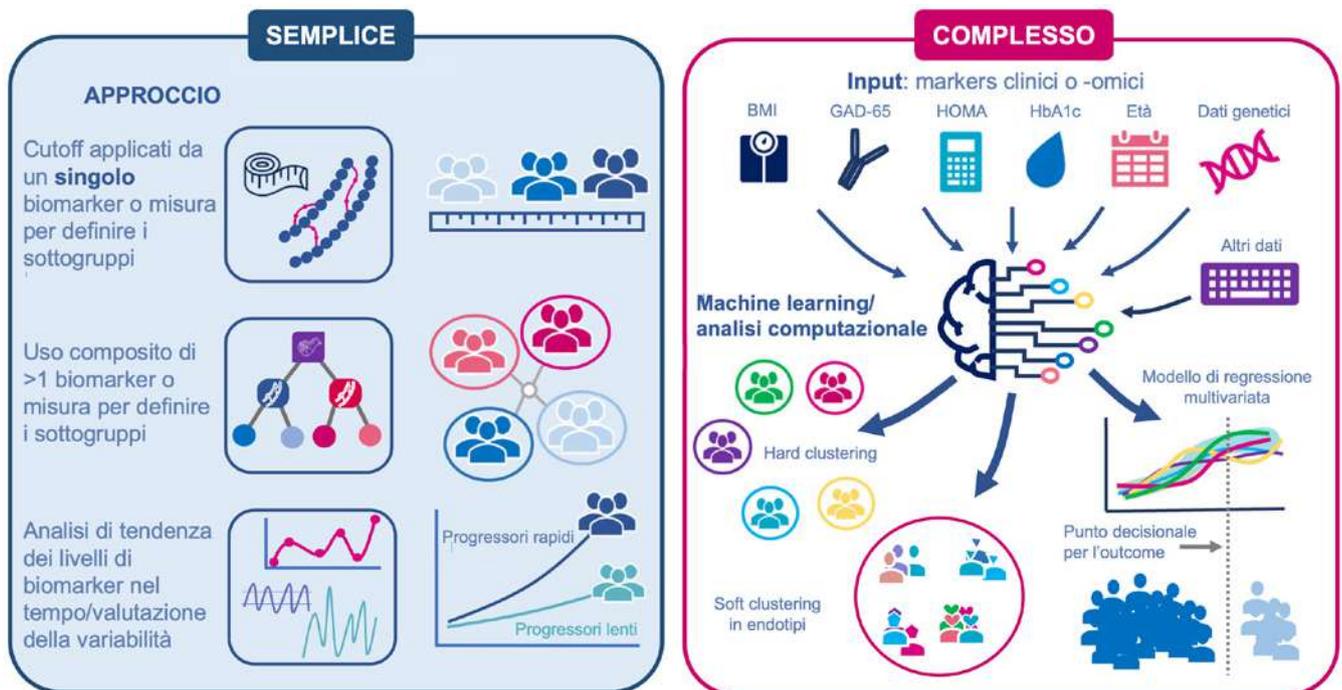
pieno sviluppo, che utilizza l'elaborazione del linguaggio naturale e il *machine learning*, sarà in grado di amplificare e accelerare il processo di trasformazione digitale per consentire alle persone e alle macchine di interagire in modo più naturale, estendendo e potenziando capacità cognitive e abilità (13). Questi processi saranno ulteriormente implementati grazie all'ausilio del *deep learning*, una forma avanzata di *machine learning* che utilizza reti neurali profonde per affrontare compiti complessi come il riconoscimento di immagini e il riconoscimento vocale. Esempi di base già in uso in alcune regioni italiane sono delle IA in grado di interagire via chat con il paziente per fornire informazioni, ad esempio circa la prenotazione delle visite mediche. In ambito squisitamente diabetologico, questi sistemi possono trovare applicazione a partire dallo screening e dalla classificazione del diabete mellito, fino alla gestione della terapia e delle complicanze. Tuttavia, numerosi sono anche gli interrogativi che sorgono dall'implementazione dell'IA in diabetologia e la riflessione su questi aspetti critici è di fondamentale importanza per un utilizzo etico e responsabile di tali tecnologie.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE: APPLICAZIONI IN DIABETOLOGIA

### Screening, classificazione e terapia del diabete mellito

La disponibilità di grandi quantità di dati provenienti da registri elettronici ha consentito di ipotizzare dei modelli predittivi per l'individuazione precoce e diffusa dei soggetti a rischio (14). Questi modelli si sono evoluti con il tempo dalla semplice regressione logistica ad algoritmi di *machine learning* (Fig. 2) basati sul *K-nearest neighbor* (K-NN), *natural language processing* (NLP) (e.g. *Quadratic Discriminant Analysis QDA*, *Linear discriminant analysis LDA*, alberi decisionali) e *deep learning artificial neural networks* (e.g. *convolutional neural network CNN*, *long short-term memory LSTM*), raggiungendo una accuratezza di circa il 90% nel caso di questi ultimi (14). Infatti, le previsioni basate sulle *deep learning artificial neural networks* consentono sia di tenere in considerazione l'aumento progressivo del rischio con il passare del tempo che di mantenere lo stesso livello di accuratezza anche con un minor numero di dati a disposizione (14).

**Figura 2** ◆ Diagramma degli approcci utilizzati per identificare sottocategorie di diabete di tipo 2



Abbreviazioni: HbA<sub>1c</sub>, emoglobina glicata; BMI, indice di massa corporea; GAD-65 anticorpi anti glutammato decarbossilasi-65. Adattato da Misra S, Wagner R, Ozkan B et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Comm Med* 3(138), 2023. doi: 10.1038/s43856-023-00360-3, distribuito con licenza internazionale CCA 4.0.

L'IA è stata utilizzata anche per meglio comprendere e definire l'eterogeneità del DMT2. Infatti, sebbene la diagnosi di questa patologia richieda semplicemente il riscontro di livelli di glucosio al di sopra della norma, gli individui affetti da DMT2 differiscono notevolmente in termini di rapidità di progressione della malattia, risposta alle terapie farmacologiche, sviluppo di complicanze (15). La *American Diabetes Association* (ADA) e la *European Society for the Study of Diabetes* (EASD) hanno istituito una Iniziativa per la Medicina di Precisione nel Diabete (PMDI) nel 2018 allo scopo di migliorare la prevenzione e la cura del diabete attraverso la medicina di precisione. Nell'ambito della PMDI, una recente revisione della letteratura ha identificato due ampi approcci di sottoclassificazione del DMT2, uno più semplice, basato su semplici caratteristiche cliniche come BMI, età alla diagnosi, livelli di lipidi, e uno più complesso che utilizza approcci di *machine learning* che possono essere anche implementati da dati genetici. Entrambi gli approcci richiedono ulteriori studi per essere validati ma i dati finora disponibili supportano la premessa che la sottoclassificazione del DMT2 possa essere clinicamente rilevante (16). Nello specifico, uno degli approcci più citati e riprodotti è stato quello proposto dal gruppo scandinavo di Ahlqvist et al. (17), i quali, sfruttando un semplice algoritmo *K-means* (algoritmo di analisi dei gruppi partizionale che permette di dividere un insieme di soggetti in *k* gruppi in base alle loro caratteristiche), hanno identificato 4 sottotipi di DMT2 differenti per rapidità di progressione della malattia e rischio di sviluppare specifiche complicanze del diabete. Tuttavia, quando applicato ai dati degli studi ADOPT e RECORD, questo modello risulta meno capace di predire l'incidenza di malattia renale cronica o la risposta alla terapia farmacologica rispetto a semplici variabili singole quali il filtrato glomerulare e l'età della diagnosi, rispettivamente (18). Analogamente, uno studio condotto sui dati del Registro Nazionale Svedese ha riscontrato che sistemi predittivi basati su semplici caratteristiche cliniche sono più efficaci dei sistemi basati sulla suddivisione in rigidi sottogruppi al fine di predire il rischio di sviluppare le complicanze del diabete (19). In linea con queste osservazioni, Nair e colleghi hanno utilizzato un algoritmo *DDRTree* per distribuire in un albero bidimensionale le molteplici caratteristiche cliniche estratte dai dati di 23.137 pazienti con diabete all'esordio, consentendo quindi una associazione meno

rigida fra specifici fenotipi e il rischio di sviluppare complicanze (20).

Ad oggi, un numero esiguo di studi ha valutato la performance di un approccio basato sull'IA come guida per la prescrizione dei farmaci nel DMT2.

Recentemente, un modello Bayesiano non parametrico per predire l'efficacia a 12 mesi di SGLT-2 inibitori e agonisti del recettore del GLP-1 è stato sviluppato e validato utilizzando dati di 46.394 pazienti con DMT2, dimostrando che è possibile utilizzare semplici caratteristiche cliniche per individualizzare il trattamento ottenendo migliori risultati in termini di controllo glicemico e tollerabilità e riducendo il rischio a lungo termine di sviluppare complicanze microvascolari (21).

Invece, uno studio monocentrico italiano condotto su 82 pazienti non ha evidenziato differenze significative in termini di controllo glicemico a 3 mesi nella performance di uno strumento per il trattamento personalizzato (*Personalized Treatment Tool*), che teneva conto delle caratteristiche cliniche e del monitoraggio glicemico eseguito dai pazienti e delle peculiarità dei farmaci prescrivibili, rispetto alla pratica clinica standard (22).

## SCREENING, PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE

La tecnologia diagnostica basata sull'intelligenza artificiale, tramite immagini mediche, dati qualitativi o fisiologici quantitativi, può essere impiegata per aumentare l'accessibilità degli esami diagnostici e supportare le decisioni cliniche per lo screening e la diagnosi delle complicanze correlate al diabete. In letteratura gli studi più rappresentati sono quelli sulla retinopatia diabetica, sulla neuropatia diabetica e sul piede diabetico (Fig. 3). Prospettive più innovative integrano dati biochimici, clinici e strumentali per una predizione più ad ampio spettro del rischio cardiovascolare (23).

### Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica è la più frequente causa di cecità nei soggetti in età lavorativa nei paesi sviluppati (24), con una prevalenza strettamente collegata alla durata della malattia e ai livelli del controllo glicemico e pressorio. In termini di prevalenza i dati a disposizione sono molto esplicativi; una metanalisi di 35 studi condotti in tutto il mondo tra il 1980 e 2008, evidenzia come la retinopa-

**Figura 3** ◆ Schema dell'applicazione dell'intelligenza artificiale (IA) basata sulle immagini in diabetologia

tia si manifesti in circa il 34,6% delle persone con diabete (6,96% sotto forma di retinopatia diabetica proliferativa, il 6,81% come edema maculare, con il 10,2% dei casi a rischio per la compromissione della vista (25). I sintomi ad essa associati compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate e ciò spesso limita l'efficacia del trattamento. In pazienti ancora asintomatici, una diagnosi precoce risulta dunque fondamentale per un tempestivo intervento che sarebbe in grado di prevenire la perdita del visus.

L'esame della retina comprende la fotografia del fondo retinico o l'osservazione del fondo dell'occhio (oftalmoscopia). La fotografia retinica, midriatica e non midriatica, ha mostrato una migliore sensibilità nello screening della retinopatia diabetica rispetto all'oftalmoscopia diretta e indiretta. L'esame del fondo oculare midriaticizzato a sette campi standard è stato a lungo considerato il gold standard per la valutazione del fondo oculare nei trial clinici sulla retinopatia diabetica. Tuttavia, questa procedura è troppo dispendiosa in termini di tempo e di costi e quindi non adeguata allo screening, per cui è preferibile un esame a minor numero di campi (da 2 a 4) oppure un

sistema di immagini a campo ultra-ampio, entrambi dotati di maggiore sensibilità. In tale contesto, l'IA potrebbe diventare uno strumento prezioso anche per semplificare l'accesso ai programmi di screening attraverso un approccio accurato e costo-efficace.

I recenti progressi tecnologici nel campo dello screening della retinopatia diabetica riguardano essenzialmente 3 categorie: il processo di acquisizione delle immagini, quello di analisi delle immagini e la valutazione della categoria di rischio.

I nuovi metodi di *acquisizione delle immagini* prevedono l'utilizzo di strumenti come l'oftalmoscopia confocale a scansione laser di tipo ultra-wide, che potrebbe fornire immagini di *migliore qualità e più ampie* senza necessità di dilatazione pupillare (26) o camere tradizionali portatili. A tal proposito, circa 35.000 pazienti sono stati sottoposti ad un esame del fondo dell'occhio nell'ambito del programma Indian Health Service-Joslin Vision Network, dimostrando che rispetto all'esame del fundus oculi a più campi, non midriatico, l'acquisizione di scansioni con campo ultra-ampio senza midriasi riduce in modo significativo il tasso di immagini non valutabili, aumentando

di converso la rilevazione dei segni di retinopatia diabetica (26). Inoltre, solo le immagini con campo ultra-ampio permetterebbero di identificare i casi di retinopatia di grado più avanzato, individuando lesioni nella periferia della retina in circa il 7% dei casi (27). Tali dati suggeriscono, quindi, i potenziali vantaggi nell'utilizzo di questo metodo di acquisizione delle immagini nel contesto dei programmi di screening di teleoftalmologia, grazie alla possibilità di fotografare il fondo oculare utilizzando lo smartphone. Oltre a già dimostrati vantaggi in termini di costo-efficacia, tale approccio acquisisce ulteriore valore in contesti o aree geografiche nei quali l'accesso a cure oftalmologiche è precluso o complesso (28).

Inoltre, stanno emergendo nuovi metodi per la valutazione del rischio che potrebbero anche beneficiare dell'implementazione dell'IA, come l'analisi dei film lacrimali e potenzialmente di alcuni mRNA, la cui efficacia clinica ed economica necessita però di maggiori evidenze (29). Questa mole di dati può essere oggi analizzata tramite processi automatizzati basati su sistemi di IA, che per mezzo di processi di *deep learning* sono oggi in grado di apprendere autonomamente e di migliorarsi con l'aumento del numero di immagini valutate. Un modello di *deep learning* ampiamente utilizzato è la CNN, basata su un livello di convoluzione, uno di pooling e uno completamente connesso. Essa può ricevere un'immagine in input, assegnare diversi gradi di importanza a diverse caratteristiche e differenziare una caratteristica da un'altra. Questo elimina la necessità di identificare manualmente le caratteristiche delle immagini, cosa che ha reso difficile l'automazione dell'analisi delle immagini retiniche in passato. Una tipica CNN contiene meccanismi paralleli di operazioni di convoluzione e pooling alternati tra loro: l'output dei livelli di convoluzione e pooling è costituito da caratteristiche di alto livello dell'immagine in input, utilizzate dal livello completamente connesso per classificare l'immagine in input in varie classi sulla base del dataset di addestramento (29).

Diversi studi hanno dimostrato un aumento della sensibilità e della specificità quando le CNN sono state utilizzate per la rilevazione della retinopatia diabetica (30). Algoritmi CNN tridimensionali sono stati impiegati anche per l'analisi delle immagini acquisite con *Optical Coherence Tomography* (OCT), dimostrando eccellenti livelli di accuratezza (31). In uno studio che ha analizzato con un modello di IA basato su CNN sia immagini derivanti

da retinografia che da OCT, l'elaborazione e l'analisi simultanea di entrambe le immagini miglioravano l'accuratezza dello screening della retinopatia diabetica e contribuivano alla rilevazione precoce dell'edema maculare (32). Tuttavia, chiari limiti di questi studi sono l'uso di dataset differenti e dimensioni campionarie relativamente limitate.

A fronte di indiscutibili vantaggi in termini di analisi dei dati e facilitazione dell'accesso dei pazienti allo screening, è d'altra parte anche chiaro che attualmente i sistemi per la rilevazione, classificazione e diagnosi automatizzate e assistite dal computer della retinopatia diabetica variano notevolmente in termini di progettazione, validazione, grado di autonomia e impiego clinico.

### Neuropatia diabetica

La prevalenza della neuropatia diabetica è stimata superiore al 50% nel corso della vita di una persona con diabete (33-36). La forma più comune e quindi maggiormente responsabile di morbidità (36) è la neuropatia periferica (DPN), che riconosce un pattern di presentazione preciso e simmetrico in senso disto-proximale. I sintomi vanno da una perdita progressiva della sensibilità tattile e vibratoria, fino alla compromissione della percezione della temperatura e a una chiara sintomatologia dolorosa, per cui può essere richiesto un intervento farmacologico o di altro tipo (37). Considerando l'alta prevalenza della DPN e l'entità delle sue conseguenze, l'implementazione di strategie di screening efficaci nell'ambito della pratica clinica di routine è fondamentale per garantire la diagnosi precoce e quindi il trattamento tempestivo del dolore da DPN, prevenendo così la progressione e lo sviluppo di complicanze avanzate, tra cui l'amputazione degli arti e l'*exitus* (36). La diagnosi di DPN si basa principalmente su sintomi e segni clinici, ma nel tempo sono stati anche valutati questionari e scale facilmente utilizzabili in pratica clinica, tra cui il *Toronto Clinical Neuropathy Score* (38), la *Utah Early Neuropathy Scale* (39), la *Neuropathy Disability Scale* (40) o la *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (41). Allo stesso modo, esistono diverse scale validate per il dolore neuropatico e la sua gravità, tra cui il *McGill Pain Questionnaire* e la sua versione più recente e più breve nota come *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) (42). Il ricorso a test elettrofisiologici e visita neurologica è oggi invece riservato a forme di neuropatia periferica atipica, a esordio brusco, o per cui si sospetti una diversa eziologia (36).

Infatti, i test elettrofisiologici specialistici, come studi di conduzione nervosa, soglie termiche sensoriali quantitative o la biopsia cutanea richiedono lunghi tempi di attesa, sono poco specifici e scarsamente costo-efficaci (43).

Da queste considerazioni si intuisce come uno screening su larga scala sia difficile da realizzare e ciò si traduce in outcomes sfavorevoli per il paziente, poiché non sono possibili una diagnosi e un trattamento precoci. Queste criticità sono però oggi superabili grazie all'impiego dell'IA: al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica dei test per la DPN sono stati sviluppati diversi algoritmi di *machine learning* che prendono in esami variabili di tipo qualitativo, fisiologico quantitativo e anatomico. I test di **qualità di vita** EuroQol-5 Dimensions (EQ5D) ed MNSI sono stati implementati in algoritmi di *machine learning* per la classificazione della DPN dolorosa e non dolorosa; tuttavia, questi primi studi sono caratterizzati da ridotta numerosità campionaria e validazione esclusivamente interna (44,45). Per quanto concerne l'analisi quantitativa, nei **test elettrofisiologici** la misurazione della soglia di percezione delle vibrazioni (VPT) è operatore dipendente; tuttavia, attualmente è in fase di sviluppo un sistema operatore-indipendente che collega un sensore VPT a un algoritmo di *machine learning* (46). Infine, algoritmi accurati basati su reti neurali possono prendere in esame **dati anatomici**, come scansioni di risonanza magnetica o immagini ecografiche dei nervi periferici, per diagnosticare la DPN dolorosa sulla base dell'architettura dei nervi, della connettività funzionale e del flusso sanguigno (47). Altre immagini anatomiche che possono essere elaborate da sistemi di IA sono quelle derivanti dalla microscopia corneale confocale (CCM). La perdita dei nervi corneali può precedere l'esordio clinico della neuropatia diabetica e correla con la sua gravità. Algoritmi di *deep learning* possono classificare automaticamente le immagini delle fibre nervose corneali ricavate da CCM, risultando in studi clinici preliminari strumenti promettenti per uno screening su larga scala, più veloce e meno invasivo rispetto a una biopsia cutanea tradizionale. Questo potrebbe garantire diagnosi e intervento precoci per la DPN. La DPN, se non correttamente diagnosticata e trattata, può portare alla formazione di ulcere al piede, per via della perdita progressiva della sensibilità protettiva. Attualmente, gli algoritmi avanzati di *machine learning* (anche implementati in delle app) sono in grado di rilevare e localizzare le ulcere diabetiche nelle immagini del pie-

de (48-49); questo è particolarmente utile in regioni dove non vi è disponibilità di personale sanitario con expertise nella gestione di queste lesioni o per l'auto ispezione da parte di pazienti con deficit visivi (47).

Un'altra manifestazione clinica della neuropatia diabetica, questa volta autonoma, è l'insensibilità all'ipoglicemia (50). Le ipoglicemie, specie se inavvertite, possono rappresentare non solo un notevole burden per il paziente, ma anche motivo di accesso in pronto soccorso e ricovero, con conseguente carico economico per il sistema sanitario nazionale (molto rilevante anche senza considerare i costi indiretti di un'ipoglicemia severa) (51). Per questo motivo, sono in studio diversi modelli di *machine learning* per predire e quindi prevenire le ipoglicemie, facendo riferimento a parametri misurabili tramite sensori del glucosio o specifiche apparecchiature, ma anche più semplicemente tramite *wearables* (smart band, smart watch, accelerometri), che rappresentano una miniera di dati utili per i modelli di IA. Alcuni parametri presi in esame sono la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco, la temperatura, la risposta galvanica della cute, l'elettroencefalogramma, i movimenti del paziente nella stanza registrati tramite videocamera (52). In un recente studio, le camere e i sistemi di *eye tracking* sviluppati dalle case automobilistiche sono stati integrati ai dati del sensore del glucosio per analizzare i comportamenti dell'automobilista per ridurre il rischio di ipoglicemia alla guida (53). È inoltre lecito aspettarsi che tra alcuni anni i pancreas artificiali *full closed-loop* saranno basati su modelli di IA (54).

Lo sviluppo continuo di questi algoritmi basati sull'IA rivestirà un ruolo centrale nella diagnosi della neuropatia diabetica come strumento di supporto clinico-diagnostico per i medici o come calcolatore di rischio o diagnosi online per i pazienti (55). I dati elaborati dagli algoritmi includeranno marcatori qualitativi sempre più specifici e dati quantitativi da immagini ad alta qualità, arrivando a precedere la diagnosi clinica e portando questi tool all'impiego per lo screening su larga scala, per consentire un intervento precoce nella neuropatia diabetica, nelle sue varie manifestazioni, atto a ridurre la morbilità.

#### Dal micro- al macrovascolare

I sistemi descritti per la rilevazione, classificazione e diagnosi assistite o automatizzate tramite IA delle complicanze del diabete mellito sono estremamente eteroge-

nei in termini di progettazione, validazione, livello di autonomia e utilizzo in ambito clinico. Ciononostante, con le tecnologie attualmente disponibili, vi sono già ad oggi indiscutibili vantaggi in termini di analisi dei dati e facilitazione dell'accesso dei pazienti allo screening, rendendo i test più economici e più rapidi rispetto a quelli eseguiti dal personale medico qualificato. Di contro, i maggiori limiti per una ampia applicazione in pratica clinica risiedono nella mancanza di ampi dataset, nella difficoltà nell'acquisire dati e immagini di alta qualità e nelle eterogeneità di classificazione dei vari algoritmi. Superati questi limiti e alla luce della correlazione tra complicanze micro- e macrovascolari, prospettive future potrebbero includere lo sviluppo di specifici software in grado di stimare in maniera accurata il rischio cardiovascolare della persona con diabete (56) integrando i dati antropometrici e biochimici tradizionali con elementi derivanti dal clustering del diabete e dallo screening del danno microvascolare mediato da sistemi di IA e *machine learning*, per esempio a partire dalla valutazione delle immagini della retina, intesa come una finestra aperta sulla struttura del microcircolo in toto.

### RISCHI ASSOCIATI ALL'USO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN DIABETOLOGIA

I vantaggi derivanti dall'integrazione dell'IA in diabetologia sono indubbi, tuttavia numerose sono anche le sfide potenziali con cui il clinico deve e dovrà confrontarsi: è quindi giusto considerare entrambe le facce della medaglia, soppesando con attenzione rischi e benefici (57). Già oggi, per ottenere l'approvazione delle autorità regolatorie, è richiesta una prova scientifica dell'efficacia degli strumenti assistiti da IA in termini di sicurezza ed efficienza (58), sia per la gestione dei dati del paziente preso singolarmente, sia nell'ottica di più ampio respiro dei *big data*. Alcuni autori hanno tuttavia sottolineato i rischi relativi alla protezione della privacy e dei dati personali (59-60), evidenziando la necessità di maggiore trasparenza nel processo decisionale degli algoritmi utilizzati e richiedendo l'implementazione di rigorose linee guida normative sull'IA.

Un'altra problematica è rappresentata dalla necessità di implementare la conoscenza sugli strumenti di IA, tenendo conto della loro complessità intrinseca. C'è ad esempio il rischio di *bias* in specifici sottogruppi di popo-

lazione nel caso di addestramenti inappropriati all'uso degli algoritmi. La definizione delle responsabilità e la determinazione della responsabilità in caso di errori medici dovranno essere chiarite e stabilite da un punto di vista normativo e medico legale (61), poiché paradossalmente in alcuni casi l'IA potrebbe persino ridurre l'accuratezza diagnostica (62).

L'ottimizzazione rigorosa dei dati forniti all'IA è essenziale per evitare output fuorvianti (60), ma anche nello scenario più roseo e con uno sviluppo raffinato dell'IA, questa dovrà comunque infine rapportarsi con un essere umano, che ad oggi deve fare da filtro quando la decisione dell'IA possa provocare un danno o il decesso del paziente in caso di indicazioni inaccurate in decisioni critiche (57).

Un'altra problematica deriva dal fatto che ad oggi il tasso di accettazione dell'IA da parte dei medici e dei pazienti è ancora basso. In alcuni contesti è stato osservato che, nonostante la migliore efficienza diagnostica fornito dall'IA, i pazienti preferiscono i medici umani poiché l'IA non riesce ad andare incontro alle loro specifiche esigenze personali (genere, età e aspetti sociali, etnici ed etici) e percepiscono i medici che utilizzano l'assistenza dell'IA come meno competenti. D'altro canto, i medici possono non accettare l'implementazione dell'IA a causa della percezione di rischio del posto di lavoro e della perdita di controllo sulla cura dei pazienti. La scarsa fiducia e la mancanza di volontà di avvantaggiarsi del supporto dell'IA sia da parte del fornitore, sia da parte del ricevente della cura è un ostacolo significativo al suo utilizzo clinico (59, 63).

Sono quindi necessari ulteriori studi per valutare come incorporare gli strumenti digitali nella pratica clinica e implementare l'uso delle piattaforme digitali nei vari sistemi sanitari. Appare anche necessario riflettere sui possibili scenari, chiederci quali siano gli effetti complessivi prodotti da queste trasformazioni sul sistema salute per comprendere le conseguenze delle decisioni automatizzate sulle nostre vite, e poter utilmente integrare le strategie tradizionali con i nuovi strumenti di IA.

### CONCLUSIONI

Le tecnologie basate sull'intelligenza artificiale stanno rivoluzionando la medicina cui siamo abituati, accelerando diagnosi accurate, personalizzando i trattamenti

ti e aprendo nuove frontiere nella ricerca medica. Più di qualsiasi altro operatore sanitario, il diabetologo ha già la giusta attitudine per abbracciare le innovazioni derivanti dall'impiego dell'IA: le specifiche competenze diabetologiche si sono affinate nel tempo per gestire al meglio una patologia complessa come il diabete mellito, raccogliendo e analizzando i dati e fenotipizzando i pazienti per garantire loro il miglior percorso di cura, personalizzando l'approccio, le strategie comunicative e gli strumenti da utilizzare in relazione alla persona che abbiamo di fronte.

Oggi gli operatori sanitari sono chiamati ad acquisire nuove competenze per essere in grado di gestire al meglio questi cambiamenti, comprendendone il potenziale e limitandone i rischi, ma soprattutto non snaturando, ma piuttosto preservando ed esaltando l'essenza di una professione che lega intimamente i componenti dei team diabetologici ai propri pazienti in quanto persone, per gestire insieme e nel migliore dei modi una patologia cronica, sfaccettata e complessa come il diabete mellito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 183, 2022. doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.109119.
2. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 356, 2017. doi: 10.1136/BMJ.I6538.
3. Musacchio N, Giancaterini A, Guaita G, Ozzello A, Pellegrini MA, Ponzani P, Russo GT, Zilich R, de Micheli A. Artificial intelligence and big data in diabetes care: A position statement of the Italian association of medical diabetologists. *J Med Internet Res* 22: e16922, 2020. doi: 10.2196/16922.
4. Scott IA. Machine Learning and Evidence-Based Medicine. *Ann Intern Med* 169: 44-46, 2018. doi: 10.7326/M18-0115.
5. Eghbali-Zarch M, Tavakkoli-Moghaddam R, Esfahani-an F, Sepehri MM, Azaron A. Pharmacological therapy selection of type 2 diabetes based on the SWARA and modified MULTIMOORA methods under a fuzzy environment. *Artif Intell Med* 87: 20-33, 2018. doi: 10.1016/J.ARTMED.2018.03.003.
6. Nielsen KB, Lauthrup ML, Andersen JKH, Savarimuthu TR, Grauslund J. Deep Learning-Based Algorithms in Screening of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review of Diagnostic Performance. *Ophthalmol Retina* 3: 294-304, 2019. doi: 10.1016/J.ORET.2018.10.014.
7. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42: 1593-1603, 2019. doi: 10.2337/DCI19-0028.
8. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AYS, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. Contribution of the IMIA Social Media Working Group. *Yearb Med Inform* 9: 21-26, 2014. doi: 10.15265/IY-2014-0004.
9. Klompas M, Eggleston E, McVetta J, Lazarus R, Li L, Platt R. Automated detection and classification of type 1 versus type 2 diabetes using electronic health record data. *Diabetes Care* 36: 914-921, 2013. doi: 10.2337/DC12-0964.
10. Roberto G, Leal I, Sattar N, Loomis AK, Avillach P, Egger P, Van Wijngaarden R, Ansell D, Reisberg S, Tammesoo ML, et al. Identifying Cases of Type 2 Diabetes in Heterogeneous Data Sources: Strategy from the EMIF Project. *PLoS One* 11: e0160648, 2016. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0160648.
11. Rodríguez-Rodríguez I, Chatzigiannakis I, Rodríguez JV, Maranghi M, Gentili M, Zamora-Izquierdo MÁ. Utility of Big Data in Predicting Short-Term Blood Glucose Levels in Type 1 Diabetes Mellitus Through Machine Learning Techniques. *Sensors* 19: 4482, 2019. doi: 10.3390/S19204482.
12. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia* 62: 877-887, 2019. doi: 10.1007/S00125-019-4864-7.
13. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA* 319:1317-1318, 2018. doi: 10.1001/JAMA.2017.18391.
14. Naveed I, Kaleem MF, Keshavjee Id K, Guergachi A. Artificial intelligence with temporal features outperforms machine learning in predicting diabetes. *PLOS Digital Health* 2: e0000354, 2023. doi: 10.1371/JOURNAL.PDIG.0000354.

15. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes* 69: 2086-2093, 2020. doi: 10.2337/DBI20-0001.
16. Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schön M, Sevilla-Gonzalez M, Prystupa K, Wang CC, Kreienkamp RJ, Cromer SJ, Rooney MR, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Communications Medicine* 3: 1-19, 2023. doi: 10.1038/s43856-023-00360-3
17. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 361-369, 2018. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
18. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AC, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 442-451, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7.
19. Lugner M, Gudbjörnsdóttir S, Sattar N, Svensson AM, Miftaraj M, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Franzén S. Comparison between data-driven clusters and models based on clinical features to predict outcomes in type 2 diabetes: nationwide observational study. *Diabetologia* 64: 1973-1981, 2021. doi: 10.1007/S00125-021-05485-5/TABLES/2.
20. Nair ATN, Wesolowska-Andersen A, Brorsson C, Rajendrakumar AL, Hapca S, Gan S, Dawed AY, Donnelly LA, McCrimmon R, Doney ASE, et al. Heterogeneity in phenotype, disease progression and drug response in type 2 diabetes. *Nat Med* 28: 982-988, 2022. doi: 10.1038/S41591-022-01790-7.
21. Cardoso P, Young KG, Nair ATN, Hopkins R, McGovern AP, Haider E, Karunaratne P, Donnelly L, Mateen BA, Sattar N, et al. Phenotype-based targeted treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *medRxiv* 2023. doi: 10.1101/2023.08.04.23293636.
22. Di Molfetta S, Laviola L, Natalicchio A, Leonardini A, Cignarelli A, Bonizzoni E, Acmet E, Giorgino F. Evaluation of a digital tool supporting therapeutic decision making for the personalized management of patients with type 2 diabetes not treated with insulin: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 203, 2023: doi: 10.1016/J.DIABRES.2023.110836.
23. Chun JW, Kim HS. The Present and Future of Artificial Intelligence-Based Medical Image in Diabetes Mellitus: Focus on Analytical Methods and Limitations of Clinical Use. *JKorean Med Sci* 38: doi, 2023: 10.3346/JKMS.2023.38.E253.
24. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 376: 124-136, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
25. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35: 556-564, 2012. doi: 10.2337/DC11-1909.
26. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 154, 2012: doi: 10.1016/J.AJO.2012.03.019.
27. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, Shikari H, Aiello LM, Sun JK, Aiello LP. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology* 122: 949-956, 2015. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2015.01.008.
28. Zhang Y, Bai W, Li R, Du Y, Sun R, Li T, Kang H, Yang Z, Tang J, Wang N, et al. Cost-Utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in China. *Health Data Science* 2022. doi: 10.34133/2022/9832185.
29. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 337-347, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.
30. Lundervold AS, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Z Med Phys* 29: 102-127, 2019. doi: 10.1016/J.ZEMEDI.2018.11.002.
31. Zang P, Hormel TT, Wang X, Tsuboi K, Huang D, Hwang TS, Jia Y. A Diabetic Retinopathy Classification Framework Based on Deep-Learning Analysis of OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 11, 2022. doi: 10.1167/TVST.11.7.10.
32. Liu R, Li Q, Xu F, Wang S, He J, Cao Y, Shi F, Chen X, Chen J. Application of artificial intelligence-based dual-modality analysis combining fundus photography and optical coherence tomography in diabetic retinopathy screening in a community hospital. *Biomed Eng*

- Online 21: 1-11, 2022. doi: 10.1186/S12938-022-01018-2/FIGURES/6.
33. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA* 317: 825-835, 2017. doi: 10.1001/JAMA.2017.0686.
  34. Mather KJ, Bebu I, Baker C, Cohen RM, Crandall JP, DeSouza C, Green JB, Kirkman MS, Krause-Steinrauf H, Larkin M, et al. Prevalence of Microvascular and Macrovascular Disease in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes - A Comparative Effectiveness (GRADE) Study Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 165: 108235, 2020. doi: 10.1016/J.DIABRES.2020.108235.
  35. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, Orchard TJ, Lopes-Virella M, Lachin JM, Pop-Busui R. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 69: 1000-1010, 2020. doi: 10.2337/DB19-1046.
  36. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40: 136-154, 2017. doi: 10.2337/DC16-2042.
  37. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 27: 1458-1486, 2004. doi: 10.2337/DIACARE.27.6.1458.
  38. Perkins BA, Olaley D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24: 250-256, 2001. doi: 10.2337/DIACARE.24.2.250.
  39. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, Howard J, Smith AC. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 218-227, 2008. doi: 10.1111/J.1529-8027.2008.00180.X.
  40. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994. doi: 10.2337/DIACARE.17.11.1281.
  41. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, Feldman EL. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med* 29: 937-944, 2012. doi: 10.1111/J.1464-5491.2012.03644.X.
  42. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, Jensen TM, Finnerup NB, Jensen TS, Lauritzen T, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 41: 1068-1075, 2018. doi: 10.2337/DC17-2062.
  43. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *ADA Clinical Compendia* 2022: 1-32, 2022. doi: 10.2337/DB2022-01.
  44. Kazemi M, Moghimbeigi A, Kiani J, Mahjub H, Faradmal J. Diabetic peripheral neuropathy class prediction by multicategory support vector machine model: a cross-sectional study. *Epidemiol Health* 38: e2016011, 2016. doi: 10.4178/EPIH.E2016011.
  45. Haque F, Reaz MBI, Chowdhury MEH, Srivastava G, Ali SHM, Bakar AAA, Bhuiyan MAS. Performance Analysis of Conventional Machine Learning Algorithms for Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy Severity Classification. *Diagnostics (Basel)* 11, 2021. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS11050801.
  46. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol* 12: 295-302, 2018. doi: 10.1177/1932296817706375.
  47. Huang J, Yeung AM, Armstrong DG, Battarbee AN, Cuadros J, Espinoza JC, Kleinberg S, Mathioudakis N, Swerdlow MA, Klonoff DC. Artificial Intelligence for Predicting and Diagnosing Complications of Diabetes 17: 224-238, 2022. doi: 10.1177/19322968221124583.
  48. Goyal M, Reeves ND, Rajbhandari S, Yap MH. Robust Methods for Real-Time Diabetic Foot Ulcer Detection and Localization on Mobile Devices. *IEEE J Biomed Health Inform* 23: 1730-1741, 2019. doi: 10.1109/JBHI.2018.2868656.
  49. Yap MH, Chatwin KE, Ng CC, Abbott CA, Bowling FL, Rajbhandari S, Boulton AJM, Reeves ND. A New Mobile Application for Standardizing Diabetic Foot Im-

- ages. *J Diabetes Sci Technol* 12: 169-173, 2018. doi: 10.1177/1932296817713761.
50. Martín-Timón I, Cañizo-Gómez FJ del. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* (2015) 6:912. doi: 10.4239/WJD.V6.I7.912.
  51. Shi L, Fonseca V, Childs B. Economic burden of diabetes-related hypoglycemia on patients, payors, and employers. *J Diabetes Complications* 35, 2021. doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2021.107916.
  52. Mujahid O, Contreras I, Vehi J. Machine Learning Techniques for Hypoglycemia Prediction: Trends and Challenges. *Sensors (Basel)* 21: 1-21, 2021. doi: 10.3390/S21020546.
  53. Lehmann V, Zueger T, Maritsch M, Kraus M, Albrecht C, Bérubé C, Feuerriegel S, Wortmann F, Kowatsch T, Styger N, et al. Machine learning for non-invasive sensing of hypoglycaemia while driving in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 25: 1668-1676, 2023. doi: 10.1111/DOM.15021.
  54. Lee S, Kim J, Park SW, Jin SM, Park SM. Toward a Fully Automated Artificial Pancreas System Using a Bioinspired Reinforcement Learning Design: In Silico Validation. *IEEE J Biomed Health Inform* 25: 536-546, 2021. doi: 10.1109/JBHI.2020.3002022.
  55. Baskozos G, Themistocleous AC, Hebert HL, Pascal MMV, John J, Callaghan BC, Laycock H, Granovsky Y, Crombez G, Yarnitsky D, et al. Classification of painful or painless diabetic peripheral neuropathy and identification of the most powerful predictors using machine learning models in large cross-sectional cohorts. *BMC Med Inform Decis Mak* 22, 2022. doi: 10.1186/S12911-022-01890-X.
  56. Oikonomou EK, Khera R. Machine learning in precision diabetes care and cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Diabetol* 22: 1-16, 2023. doi: 10.1186/S12933-023-01985-3/TABLES/1.
  57. Singareddy S, SN VP, Jaramillo AP, Yasir M, Iyer N, Hussein S, Nath TS, Singareddy S, SN VP, Jaramillo AP, et al. Artificial Intelligence and Its Role in the Management of Chronic Medical Conditions: A Systematic Review. *Cureus* 15, 2023. doi: 10.7759/CUREUS.46066.
  58. Lam TYT, Cheung MFK, Munro YL, Lim KM, Shung D, Sung JY. Randomized Controlled Trials of Artificial Intelligence in Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res* 24: e37188, 2022. doi: 10.2196/37188.
  59. Kasteleyn MJ, Versluis A, van Peet P, Kirk UB, van Dalen J, Meijer E, Honkoop P, Ho K, Chavannes NH, Talboom-Kamp EPWA. SERIES: eHealth in primary care. Part 5: A critical appraisal of five widely used eHealth applications for primary care – opportunities and challenges. *European Journal of General Practice* 27: 248-256, 2021. doi: 10.1080/13814788.2021.1962845.
  60. Rahimi SA, Légaré F, Sharma G, Archambault P, Zomahoun HTV, Chandavong S, Rheault N, Wong ST, Langlois L, Couturier Y, et al. Application of Artificial Intelligence in Community-Based Primary Health Care: Systematic Scoping Review and Critical Appraisal. *J Med Internet Res* 23(9): e29839, 2021. doi: 10.2196/29839.
  61. Reddy S, Fox J, Purohit MP. Artificial intelligence-enabled healthcare delivery. *J R Soc Med* 112: 22-28, 2019. doi: 10.1177/0141076818815510.
  62. Schachner T, Keller R, Wangenheim F v. Artificial intelligence-based conversational agents for chronic conditions: Systematic literature review. *J Med Internet Res* 22: e20701, 2020. doi: 10.2196/20701.
  63. Yin J, Ngiam KY, Teo HH. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res* 23, 2021. doi: 10.2196/25759.

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

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

#### COMUNICAZIONI ORALI

##### **EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO INSULINICO CON SISTEMA IBRIDO AVANZATO A CIRCUITO CHIUSO IN DONNE CON DIABETE TIPO 1 IN GRAVIDANZA: ESPERIENZA REAL WORLD AL PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO**

Bonfadini S<sup>1</sup>, Borella ND<sup>1</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Scaranna C<sup>1</sup>, Bellante R<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Trevisan R<sup>1,2</sup>, Dodesini AR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

I continui progressi tecnologici hanno portato un notevole miglioramento nella gestione del diabete di tipo 1 (T1D), in particolare il microinfusore potenziato dal sensore (SAP) con funzione predittiva di glucosio basso (pLGS) o il più recente sistema ibrido avanzato a circuito chiuso (aHCL) con funzione automatica sono superiori alla SAP nel raggiungere il Time in Range (TIR) e ridurre le ipoglicemie senza aumentare il rischio di iperglicemia (Time Above Range - TAR).

È verosimile che gli stessi vantaggi si possano ottenere anche nelle donne T1D in gravidanza, ma i dati finora pubblicati non sono esaustivi.

Per il nostro studio, osservazionale retrospettivo, sono stati rivisti dati clinici e esiti materno-fetali di 35 gravidanze singole di 33 donne T1D che hanno partorito

all'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo 1 (2016-2023): 19 (21 gravidanze) usavano SAP+pLGS e 14 aHCL.

Dopo una dettagliata spiegazione dell'uso off-label di questi sistemi in gravidanza, l'indicazione a continuare l'utilizzo era la difficoltà nel raggiungere un buon controllo metabolico a causa dell'elevata variabilità glicemica e dei frequenti episodi ipoglicemici durante l'inizio della gravidanza.

A inizio gravidanza il gruppo aHCL aveva un miglior controllo glicemico (Hb glicata 48,6±8,96 vs 56,7±8,36 mmol/mol, p<0,01).

Durante la gravidanza TIR e TAR del gruppo aHCL sono statisticamente migliorati (TIR 68,9±7,3 vs 58,8±7,4%, p<0,01; TAR 29,4±8,8 vs 38,8±9,1%, p<0,01).

Nel confronto delle metriche tra i due gruppi il gruppo aHCL ha mostrato, per tutta la gravidanza, TIR più alto e TAR più basso del gruppo SAP+pLGS, con differenze statisticamente significative nel secondo (TIR 64,3±5,6 vs 56,9±9,2%, p<0,01; TAR 33,1±7,2 vs 39±9,3%, p<0,05) e terzo trimestre (TIR 68,9±7,3 vs 51,3±10,4%, p<0,001; TAR 29,4±8,8 vs 46,3±10,8%, p<0,001).

Anche se nel gruppo aHCL i neonati LGA (Large for Gestational Age) erano in percentuale inferiore (38% vs 57%), non sono state osservate differenze significative sugli esiti della gravidanza tra i due gruppi di trattamento.

## ANDAMENTO TEMPORALE DELLA MORTALITÀ EPATICA IN PERSONE CON E SENZA DIABETE IN LOMBARDIA

Ciardullo S<sup>1,2</sup>, Morabito G<sup>3</sup>, Rea F<sup>3</sup>, Savaré L<sup>3</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>, Corrao G<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

**Obiettivo:** descrivere l'andamento temporale della mortalità epatica causa-specifica nelle persone con e senza diabete della popolazione generale.

**Metodi:** i dati sono stati recuperati dai database amministrativi di Regione Lombardia. Il diabete è stato identificato attraverso prescrizioni di farmaci, esenzioni dal co-pagamento e diagnosi di ricovero. I tassi di mortalità annuale specifica per causa (espressi per 1.000 anni-persona) e la mortalità proporzionale sono stati calcolati tra gli individui con e senza diabete dal 2010 al 2019. I rapporti di mortalità standardizzati (SMR) con IC 95%, basati sulla distribuzione di Poisson, sono stati calcolati come i rapporti tra i decessi osservati nei pazienti con diabete e quelli osservati tra i controlli appaiati per età e sesso. I decessi correlati al fegato sono stati classificati come virali, correlati all'alcol e non virali non correlati all'alcol (NVNA).

**Risultati:** le malattie del fegato erano responsabili del 2% e dell'1% dei decessi nelle persone con e senza diabete (2019). Tra i pazienti con diabete, il tasso grezzo di mortalità per malattie del fegato è diminuito da 1.13 a 0.64 decessi per 1.000 anni-persona dal 2010 al 2019. La percentuale maggiore di decessi epato-correlati era attribuibile a NVNA ed è aumentata dal 63% nel 2010 al 68% nel 2019, con una corrispondente riduzione relativa delle cause virali (dal 27% al 23%). L'SMR per i pazienti con diabete era 3.35 (95% CI 2.96-3.76) per NVNA, 1.66 (95% CI 1.33-2.01) per l'epatite virale e 1.61 (95% CI 1.13-2.17) per la malattia epatica alcolica e si è mantenuto relativamente stabile nel tempo. L'eccesso di rischio di mortalità epato-correlata nei pazienti con diabete era superiore a quello per mortalità cardiovascolare (SMR 1.57, 95% CI 1.54-1.60) e cancro (SMR 1.45, 95% CI 1.41-1.48).

**Conclusioni:** mentre i tassi di mortalità correlata al fegato sono diminuiti significativamente tra i pazienti con diabete, le cause di NVNA (principalmente attribuibili

alla steatosi epatica non alcolica) costituivano la maggior parte dei casi. L'eccesso di mortalità per cause epatiche nei pazienti con diabete rispetto ai controlli è rimasto costante nel periodo studiato.

## EFFICACIA E SICUREZZA DELL'UTILIZZO DEI FARMACI GLP1RA IN SOGGETTI CON DIABETE SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO: FOLLOW-UP DI 12 MESI

Grancini V, Gaglio A, Cogliati I, Resi V, Giarratana L, Orsi E.

SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Policlinico di Milano, Milano

**Introduzione:** i GLP1RA sono terapia di prima linea nel trattamento del DM2, data la loro efficacia nel controllo glicemico, il loro effetto cardio-nefroprotettivo e l'azione favorevole sul peso. Tuttavia, le evidenze circa la loro efficacia e sicurezza nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato (OLT) sono carenti e basate su campioni di esigue dimensioni.

**Scopo:** valutare l'efficacia e la sicurezza dei GLP1RA in soggetti diabetici sottoposti a OLT (follow-up di 12 mesi).

**Materiali e Metodi:** a 39 pazienti con DM sottoposti a OLT è stata proposta una terapia con GLP1RA (dulaglutide o semaglutide sc al massimo dosaggio tollerato), come add on a metformina o insulina. Prima, 6 e 12 mesi dopo l'avvio, essi sono stati sottoposti a valutazione del compenso glicemico, valutazione antropometrica e della composizione corporea e valutazione del grado di fibrosi epatica. Sono stati monitorati i livelli di amilasi e lipasi e le terapie concomitanti. È stato infine fornito un contatto mail per riferire qualsiasi evento avverso.

**Risultati:** abbiamo osservato una diminuzione significativa di glicemia (da 142.5±39.6 mg/dl a 122.2±26.46 mg/dl a 125.8±25.2, p<0.01) e HbA1c (da 7.0±1.0% a 6.4±0.8% a 6.5±0.9 %, p<0.05). BMI e circonferenza vita hanno dimostrato una riduzione, seppur non statisticamente significativa. Non si è evidenziata alcuna modifica nei parametri di composizione corporea né nei dati ottenuti dall'elastografia.

15 pazienti (38.4%) hanno riferito lieve nausea a inizio terapia, ma solo per 3 pazienti (7.69%) è stato necessario ridurre la dose di farmaco per via della scarsa tolleranza gastrointestinale. Non sono stati riportati episodi di pancreatite, amilasi e lipasi non hanno mostrato incremen-

ti significativi (nonostante la concomitante terapia con inibitori delle calcineurine). Non si sono rese necessarie modifiche ai dosaggi dei farmaci immunosoppressivi. Infine, considerando i 29 pazienti in terapia con insulina all'avvio del GLP1RA, 15 (51.7%) e 5 (17.2%) soggetti hanno, rispettivamente, ridotto o sospeso la concomitante terapia insulinica.

**Conclusioni:** i GLP1RA possono essere considerati sicuri ed efficaci nei soggetti sottoposti a OLT, basandosi sui dati ottenuti da un'osservazione di 12 mesi. Sono necessari ulteriori studi, condotti su popolazioni più ampie e con follow-up più lunghi, per valutare i loro effetti sulle complicanze a lungo termine, come gli eventi cardiovascolari, le complicanze renali e la mortalità da tutte le cause.

#### **IPOGLICEMIA DA IDROSSIUREA IN UN PAZIENTE CON UN MICROINFUSORE INTEGRATO CON SENSO-RE IN MODALITÀ SEMI-AUTOMATICA (AHCL)**

Conti M<sup>1</sup>, Meneghini E<sup>2</sup>, Fumagalli G<sup>1</sup>, Bertuzzi F<sup>2</sup>, Pintaudi B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di specializzazione in Endocrinologia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano;* <sup>2</sup>*SC Diabetologia, GOM Niguarda, Milano*

I nuovi microinfusori insulinici integrati con i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio mediante algoritmo semi automatico (aHCL) permettono di ottimizzare il controllo glicemico migliorando il tempo in range, la HbA<sub>1c</sub> e riducendo le ipoglicemie. Alcuni farmaci possono interferire con la accuratezza del sensore: è noto ad esempio che la idrossiurea, usata nella terapia della policitemia vera, interferisce con i sensori Medtronic Enlite, Guardian 3, Dexcom G5 e Dexcom G6. In questo lavoro sono stati confrontati i valori delle glicemie capillari con le glicemie ottenute da tre sensori per il monitoraggio della glicemia, due in continuo (Guardian 4, Dexcom G6), e uno discontinuo (Freestyle Libre 2) indossati simultaneamente in un paziente con diabete mellito di tipo 1 in terapia con idrossiurea. Il paziente, in terapia con Minimed 780G, aveva riportato dopo incremento della posologia di idrossiurea un episodio di severa ipoglicemia sintomatica, non rilevata dal sensore Guardian 4 integrato con il microinfusore. Il paziente ha espresso il proprio consenso.

In un periodo di 18 giorni le glicemie ottenute con Freestyle Libre 2 hanno mostrato una buona concordanza

con le glicemie capillari (-7.3±15.9 mg/dl; differenza media ± SD). Significativamente diversa è risultata invece la differenza media rispetto alle glicemie capillari ottenuta con Guardian G4 (14.3 mg/dl±23.4 mg/dl) e Dexcom G6 (+45.9 mg/dl±20.6 mg/dl), in entrambi i casi registrando glicemie superiori a quelle capillari. Durante l'osservazione si sono verificati 5 episodi di ipoglicemia correttamente identificati da Freestyle Libre 2 e non rilevati da Guardian 4 e Dexcom G6. In questi episodi, in relazione alla sovrastima del sensore, il microinfusore Minimed 780G integrato con Guardian G4 ha continuato ad erogare insulina, nonostante il paziente fosse in ipoglicemia.

In conclusione, la terapia con idrossiurea sembra interferire con la accuratezza del sensore Guardian 4, come già riportato per Dexcom G6 e quindi con la sicurezza del sistema integrato Minimed 780G. Freestyle Libre 2 appare non risentire della terapia farmacologica. Il paziente deve essere educato alla possibile interferenza tra alcuni farmaci con la accuratezza del sensore e a comunicare agli specialisti eventuali modifiche della propria terapia farmacologica.

#### **UN NUOVO SEMPLICE MODELLO DI INSULINO-SENSIBILITÀ, BASATO SU DATI CLINICI, NEL DIABETE DI TIPO 2 E LA SUA ASSOCIAZIONE CON LA MORTALITÀ TOTALE E CARDIOVASCOLARE**

Dodesini AR<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Scaranna C<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>2,3</sup>, Trevisan R<sup>1,2</sup>, Ciardullo S<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*SC Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo;* <sup>2</sup>*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano;* <sup>3</sup>*Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza*

L'insulino-resistenza gioca un ruolo centrale sia nella patogenesi del diabete di tipo 2 (T2D) che delle sue complicanze soprattutto cardiovascolari. Purtroppo, nel soggetto diabetico solo il "glucose clamp" è in grado di misurare accuratamente l'insulino-sensibilità (IS), mentre altri indici surrogati di IS, quali l'HOMA-IR, sono spesso imprecisi.

**Scopo:** identificare un modello di IS utilizzando parametri clinici e di laboratorio ampiamente disponibili in pazienti con T2D e valutare la sua associazione sia con la mortalità per tutte le cause che cardiovascolare.

**Metodi:** 140 soggetti con T2D sono stati sottoposti a clamp euglicemico iperinsulinemico per la misurazione dell'IS. Sono stati utilizzati i seguenti dati clinici (età, sesso, BMI, glicemia, insulinemia, A1c, Colesterolo totale, Trigliceridi, HDL, eGFR, UACR, AST, ALT,  $\gamma$ GT e pressione arteriosa) per stimare la sensibilità all'insulina (IS) tramite una "stepwise linear regression analysis". L'equazione identificata come stima dell'IS è stata quindi applicata a 3553 soggetti con T2D arruolati nel National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 1999 al 2010 per valutare la sua associazione con la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare e seguiti fino a dicembre 2015.

**Risultati:** il migliore modello predittivo di IS includeva trigliceridi,  $\gamma$ GT, UACR e BMI. La IS stimata dal modello correlava significativamente con l'IS misurata col clamp ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ ). Nella coorte NHANES, dopo un follow-up mediano di 8,3 anni, 1054 pazienti erano deceduti, di cui 265 per cause cardiovascolari. In un modello multivariato di rischio proporzionale di Cox aggiustato per età, sesso, razza-etnia, BMI, istruzione, fumo di sigaretta, Colesterolo totale, malattia renale cronica, pressione sanguigna, malattie cardiovascolari prevalenti e consumo di alcol, una IS stimata più elevata era associata a un minore rischio di mortalità per tutte le cause e cardiovascolare.

**Conclusioni:** l'equazione proposta, nettamente superiore ai dati ottenibili con l'HOMA-IR, può essere facilmente impiegata sia a livello clinico-individuale che in studi epidemiologici per la precisa caratterizzazione del grado di insulino-sensibilità.

#### ESPERIENZA DI UN PERCORSO VACCINALE FACILITATO PER PAZIENTI DIABETICI

Crippa SA<sup>1</sup>, Mangone I<sup>2</sup>, Meroni T<sup>1</sup>, Roncoroni R<sup>2</sup>, Galliani S<sup>2</sup>, Di Stefano M<sup>2</sup>, Dito G<sup>2</sup>, Giancaterini A<sup>2</sup>, Spreafico E<sup>2</sup>, Mottadelli A<sup>2</sup>, Vilei V<sup>2</sup>, Dozio N<sup>2</sup>, Cattaneo A<sup>2</sup>, Grignaffini G<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SC Servizio Vaccinazioni e sorveglianza malattie infettive - ASST Brianza; <sup>2</sup>SSD Malattie Endocrine, del Metabolismo e della Nutrizione - ASST Brianza; <sup>3</sup>DSS - ASST Brianza

Il diabete mellito rappresenta un'importante problematica di sanità pubblica a livello mondiale.

In Italia, si stima una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con

un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta al crescere dell'età fino a raggiungere il 21% tra le persone ultra 75enni. È nota l'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici alle infezioni e la maggiore severità e frequenza delle complicanze legate alle malattie infettive, con rischio di mortalità raddoppiato rispetto alla popolazione generale. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19, ancora in uso, include i pazienti diabetici come categoria a rischio per la quale individuare e sviluppare politiche di offerta vaccinale, rimandando tuttavia alle singole regioni l'adozione di specifiche iniziative. Di conseguenza, emerge la necessità di implementare idonee strategie vaccinali, attraverso campagne che devono integrare le diverse figure sanitarie di riferimento (MMG, igienista e diabetologo).

**Obiettivi:** creare una strategia che faciliti ai pazienti diabetici fragili l'accesso alle vaccinazioni attraverso la collaborazione fra le diverse figure sanitarie di riferimento (MMG, igienista, diabetologo), l'integrazione Ospedale Territorio, l'utilizzo delle case di comunità.

**Materiali e Metodi:** è stato creato un TEAM medici e infermieri vaccinali, diabetologi, Direzione Sociosanitaria, CED, RAD, responsabili Infermieri Territoriali e Case di Comunità, creato un ambulatorio vaccinale ad hoc e fornite brochure riassuntive sull'iniziativa. Sono stati coinvolti tutti i diabetologi dell'azienda nell'individuazione dei pazienti diabetici da vaccinare e nella prenotazione diretta su un'agenda online creata ad hoc, in modo da fornire immediatamente data e luogo dove recarsi per effettuare la vaccinazione.

**Risultati:** sono stati coinvolti 11 diabetologi dell'azienda dislocati nei vari presidi dell'ASST Brianza, 6 medici e 15 infermieri vaccinatori dell'ASST Brianza. Sono stati reclutati 280 pazienti con diabete mellito e altri fattori di rischio come ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, IRC e altre complicanze micro e macrovascolari associate al diabete. Tutti i pazienti reclutati si sono presentati alla CdC di zona. Conclusioni: Questa collaborazione diabetologi, centro vaccinale, prima in assoluto nella nostra azienda, è stata molto positiva ed efficace. Abbiamo facilitato l'accesso a due vaccinazioni fondamentali per il paziente diabetico, l'antipneumococcica e l'anti Herpes Zoster e potremmo allargare anche ad altri tipi di vaccinazione. Abbiamo facilitato la prenotazione mediante il link che ci ha collegati con

l'agenda dedicata e il MMG, che spesso non sa dove inviare il paziente da vaccinare. Abbiamo dato un ulteriore scopo alle CdC.

## POSTER

### TXNIP IS AN EARLY MARKER GENE FOR EVALUATE THE DAMAGE, HIGH GLUCOSE-INDUCED, ON ENDOTHELIAL CELLS

Afzalpour E<sup>1,2</sup>, Carlini V<sup>1</sup>, La Sala L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS MultiMedica, Polo Scientifico Tecnologico Milano; <sup>2</sup>University of Milan, Dept of Biomedical Science and Clinic

**Background:** The rising burden of type 2 diabetes (T2D) is a major concern in healthcare worldwide.

Hyperglycemia is a cause of blindness, kidney failure, amputations, and increased risk of coronary artery disease and stroke. Endothelial dysfunction is one of the earlier and most important predictors of cardiovascular complications. Understanding how the expression of genes participating in the development of endothelial dysfunction changes during hyperglycemia gives us a deep insight into the effect of high glucose on the body.

**Methods:** Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were cultured for 4 days under continuous normal glucose (NG; 5 mmol/l) and high glucose (HG; 25 mmol/l) conditions. The potential ability of high glucose to modulate the expression of genes involved in proliferation and oxidative stress was evaluated by Real-time PCR (qPCR) analysis of BCL2, BAX, TXNIP, and P47 phox genes, respectively.

**Results:** Therefore, exposing cells to HG conditions for 4 days, ki67 associated with proliferation was downregulated in HG ( $p < 0.05$ , T-test unpaired,  $n=9$ ), whereas the TXNIP gene had an increased expression in the HG condition in a significant manner ( $p < 0.05$ , T-test unpaired,  $n=9$ ).

**Conclusions:** This study shows changes in gene expression in HG conditions during 4 days of endothelial cell culture, evaluating the role of damage high glucose induced. Thereby, our results suggested early damage associated with HG conditions.

### MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA MEDIANTE SENSORE IMPIANTABILE SOTTOCUTANEO SEMESTRALE DURANTE LA GRAVIDANZA DI UNA PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 1

Betella N<sup>1</sup>, Resi V<sup>2</sup>, Gaglio A<sup>2</sup>, Ciafardini A<sup>3</sup>, Mazzoleni F<sup>1</sup>, Vena W<sup>1,3</sup>, Orsi E<sup>2</sup>, Bossi AC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ist. Humanitas Gavazzeni Bergamo; <sup>2</sup>IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano; <sup>3</sup>Humanitas University - Ist. Clinico Humanitas Rozzano, Milano

**Introduzione:** l'ottimizzazione del compenso glicemico è di primaria importanza nella gravidanza di donne affette da diabete di tipo 1 (DT1), ove il rischio di esiti avversi materno-fetali correla al controllo di malattia. Il monitoraggio in continuo della glicemia interstiziale (CGM), consentendo aggiustamenti della terapia insulinica in tempo reale o basandosi sull'analisi retrospettiva di tendenze glicemiche, si è dimostrato superiore ad altri sistemi di automonitoraggio (capillare e interstiziale "on demand") nel migliorare gli outcomes glicemici materni e di salute neonatale.

**Razionale:** non esiste ancora evidenza in letteratura sull'utilizzo del CGM tramite sensore impiantabile sottocutaneo semestrale (Eversense XL) in gravidanza.

**Caso clinico:** donna di 33 anni con DT1 dal 1997, in trattamento con CSII e CGM tramite sensore sottocutaneo impiantato in epoca pre-concezionale. La paziente giunge per espianto/reimpianto del sensore alla 13° settimana gestazionale, richiedendo di proseguire trattamento e monitoraggio come in atto. La paziente ha proseguito la gravidanza utilizzando il sistema impiantabile. L'outcome composito di: HbA1c, TIR (per la gravidanza 63-140 mg/dl) e TAR (per la gravidanza <25%) è stato pienamente raggiunto nel II-III trimestre, mentre il TBR (per la gravidanza <4%) è stato conseguito solo nel III trimestre, e i parametri di crescita fetale sono risultati stabilmente nei limiti per tutto il decorso gravidico. La paziente a termine ha presentato un incrementato ponderale di +15 Kg. Durante la gravidanza la paziente ha sostituito il sistema impiantabile senza eventi avversi. Parto espletato il 1/05/2023 alla 38+4 settimana di gestazione tramite induzione programmata del travaglio, una bambina Adele, con peso alla nascita di 2950 grammi.

**Conclusioni:** il monitoraggio in continuo della glicemia interstiziale tramite sensore impiantabile sottocutaneo semestrale in una paziente affetta da DT1 si è tradotto nel

pieno raggiungimento di outcome composito di obiettivi glicemici prestabiliti nel 2° e 3° trimestre gravidico, eccezion fatta per un maggior tempo trascorso sotto il target glicemico rispetto a quanto raccomandato dalle Linee Guida, senza tuttavia comportare un aumentato rischio per il decorso gravidico, l'espletamento del parto e la salute del neonato.

### **SGLT2 INIBITORI NELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO: APPLICABILITÀ DEI TRIAL CLINICI NEL PAZIENTE “REAL-WORLD”**

Cannistraci R<sup>1</sup>, Tarantini R<sup>3,4</sup>, Lolli G<sup>2</sup>, Mortara A<sup>4</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

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

**Introduzione:** gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) sono stati inseriti nelle linee guida per il trattamento dei pazienti con DMT2 e dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Recenti RCT hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza e il beneficio cardioprotettivo dell'utilizzo precoce degli SGLT2i, anche nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto (AHF).

**Scopo:** valutare in un contesto “real world” quanti pazienti ricoverati per AHF possano essere eleggibili all'utilizzo di SGLT2i secondo i criteri di arruolamento indicati nei principali trial ad oggi disponibili (SOLOIST-WHF, EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF).

**Metodi:** studio retrospettivo, osservazionale e monocentrico su 275 pazienti ricoverati tra il 2017 e il 2022 con diagnosi di AHF presso l'U.O. di Cardiologia del Policlinico di Monza.

**Risultati:** nella popolazione di età 78±10 anni (media±std dev) con 41% di pazienti di sesso femminile il 33% dei pazienti era affetto da DMT2 e il 71% presentava già una diagnosi di scompenso cardiaco al momento del ricovero. Nei pazienti con DMT2 la durata di malattia era di 12±9 anni, con BMI 28.8±5.3 kg/m2 ed HbA1c 7.0±1.1 %, il 6% dei pazienti era in terapia con SGLT2-i o GLP1-RA. La nostra popolazione è risultata più anziana e con una percentuale maggiore di pazienti di sesso femminile e minore di pazienti con DMT2 rispetto alle popolazioni di SOLOIST-WHF ed EMPULSE (p<0.05). I valori di eGFR sono risultati significativamente maggiori rispetto a SOLOIST-WHF. Per

SOLOIST-WHF: solo il 13% della nostra popolazione sarebbe risultato eleggibile a terapia con Sotagliflozin (il 38.9% della sottopopolazione con DMT2). L'eleggibilità era maggiore per i trial con Empagliflozin: 59% per EMPA-RESPONSE-AHF e 68% per EMPULSE. I principali fattori che avrebbero potuto limitare l'eleggibilità della nostra popolazione sono risultati: eGFR ed i valori basali dei peptidi natriuretici.

**Conclusioni:** una discreta percentuale di pazienti ricoverati per AHF nella nostra esperienza di realworld ha caratteristiche sovrapponibili a quelle delle popolazioni di individui reclutati nei RCTs EMPARESPONSE-AHF e EMPULSE, e sarebbe stata reclutabile nei due studi. È verosimile quindi che i benefici dimostrati dall'utilizzo precoce di SGLT2-i nei pazienti ricoverati per AHF in questi studi clinici, possano essere riproducibili anche nel nostro setting “real world”.

### **MIR-21 AS POTENTIAL TARGET TO TREAT HYPERGLYCEMIA-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**

Carlini V<sup>1</sup>, Afzalpour E<sup>1,2</sup>, La Sala L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS MultiMedica, Polo Scientifico e Tecnologico, laboratorio di Diabetologia e Malattie Dismetaboliche; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche

**Background:** Type 2 diabetes (T2D) is becoming the biggest epidemic of this century. Early diagnosis of T2D at the preclinical stage as well as targeted therapies are essential to successfully prevent or delay cardiovascular complications. Our studies showed miR-21 as attractive biomarker and pharmacological target for vascular complications of diabetes.

**Methods:** Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) are cultured for 7 days in (1) continuous normal glucose (NG; 5 mmol/l), (2) oscillating glucose (OG; 5/25 mmol/l) and (3) continuous high glucose (HG; 25 mmol/l) conditions. The ability of mimic miRNA-21 to modulate expression of genes involved in cell proliferation, cell cycle regulation, apoptosis, oxidative stress, and inflammation was evaluated by qPCR analysis. Morphogenesis assay was performed to evaluate the effect of miRNA-21 inhibitor on vascular network formation. Gain and loss of function assays were performed to assess the biological function of miR-21. Bioinformatic analysis with DIANA tools was also performed in order to identify the complex miR-21:mRNA networking.

**Results:** miR-21 affects endothelial cell proliferation, cell cycle progression and apoptosis, by regulating the transcriptional levels of MKI67, ALK5, HDAC5 and BAX genes, and influences the generation of oxidative stress and inflammation, by modulating the expression of p47, TXNIP and NDUFA7 genes. miR-21 inhibition increases branching morphogenesis in HUVECs maintained in HG condition. Bioinformatic analysis revealed that miR-21 directly targeted YAP1, SMAD7, LATS1 TGFBR2 and BMPR2, all genes involved in the Hippo signaling pathway, that is central in regulating endothelial cell proliferation, migration and survival and vascular morphogenesis.

**Conclusions:** miR-21 shows potential as therapeutic target to limit hyperglycemia-induced damage of endothelial cells and restore their morphogenetic capacity. Thus, miR-21 antagonists could represent a novel approach to treat endothelial dysfunction in a diabetic milieu and to prevent or attenuate cardiovascular complications.

#### EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI UN SISTEMA AHCL IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 1 (DMT1): PREDITTORI DI MIGLIOR RISULTATO

Castagna G<sup>1,2</sup>, Borella ND<sup>1</sup>, Lepore G<sup>1</sup>, Ippolito S<sup>1</sup>, Bonfadini S<sup>1</sup>, Corsi A<sup>1</sup>, Scaranna C<sup>1</sup>, Dodesini AR<sup>1</sup>, Bellante R<sup>1</sup>, Trevisan R<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ASST Papa Giovanni XXIII, Unità di Malattie Endocrine 1 - Diabetologia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

**Introduzione:** Medtronic Minimed™ 780G AHCL (Medtronic, Northridge, CA) è uno dei sistemi di Advanced hybrid closed loop (AHCL) disponibili rappresentano la più avanzata modalità di somministrazione insulinica. Ad oggi la maggior parte degli studi sono stati eseguiti a breve termine (3-12 mesi) e per lo più hanno confrontato i periodi di utilizzo manuale con quelli di utilizzo in modalità automatica o poche settimane di utilizzo in modalità automatica.

**Scopo:** valutare l'efficacia a lungo termine (fino a 24 mesi) della terapia insulinica mediante il sistema AHCL ed individuare i predittori di un miglior risultato terapeutico.

**Materiali e Metodi:** sono stati raccolti i dati demografici e clinici di 296 pazienti adulti affetti da DMT1 che nel periodo settembre 2020 - settembre 2022 hanno iniziato

ad utilizzare il sistema Minimed™ 780G (studio osservazionale retrospettivo). Sono state quindi analizzate le metriche del CGM, il fabbisogno insulinico delle 4 settimane precedenti e quello di ogni trimestre dal passaggio ad AHCL.

**Risultati:** già nel primo trimestre con AHCL tutte le metriche sono migliorate. IL TIR è aumentato da 58.1±17.5% a 70.3±9.5% (p 70%, il 46% un GMI medio <53 mmol/mol e il 92,6% un TBR medio <4%. All'analisi univariata l'età più avanzata, un minor livello di HbA1c basale e un minor fabbisogno insulinico al basale sono risultati predittori di un TIR >70%. All'analisi multivariata solo l'HbA1c è risultata inversamente associata a un miglior controllo glicemico.

**Conclusioni:** il passaggio a un sistema AHCL porta a un rapido miglioramento del controllo glicemico che si mantiene fino a 24 mesi. L'intera popolazione dello studio ha raggiunto i livelli raccomandati di TBR e CV confermando la sicurezza del sistema. Una minor HbA1c al baseline è risultata il principale predittore di miglior efficacia del sistema AHCL.

#### IMPATTO DELLA TERAPIA EDUCAZIONE INDIVIDUALE E DI GRUPPO SULLA INTENSIFICAZIONE DI TERAPIA PER IL DIABETE E L'IPERTENSIONE IN DIABETICI DI TIPO 2 DI PRIMA DIAGNOSI

Coppola A<sup>1</sup>, Chuquitaype M<sup>1</sup>, Ferrulli A<sup>2,3</sup>, Cipponeri E<sup>2,3</sup>, Senesi P<sup>2,3</sup>, Luzi L<sup>2,3</sup>, Gazzaruso C<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia - Istituto Clinico Beato Matteo, Vigevano; <sup>2</sup>Endocrinologia - IRCCS Multimedica, Milano; <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche

La terapia educativa strutturata (TES) è un mezzo terapeutico imprescindibile per migliorare tutti gli outcome del diabete, compresi i parametri metabolici, biologici e sociali, e lo sviluppo delle complicanze. Non è ancora chiaro se una TES sia più efficace se somministrata in forma individuale o di gruppo. L'intensificazione di terapia (IT) è necessaria quando i target terapeutici non sono raggiunti. IT è sovente vissuta dal diabetico come un fattore negativo e, può inficiare la qualità di vita, incrementare gli effetti avversi da farmaci e ridurre l'aderenza. Non ci sono studi che valutino se la TES sia in grado di ridurre la necessità di IT nei pazienti diabetici.

Scopo dello studio è di valutare prospetticamente se una TES individuale o di gruppo sia in grado di ridurre l'IT per diabete e ipertensione in diabetici di tipo 2. In questo studio sono stati reclutati consecutivamente, tra luglio 2013 e febbraio 2019, 937 diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, senza complicanze e in terapia con metformina. Sono stati suddivisi in tre gruppi: 322 hanno seguito una TES individuale (TESI) (età 56.2±7.8 anni; maschi 58.4%), 291 una TES di gruppo (TESG) (età 57.7±9.4 anni; maschi 58.1%) e 324 erano in usual care (TESUC) (età 56.9±8.9 anni; maschi 59.3%).

La TES consisteva in una seduta tenuta ogni tre mesi, della durata di 90 minuti, somministrate da infermieri esperti, su ogni tematica educativa. Tutti i pazienti hanno svolto da 2 a 4 visite mediche all'anno. I pazienti del gruppo TESUC ricevevano le informazioni educative durante le visite mediche. Sono state inclusi solo pazienti con almeno 24 mesi di follow-up. Il follow-up è stato di 62.9±22 mesi per il gruppo TESI, di 65.3±21.3 per il gruppo TESG e di 60.0±20.8 per il gruppo TESUC. L'outcome primario dello studio è stata l'IT per diabete o ipertensione, definita come la necessità di aggiungere almeno un farmaco.

L'IT per diabete è stata del 40.1% nel gruppo TESI, del 47.8% nel gruppo TESG e del 64.2% del gruppo TESUC ( $p < 0.0001$ ). L'IT per ipertensione è stata del 24.2% del gruppo TESI, del 31.3% del gruppo TESG e del 41% del gruppo TESUC ( $p < 0.0001$ ). Le differenze in IT tra TESI e TESG rasentano la significatività statistica sia per diabete ( $p = 0.0550$ ) che per ipertensione ( $p = 0.0514$ ). I nostri dati longitudinali per la prima volta suggeriscono che la TES è efficace nel ridurre la IT per diabete e ipertensione nel diabete mellito di tipo 2.

#### **SADMANS: UN ACRONIMO SEMPLICE ED UTILE COME "SICK DAY RULES" E COME PREVENZIONE DELLA CI-AKI NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO IN AMBIENTE EXTRAOSPEDALIERO**

Desenzani P<sup>1</sup>, Tusi MC<sup>1</sup>, Brami V<sup>1</sup>, Di Lodovico E<sup>1</sup>, Bonzi B<sup>1</sup>, Trombetta L<sup>1</sup>, Ferrari Toninelli G<sup>1</sup>, Boari GLE<sup>2</sup>, Dallera N<sup>3</sup>, Tedoldi P<sup>4</sup>, Loda I<sup>4</sup>, Masserdotti A<sup>4</sup>, Scarano O<sup>4</sup>, Genelletti T<sup>4</sup>, Corbani A<sup>4</sup>, Carlotti E<sup>5</sup>, Ferri C<sup>5</sup>, Borghi E<sup>5</sup>

<sup>1</sup>SS Attività Specialistiche Ambulatoriali-UOC Medicina Generale del PO di Montichiari; <sup>2</sup>Ambulatorio di Nefrologia della SSVD Dialisi e Nefrologia, PO Montichiari-ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Facoltà di

Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova; <sup>4</sup>Specialità di Geriatria dell'Università di Medicina e Chirurgia di Brescia; <sup>5</sup>UOC Medicina-Nefrologia, Università degli Studi dell'Aquila

I pazienti diabetici, in particolare anziani, che a domicilio presentano un quadro patologico caratterizzato da vomito grave, diarrea e/o febbre elevata e non sono in grado di mantenere un'adeguata idratazione (definita come una assunzione di almeno 8-10 bicchieri di acqua al giorno) sono ad elevato rischio di disidratazione.

Tale condizione può avere come conseguenza che alcuni dei farmaci che i pazienti assumono cronicamente per le proprie patologie (soprattutto antidiabetici ed antiipertensivi) possano concorrere a determinare un aggravamento, in alcuni casi anche severo, del proprio stato di salute in particolare attraverso un peggioramento della funzione renale con il rischio, nei casi più estremi, di sviluppare acidosi lattica, chetoacidosi euglicemica, sindrome iperglicemia iperosmolare, ipoglicemia e/o severe disionie. Risulta pertanto fondamentale per una corretta gestione extraospedaliera del paziente diabetico anziano che sia i medici di medicina generale che i pazienti e/o i caregivers siano informati che in tali condizioni debbano essere sospesi, temporaneamente, i seguenti farmaci: sulfaniluree, aceinibitori, diuretici, metformina, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), farmaci antiinfiammatori non steroidei, inibitori del co-trasportatore sodio glucosio-2 (SGLT2) (Acronimo SADMANS).

Queste stesse terapie dovrebbero inoltre essere temporaneamente interrotte nel paziente diabetico 48-72 ore prima di eseguire esami diagnostici o altre procedure con utilizzo di mezzo di contrasto, al fine di evitare l'insufficienza renale acuta indotta da contrasto e le stesse reintrodotte dopo almeno 48 ore dall'esecuzione dell'esame o della procedura, eventualmente dopo aver rivalutato la funzione renale. A fronte del maggior numero di pazienti diabetici anziani con elevata comorbidità e polifarmacoterapia riteniamo che, nell'ottica di una sempre maggiore health literacy ed empowerment, possa essere utile riportare alla fine del referto di una visita diabetologica e/o geriatrica-internistica e/o nefrologica-cardiologica un breve post scriptum rivolto sia al medico curante che al paziente e/o caregivers dove si rammenta di seguire le sopraccitate pratiche di buona gestione delle terapie farmacologiche prescritte.

## TERAPIA DI ASSOCIAZIONE CON ANALOGO DEL GLP-1 E GLIFLOZINA: NUOVO PARADIGMA IN GRADO DI REALIZZARE IL TREAT TO TARGET - TO BENEFIT - TO SATISFACTION E TO REMISSION NEL PAZIENTE DIABETICO

Desenzani P<sup>1</sup>, Tusi MC<sup>1</sup>, Brami V<sup>1</sup>, Di Lodovico E<sup>1</sup>, Dalla Lana M Dalla Lana<sup>2</sup>, Tosoni F<sup>2</sup>, Tedoldi P<sup>3</sup>, Loda I<sup>4</sup>, Masserdotti A<sup>4</sup>, Ferri C<sup>5</sup>, Borghi E<sup>5</sup>

<sup>1</sup>SS Attività Specialistiche Ambulatoriali-UOC Medicina Generale del PO di Montichiari; <sup>2</sup>Specialità di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Brescia; <sup>3</sup>Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova; <sup>4</sup>Specialità di Geriatria dell'Università degli Studi di Brescia; <sup>5</sup>UOC Medicina-Nefrologia Università degli Studi dell'Aquila

La terapia di associazione di analogo del GLP-1 con una gliflozina viene oggi considerata in diabetologia come una delle possibili strategie terapeutiche per un trattamento innovativo e moderno del paziente affetto da DM 2. Questa combinazione può infatti offrire benefici aggiuntivi sia nel controllo glicemico che extraglicemico con miglioramento della gestione del diabete offrendo la massima protezione cardio-nefro-cerebrovascolare nei pazienti in prevenzione secondaria o con elevato rischio cardiovascolare. In 4 studi RCT pubblicati (DURATION 8, AWARD 10, SUSTAIN 9 e SUSTAIN 10) l'associazione delle 2 classi di farmaci è risultata ben tollerata con significativi dati di efficacy sia per gli outcome glicemici che extraglicemici. Nella nostra esperienza personale, circa 100 pazienti, 60 M e 40 F, età media 60±8 anni con RCV alto o molto alto, valore medio di HbA1c di 56 mmol/mol±6 in terapia con metformina (mantenuta poi nello schema terapeutico) e con altri antidiabetici orali (sospesi nel caso si trattasse di SU, glinidi o inibitori delle DPPIV), l'analogo del GLP-1 associato ad una gliflozina, ci ha consentito di ottenere a distanza di un anno un effetto favorevole sul controllo glicemico in assenza di episodi ipoglicemici (riduzione media dell'HbA1c di circa 10 mmol/mol±2) e sul peso (riduzione media di circa 6 kg±2). Per quanto riguarda il profilo lipidico non abbiamo assistito a significativi miglioramenti (da notare che tutti i pazienti considerati erano in terapia con statine e/o ezetimibe) mentre per quanto riguarda la pressione arteriosa in circa un terzo dei pazienti si è reso necessaria la riduzione e/o sospensione della terapia diuretica. Altri vantaggi evidenziati dalla terapia di combinazione sono stati un'elevata durability della terapia ed un elevato grado di “patient sati-

sfaction” con conseguente miglioramento dell'aderenza alla terapia (maggior parte dei pazienti sono stati posti in follow-up ad 1 anno). In conclusione possiamo affermare che la terapia di associazione può essere considerata un nuovo paradigma nella terapia del DM 2 sia nel paziente in prevenzione secondaria o ad elevato rischio cardiovascolare (al fine di conferire la massima cardio-cerebro e nefroprotezione) sia in quello in prevenzione primaria o con rischio cardiovascolare moderato (con lo scopo aggiuntivo, in alcuni casi, di ottenere una remission della patologia diabetica stessa).

## IPOGLICEMIA IN UNA GIOVANE DONNA NON DIABETICA: PERCORSO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Di Stefano M, Roncoroni R, Galliani S, Dito G, Mangone I  
UOSD Malattie endocrine, del ricambio e della nutrizione, ASST della Brianza, Ospedale di Vimercate

**Premessa:** la diagnosi di ipoglicemia si basa sulla presenza della triade di Whipple con bassi valori glicemici, sintomatologia da iperattività adrenergica e/o da neuroglicopenia e sua risoluzione dopo somministrazione di glucosio. Grave complicanza nei diabetici insulino-trattati, nei soggetti non diabetici, necessita di un percorso diagnostico più complesso. L'insulinoma, un tumore delle β-cellule pancreatiche benigno nel 90% dei casi, è una causa di ipoglicemia da secrezione inappropriata di insulina.

**Scopo:** impostare una corretta gestione diagnostico-terapeutica in una paziente non diabetica con ipoglicemie ricorrenti per la presenza di insulinoma, escludendo le altre cause di iperinsulinismo endogeno.

**Casi e Metodi:** donna di 23 anni, con obesità ingravescente da un anno, giunge in PS per episodi di confusione, tremori e diplopia al risveglio. Glicemia capillare 46 mg/dl, risoluzione completa dei sintomi dopo glucosata ev. Escluse ipoglicemia factitia, insufficienza d'organo, veniva eseguito prelievo per glicemia, insulinemia, C-peptide nel sospetto di iperinsulinismo endogeno ed esclusi eventuali ipopituitarismo, iposurrenalismo, Ab anti insulina. In seguito effettuati TC addome ed ecoendoscopia.

**Risultati:** glicemia 47 mg/dl, insulina 20.8 μU/ml, C-peptide 3.81 ng/ml, Ab anti-insulina neg, TSH 1.8 μU/ml, FT4<11.2 pg/ml, PRL 16 ng/ml, cortisolo 16 μg/dl, ACTH 25 pg/ml, IGF1 235 μg/L (95-270), GH 2.7 ng/ml. Alla TC addo-

me lesione pancreatica di 26 mm al III medio-distale del corpo confermata all'ecoendoscopia come lesione ipoecogena con microcalcificazioni. Impostata terapia con diazossido 75 mg/die e monitoraggio glicemico in attesa di intervento chirurgico, risolutivo. L'istologia confermava la presenza di insulinoma.

**Conclusioni:** nei pazienti non diabetici le cause di ipoglicemia a digiuno sono endocrine e non endocrine. Tra le prime, oltre all'insulinoma, rientrano i deficit endocrini isolati o multipli, la secrezione di proteine < insulinosimili in tumori extrapancreatici e l'iperplasia delle  $\beta$ -cellule. Tra le non endocrine la denutrizione, le malattie epatiche, la presenza di Ab anti-insulina. L'iperinsulinismo endogeno prevede il riscontro di glicemia <55 mg/dl, insulina  $\geq 3,0 \mu\text{U/ml}$ , peptide C  $\geq 0,6 \text{ ng/ml}$  durante un episodio spontaneo o controllato (test al digiuno) di ipoglicemia.

Per la diagnosi e la localizzazione di insulinoma, la TC o RMN sono gli esami più appropriati, ma la più alta sensibilità diagnostica si ha con la ecoendoscopia.

#### **LA CENTRALITÀ DEL PAZIENTE CON DIABETE NELLA REALTÀ DELLA CASA DI COMUNITÀ DI GIUSSANO: IL SUPPORTO ATTIVO DELL'INFERMIERE DI FAMIGLIA E COMUNITÀ**

Lazzari M<sup>1</sup>, Marzo R<sup>1</sup>, Brambillasca M<sup>1</sup>, Crema E<sup>1</sup>, Deponi M<sup>1</sup>, Sormani L<sup>1</sup>, Colombo L<sup>1</sup>, Mangone I<sup>2</sup>, Dozio N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IFeC casa di comunità di Giussano-ASST-Brianza; <sup>2</sup>SSD Malattie Endocrine, del Metabolismo e della Nutrizione ASST-Brianza

La casa di comunità di Giussano (CdC), inaugurata ad aprile 2022, per una popolazione di circa 71000 abitanti, ha una diabetologa per 4 ore settimanali.

Presentiamo alcune riflessioni su 11 mesi di attività di supporto a pazienti con diabete, riferendoci esclusivamente ai pazienti congiuntamente seguiti dagli infermieri di famiglia e comunità (IFeC) della CdC di Giussano e dalla diabetologa.

Nel periodo 8/7/22-26/6/23, sono stati seguiti 29 pazienti. L'invio iniziale è stato da parte dello specialista (cardiologo, dimissioni, MAP...) ad IFeC in 8/29, da IFeC/PUA alla diabetologa 4/29, dalla diabetologa a IFeC 17/29.

Otto sono donne, età mediana 65 anni, range (28-91). Diciotto (62%) necessitano di un accompagnatore. Otto pazienti sono stati visti da IFeC 1-5 volte, 16 tra 6-15, 5

pazienti più di 15 volte. La tipologia di intervento è stata finalizzata ad addestramento all'iniezione sottocutanea di insulina o GLP1 agonista, all'automonitoraggio, aderenza terapeutica.

Riportiamo alcuni casi indicativi.

Soggetto disabile di 55 anni, lavora in una comunità, dalla perdita recente della madre, caregiver accentuata fragilità, accede settimanalmente per autosomministrazione di GLP1RA supervisionata. Donna di 93 anni che si è sempre occupata del figlio disabile, non è più affidabile per riduzione delle capacità cognitive nella autogestione del diabete, necessita di terapia insulinica, il figlio viene addestrato alla somministrazione.

Paziente con distrofia fasciscapolare e polineuropatia, 56 anni, vive solo, ha un atteggiamento negativo nei confronti del diabete e della terapia, ha accettato terapia con GLP1, accede settimanalmente.

Paziente con diabete di tipo1 dall'età infantile, e disturbo di personalità, non seguita in diabetologia da anni, accessi frequentissimi in PS, prevalentemente per ipoglicemia, dopo notevoli interazioni si osserva riduzione degli accessi in PS e miglioramento dell'autogestione di ipoglicemia.

Risorse umane formate e dedicate, con competenze interdisciplinari, grazie ad interazioni dirette tra il personale e grazie al "tempo" dedicato a ciascuno, utilizzando farmaci e tecnologie, in un luogo accessibile supportano i pazienti e le loro famiglie nel loro contesto di vita. L'accesso alla casa di comunità rappresenta per alcuni un momento di "presa in carico" di inclusione sociale. Si ritiene che per questi pazienti si stia dando una risposta efficace ai bisogni determinati dal loro specifico contesto bio-psico-sociale.

#### **PREVALENZA DEI FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI PER LO SVILUPPO DI DIABETE GESTAZIONALE IN GRAVIDANZE OTTENUTE DA TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA ED IMPATTO SUGLI OUTCOMES MATERNOFETALI**

Fumagalli G<sup>1</sup>, Mion E<sup>2</sup>, Conti M<sup>1</sup>, Pintaudi B<sup>2</sup>, Bertuzzi F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in Endocrinologia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano; <sup>2</sup>SC Diabetologia, GOM Niguarda, Milano

Le gravidanze ottenute mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) possono essere

complicate da diabete mellito gestazionale (GDM). Benché la PMA non sia annoverata tra i fattori di rischio per lo sviluppo dello stesso GDM tale condizione si associa ad un rischio aumentato di outcomes sfavorevoli della gravidanza. Scopo dello studio è stato determinare la prevalenza dei fattori di rischio tradizionali per lo sviluppo del GDM in un campione di donne con gravidanza ottenuta da PMA ed esaminarne gli outcomes materno-fetali.

Sono state retrospettivamente analizzate le cartelle cliniche di un campione di donne con GDM e gravidanza ottenuta da PMA consecutivamente seguite presso l'ambulatorio di diabete e gravidanza dell'Ospedale Niguarda nel periodo compreso tra giugno 2022 e marzo 2023. Sono state stimate le prevalenze dei fattori di rischio per lo sviluppo di GDM e le loro combinazioni ed alcuni outcomes materno fetali. Le pazienti hanno espresso il proprio consenso.

Sono state valutate 19 donne (età media  $39.3 \pm 4.5$  anni, primipare 68.4%, fumatrici 21.1%). La prevalenza dei fattori di rischio tradizionali era così distribuita: età maggiore di 35 anni 94.7%, familiarità di primo grado per diabete 52.6%, etnia a rischio 10.5%, sovrappeso 15.8%, obesità 21.1%, pregresso GDM 5.3%, pregressa macrosomia fetale 5.3%, nessuna donna presentava una glicemia del primo trimestre compresa tra 100 e 125 mg/dl. Quando analizzata la combinazione dei fattori di rischio simultaneamente presenti il 31.6%, 42.1%, 15.8% e 10.5% delle donne presentava rispettivamente 1, 2, 3 o 4 fattori di rischio. Nel 47.4% dei casi era stato necessario introdurre una terapia insulinica (47.4% basale, 15.8% prandiale). Nel 13.3% dei casi era stata riscontrata la presenza di chetonuria. L'incremento ponderale medio era pari a  $7.5 \pm 4.2$  kg (peso medio pre-gravidanza  $67.2 \pm 15.7$  kg; peso al termine della gravidanza  $74.7 \pm 15.5$  kg). Nel 35.3% dei casi l'ultima ecografia fetale eseguita nel terzo trimestre di gestazione evidenziava una circonferenza addominale superiore o uguale al 90° percentile. Il parto (nel 29.4% taglio cesareo) era avvenuto mediamente alla 38+1 settimana di gestazione.

In conclusione il nostro studio ha mostrato che le donne con gravidanza ottenuta da PMA e complicata da GDM presentano in misura considerevole i fattori di rischio tradizionali per lo sviluppo di GDM. Tali gravidanze necessitano di adeguata attenzione clinica per il rischio di outcomes avversi.

## VALUTAZIONE TRASVERSALE DEI SOGGETTI CON CIRROSI EPATICA IN LISTA PER TRAPIANTO D'ORGANO: PREVALENZA DI DIABETE, SARCOPENIA E ANALISI DELLE ABITUDINI ALIMENTARI

Gaglio A, Grancini V, Cogliati I, Resi V, Orsi E

SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Policlinico di Milano, Milano

**Introduzione:** il diabete mellito e la sarcopenia sono note complicanze dell'epatopatia in fase avanzata. Ad oggi non sono tuttavia disponibili studi volti a valutare la loro eventuale co-presenza nei soggetti candidati a trapianto di fegato.

**Scopo:** valutare la prevalenza di sarcopenia, diabete e l'aderenza alle linee guida nutrizionali di soggetti con cirrosi epatica in lista per trapianto d'organo.

**Soggetti e Metodi:** 40 soggetti (70% M) di età media  $58 \pm 6$  aa sono stati sottoposti a valutazione antropometrica e glicometabolica. Sono stati inoltre effettuati bioimpedenziometria, handgrip e walking test al fine di diagnosticare un eventuale stato di sarcopenia. È stata infine richiesta la compilazione di un diario alimentare.

**Risultati:** 26 soggetti sono risultati diabetici e, di essi, il 20% era affetto da sarcopenia (vs 0% nei soggetti non diabetici) secondo i criteri di diagnosi EWGSOP2 del 2019.

I soggetti diabetici mostravano inoltre: maggior BMI ( $28.1 \pm 4.5$  vs  $25.1 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) e abitudini alimentari significativamente differenti rispetto ai soggetti non diabetici (maggior consumo di carboidrati complessi -  $132.6 \pm 36.6$  vs  $85.4 \pm 19.8$  g; ridotto apporto di fibre -  $15.7 \pm 4.3$  vs  $20.5 \pm 6.0$  g; intake proteico maggiore -  $1.12 \pm 0.32$  vs  $1.05 \pm 0.31$  g/kg). In entrambi i gruppi l'apporto calorico medio era 23 kcal/kg/die, inferiore rispetto alle linee guida ESPEN (30-35 kcal/kg/die) e l'intake proteico medio ( $1.08 \pm 0.31$  g/kg) non raggiungeva il valore raccomandato di 1.2-1.5 g/kg.

**Conclusioni:** il diabete risulta essere significativamente associato alla presenza di sarcopenia nei soggetti affetti da cirrosi epatica, già pronti allo sviluppo di tale complicanza per via dell'alterato turnover proteico, la conseguente aumentata proteolisi del muscolo scheletrico e la minore sintesi proteica. Il diabete può costituire ulteriore fattore di rischio per via dell'aumentato stato infiammatorio e della concomitante presenza di insulinoresistenza.

Il pronto riconoscimento di tale condizione permetterebbe di indirizzare a tale sottopopolazione un intervento nutrizionale mirato, con lo scopo di conseguire un miglior outcome clinico in vista del trapianto di fegato.

### **EFFETTI CARDIACI RENALI E METABOLICI CON SEMAGLUTIDE ORALE IN 12 MESI DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI DIABETICI AMBULATORIALI**

Labate AM, Villari P, Moretti L, Polo S

UO Medicina Interna PO Gavardo ASST Garda, Gavardo (BS)

**Base e scopo:** oltre a un migliore controllo glicemico, gli antagonisti recettoriali del GLP-1 hanno profilo favorevole sulla funzionalità cardiaca; diversi dati suggeriscono altri positivi effetti metabolici di questi farmaci, cioè riduzione del peso e della circonferenza vita, miglioramento della funzionalità epatica steatosi e profilo lipidico. In questo studio osservazionale valutiamo le conseguenze di 12 mesi di trattamento con semaglutide orale sui principali fattori di rischio CVD e quale impatto abbia sulla funzione renale e microalbuminuria in 50 pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 2, in terapia stabile terapia ipoglicemizzante, antiipertensiva e/o ipolipemizzante.

**Materiali e Metodi:** dati clinici e antropometrici, profilo metabolico e lipidico, nonché il Visceral Adiposity Index (VAI), il Triglyceride-glucose Index (TYG) e il Lipid Accumulation Product (LAP) sono stati misurati in tutti i pazienti al basale e dopo 12 mesi di terapia con semaglutide orale.

**Risultati:** trattamento con semaglutide era associato a una riduzione significativa ( $p < 0,001$  a parte la pressione diastolica  $p = 0,019$ ) rispetto ai valori basali di FBG, HbA<sub>1c</sub>, peso corporeo, BMI, WC, colesterolo LDL, trigliceridi, microalbuminuria, creatinina, pressione arteriosa sistolica e diastolica, VAI, TYG indice, indice LAP. Un aumento significativo ( $p < 0,001$ ) è stato osservato per i valori di colesterolo HDL e EGFR.

**Conclusioni:** in questa popolazione di studio il trattamento di 12 mesi con semaglutide orale, in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in corso, migliora significativamente tutti i principali fattori di rischio CVD e riduce il rischio cardiometabolico, come stimato dai valori del VAI, TYG e LAP index ed inoltre migliora gli indici di danno renale.

Il consenso informato al trattamento dei dati è stato raccolto in cartella informatica.

### **GLI INIBITORI SGLT<sub>2</sub> MIGLIORANO L'INDICE DI ADIPOSITÀ VISCERALE E I COMUNI FATTORI DI RISCHIO CVD NEI PAZIENTI AMBULATORIALI CON DIABETE DI TIPO 2 PER DODICI MESI DI TRATTAMENTO**

Labate AM, Villari P, Moretti L, Polo S

UO Medicina Interna PO Gavardo ASST Garda, Gavardo (BS)

Oltre a un miglior controllo glicemico, gli antagonisti del SGLT<sub>2</sub> hanno un profilo favorevole sulla funzionalità cardiaca e renale; diversi dati preliminari suggeriscono altre azioni metaboliche positive di questi farmaci, ovvero riduzione del peso e della circonferenza vita, miglioramento della steatosi epatica e del profilo lipidico. In questo studio osservazionale vengono valutate le conseguenze di 12 mesi di trattamento con inibitori SGLT<sub>2</sub> sui principali fattori di rischio CVD in 94 pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 2, in terapia ipoglicemica stabile, antiipertensiva e/o ipolipemizzante.

I dati clinici e antropometrici, il profilo metabolico e lipidico, nonché l'indice di adiposità viscerale (VAI), l'indice TYG e l'indice LAP sono stati misurati in tutti i pazienti al basale e dopo 12 mesi di terapia con inibitore SGLT<sub>2</sub>.

In sintesi, l'analisi indica che il valore dell'indice VAI è diminuito significativamente tra T<sub>0</sub> e T<sub>12</sub> ( $p < 0,001$ ) in modo simile nei due sessi. L'analisi LMM per la variabile TYG ha individuato il solo effetto significativo ( $p < 0,001$ ) per il tempo della misurazione, mentre nessun effetto è emerso per sesso ed età. Il modello LMM per l'indice LAP ha fornito risultati analoghi al modello precedente. Il modello LMM per la creatinina non ha individuato alcun effetto significativo per la misurazione, né per le interazioni della misurazione con sesso ed età. Il valore non è quindi cambiato tra T<sub>0</sub> e T<sub>12</sub>. È invece emerso un effetto significativo del sesso ( $p < 0,001$ ) e dell'età ( $p < 0,001$ ) indipendente dalla misurazione.

Il modello LMM per la microalbuminuria ha individuato un effetto significativo per il tempo della misurazione ( $p = 0,020$ ) e per il sesso ( $p = 0,015$ ).

In questa popolazione di studio il trattamento di 12 mesi con inibitori SGLT<sub>2</sub> in aggiunta alla terapia ipoglicemica in corso migliora significativamente tutti i principali fattori di rischio CVD e riduce il rischio cardiometabolico, come stimato dai valori VAI, TYG e LAP.

## URBAN DIABETES: ANALISI DEL FENOMENO NELLE CITTÀ DELLA REGIONE LOMBARDIA ADERENTI AL PROGETTO CITIESCHANGING DIABETES

Livio Luzi

*Università degli Studi di Milano; Ospedale San Giuseppe Gruppo Multimedica; Health City Institute Lombardia*

**Introduzione:** la prevalenza globale del diabete è quasi raddoppiata negli ultimi 20 anni attestandosi al 10,5% nel 2021. Tra i driver consolidati della crescente prevalenza del diabete tipo 2 vi sono un crescente invecchiamento della popolazione, l'urbanizzazione, un'alimentazione non salutare e ridotta attività fisica. Cities Changing Diabetes® è un programma globale nato per studiare il fenomeno dell'Urban Diabetes; in Lombardia hanno aderito al progetto la Città Metropolitana di Milano e le città di Cremona e Varese.

**Scopo:** analizzare la prevalenza del diabete nelle città lombarde inserite nel progetto Cities Changing Diabetes identificando i fattori sociali e i determinanti culturali che possono aumentare la vulnerabilità del diabete di tipo 2.

**Metodi:** i dati sociodemografici delle città inserite nello studio sono stati forniti dall'ISTAT. Per la Provincia di Milano i dati clinici sono stati estrapolati dal portale dell'ATS di Milano. Per la Provincia di Cremona dal portale dell'ATS Val Padana mentre per la Provincia di Varese i dati sono stati forniti dall'ATS Insubria.

**Risultati:** nella Provincia di Milano la prevalenza del diabete è del 6,42%. Il dato varia tra i diversi distretti sanitari con una forte correlazione con la prevalenza di cardiopatie, una debole correlazione con la prevalenza dell'insufficienza renale cronica, una forte correlazione diretta con i determinanti sociodemografici (Indice di Vecchiaia, Indice di Dipendenza Anziani e Indice di Dipendenza Strutturale) ed inversa con l'Indice Universitario. Nella Provincia di Varese la prevalenza del diabete è del 6,02% con una sensibile variabilità tra i vari distretti sanitari. Non si riscontra una buona correlazione con i determinanti sociodemografici e i parametri di prevalenza delle altre patologie croniche considerate. Nella Provincia di Cremona la prevalenza del diabete è del 6,24% con una discreta correlazione con la prevalenza di malattie cardiovascolari e con i determinanti sociodemografici analizzati e bassa correlazione invece con il tasso di disoccupazione e l'indice Universitario.

**Conclusione:** l'analisi dei dati relativi alle città coinvolte in questo studio fornisce informazioni rilevanti. La prevalenza del diabete varia notevolmente tra i diversi territori sanitari. Abbiamo rilevato che le aree con una maggiore prevalenza di diabete sono quelle più svantaggiate dal punto di vista socioeconomico, con una maggiore presenza di soggetti anziani e con un minore grado di istruzione.

## IDONEITÀ DI CALZATURE CON PLANTARI SECONDO LA CLASSE DI RISCHIO DEI PAZIENTI CON PIEDE DIABETICO DOPO ATTIVAZIONE DI UN AMBULATORIO DEDICATO: ESPERIENZA PRELIMINARE

Madaschi S, Cimino E, Massari G, Resmini E, Agosti B, Zarra E, Mascadri C, Pasquino B, Girelli A.

*Medicina Generale Diabetologia, Dipartimento di Continuità di Cura e Fragilità, ASST Spedali Civili, Brescia*

**Introduzione:** il Piede Diabetico (PD) è dovuto alla presenza di neuropatia e/o arteriopatia periferica. In Lombardia l'incidenza è di circa 3000 nuovi casi/anno. La delibera regionale XII/163 ha recepito che il PD è una complicanza tempo dipendente, identificando centri di II-III livello per la cura del PD e ha approvato il "PDTA regionale per il Salvataggio d'arto nei pazienti con piede diabetico". Il primo PDTA tematico è dedicato a prevenzione, ortesi e riabilitazione, sottolineando l'importanza dell'ispezione per identificare le classi di rischio ulcerativo (linee guida internazionali IWGDF 2019) e la conseguente corretta ortesizzazione con calzature e plantari preventivi. La situazione lombarda è disomogenea, non ci sono spazi e tempi dedicati alla prevenzione nella maggior parte degli ambulatori diabetologici, la figura del podologo è presente in pochi, la formazione dei diabetologi è carente in ambito podologico ed ortesico.

**Obiettivo:** valutare se l'apertura del servizio di prescrizione e collaudo di calzature con plantari nell'ambulatorio podologico, a partire da Novembre 2020, aumenti l'utilizzo di calzature idonee da parte dei pazienti, rilevandolo durante l'ispezione regolare ambulatoriale. La prescrizione e il successivo collaudo delle ortesi è effettuato da un unico diabetologo esperto.

**Metodo:** dati ricavati dalla cartella elettronica ambulatoriale FenixAmb® in pazienti con agenda dedicata in cui viene compilato il campo "ispezione piede" che prevede

anche la valutazione dell'idoneità delle calzature con plantari secondo la classe di rischio ulcerativo in base alla presenza di deformità, pregresse amputazioni, neuropatia e/o arteriopatia, emodialisi. È stato effettuato un calcolo della percentuale di calzature idonee: n° calzature idonee/n° ispezioni negli anni 2021-2022, successivi all'attivazione del servizio prescrittivo.

**Risultati:** in questo biennio sono afferiti all'ambulatorio podologico in media 466 pazienti/anno. Nel 2021 la percentuale di calzature con plantari idonee è stata del 54% (305/569), nel 2022 del 70% (235/334), con un incremento del 16%.

**Conclusioni:** la strutturazione di un servizio prescrittivo di calzature con plantari da parte di un diabetologo formato nell'ambito dell'ambulatorio podologico ha permesso un incremento annuale del 16% dell'idoneità delle calzature valutate durante l'ispezione. Questo permette di ridurre il rischio ulcerativo del paziente diabetico e contribuisce alla prevenzione del salvataggio d'arto.

## **RYS2. VALUTAZIONE DELL'ADD-ON DI SEMAGLUTIDE ORALE IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 IN TRATTAMENTO CON SGLT2 INIBITORI: L'ESPERIENZA LOMBARDA**

Malighetti ME

*Ambulatorio di Diabetologia, Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano*

Il più recente position statement dell'ADA raccomanda un approccio centrato sul paziente nella selezione del trattamento farmacologico per il DMT2, inclusa la valutazione delle caratteristiche del paziente come comorbilità e la considerazione del target individualizzato di HbA1c, del rischio di ipoglicemia, dell'impatto del trattamento sul peso corporeo, degli effetti collaterali, dei costi e delle preferenze del paziente. I GLP1-RA sono raccomandati per la gestione dell'iperglicemia nel DMT2 principalmente in combinazione con altri trattamenti ipoglicemizzanti.

Lo scopo di questo studio multicentrico interregionale, retrospettivo, di coorte, non interventistico, autorizzato dal comitato etico dei centri coinvolti (qui riportati i dati relativi al centro lombardo), è quello di esplorare l'efficacia clinica, il profilo di sicurezza e la tollerabilità di semaglutide orale in un contesto RWE in pazienti con DMT2

già trattati con SGLT2i, previa acquisizione del consenso informato.

Tra settembre 2021 e aprile 2022, è stata aggiunta semaglutide orale a 26 pazienti, 18 maschi e 8 femmine, con durata di malattia media di 12 anni, già in terapia con SGLT2i e sono stati rivalutati dopo 6 mesi. Al basale l'emoglobina glicata media era 7,67%, il peso 78,58 kg e il BMI 27,93 kg/mq. Nel periodo di osservazione ci sono stati 2 dropout per effetti gastroenterici. Dopo 6 mesi dall'avvio della terapia con semaglutide, nessun paziente ha riportato ipoglicemie; si è osservata una riduzione statisticamente significativa di emoglobina glicata (-0,84%,  $p < 0,001$ ), di peso (-4,19 kg,  $p < 0,001$ ) e di BMI (-1,5 kg/mq,  $p < 0,001$ ).

Questa prima analisi dei dati lombardi ha confermato il vantaggio di associare semaglutide orale ad una terapia con SGLT2i in pazienti in non adeguato controllo glicemico sia in termini di sicurezza (non eventi ipoglicemici) che di efficacia, sia sul compenso glicemico che sul peso, e di tollerabilità.

Sapendo quanto sia importante il valore di emoglobina glicata come fattore di rischio per le complicanze micro e macrovascolari e di come livelli più elevati della stessa siano associati ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare, questi dati preliminari concordano con l'approccio olistico precoce paziente-centrico che mira ad un treat to prevent migliorando non solo la qualità di vita, ma ipotizzando anche una riduzione delle complicanze micro e macrovascolari che come è noto sono direttamente relate alla riduzione del valore di emoglobina glicata.

## **TIME IN RANGE EVALUATION IN XULTOPHY THERAPIES (TIREX STUDY): DOES IDEGLIRA IMPROVE TIR IN T2DM?**

Malighetti ME<sup>1</sup>, Bossi AC<sup>2</sup>, Molteni L<sup>3</sup>, Orsi E<sup>4</sup>, Serra R<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Amb Diabetologia Endocrinologia, Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano; <sup>2</sup>Servizio Diabetologia Humanitas Gavazzeni, Bergamo; <sup>3</sup>Centro Amb di Diabetologia, Endocrinologia e Mal Metaboliche, Ospedale Sacra Famiglia Fatebenefratelli, Erba; <sup>4</sup>SS Diabetologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>5</sup>Amb Diabetologia, Fondazione Brunenghi ONLUS ASST, Castelleone (CR)

**Introduzione:** la terapia insulinica rappresenta ancora oggi l'endpoint finale della traiettoria terapeutica del pa-

ziente con DMT2. Tuttavia, la somministrazione di insulina risulta essere per i pazienti un ostacolo importante perché spesso pregiudica la normale vita quotidiana, a causa degli effetti avversi (rischio di ipoglicemia e aumento di peso) e della complessità degli schemi posologici. L'insulina iDegLira presenta un profilo favorevole da questo punto di vista, poiché ha dimostrato negli studi RCT una riduzione del rischio di ipoglicemie, un ridotto incremento ponderale e una durability del trattamento superiore a glargine. Tuttavia non risultano pubblicate in letteratura esperienze dell'efficacia di iDegLira su un parametro fondamentale del controllo glicemico qual è il Time-in-Range la cui correlazione con la microangiopatia è stata dimostrata da alcuni anni.

**Scopo:** osservare il miglioramento del TiR dopo inserimento di iDegLira fra i farmaci ipoglicemizzanti (pazienti insulin naive) o in sostituzione del precedente trattamento insulinico (pazienti in BOT o BB) in pazienti diabetici di tipo 2.

**Materiali e Metodi:** studio retrospettivo multicentrico lombardo, osservazionale, di coorte, tipo "pre-post", nel quale è osservato come endpoint primario l'effetto di iDegLira sul TiR. Come paragone, è stato considerato il valore di TiR rilevato nella settimana antecedente all'inserimento di iDegLira, utilizzando un sensore iCGM FSL per la determinazione percentuale del parametro.

**Popolazione:** in questo abstract sono esposti i dati preliminari relativi a 71 pazienti con DMT2 cui è stata modificata la terapia nel primo semestre del 2023 e che si trovavano nelle condizioni sopra riportate. Al baseline l'età media era di 69 anni, la durata di malattia di 14 anni, il BMI di 29,4 kg/m<sup>2</sup> e si trovavano in una condizione di scompenso glicemico con HbA1c media di 9,2%. Il TiR rilevato era in media del 57% (±22). Le terapie concomitanti restavano immutate dopo l'avvio di iDegLira.

**Risultati e Conclusioni:** nelle due settimane successive alla titolazione di iDegLira, il TiR è risultato essere in media dell'81% (±14), con un miglioramento del 24%. Sempre in questa analisi preliminare, anche gli altri parametri di variabilità glicemica e il grado di scompenso in termini di HbA1c stimata sono risultati migliorati, per cui la nostra osservazione sembra suggerire un'efficacia di iDegLira sul parametro del TiR e sulla qualità del controllo glicemico.

## **TAILOR-MADE MEDICINE - LE SFIDE ANCORA APERTE NELLA GESTIONE CONDIVISA, DIABETOLOGICA ED OSTETRICA, DEL DIABETE DI TIPO 2 ASSOCIATO AD OBESITÀ, PRIMA, DURANTE LA GRAVIDANZA ED IL TRAVAGLIO: UN CASO CLINICO**

Mangone I<sup>1</sup>, Galliani S<sup>1</sup>, Biraghi P<sup>2</sup>, Assi F<sup>2</sup>, Melandri M<sup>2</sup>, Brambilla F<sup>2</sup>, Mazzoni G<sup>3</sup>, Rezzan G<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SSD Malattie Endocrine, del Metabolismo e della Nutrizione - ASST Brianza; <sup>2</sup>UOC Ostetricia e Ginecologia - ASST Brianza (PO Vimercate); <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia - Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

Donna di 37 anni con diabete mellito tipo 2 noto da 11 anni, G4P1 (1AS, 1TC), BMI pregravidico 32 kg/m<sup>2</sup>, nazionalità nord-africana. Primo accesso in ambulatorio di diabetologia del nostro centro a maggio 2011 a 5 sg, HbA1c ad inizio gravidanza 9.4% in terapia con Glibomet (sospeso e sostituito con insulina), HbA1c a fine gravidanza 6.5%, parto a 36sg, PE 3600g (>97°percentile), distocia di spalla. Non aderenza al follow-up diabetologico fino al 2015 quando torna gravida a 4sg, HbA1c 10.3%, progressivo adeguamento del dosaggio insulinico con raggiungimento di HbA1c 6.4% a fine gravidanza. Ricovero a 34 sg per polidramnios e CA fetale >95° percentile, profilassi RDS per macrosomia e scarso compenso glicemico, TC elettivo a 37sg, peso 3800 gr. Non aderenza ai controlli programmati post-partum. Torna nel 2020 a 5sg, HbA1c 11%, gravidanza esitata in AS. Sospesi controlli fino a settembre 2021 quando torna in ambulatorio per scompenso glicemico (HbA1c 10.6%), riferito desiderio di gravidanza per cui effettuato counselling sulla programmazione e richiesti esami per valutazione complicanze, raccomandata aderenza alla terapia insulinica prescritta. Non si è presentata ai successivi controlli programmati. Torna a ottobre 2022 a 7sg, HbA1c 10.3% (riferita non aderenza allo schema insulinico).

Avviato follow-up presso Servizio Dietetico ed impostati controlli seriatati durante la gravidanza; progressivo miglioramento dei profili glicemici e HbA1c in riduzione (6.2% a 15sg, 5.9% a 18sg, 6.2% a fino a 24 sg, 6.4% a 29sg) con ecografie ostetriche nella norma fino a 32sg (HbA1c 6.8%). Successivo riscontro di macrosomia fetale e polidramnios, seppur con glicemie adeguate e progressivo incremento del dosaggio insulinico (Humalog 26+28+28 UI e Lantus 52 UI). Da 34sg avviati monitoraggi settimanali, insorgenza di ipertensione gestazionale senza protei-

nuria per cui avviato antipertensivo. A 35sg ricovero per DMT2 con EFW al 100°percentile (4100g) e polidramnios severo, BMI 38. HbA1c durante ricovero 6.4%. A 36sg TC elettivo; non eseguita profilassi RDS per non aggravare lo squilibrio metabolico materno e fetale, neonato femmina con peso di 4080 g, discreto adattamento, glicemia ad un'ora di vita 20mg/dl asintomatica risolta nelle prime ore, non distress respiratorio. Conclusioni. La gestione di questa paziente è stata una sfida su molteplici versanti: i fattori di rischio pregestazionali (diabete, obesità, etnia) e la mancanza di consapevolezza da parte della donna. La collaborazione attiva tra ginecologi e diabetologi è stata fondamentale, così come il confronto con i neonatologi per la scelta della profilassi RDS in TC elettivo di feto late-preterm. La risposta più adeguata a questi ostacoli è una strategia personalizzata nella gestione di una gravidanza ad alto rischio dispiegando un intenso monitoraggio diabetologico ed ostetrico, preferibilmente nel contesto di un ambulatorio congiunto.

#### **LO SCREENING AUTOANTICORPALE AZZERA IL RISCHIO DI CHETOACIDOSI DIABETICA ALL'ESORDIO DI MALATTIA: DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO TRIALNET TN-01 NEI FAMILIARI DI PAZIENTI AFFETTI IN ITALIA**

Martinenghi S<sup>1</sup>, Grogan P<sup>1</sup>, Bianconi E<sup>1</sup>, Senni E<sup>2</sup>, Sushkova I<sup>2</sup>, Manganaro G<sup>2</sup>, Mallus M<sup>3</sup>, Merolla A<sup>2</sup>, Bellino C<sup>2</sup>, Pastore MR<sup>1</sup>, Bonfanti R<sup>2</sup>, Frontino G<sup>1</sup>, Bosi E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Lo screening attraverso la ricerca degli autoanticorpi (ab) plasmatici beta cellula-specifici consente di predire il rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 negli anni a seguire. La diagnosi tempestiva di malattia può ridurre l'esordio in chetoacidosi diabetica (DKA), una condizione grave ad oggi ancora molto frequente (30% circa) che richiede l'ospedalizzazione ed è correlata ad una mortalità del 1-2%.

Riportiamo i dati preliminari relativi ai parenti di 1° e 2° di pazienti affetti che hanno partecipato allo studio TrialNet TN-01 presso l'Ospedale San Raffaele di Milano. Tra il 2004 e il 2020 sono stati arruolati 4072 soggetti che si sono sottoposti ad almeno un prelievo per la ricerca degli ab anti: glutamic acid decarboxylase (GAD65A), tyrosine

phosphatase (IA-2°), insulina (IAA), islet cell (ICA) e zinc transporter 8 (ZnT8A). I soggetti in età pediatrica risultati negativi venivano richiamati annualmente per un nuovo dosaggio degli ab sino ai 18 anni. I soggetti positivi per almeno 1 ab partecipavano al monitoraggio metabolico tramite il dosaggio della emoglobina glicata (HbA1C) e il carico orale di glucosio (OGTT). I soggetti con HbA1C <6% e con 1 solo ab venivano ricontrrollati annualmente, i soggetti con >2 ab o con HbA1C >6% o con OGTT alterato ogni 6 mesi. Tutti i partecipanti sono stati istruiti sui sintomi del diabete. Il 95.3% (3880) dei soggetti era negativo per ab, il 3% (122) positivo per 1 solo ab, il 1.7% (69) positivo per >2 ab. I partecipanti sono stati contattati telefonicamente per verificare se avessero sviluppato il DMT1 e in caso affermativo se con o senza DKA. Ad oggi 911 su 1206 soggetti hanno risposto (75.5%). Lo stato anticorpale al primo screening era: 811 negativi (89%), 64 positivi per 1 Ab (7%), 36 positivi per >2 ab (3.9%). La durata mediana di followup era 8.1 anni. Gli esordi sono stati 27 (2.9%) con un follow-up mediano di 5.6 anni dal primo screening (range 2.8-8.9), età mediana 15 anni (range 4-47), M/F 14/13. Tra coloro che sono rimasti negativi nessuno ha esordito; tra 35 soggetti che si sono positivizzati negli anni seguenti ci sono stati 8 esordi di malattia, tutti con >2 ab. Tra i positivi per 1 singolo ab, 4 hanno sviluppato la malattia (2 con 1 ab, 2 con >2 ab). Tra i positivi per >2 ab 15 hanno sviluppato la malattia. Nessun paziente ha esordito in DKA. I dati dimostrano l'utilità dello screening per identificare i soggetti a rischio e per abbattere l'incidenza di esordio in DKA.

#### **AMBULATORIO CONGIUNTO DIACARDIO: DAL PROGETTO PILOTA AL REAL-WORLD, DATI PRELIMINARI SULLA RIDUZIONE DELLA LDL**

Mascadri C<sup>1</sup>, Resmini E<sup>1</sup>, Danesi R<sup>2</sup>, Praderio A<sup>3</sup>, Dotti S<sup>1</sup>, Madaschi S<sup>1</sup>, Agosti B<sup>1</sup>, Massari G<sup>1</sup>, Zarra E<sup>1</sup>, Pasquino B<sup>1</sup>, Girelli Angela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Generale Diabetologia, Dipartimento di Continuità di Cura e Fragilità, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Unità operativa di Cardiologia, Dipartimento Cardiotoracico, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Dipartimento di Specialità Medico-chirurgiche, Scienze radiologiche e Sanità pubblica, Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Università degli Studi di Brescia

**Introduzione:** molti pazienti con diabete mellito non sono inseriti in un iter terapeutico specifico per fattori di

rischio cardiovascolari, solo pochi pazienti quindi sono sottoposti al miglior trattamento efficace. Dati provenienti dai centri cardiologici interventistici europei evidenziano come dopo 1 anno la maggior parte dei pazienti non raggiunga valori di LDL a target, da qui l'indicazione all'introduzione di una terapia ipolipemizzante combinata fin dall'inizio. Nasce quindi la necessità di valutazioni multidisciplinari per migliorare il profilo glicemico e ridurre il rischio cardiovascolare. Presentiamo l'esperienza del nostro ambulatorio diabetologico/cardiologico (DiaCardio) strutturato nell'ambito dell'attività ambulatoriale ospedaliera.

**Obiettivo:** valutare l'efficacia dell'ambulatorio DiaCardio sulla riduzione dei MACE (major cardiovascular adverse events) e nell'ottenimento di valori target di LDL.

**Metodi:** la durata del percorso è annuale, con una prima visita e due controlli semestrali nel corso dei quali il paziente viene sottoposto ad esame obiettivo generale (peso, pressione arteriosa, circonferenza addominale), cardiologico (con eventuale ECG) e valutazione diabetologica. Al termine del percorso il paziente riprende il normale follow-up. Sono stati inclusi 37 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare accertata, 11 femmine e 26 maschi. Il 29% affetti da scompenso cardiaco, il 57% affetti da malattia coronarica aterosclerotica e 14% da entrambe le patologie. L'analisi statistica preliminare è stata fatta con un t-student per dati appaiati.

**Risultati:** l'età media era di  $70.5 \pm 12.6$  anni, la durata del diabete di  $17.6 \pm 13$  anni. Il valore medio delle LDL alla prima visita di  $89.27 \pm 44.90$  mg/dl, all'ultima visita  $67.02 \pm 30.35$  mg/dl,  $p=0.05$ . Non vi era differenza tra i valori di emoglobina glicata, glicemia basale, BMI, pressione arteriosa. Nella prima visita i pazienti in trattamento con Statina erano 19 (51%), in trattamento con Statina+Ezetimibe 17(46%), con Statina+Ezetimibe+PCSK9 inibitore 1. I pazienti nell'ultimo controllo erano 16(43%) in trattamento con Statina, 20 (54%) con Statina+Ezetimibe, 1 con Statina+Ezetimibe+PCSK9 inibitore. Non ci sono stati eventi cardiovascolari.

**Conclusioni:** l'ambulatorio DiaCardio si è rivelato decisivo per la riduzione delle LDL, grazie alla prescrizione precoce di ipolipemizzanti ed al fatto che il paziente è stato sollecitato a seguire con maggiore consapevolezza e coinvolgimento il suo iter di cura.

## EFFETTI BENEFICI SUI PARAMETRI ANTROPOMETRICI E METABOLICI NEI RAGAZZI SOVRAPPESO E OBESI DOPO 1 ANNO DI INTERVENTO NUTRIZIONALE-COMPORTAMENTALE

Matelloni IA<sup>1</sup>, Tosi M<sup>2</sup>, Mancini M<sup>3</sup>, Andreassi A<sup>3</sup>, Scopari A<sup>3</sup>, Rossi A<sup>1</sup>, Verduci E<sup>2</sup>, Berra C<sup>4</sup>, Manfrini R<sup>1</sup>, Banderali G<sup>5</sup>, Pecori Giralardi F<sup>6</sup>, Folli F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale V. Buzzi, Milano; <sup>3</sup>Unità di Andrologia Pediatrica e dell'Adolescenza, Ospedale San Paolo, Milano; <sup>4</sup>Dipartimento di Malattie Endocrine e Metaboliche, IRCCS Multimedica, Milano; <sup>5</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Paolo, Milano; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, degli Studi di Milano, Milano

**Introduzione e Scopo:** la prevalenza dell'obesità (OB) e il rischio di malattie cardio-metaboliche in età infantile sono in aumento. Il cambiamento delle abitudini alimentari e dello stile di vita è il gold standard per il trattamento dell'OB pediatrica. Obiettivo dello studio era determinare l'impatto di un intervento nutrizionale-comportamentale sui parametri antropometrici e metabolici in ragazzi con obesità/sovrappeso (O/S).

**Materiali e Metodi:** sono stati valutati in una popolazione multietnica di 126 ragazzi O/S i parametri antropometrici ed ematochimici e l'assunzione di nutrienti attraverso un questionario sulla frequenza alimentare al tempo basale, a 6 e a 12 mesi dall'intervento. Per confrontare le variabili quantitative e qualitative è stata utilizzata l'analisi della varianza per misure ripetute di Fisher e il test del Chi-quadro. Per il confronto dei dati non appaiati tra i sottogruppi è stato utilizzato il test T. Le associazioni sono state testate mediante analisi di regressione. Le analisi sono state eseguite con il software StatView (SAS Institute, Cary NC).

**Risultati:** sono state evidenziate riduzioni significative dell'assunzione di energia (espressa in kcal/kg di peso, da  $37,9 \pm 1,04$  al basale a  $27,8 \pm 0,85$  dopo un anno,  $p < 0,001$ ), di proteine (espressa in g/kg di peso, da  $1,45 \pm 0,04$  al basale a  $1,16 \pm 0,03$  dopo un anno,  $p < 0,001$ ), di carboidrati (espressa in g/kg di peso, da  $5,47 \pm 0,17$  al basale a  $3,85 \pm 0,12$  dopo un anno,  $p < 0,001$ ) e di grassi totali (espressa in g/kg di peso, da  $1,28 \pm 0,04$  al basale a  $3,85 \pm 0,12$  dopo un anno,  $p < 0,001$ ). La percentuale di ragazzi con OB è diminuita del 33% ( $p < 0,001$ ).

Negli obesi le ALT sono diminuite significativamente dopo un anno, in termini di concentrazioni assolute e di risultati fuori range di normalità; tali cambiamenti sono correlati con la riduzione del BMI-SDS. I parametri dell'insulino-resistenza sono correlati alla massa corporea e grassa; è stata rilevata un'associazione positiva tra BMI-SDS e insulinemia, HOMA-IR, HOMA-B% (rispettivamente  $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,41$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,33$ ,  $p < 0,005$ ) e un'associazione negativa tra BMI-SDS e J/HOMA-IR, QUICK I e McAuley (rispettivamente  $r=0,44$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,46$ ,  $p < 0,001$ ). Sono state inoltre osservate riduzioni significative per il colesterolo totale e LDL nei ragazzi obesi.

**Conclusioni:** un intervento nutrizionale-comportamentale della durata di 1 anno ha mostrato effetti benefici, riducendo fattori di rischio metabolici e O/S.

#### IL GRUPPO AMD GIOVANI LOMBARDIA

Cimino E<sup>1</sup>, Spreafico E<sup>2</sup>, Bonfadini S<sup>3</sup>, Pastore IF<sup>4</sup>, Pasquino B<sup>1</sup>, Caretto A<sup>5</sup>, Ciucci A<sup>6</sup>, Molteni L<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ASST Spedali Civili - Brescia; <sup>2</sup>UOSD Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, ASST Brianza; <sup>3</sup>ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; <sup>4</sup>ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; <sup>5</sup>Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>6</sup>S.S. Diabetologia Mariano Comense (CO); <sup>7</sup>Ospedale Sacra Famiglia Fatebenefratelli, Erba (CO)

Il Gruppo Giovani AMD Lombardia è un gruppo di lavoro nato nel 2018 per volontà e su proposta del CDR AMD Lombardia, con l'obiettivo di promuovere la formazione dei giovani diabetologi sia sul piano scientifico che su quello clinico, gestionale e manageriale nell'ottica di favorire la crescita professionale della futura classe di diabetologi. Il gruppo si inserisce nella visione più ampia del Gruppo Giovani AMD Nazionale, gruppo di lavoro nato all'inizio del 2020 per volontà e su proposta del CDN AMD, per favorire la creazione di una rete di giovani diabetologi che possano crescere insieme.

Attualmente sono iscritti al Gruppo Giovani AMD Lombardia 82 medici under 45. Tra questi, 7 colleghi hanno meno di 30 anni; 16 hanno un'età compresa tra i 30 e i 34 anni; 33 tra i 35 e i 39 anni; 26 tra 40 e 44 anni; vi è una netta prevalenza del sesso femminile (76% donne, 24% uomini). Negli ultimi 12 mesi ci sono state 15 nuove iscrizioni al gruppo. Nel corso dell'ultimo anno, sia a livello regionale che a livello nazionale, le principali iniziati-

ve di AMD rivolte primariamente ai giovani diabetologi sono state:

- Progetto Grow up: iniziativa regionale rivolta ai giovani diabetologi volta ad approfondire tematiche di pratica clinica quotidiana legate alla gestione del diabete e alle sue complicanze; il corso ha previsto anche delle esercitazioni pratiche di gruppo con la Collaborazione della Scuola Permanente di Formazione Continua AMD, permettendo di far conoscere anche ai colleghi più giovani le potenzialità di questa metodologia;

- Summer School AMD (due edizioni, luglio 2022 e luglio 2023): progetto formativo nazionale per giovani diabetologi, con l'obiettivo di migliorare la capacità dei partecipanti di sviluppare ricerche di alta qualità e di applicare metodologie valide ed efficaci nella pratica clinica. Attraverso lezioni, workshop, esercitazioni pratiche e discussioni interattive, i partecipanti hanno acquisito competenze specifiche sui principi fondamentali della ricerca medica;

- Progetto SCORE: Corso di Alta Formazione in "Performance measurement and performance management for diabetes", con la collaborazione di LIUC Business School, con lo scopo di fornire competenze manageriali teoriche e operative relativamente agli strumenti di contabilità analitica e di programmazione sanitaria, necessarie per la corretta gestione e organizzazione dei percorsi assistenziali del paziente e di un dialogo efficace con le direzioni strategiche aziendali.

#### USE OF DULAGLUTIDE IN A PREGNANT WOMAN WITH TYPE 2 DIABETES UNTIL THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY: A CASE REPORT

Molteni M<sup>1</sup>, Gropelli G<sup>1</sup>, Carbone A<sup>1</sup>, Minelli L<sup>1</sup>, Lodigiani S<sup>1</sup>, Bertini J<sup>2</sup>, Rotondi M<sup>2,3</sup>, Guazzoni V<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Diabetology and Endocrinology, Medical-Oncologic Department, ASST Lodi, Lodi, Italy; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>3</sup>Unit of Endocrinology, Laboratory for Endocrine Disruptors, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Italy

**Background:** In the last decades, the number of pregnant women affected by pregestational type 2 diabetes (T2D) increased. It implies a high risk of miscarriage, fetal malformation and obstetrical adverse outcomes. Glucagon-like-peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RAs) class is

not approved for treatment of diabetes in pregnant women. There are indeed animal studies recording different adverse events in fetuses exposed to dulaglutide. To the best of our knowledge, so far no data about use of dulaglutide in the second and third trimester of pregnancy are available.

**Case report:** We report the case of a 42-years-old pregnant woman affected by T2D who took dulaglutide 0.75mg/week in addition to metformin 2000mg/day until the 34 gestational week because of an unplanned and unrecognized pregnancy. This was her sixth pregnancy. The patient was also obese (BMI 40). When pregnancy was discovered, her glycosylated hemoglobin was 6.8%, not on target for pregnancy. She was switched to insulin therapy. The obstetrical ultrasound performed when pregnancy was discovered showed a fetal abdominal circumference at 95° centile, fetal echocardiography was normal. Pregnancy was complicated by polyhydramnios and a borderline blood pressure was detected and alpha-methylglucosylase was introduced. The patient underwent a cesarean section at 38 weeks for breech presentation of the fetus. The newborn was a female, her weight was 3750g. No congenital malformation were observed and hypoglycemia didn't occurred.

**Conclusion:** In our case no congenital malformations and no childbirth complications occurred. Pregnancy was complicated by polyhydramnios, that can be related also to uncontrolled diabetes and obesity.

#### IL PREDIABETE COSTITUISCE UN FENOTIPO DI DANNO D'ORGANO METABOLICO INTERMEDIO: CONFERME DALLA CHIRURGIA BARIATRICA

Muraca E<sup>1</sup>, Otolini A<sup>1</sup>, Bongo A<sup>1</sup>, Sarro S<sup>2</sup>, Ciardullo S<sup>1,3</sup>, Lattuada G<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e riabilitazione, Monza; <sup>2</sup>Policlinico di Monza, Psicologia Clinica, Monza; <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Monza

**Introduzione:** la chirurgia bariatrica è il trattamento di maggiore efficacia per il calo ponderale e la sleeve gastrectomy (SG) la procedura più frequentemente effettuata. Vi sono alcuni dati in letteratura che mostrano una minore perdita di peso in pazienti affetti da diabete mellito ma sono scarse le evidenze sul medio termine e tra i pazienti con prediabete.

**Scopo:** valutare la perdita di massa corporea a 6, 12 e 24 mesi dopo intervento di SG in funzione dello stato glicemico alla valutazione basale.

**Materiali e Metodi:** studio osservazionale retrospettivo in una coorte di 315 pazienti obesi sottoposti a SG in un singolo centro, suddivisi in tre sottogruppi: pazienti diabetici (DM=69), prediabetici (PD=138) ed euglicemici (EU=108) secondo le definizioni ADA per i valori di glicemia a digiuno o di emoglobina glicata.

**Risultati:** a 24 mesi i pazienti DM hanno avuto una riduzione della massa corporea inferiore (26.4%±10.3%) rispetto ai PD (31.6%±11.0%) e agli EU (38.1±11.3%); questa differenza è risultata significativa (p<0.05) per ogni confronto. Dopo aggiustamento per età (diversa al basale), sesso e BMI è stata confermata una diversa perdita di massa corporea sia a 12 mesi (EU vs DM e PD) che a 24 mesi tra i tre sottogruppi (p<0.05). L'età e lo stato glicemico al basale sono risultati associati in maniera significativa con la perdita di massa corporea a 2 anni nell'analisi della regressione multipla.

**Conclusioni:** il calo ponderale 2 anni dopo SG è associato allo stato glicemico, con risultati progressivamente inferiori nei pazienti con diabete e prediabete rispetto ai soggetti di controllo. Quindi, non solo il diabete manifesto ma anche lo stato di prediabete può compromettere la risposta all'intervento di chirurgia bariatrica. Si sostiene quindi l'ipotesi che il prediabete costituisca un fenotipo di danno d'organo metabolico intermedio già determinato (il continuum del danno metabolico), che può influenzare l'outcome clinico dei nostri pazienti e che incoraggia ancora una volta ad un intervento di prevenzione il più precoce possibile.

#### EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI SEMAGLUTIDE ORALE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 IN UN SETTING DI REALE PRATICA CLINICA

Ongis G, Nicolì F, Berzi D, Camozzi D, Forloni F, Indovina F, Meregalli G

SSD Malattie endocrine centro regionale diabete mellito, ASST Bergamo Ovest - Treviglio

**Background:** semaglutide è il primo agonista del recettore del GLP-1 a somministrazione orale giornaliera per la cura del diabete mellito tipo 2 (DMT2) ed è disponibile in Italia da poco più di un anno.

**Scopo:** valutare efficacia sul compenso metabolico e tollerabilità nei pazienti con DMT2 in terapia con semaglutide orale, in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in atto.

**Materiali e Metodi:** è stata effettuata una valutazione retrospettiva sui dati antropometrici ed ematochimici di 73 pazienti (54 M, 19 F), seguiti presso gli ambulatori di Malattie endocrine e centro regionale diabete mellito dell'ASST Bergamo Ovest, consecutivamente trattati con semaglutide orale in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante abituale. La dose iniziale è stata di 3 mg al giorno, e dopo 4 settimane è stata incrementata a 7 mg, come da scheda tecnica del farmaco. L'età media dei pazienti studiati era 65,5±7,6 anni, la durata di malattia media era 11,6±7,2 anni. Il periodo di follow-up medio dall'inizio del trattamento è stato di 8,9±1,2 mesi. Tutti dati sono espressi come media DS.

**Risultati:** rispetto al dato basale è stata documentata una riduzione significativa del peso (da 84,5±15,9 kg a 81,1±9,5 kg;  $p=0,0029$ ), del valore di BMI (da 29,7±5,2 a 28,2±2,9 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,0029$ ), di HbA<sub>1c</sub> (da 61,1±10,4 a 53,5±8,8 mmol/mol;  $p=0,0011$ ), di glicemia a digiuno (156,5±35,5 a 140,2±36,5 mg/dL;  $p=0,0035$ ). Solo un paziente tra quelli considerati non ha tollerato semaglutide orale (sospesa per intolleranza gastrica).

**Conclusioni:** i nostri dati confermano l'effetto benefico di semaglutide orale sul compenso metabolico e sul peso corporeo nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il trattamento ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Semaglutide orale anche nella nostra esperienza di real life si conferma una valida opzione di trattamento, alternativa alla terapia con GLP1-RA iniettivo.

## DIABETE TIPO 1 E OBESITÀ... COSA POTER FARE?

Perra S<sup>1</sup>, Ronchetti C<sup>1</sup>, Cannistraci R<sup>1</sup>, Zerbini F<sup>1</sup>, Muraca E<sup>1</sup>, Ciardullo S<sup>1,2</sup>, Rossi L<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

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

Nei paesi industrializzati gli adulti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) sono spesso sovrappeso o obesi (~50%), complicando il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico e aumentando il rischio di complicanze. Si ritiene che la sostituzione non fisiologica dell'insulina causi

iperinsulinemia periferica, che i profili insulinici non corrispondono ai fabbisogni basali e prandiali, che gli spuntini difensivi effettuati per evitare l'ipoglicemia, o una combinazione di tali fattori, influiscano sulla composizione corporea e determinino un eccessivo accumulo di grasso in persone con DMT1.

**Caso clinico:** donna 49anni, DMT1 in microinfusore (insulina basale 54UI, boli 70UI) e CGM con allarmi, durata malattia 35anni, HbA<sub>1c</sub> 7.9% (TIR 46.5%, TBR 1.6%, TAR 51.9%). Obesità grave (peso 145 kg, altezza 162 cm, BMI 55.3 kg/m<sup>2</sup>); ipotiroidismo post-chirurgico per tiroidite post-partum. Esclusa opzione di chirurgia bariatrica per rifiuto della paziente; impostata terapia con Liraglutide sottocute, accanto a corretto regime dietetico e pratica di attività motoria quotidiana.

**Risultati:** iniziando Liraglutide 0.6 mg die si è ottenuto un lento graduale calo ponderale; progressiva titolazione Liraglutide a 2.4 mg die con calo ponderale di 9 kg a 12 settimane (-6% del peso corporeo iniziale, -6% del BMI iniziale). Visto i risultati ottenuti proseguita Liraglutide aumentata a 3 mg die alla 20° settimana. Riferita comparsa di nausea ed inappetenza comunque ben tollerate. Mantenuto stretto monitoraggio glicemico con tempestivo adeguamento di insulina basale e boli prandiali. Si è osservata riduzione significativa della quota di insulina (basale -41%, boli -23% a 12 settimane; basale -52%, boli -36% a 26 settimane). A 12 settimane di trattamento TIR 53.8% (+16% rispetto al basale), TBR 2.7% (+68%), TAR 43.5% (-8%). A 26 settimane calo ponderale di 16 kg (-11%), TIR 50% (+8%), TBR 2% (+22%), TAR 48 (-8%). Sono stati riportati diversi episodi di ipoglicemia, tra cui 2 episodi gravi con glucosio <54 mg/dl e necessità di somministrazione di glucagone spray nasale con pronto recupero. A 9 settimane di trattamento HbA<sub>1c</sub> si è ridotta da 7.9% a 7.2% (-9%), valore stabile dopo 26 settimane di trattamento.

**Conclusioni:** il dato emerso suggerisce che Liraglutide possa essere efficace nel controllo del peso anche nei pazienti DMT1 obesi. La riduzione del peso nella nostra paziente si è associata a miglioramento del compenso glicemico con significativa riduzione del fabbisogno di insulina esogena.

## MICROINFUSORE IN MODALITÀ AUTOMATICA NEL DIABETE TIPO 1 IN GRAVIDANZA: A CASE REPORT

Perra S<sup>1</sup>, Ronchetti C<sup>1</sup>, Cannistraci R<sup>1</sup>, Zerbini F<sup>1</sup>, Muraca E<sup>1</sup>, Ciardullo S<sup>1,2</sup>, Rossi L<sup>1</sup>, Perseghin G<sup>1,2</sup>

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

I sistemi di somministrazione automatizzata di insulina hanno noti benefici nel controllo glicemico e sulla qualità di vita e sono fortemente raccomandati per persone con diabete mellito tipo 1 (DMT1) non in gravidanza. Sono ancora limitati i dati a disposizione dell'uso di sistemi ibridi a circuito chiuso (HCL) durante la gravidanza. Gli obiettivi metabolici in gravidanza per donne con DMT1 sono HbA1c 6%, <TIR (63-140 mg/dl) >70%, TBR (<63 mg/dl) <4%, TBR (<54 mg/dl) <1%, TAR (>140 mg/dl) <25%.

**Caso clinico:** donna 38anni, DMT1 complicato da retinopatia diabetica, in terapia insulinica con microinfusore MiniMed 780G<sup>TM</sup> e CGM con allarmi, durata malattia 26anni. Prima visita ambulatoriale a 15+3 settimane gestazionali, peso 65.8 kg. In uso HCL con dose totale insulina 39.6 UI/die, rapporto insulina/CHO 1:8 colazione, 1:14 pranzo, 1:14 cena, modalità automatica off, tempo insulina attiva 2:00 ore. Glicemia 107 mg/dl, HbA1c 7.0%, TIR 53%, TBR 1%, TAR 46%, coefficiente di variazione glucosio (CV) 33.2%. Si decide di attivare la modalità automatica con target glicemico 100 mg/dl, correzione automatica e tempo insulina attiva 3:00.

**Risultati:** a 18+6 settimane gestazionali miglioramento del quadro metabolico Hba1c 6.5% (-7% rispetto al basale), glicemia 100 mg/dl, TIR 63% (+19%), TBR 1% (=), TAR 36% (-22%), CV 32.1% (-3%). Peso 69 kg (+5%), dose totale insulina 52 UI/die (+31%). Ecografia ostetrica nella norma, biometria adeguata ad epoca gestazionale. Visto i risultati ottenuti proseguito uso HCL in modalità automatica con progressivo passaggio a tempo insulina attiva 2:00 ore. A 24+6 settimane gestazionali Hba1c 6.5% (=), TIR 58% (+9%), TBR 0% (-100%), TAR 42% (-9%), CV 27.8% (-16%), peso 72 kg (+9%), dose totale insulina 52.4 UI/die (+31%). A 30+6 settimane gestazionali Hba1c 6.5% (=), TIR 68% (+28%), TBR 0% (-100%), TAR 32% (-30%), CV 25.4% (-24%), peso 74 kg (12%), dose totale insulina 56.5 UI/die (+43%). All'ecografia ostetrica crescita CA>95°percentile, peso >95°centile, LA regolare. Retinopatia diabetica stabile. Microalbuminuria negativa. Valori pressori ambulatoriali medi 131/76 ±5 mmHg.

**Conclusioni:** il dato emerso suggerisce che l'uso di un sistema HCL aiuti la paziente con DMT1 in gravidanza a raggiungere gli obiettivi glicemici previsti. Tali sistemi rappresentano la modalità di somministrazione di insulina più avanzata ed efficace attualmente disponibile per persone con DMT1, da proporre anche in gravidanza con obiettivi più aggressivi e personalizzabili.

## QUALI EVIDENZE SUL SUPPORTO CHE DERIVA DALL'USO DELLE TECNOLOGIE NEL DIABETE TIPO 1? VALUTAZIONE DI CONFRONTO CON I DATI ANNALI 2022 IN ASST NORD MILANO

Rocca A<sup>1</sup>, Ghelfi DA<sup>1</sup>, Galli P<sup>1</sup>, Magistro A<sup>1</sup>, Castellan M<sup>1</sup>, Iagulli M<sup>1</sup>, Suriano R<sup>1</sup>, Pessina L<sup>2</sup>, Fabbri S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Struttura Semplice Diabetologia e Malattie Metaboliche "G. Segalini" - Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo - ASST Nord Milano; <sup>2</sup>Servizio Dietetico Aziendale ASST Nord Milano

**Introduzione e Scopo:** la recente pubblicazione degli Annali AMD 2022 ci ha confermato, come già noto dalle precedenti edizioni, che gli esiti di cura sul controllo metabolico sono migliori nei diabetici tipo 1 trattati con uso di tecnologie (D1T) rispetto ai pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva (D1Mi). Presso la Diabetologia del Bassini a Cinisello Balsamo (Mi) ci occupiamo di terapia con microinfusori dal 2000 ed abbiamo sviluppato un percorso di cura dedicato a questi pazienti, gestendo una casistica che si estende oltre il nostro ambito territoriale: abbiamo pertanto voluto valutare quali fossero gli esiti del trattamento fra D1T e D1Mi, confrontandoli, quando disponibile, con il dato nazionale.

**Materiali e Metodi:** abbiamo estratto dalla nostra cartella clinica informatizzata, separatamente per D1T e D1Mi, il report indicatori AMD (utilizzato per la raccolta Annali), per poter confrontare i dati fra i 2 gruppi, oltre al raffronto con gli esiti disponibili in Annali AMD 2022. Abbiamo elaborato una Query specifica per valutare TIR.

**Risultati:** nella nostra casistica vs Annali 2022: percentuale di D1T decisamente più elevata (35 vs 18.6%); analogia HbA1c per D1T (7.2%), migliore per D1Mi (7.6 vs 7.7%). Inoltre, nella popolazione Bassini: età sovrapponibile (D1T=50.5, D1Mi=50.8); maschi D1MI=62.1 vs 53.7% D1T; HbA1c70: 40 D1T e 15.4% D1Mi (dato disponibile rispettivamente nel 97.5 e nel 51.3% dei soggetti); tra pz con TIR>70% il 93.7% utilizzava AHCL (sistema ibrido); HbA1c>8%:

D1T=26.8 e D1Mi=27.3%. Per i parametri di rischio CV: LDL<100: 70 D1T e 76.2% D1Mi (vs dato Annali=57.9%); terapia ipolipemizzante: 43.9 D1T e 59.1% D1Mi; PA<140/90: 90.2 D1T e 83.3% D1Mi; terapia antiipertensiva: 24.4 D1T e 39.4% D1Mi; HbA1c<7/LDL<100/PA<140/90: 30 D1T e 20.6% D1Mi; BMI>30=17.1 D1T e 15.2% D1Mi; fumatori: 17.8% D1T e 16.4% D1Mi; GFR<60: 2.5 D1T e 6.3% D1Mi; albuminuria: 7.9 D1T e 13.6% D1Mi; retinopatia 25.% D1T e 23% D1Mi; pregresso evento CV: 7.3 D1T e 1.5% D1 Mi.

**Discussione:** la possibilità di verificare la qualità assistenziale fornita ai nostri pazienti è un elemento distintivo della raccolta dati Annali AMD; l'analisi effettuata permette di individuare non solo i punti di forza, ma anche le aree di miglioramento (scelta del tipo di dispositivo rispetto al paziente; utilizzo CGM/FGM per D1Mi; registrazione sistematica in cartella di TIR e parametri tecnologie; dissuasione fumo; rieducazione alimentare; protezione CV).

### L'IMPORTANZA DELLA CORRETTA COMPILAZIONE DELLA CARTELLA CLINICA DIABETOLOGICA NEGLI ANNALI: L'ESPERIENZA DI AMD LOMBARDIA NELL'AMBITO DEL PERCORSO DI MIGLIORAMENTO NAZIONALE "DATI PULITI"

Rocca A<sup>1</sup>, Richini D<sup>2</sup>, Mattioni R<sup>2</sup>, Guazzoni V<sup>2</sup>, Ruggeri P<sup>3</sup>, Ciucci A<sup>3</sup>, Molteni L<sup>3</sup>, Cimino E<sup>3</sup>, Spreafico E<sup>3</sup>, Vilei V<sup>3</sup>, Mangone I<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD; <sup>2</sup>Tutor Annali AMD Lombardia; <sup>3</sup>Consiglio Direttivo AMD Lombardia; <sup>4</sup>Presidente AMD Lombardia

**Introduzione e Scopo:** nel 2022 è stata sollecitata, da parte del Direttivo Nazionale AMD, la ripresa dei Corsi "Dati Puliti", già realizzata in passato, per ottimizzare l'utilizzo della cartella clinica informatizzata e la conseguente corretta estrazione degli Indicatori AMD.

**Materiali e Metodi:** coinvolgendo i Presidenti ed i Tutor Annali regionali, nell'arco degli ultimi 18 mesi sono stati realizzati Corsi in: Sardegna, Molise, Marche, Veneto-Trentino A.A., Friuli V.G., Piemonte, Emilia-Romagna, Lazio, Abruzzo e Lombardia. Lo strumento di lavoro è stato lo "Slide Kit Dati Puliti" (elaborato dal Gruppo Annali: P. Pisanu-Cagliari, A. Rocca-Cinisello B., C. Suraci-Roma: [https://aemmedi.it/annali-amd/Slide\\_Kit](https://aemmedi.it/annali-amd/Slide_Kit)), che illustra "passo dopo passo" le modalità per estrarre cor-

rettamente, dalle 11 Sessioni che compongono la cartella clinica informatizzata, gli indicatori necessari a partecipare alla raccolta Annali AMD. Per la Lombardia, abbiamo scelto come Direttivo di realizzare i Corsi in modalità webinar, utilizzando la piattaforma zoom di AMD. Gli argomenti sono stati trattati dal Gruppo Tutor AMD Lombardia, in maniera interattiva.

**Risultati:** abbiamo realizzato 2 edizioni a carattere regionale del Corso, senza sponsor (22/9, 4/10, 9/11/2022 e 13/4, 3-29/5/2023), per 15 ore di lavoro (17-19.30). Alla I edizione hanno partecipato solo specialisti diabetologi, mentre la II edizione è stata aperta alle équipes (Medici/IP/Dietiste). Si è suggerito di collegarsi direttamente dagli ambulatori, per poter accedere facilmente alla cartella in caso di dubbi. Complessivamente hanno partecipato 34 medici, 23 IP e 6 Dietiste, abituali utilizzatori della cartella. Il 56% dei soggetti forniscono dati per la campagna Annali AMD, mentre solo una percentuale ridotta (16%) utilizza l'analisi del Report Indicatori per Audit nella propria Struttura.

**Discussione:** il 44% dei partecipanti non sono ancora coinvolti nella raccolta Annali AMD; il Corso potrebbe quindi rivelarsi uno strumento per aumentare la rappresentatività delle Diabetologie regionali lombarde negli Annali e diffondere l'uso locale del report indicatori. Valuteremo l'ipotesi di realizzare corsi in unica data, dedicati alle diverse figure professionali (medici/IP-Dietiste) per permettere di analizzare più appropriatamente le Sessioni della cartella di competenza dei diversi soggetti che compongono il Team. Questo tipo di formazione sul campo può contribuire ad incrementare il senso di appartenenza dei Soci AMD.

### I PRIMI PASSI FUORI INSIEME

Mazzola M<sup>1</sup>, Tonini I<sup>1</sup>, De Marinis M<sup>1</sup>, Campi D<sup>2</sup>, Piccione D<sup>2</sup>, Baruffaldi L<sup>3</sup>, Fiorina P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Infermiere Diabetologia ASST – Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>2</sup>Coordinatore infermieristico Via Rugabella, ASST – Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>3</sup>Specialista ambulatoriale – Diabetologia ASST – Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>4</sup>Responsabile malattie endocrine e diabetologia ASST – Fatebenefratelli Sacco-M. Melloni-Buzzi-Poliambulatori

Nel dicembre 2021, a Milano in via Rugabella, è stata inaugurata la prima casa di comunità. Da allora agli specialisti ambulatoriali e agli infermieri del poliambulatorio

rio sono stati affiancati i mmg, gli infermieri di famiglia o comunità e i servizi sociali. L'infermiere di famiglia (IFeC) ha un'azione orientata a sostenere lo sviluppo delle capacità personali e potenziare le risorse disponibili nelle comunità. La collaborazione tra IFEC e team diabetologico ha portato ai primi interventi domiciliari con uscita abbinata di infermiere di comunità e infermiere della diabetologia.

Il caso clinico che riportiamo è quello del sig. VF di anni 77 affetto da diabete mellito tipo 2 dal 2007, complicato da insufficienza renale, inoltre morbo di Parkinson e sindrome depressiva. Il compenso glicemico da anni era pessimo e i tentativi farmacologici con insulino sensibilizzanti risultati fallimentari. È stata prescritta terapia insulinica tripartita associata a metformina e glicosurico. il FGM ha evidenziato un time in range di 0 con un time above range di 100%, glicemia media 323 mg/dl e GMI 11%.

Non vi erano sintomi o segni di infezioni acute in atto, né di forme croniche a finalistiche.

È stato pertanto attivato il servizio IFeC e predisposta la visita domiciliare dell'infermiera specialista di diabetologia. A casa del paziente sono stati trovati cibi e bevande ad altissimo indice glicemico. Il primo passo è stato quello di stipulare un patto, attraverso un lavoro di dialogo improntato sull'empatia e la fiducia. Si è proposto di riorganizzare il pasto, così che fossero presenti tutti i nutrienti e di limitare gli spuntini, scegliendo di preferire cibi e bevande a ridotto indice glicemico. È stata valutata la tecnica iniettiva insulinica, esclusa la presenza di lipodistrofie e spiegato lo schema di titolazione insulinica per ottenere una corretta basalizzazione. Nell'arco di un mese le glicemie sono migliorate, raggiungendo valori anche inferiori a 150 mg/dl. Vista la presenza di secrezione insulinica residua, valutata con c peptide basale, è stata progressivamente ridotto il dosaggio insulinico fino alla sospensione dell'analogo rapido e passaggi ad ideg lira sempre con schema di titolazione basale. Dopo due mesi dall'inizio di questo intervento così strutturato, il TIR è risultato del 47%, il TAR 53%, il valore medio della glicemia 189 mg/dl e il GMI 7.8% con variabilità del 28%.

In conclusione possiamo dire che seguire il paziente con un team allargato, con intervento a domicilio, valutando la realtà quotidiana, la compliance del paziente e del caregiver ha portato a un rapido miglioramento del profilo glicemico, con riduzione a 1 iniezione sc giornaliera e si-

gnificativa riduzione della dose totale di insulina e introduzione anche di farmaci innovativi che permettono di ridurre la glucotossicità e il progredire delle complicanze sia cardiovascolari che nefrovascolari.

## TESI

### TESI DI SPECIALIZZAZIONE: RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2 E USO DEGLI SGLT2 INIBITORI NELLA PRATICA CLINICA

Rosa Cannistraci

<sup>2</sup>Università degli Studi di Milano-Bicocca; Policlinico di Monza

**Introduzione:** gli SGLT2-i determinano beneficio cardiovascolare (CVD) con meccanismi ignoti, e sono i pilastri della strategia terapeutica del "treat-to-benefit" nei pazienti con DMT2 ad alto rischio CVD anche se l'aderenza e persistenza terapeutica potrebbero essere influenzate dagli effetti collaterali.

**Scopo:** ho cercato di rispondere a: 1) quale fosse la loro indicazione nei pazienti a rischio CVD più basso, rispetto alla classe dei GLP1-RA; 2) quali fossero gli effetti sulla morfologia e funzione del ventricolo sinistro nei pazienti con scompenso cardiaco (SCC); 3) quali fossero i motivi per una scarsa aderenza e persistenza terapeutica.

**Metodi:** 1) ho stimato retrospettivamente il rischio di SCC e di malattia coronarica aterosclerotica (ASCVD) in >1000 pazienti con DMT2 in prevenzione CVD primaria del nostro centro. 2) ho analizzato i dati ecocardiografici di 40 pazienti con e senza DMT2 ma con SCC a FE ridotta (HFrEF) prima e 6 mesi dopo terapia con SGLT2-i on-top alla terapia con sacubitril/valsartan (ARNI) con end-point rappresentato dal miglioramento del Global Longitudinal Strain (GLS). 3) ho stabilito il drop-out alla terapia con SGLT2-i in > 400 pazienti che hanno ricevuto una prima prescrizione di SGLT2-i.

**Risultati:** 1) nei pazienti in prevenzione CVD primaria la stima del rischio è maggiore per il rischio ASCVD, anche se alcune variabili cliniche si associano ad un rischio di SCC relativamente maggiore; 2) nei pazienti HFrEF, mentre la terapia con ARNI ha indotto un miglioramento del GLS, l'SGLT2-i non ha determinato ulteriori benefici 3) la mancata persistenza alla terapia era più legata al mancato raggiungimento di un accettabile valore di HbA1c, che nell'impossibilità storica di poterli associare ad un

GLP1-RA ne ha determinato la sospensione, piuttosto che agli effetti collaterali genito urinari.

**Conclusioni:** in prevenzione CVD primaria il profilo di rischio di SCC e di ASCVD è sovrapponibile: sono necessarie ulteriori valutazioni per farci propendere verso SGLT2-i o un GLP1-RA. In CVD secondaria in pazienti con HFrEF, l'introduzione di un SGLT2-i in pazienti in ARNI, non sembra indurre miglioramenti della funzione ventricolare. Sia nei pazienti in prevenzione CVD primaria che secondaria la persistenza sub-ottimale alla terapia con SGLT2i sembra essere influenzata dal mancato raggiungimento di un adeguato controllo metabolico, ma con l'avvento della nota-100 e della possibilità di associazione, questo possibile dualismo può essere superato.

#### **RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE COME TRATTAMENTO DELLA SARCOPENIA IN SOGGETTI ANZIANI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 2**

Gaglio A, Resi V, Grancini V, Orsi E

*SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Policlinico di Milano, Milano*

**Introduzione:** l'incidenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) aumenta con l'età e studi recenti hanno rivelato che la sarcopenia e il diabete hanno una relazione bidirezionale: la degenerazione del muscolo scheletrico correlato all'età potrebbe deteriorare la sensibilità all'insulina e portare allo sviluppo di disordini metabolici come il diabete. Al contrario, il diabete, associato ad una riduzione di forza e massa muscolare, accelera il processo di invecchiamento che intensifica la sarcopenia.

**Scopo:** indagare il ruolo della terapia medica nutrizionale (TMN) nei soggetti affetti da DMT2 over 65 e sarcopenia.

**Soggetti e metodi:** 211 soggetti (117M/94F) con età media di 73±5 aa sono stati sottoposti ai test di screening per la sarcopenia (handgrip, BIA). Al basale (To), tutti i soggetti sono stati avviati ad un percorso nutrizionale con adeguato apporto proteico-calorico, è stata richiesta la compilazione di un diario alimentare e a 26 settimane (T1) sono stati rivalutati.

**Risultati:** il 16% dei soggetti sono risultati sarcopenici e mostravano un'età media maggiore (76±7 vs 73±5 aa) e un BMI (23.9±2.9 vs 28.3±4.9 kg/m<sup>2</sup>), una ICW (42.9±11.12 vs 49.2±6.7%) e un BCMI minore (7.9±1.9 vs 9.9±3.1) in manie-

ra statisticamente significativa. Tutti i soggetti avevano un consumo ridotto di proteine (<1.1 g/kg/die) rispetto alle raccomandazioni per l'anziano. Al T1, nel gruppo sarcopenici, l'HbA1c si riduceva (7.4±0.5 vs 6.8±0.9%, p<0.05). Al follow-up, 7 soggetti sarcopenici non incontravano più i criteri di diagnosi di sarcopenia e consumavano meno carboidrati semplici e acidi grassi saturi. Al contrario, a 4 soggetti veniva posta diagnosi di sarcopenia e avevano un peggior compenso glicometabolico.

**Conclusioni:** la TMN adeguata in termini di micro- e macronutrienti per la popolazione anziana e con diabete sembra essere utile, ma non del tutto sufficiente a migliorare lo stato di salute delle persone over 65 diabetiche che mostrano un grado di fragilità maggiore, come nel caso della sarcopenia. La TMN in questa particolare popolazione quindi ha come obiettivo quello di garantire tutti i fabbisogni nutrizionali e di favorire, insieme alla terapia farmacologica, il raggiungimento di un compenso glicometabolico, in termini di emoglobina glicata, ancora più stringenti, per ridurre lo sviluppo di sarcopenia. Parallelamente, è da incoraggiare maggiormente lo svolgimento dell'attività fisica per permettere la sintesi proteica muscolare e limitare invece una sua perdita nel tempo.