

# il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



## – RASSEGNE

La strana coppia

Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

## – EDITORIALI

Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense

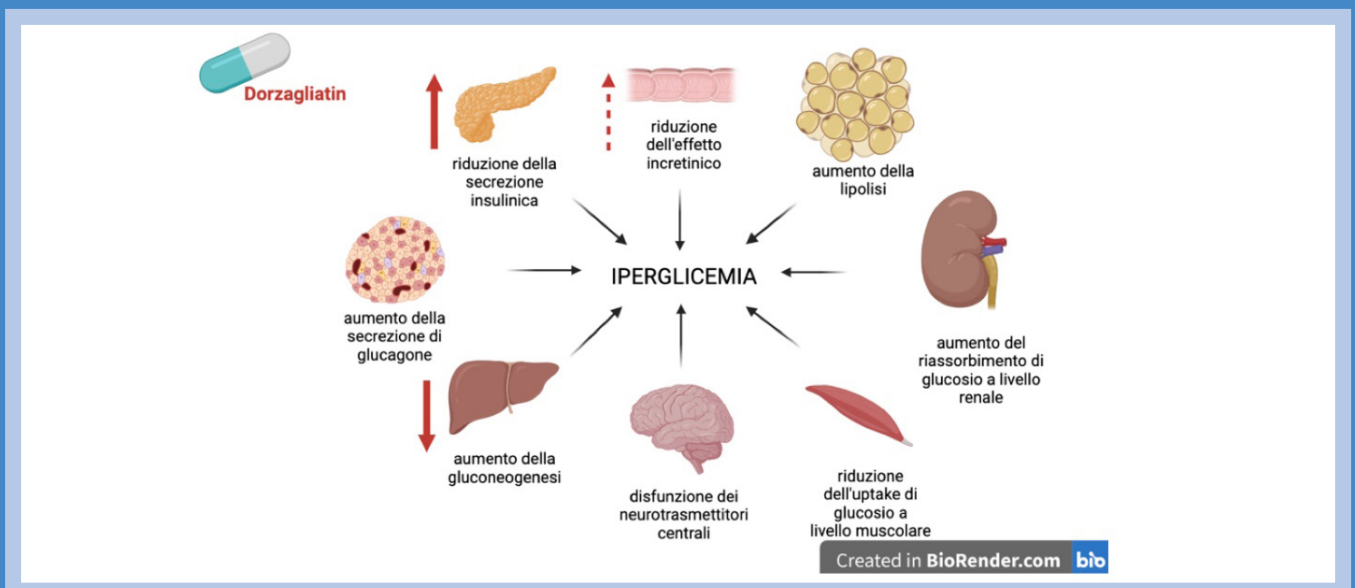
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Sommario

- **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO
- 1 **La strana coppia**  
*Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli, Geremia B. Bolli*
- 15 **Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**  
*Elena Succurro*
- 25 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO  
**Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane**  
*Matteo Monami*
- 30 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA  
**Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico**  
*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Luigi Piazza, Lucia Frittitta*
- 43 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL  
**Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense**
- 45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 49 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**  
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?**  
*Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco*
- 62 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare**  
*Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 1, maggio 2024

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-445-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2401

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.

a cura di Carla Greco<sup>1</sup>, Luca D'Onofrio<sup>2</sup> per il gruppo YoSID

<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

## Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare ♦

### *Adult-Onset Autoimmune Diabetes treated with Semaglutide: a case study with long term follow-up and periodic evaluation of beta-cell function*

Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto

SOS Diabetologia e Malattie Metaboliche, Clinica Medica, Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401g>

#### ABSTRACT

*Late Autoimmune Diabetes of Adult (LADA) is a forme of autoimmune diabetes that typically occurs in adulthood and has intermediate characteristics between T1D (insulin dependency) and T2D (overweight, late age of onset). However recently a subclassification of LADA has been proposed based on age of onset, level of C-peptide, body weight and presence of Autoantibodies to customize the patient treatment. In this paper we expose an interesting case of a young woman with autoimmune diabetes (T1DE4) early treated with Glucagon Like Peptide Receptor Agonist (Semaglutide) showing the effectiveness in maintaining long term good glycemic control and preservation of beta cell-function over 5 years observation period.*

#### KEYWORDS

*Autoimmune diabetes, beta cell function, Semaglutide.*

#### INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 1 è una condizione clinica caratterizzata da un danno immunomediato delle beta-cellule pancreatiche deputate alla produzione di insulina con conse-

guente progressivo deficit insulinico endogeno. Sebbene il picco di incidenza del diabete di tipo 1 sia la pubertà e la caratteristica peculiare il rapido declino della funzione beta-cellulare fino all'inevitabile insulino dipendenza, esistono tuttavia numerose evidenze che descrivono varie altre forme cliniche di questa patologia.

In uno studio pilota del 2016 Leete et al. suggerivano l'ipotesi dell'esistenza di diversi endotipi di diabete di tipo 1, basandosi sui dati provenienti da un'analisi *post-mortem* del tessuto pancreatico di pazienti con diabete autoimmune ove venivano riscontrati diversi livelli di infiammazione e differenti caratteristiche dell'infiltrato infiammatorio nelle isole pancreatiche tra i vari pazienti (1).

Negli anni successivi osservazioni di Leslie et al. suggerivano che la raccolta e l'analisi di dati relativi a fattori genetici, immunologici e metabolici sarebbero utili per meglio caratterizzare l'eterogeneità del diabete autoimmune con l'obiettivo di identificare terapie mirate e personalizzate per ogni paziente (2). Nella più recente classificazione, infatti, il diabete di tipo 1 viene suddiviso in sei diversi endotipi in base all'età alla diagnosi, al titolo

anticorpale riscontrato, ai livelli di C-peptide, al BMI e al tipo di HLA (3).

Tra questi, gli endotipi 3-4-5 presentano le caratteristiche tipiche delle forme cliniche di diabete autoimmune con insorgenza nell'adulto (LADA) che già l'Associazione Americana di Diabetologia aveva classificato come forma particolare di diabete di tipo 1 (4). Le peculiarità cliniche del LADA sono la lenta progressione verso l'insulino-dipendenza nonostante la presenza di pattern anticorpale (in particolare GAD65), l'età avanzata alla diagnosi, il BMI elevato e/o l'associazione con la sindrome metabolica; per tale motivo lo spettro dei sintomi all'esordio risulta essere aspecifico e non di rado confuso con l'esordio di diabete mellito di tipo 2 sottostimando così la reale prevalenza di LADA che attualmente si attesta tra il 2 ed il 12% di casi di diabete diagnosticato nell'adulto a seconda delle casistiche esaminate.

Nel 2020 Buzzetti R et al. avevano suggerito che il trattamento dei pazienti con LADA poteva essere differenziato in base al valore di C-peptide, definendo così dei sottogruppi di pazienti con lenta progressione della malattia che avrebbero potuto beneficiare di un trattamento non insulinico precoce (5-6).

Anche nelle recenti linee guida dell'Associazione Americana di Diabetologia del 2022 è stata inserita tale classificazione di LADA (endotipi 3-4-5) definiti sulla base del valore di c-peptide alla diagnosi, che rispettivamente risulta essere <0.2 nmol/L, 0.2-0.7 nmol/L, >0.7 nmol/L per poter personalizzare il trattamento farmacologico (4).

Partendo dall'evidenza che circa l'80% dei pazienti con LADA richiede l'avvio di terapia insulinica entro 5 anni dalla diagnosi, l'approccio terapeutico da privilegiare dovrebbe includere trattamenti atti al mantenimento della funzione beta-cellulare pancreatica; tra questi, sono stati studiati gli agonisti recettoriali GLP1 che hanno dimostrato in vitro la loro efficacia nel preservare la funzionalità beta-cellulare; tuttavia in vivo studi sugli stessi farmaci e su pazienti con diabete di tipo 1 sono stati inconcludenti (7).

Con l'obiettivo di condividere la nostra esperienza sul campo, vi descriviamo il caso di una giovane paziente con diagnosi di LADA endotipo 4 trattata precocemente con una combinazione di GLP1 agonista recettoriale (Semaglutide) e Metformina determinando un'ottimale risposta metabolica mantenuta nel tempo con preservata funzione beta-cellulare pancreatica.

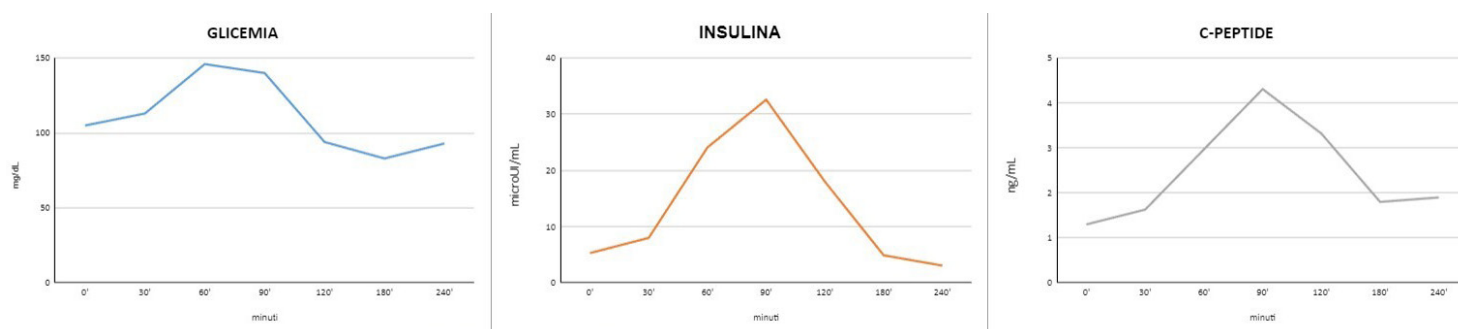
## CASO CLINICO

Una donna di 36 anni con una storia clinica di tiroidite autoimmune si è presentata nel nostro ambulatorio lamentando infezioni genitali ricorrenti e poliuria. La sua gravidanza, cinque anni prima, si era complicata nell'ultimo trimestre con il diabete gestazionale trattato con sola dietoterapia. Non riferiva casi di diabete di tipo 2 in famiglia; conduceva uno stile di vita molto attivo e giocava regolarmente a basket 3 volte a settimana. Il suo indice di massa corporea era di 20 kg/m<sup>2</sup>, la circonferenza della vita di 76 cm e lamentava una recente riduzione involontaria del peso corporeo.

**Decorso clinico.** *Alla prima valutazione i parametri vitali e l'esame obiettivo risultavano nella norma mentre agli esami ematochimici si riscontrava una glicemia a digiuno di 315 mg/dl con normale PH, gap anionico e bicarbonati; l'emoglobina glicata risultava essere di 12,3% (111 mmol/l). Non è stato rilevato alcun chetone nel sangue o nelle urine. A causa della sua giovane età, del suo fenotipo magro e dello stile di vita sano, abbiamo eseguito il test genetico per MODY risultato negativo e il test per l'autoimmunità riscontrando invece una positività degli anticorpi anti GAD (162 UI/mL) ed anti IA2 (43 UI/L) con anti Znt8 negativi (<10 UI/ml). Alla luce di queste evidenze è stato diagnosticato un diabete autoimmune ad esordio in età adulta. Alla diagnosi il peptide C a digiuno era conservato a 0,65 ng/ml rientrando quindi nella categoria LADA endotipo 4. Inizialmente la paziente è stata trattata con Metformina 1000 g BID e 10 unità di Insulina Basale (Glargine U300) con indicazione all'autotitolazione. Nelle prime cinque settimane di trattamento i livelli di glucosio nel sangue si sono gradualmente normalizzati con anche episodi di ipoglicemia a digiuno nonostante dose molto bassa di insulina basale. Pertanto, l'insulina basale è stata interrotta ed avviata terapia con Semaglutide 0,25 mg/settimana per quattro settimane, quindi titolata a 0,5 mg/settimana. Per valutare e monitorare la funzione delle cellule beta pancreatiche, una volta stabilizzata la glicemia, la paziente è stata sottoposta a test di tolleranza al pasto misto (MMTT) di 180 minuti per valutare il picco del peptide C a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dopo la diagnosi. L'MMTT è stato eseguito con metodo standardizzato (tra le 7 e le 10 del mattino) dopo una notte di digiuno e in regime di Day Hospital Diabetologico. Prima del test la paziente non ha consumato caffè, tè, alcol, gomme da masticare o fumato. La paziente ha assunto 6 ml/kg di pasto liquido standard (bevanda BOOST® Mead-Johnson). I campioni di sangue per il peptide C e i livelli di glicemia sono stati prelevati al momento del pasto (to) e ai punti temporali (min): 30, 60, 90, 120, 150, 180. Gli andamenti dei parametri antropometrici, HbA1c e marcatori funzionali delle cellule beta*

**Tabella 1** ♦ Indici antropometrici, controllo glicemico e funzione beta-cellulare durante il follow-up

|                                 | 12 mesi | 24 mesi | 36 mesi | 48 mesi | 60 mesi |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Glicemia a digiuno (mmol/L)     | 6.22    | 6.56    | 7.5     | 6.06    | 5.44    |
| Emoglobina glicata (DCCT)       | 5.9     | 6.5     | 7.1     | 5.4     | 5.8     |
| C-peptide a digiuno (ng/mL)     | 0.88    | 0.91    | 1.4     | 0.94    | 1.3     |
| Insulina a digiuno (uMol/L)     | 3.9     | 4.3     | 5.5     | 4.5     | 5.3     |
| Homa Index                      | 1.1     | 1.3     | 1.8     | 1.2     | 1.3     |
| C-peptide sotto stimolo (ng/mL) | 2.5     | 3.1     | 4.0     | 3.9     | 4.3     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 22.3    | 21.8    | 22.1    | 21.7    | 21.2    |
| CV (cm)                         | 76.0    | 76.0    | 78.0    | 77.0    | 74.0    |

**Figura 1** ♦ Test di tolleranza al pasto misto eseguito a 60 mesi dalla diagnosi, valutazione di glicemia, insulina e c-peptide


sono mostrati nella tabella 1. Durante il periodo di follow-up (5 anni) la paziente ha mantenuto un buon controllo glicemico fino a 36 mesi quando si è verificato un lieve aumento di Hb<sub>1</sub>Ac (7,1%) per cui Sema-glutide è stata titolata a 1 mg/settimana. Il test finale di tolleranza al pasto misto (Fig. 1) ha mostrato una buona e preservata funzione delle cellule beta fino a 60 mesi dalla diagnosi di LADA.

## DISCUSSIONE

In questo articolo condividiamo un caso interessante che mostra l'efficacia di un trattamento precoce con Sema-glutide associata a Metformina nel mantenere un controllo glicemico adeguato unito alla conservazione della funzione beta cellulare pancreatica per un periodo di osservazione di 5 anni. Abbiamo visto che l'HbA<sub>1</sub>c, il glucosio a digiuno, il peptide C a digiuno e il picco del peptide C sotto stimolo erano stabili nel periodo di follow-up, suggerendo un potenziale ruolo dell'agonista del recettore GLP1 nel preservare la funzione delle cellule beta anche in presenza di autoimmunità.

Le caratteristiche cliniche e di laboratorio della nostra paziente, tra cui la giovane età, il BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, la presenza di due autoanticorpi (GAD e IA2) e il valore di c-peptide 0.65 ng/mL, ci consentono di classificare il diabete della paziente come LADA endotipo 4 secondo la più recente subclassificazione (3). Tale forma è caratterizzata da una ritardata distruzione delle beta cellule pancreatiche rispetto all'endotipo 3 dovuta alla minore infiltrazione da parte dei linfociti T e conseguente ridotto attacco autoimmune. Pertanto, in questi pazienti avviare precocemente una terapia non insulinica può risultare un'alternativa favorevole.

È noto il ruolo degli agonisti recettoriali del GLP1 nel preservare la funzione beta-cellulare nel paziente con diabete mellito di tipo 2. Studi emergenti hanno dimostrato che gli agonisti recettoriali del GLP1 possono attenuare direttamente l'apoptosi delle cellule beta pancreatiche e stimolare la proliferazione e la neogenesi delle stesse cellule (8). In particolare, studi in modelli in vitro su diabete autoimmune dimostravano che Liraglutide mediava



un effetto antinfiammatorio proteggendo le cellule beta-pancreatiche dall'attacco autoimmunitario correlato al diabete di tipo 1 (9).

Queste evidenze rivelano i potenziali benefici degli agonisti recettoriali del GLP1 usati da soli o in associazione a immunomodulatori nel trattamento di alcune malattie autoimmuni tra cui il diabete di tipo 1 (8).

Dati clinici in contraddizione sono disponibili sull'uso degli agonisti recettoriali del GLP1 nel trattamento dei pazienti con LADA. In uno studio di Jones et al. il trattamento con Exenatide o Liraglutide non è risultato efficace nel controllo glicemico in pazienti con LADA (10). Al contrario Pozzilli et al. riportavano che il trattamento con Dulaglutide risultava efficace nel ridurre il valore di emoglobina glicata nei pazienti con diabete con positività ai GAD per un periodo di osservazione breve di un anno (11). Una recente serie di casi con follow-up a breve termine pubblicato da Dandona P et al. nel *New England Journal of Medicine* mostrava che Semaglutide somministrato precocemente alla diagnosi di diabete autoimmune migliorava il controllo glicemico e permetteva la progressiva sospensione dell'insulina rapida ai pasti in tutti i pazienti e la sospensione del trattamento con insulina basale in molti di questi; veniva osservato inoltre l'incremento dei livelli di c-peptide a digiuno in tutti i pazienti dopo trattamento con agonisti recettoriali del GLP1 (12). In nessuno di questi studi, tuttavia, vi sono dati relativi al mantenimento della funzione beta-cellulare nel tempo.

Nel nostro caso clinico invece abbiamo ottenuto dati sulla funzione beta-cellulare pancreatica durante tutto il periodo di osservazione al follow-up, dimostrando che un trattamento precoce e a lungo termine con Semaglutide associata a Metformina risulta essere un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con LADA.

Sono necessari, tuttavia, ulteriori trial clinici randomizzati controllati per valutare il potenziale del trattamento precoce con agonisti recettoriali del GLP1 in pazienti con LADA.

## CONCLUSIONE

In questo caso clinico condividiamo l'esperienza clinica di una giovane paziente con LADA endotipo 4 che è stata trattata precocemente con Semaglutide permettendo il mantenimento della funzione beta-cellulare pancreatica per oltre 5 anni di osservazione.

La nostra esperienza, in linea con altri recenti case report suggerisce la necessità di effettuare ulteriori trial clinici randomizzati controllati per valutare il potenziale del trattamento precoce con agonisti recettoriali del GLP1 in pazienti con LADA.

Informazioni aggiuntive: il consenso è stato ottenuto da tutti i partecipanti allo studio; tutti gli autori dichiarano l'assenza di supporto finanziario da ogni organizzazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Leete P, Willcox A, Krogvold L, et al. Differential insulinitic profiles determine the extent of  $\beta$ -cell destruction and the age at onset of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016; 65(5):1362-1369.
2. Leslie RD, Ma RCW, Franks PW, et al. Understanding diabetes heterogeneity: key steps towards precision medicine in diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(11):848-860.
3. Weston CS, Boehm BO, Pozzilli P. Type 1 Diabetes: a new vision of the disease based on endotypes in *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. e3770:10.1002/dmrr.3770, 2024.
4. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Classification and diagnosis of diabetes. 2022(Suppl 1): S17-S38. 2022.
5. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, et al. Adult-onset autoimmune diabetes. *Nature Rev Dis Primers*. 2022; 22:8. Doi: 10.1038/s41572-022-00390-6.
6. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adult: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020; 69(10): 2037-2047.
7. Redondo M J, Bacha F. GLP1-Receptor Agonist as adjuvant therapy in type 1 Diabetes: No apparent benefit for beta-cell function of glycemia. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105:e3000-e3002. Doi: 10.1210/clinem/dgaa314.
8. Shao S, Zhang X, Xu Q, et al. Emerging roles of Glucagon like peptide-1 in the management of autoimmune diseases and diabetes-associated comorbidities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 239:108-270.
9. Yesildag B, Mir-Coll J, Neelakandhan A et al. Liraglutide protects  $\beta$ -cells in novel human islet spheroid models of type 1 diabetes. *Clinical Immunology*. 2022; 244:109. Doi: 118.10.1016/j.clim.2022.109118.



10. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of  $\beta$ -cell failure predict poor glycaemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39:250-257. Doi: 10.2337/dc15-0258.
11. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, 4 and 5 Trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018; 20:1490-1498. Doi: 10.1111/dom.13237.
12. Dandona P, Chaudhuri A, Chanim H. Semaglutide in Early Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023; 389:958-959. Doi: 10.1056/NEJMc2302677.