

# 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

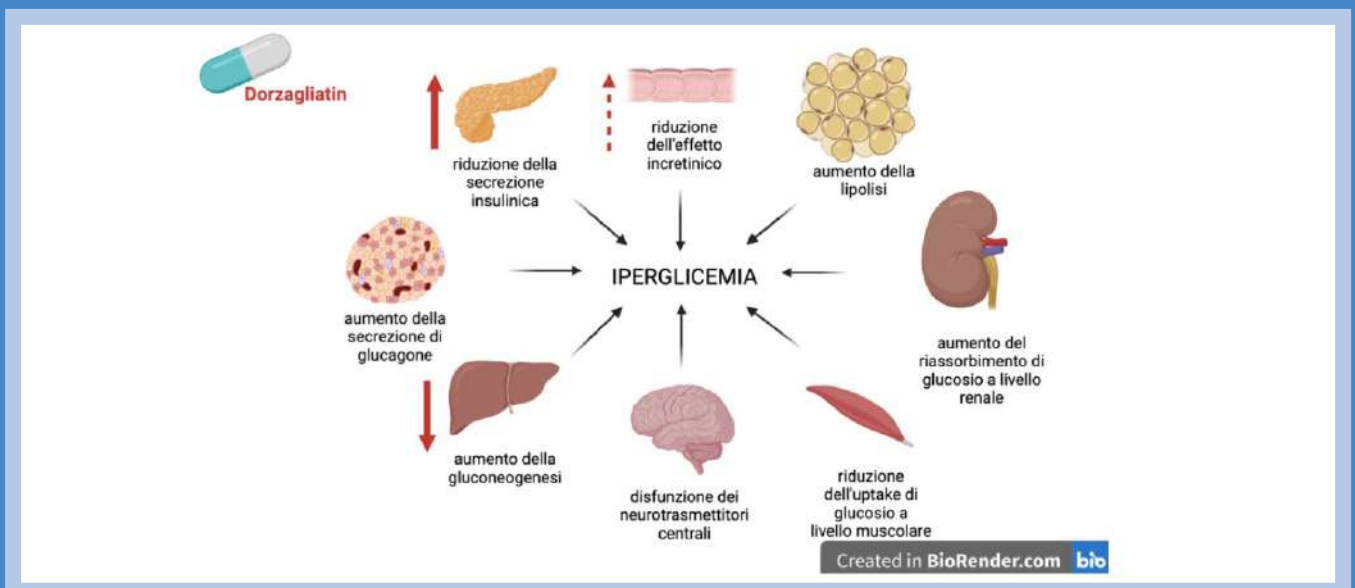
## – JOURNAL CLUB

## – 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.

# La strana coppia The Odd Couple

Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli,  
Geremia B. Bolli

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/ildia2401a>

## ABSTRACT

*Glucagon assays employing specific radioimmunoassay (RIA) techniques are now widely used to characterize pathologic conditions where the effect of the excess or deficiency of glucagon on insulin actions might play a role. Glucagon excess counteracts the action of insulin on glucose metabolism by stimulating glycogenolysis and gluconeogenesis. In diabetes mellitus, hyperglycaemia is the consequence of the glycogenolytic and gluconeogenic effects of glucagon excess occurring in the setting of a relative insulin deficiency (i.e. Type 2 diabetes), whereas excess of glucagon and absent insulin levels are typical features of diabetic ketoacidosis. Although plasma glucagon levels of persons with diabetes are usually increased relative to the prevailing plasma glucose concentrations, it is a paradox that in those patients glucagon levels fail to rise when hypoglycaemia develops. Since glucagon release is considered the primary defence against insulin-induced hypoglycaemia, the defective response of glucagon to hypoglycaemia may favour the development of severe hypoglycaemia. Such defective response to hypoglycaemia in diabetes can be regarded as a condition of selective glucagon deficiency the mechanisms of which remain to be elucidated. It is expected that drugs that are able to reduce glucagon secretion in concert with strategies directed to recover glucagon secretion to hypoglycaemia might contribute to improve the overall glycaemic control in diabetes.*

## KEYWORDS

*Glucagon, glucose counterregulation, diabetes mellitus.*

## BREVE EXCURSUS STORICO

Due anni fa ricorreva il centesimo anno dal primo utilizzo dell'insulina per il trattamento del diabete mellito. Nel corso del tempo, numerose sono state le ricerche che hanno permesso di ricostruire più dettagliatamente le tappe di questo straordinario capitolo della storia della Medicina, svelando importanti retroscena.

È bene riconoscere che, anche quando si parla di glucagone, è necessario partire dall'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto: infatti, nel 1921, Banting e Best osservarono, dopo la somministrazione del "loro" estratto pancreatico nei cani pancreatectomizzati, un rapido incremento della glicemia che precedeva l'effetto ipoglicemizante (1). Inizialmente, tale fenomeno fu ritenuto secondario alla secrezione di adrenalina, ma già un anno dopo, Murlin e i suoi collaboratori, attribuirono tale evento ad un contaminante presente nell'estratto pancreatico di Banting e Best, a cui diedero il nome di "glucagone" (2).

Venticinque anni più tardi, Sutherland e de Duve identificarono le alfa-cellule pancreatiche come sede di sintesi del glucagone (3), e nel 1953 Bromer e i suoi collaboratori riuscirono a descrivere la struttura amminoacidica del glucagone suino (4). Solo due anni dopo, il gruppo di Staub fu in grado di estrarre, purificare e cristallizzare il glucagone (5), in modo da introdurne l'utilizzo per il trattamento dell'ipoglicemia secondaria a terapia con insuli-

na o sulfoniluree nelle persone con diabete, ma anche in chi, affetto da schizofrenia, o depressione psichica, veniva sottoposto a trattamento con la “insulin shock therapy”, introdotta nella pratica clinica, dallo psichiatra austriaco Manfred Sakel a Vienna all’inizio degli anni Trenta (Fig. 1) (6).

Poco tempo dopo, nel 1959, Roger Unger e i suoi collaboratori della University of Texas Southwestern Medical Center a Dallas, furono i primi a misurare i livelli di glucagone nell’animale e nell’uomo, utilizzando la tecnica del RIA (Radio Immuno Assay) con l’anticorpo 30 K (7), spianando la strada all’importante filone di ricer-

ca riguardante fisiologia e fisiopatologia del glucagone, innegabilmente legato a quella dell’insulina. Fu Fausto Santeusano dell’Università di Perugia, uno dei primi ricercatori ad accorrere a Dallas per studiare il glucagone già alla fine degli anni Sessanta, ad importare in Italia l’antisiero 30 K per la determinazione del glucagone nell’uomo. A tal proposito, in una recente rassegna (8), Robertson ha denominato la coppia insulina-glucagone “The Odd Couple”, traendo spunto da uno spettacolo di Broadway, scritto da Neil Simon nel 1965, che vedeva come protagonisti due uomini che condividevano lo stesso appartamento, ma dormivano in due camere da letto

**Figura 1** ♦ Un paziente affetto da schizofrenia, in coma ipoglicemico conseguente alla Insulin Shock Therapy. All’inizio degli anni Trenta lo psichiatra austriaco Manfred Joshua Sakel (1900-1957) trattava la schizofrenia ed alcune forme di depressione psichica con la Insulin Shock Therapy. Sakel aveva inizialmente utilizzato questo metodo per curare i morfinomani nella sua clinica a Berlino. Il metodo proposto da Sakel per il trattamento della schizofrenia, era in contrapposizione, negli stessi anni, con quello proposto dall’ungherese Ladislas Joseph von Meduna (1896-1964), che provocava convulsioni anziché coma. Von Meduna era convinto che ci fosse un antagonismo biologico tra epilessia e schizofrenia, per cui riteneva che inducendo convulsioni fosse possibile curare la schizofrenia. Le convulsioni venivano provocate iniettando canfora, e in seguito pentametilentetrazolo



**Figura 2** ♦ Immagine tratta dalla rappresentazione teatrale della “Strana coppia”, opera di Neil Simon, scritta nel 1965. La commedia venne rappresentata per la prima volta al Plymouth Theatre a Broadway il 3 ottobre 1965, per la regia di Mike Nichols: i protagonisti erano Art Carney e Walter Matthau



diverse ed erano l'uno l'opposto dell'altro per tantissimi aspetti (Fig. 2). Così anche per il glucagone e l'insulina, sintetizzati in differenti cellule, eppure nella stessa sede (l'isola pancreatica).

## FISIOLOGIA E FUNZIONI METABOLICHE DEL GLUCAGONE

Il glucagone è un ormone costituito da 29 amminoacidi e dal peso molecolare di 3485 dalton, secreto dalle alfa-cellule pancreatiche. Il suo precursore è il proglucagone che, tuttavia, non presenta il solo glucagone come prodotto terminale del suo metabolismo; infatti, a livello delle cellule L dell'ileo, dal proglucagone derivano peptidi come l'oxintomodulina, la glicentina e i più celebri Glucagon Like Peptides (GLP-1 e GLP-2) (9).

L'esistenza di una quota di glucagone di origine extra-pancreatica era già stata ipotizzata nel 1948 da Sutherland e de Duve, e definitivamente confermata da studi più recenti effettuati su soggetti pancreatectomizzati (10). In questo modello, infatti, le stesse cellule L dell'ileo sono in grado di secernere glucagone in seguito al glucosio ingerito durante un carico orale (OGTT). Al momento, tuttavia, non è noto l'effettivo impatto di tale quota di glucagone sul metabolismo glucidico. Ammesso che il

glucagone extra-pancreatico abbia degli effetti metabolici, questi debbono essere veramente modesti data la possibilità molto bassa di chetoacidosi e l'assente risposta controregolatoria all'ipoglicemia insulinica nelle persone con pancreatectomia totale (11).

I livelli di glicemia costituiscono lo stimolo più potente per la secrezione del glucagone: come è ben noto, infatti, l'ipoglicemia incrementa la secrezione di glucagone mentre l'iperglicemia esplica l'effetto opposto. L'effetto dell'ipoglicemia sulle alfa-cellule è mediato da una consensuale riduzione dei livelli di glucosio a livello intrainsulare, da una riduzione della secrezione insulinica da parte delle beta-cellule con de-inibizione della secrezione di glucagone, e infine dall'attivazione del sistema simpatico (con aumento della secrezione catecolaminergica) e parasimpatico (con rilascio di acetilcolina) (9).

Tornando alla nostra “Odd Couple”, la secrezione del glucagone è finemente regolata a livello intrainsulare dall'azione dell'insulina (12), grazie a meccanismi non ancora completamente definiti. Si ritiene, infatti, che un ruolo importante possa essere svolto dalla direzione del flusso ematico insulare, diretto prevalentemente dal centro alla periferia e quindi dalle beta-cellule verso le alfa-cellule (8). Il sangue refluo dalle zone centrali dell'insula, costituite da beta-cellule, esporrebbe quindi le alfa-cellule, situate in periferia, ad elevate concentrazioni di insulina, in tal modo prospettando come il ruolo regolatorio dell'insulina sulla soppressione della risposta di glucagone si concretizzi attraverso la circolazione stessa. Tale ipotesi è stata recentemente confutata, sostenendo, al contrario un effetto paracrino dell'insulina per sé, indipendente dalla circolazione ematica (8). Come già accennato, è stato inoltre dimostrato in vivo, come alti livelli di glucosio ematico inibiscano la secrezione di glucagone. Pertanto, l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina può essere “permissivo” o addirittura additivo agli effetti diretti del glucosio (iperglicemia) nel sopprimere la funzione delle alfa-cellule, rendendo complesso distinguere il singolo contributo dei due meccanismi nel ridurre i livelli di glucagone (13-14).

In condizioni di ipoglicemia, in vivo, l'effetto inibitorio che esercita l'insulina sulle alfa-cellule ovviamente si riduce, in quanto è ridotta, a sua volta, la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule. Tuttavia, è stato dimostrato come, in vitro, le alfa-cellule non siano in grado di rilasciare glucagone quando sono esposte a concentrazio-

ni di glucosio molto basse, e ciò è stato variamente attribuito alla mancata innervazione o ad un ipotetico danno cellulare subito durante le procedure di isolamento (8). Ispirandosi ai risultati di numerosi studi, Robertson e i suoi collaboratori hanno avanzato il meccanismo definito come “insulin switch-off” (15-16): effettuando studi di perfusione, su preparati di pancreas isolato e perfuso, è stato di fatto evidenziato come i preparati insulari esposti inizialmente ad elevate concentrazioni di glucosio, successivamente interrotte, così da stimolare la secrezione insulinica per poi “spegnerla”, siano in grado di secernere glucagone. Pertanto, per indurre la secrezione di glucagone in vitro, sembrano essere fondamentali sia la presenza di questo “switch off” del segnale insulinico che bassi livelli di glucosio.

Altri fattori in grado di stimolare la secrezione del glucagone sono l'esposizione ad amminoacidi (come alanina, arginina e leucina) e peptidi gastrointestinali (gastrina, CCK), o condizioni come esercizio fisico, stress e digiuno. Inoltre, elevati livelli di glucagone sono stati riscontrati associarsi a condizioni di ipercortisolemia ed eccesso di ormone della crescita. Al contrario, ormoni come la somatostatina e il GLP-1, ma anche gli acidi grassi liberi e i corpi chetonici inibiscono la secrezione di glucagone (9).

Il glucagone esercita un ruolo fondamentale nella regolazione dei più importanti processi metabolici. La sua attività principale è esplicata a livello epatico, dove stimola la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la chetogenesi (azioni totalmente opposte a quelle dell'insulina) (9). Solo in condizioni di iperglucagonemia sovralfisiologica e prolungata è stato dimostrato un effetto diretto sull'utilizzazione del glucosio (17). Altra azione rilevante è quella di stimolo della neoglucogenesi ed in particolare della conversione degli aminoacidi in glucosio, sempre in contrapposizione a quanto fisiologicamente regolato dall'insulina, come del resto la riduzione dell'appetito associata ad una maggiore spesa energetica.

Per quanto riguarda il metabolismo lipidico, il glucagone stimola lipolisi e chetogenesi, anche se è necessario fare una distinzione tra soggetti sani e soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Infatti, il gruppo di Liljenquist ha osservato come il glucagone stimoli il rilascio di C-peptide a fronte di una riduzione della concentrazione arteriosa del glicerolo e dei corpi chetonici, nei soggetti sani; esattamente il contrario è stato invece evidenziato

nelle persone con DMT1. Pertanto, Liljenquist e i suoi collaboratori concludevano come, nei soggetti sani, il glucagone, mole per mole, sia in grado di esercitare una maggiore attività nello stimolare il rilascio epatico di quanto ne abbia l'insulina nell'opporci a questo processo e che, al contrario, sempre considerando mole per mole, l'insulina presenti un'attività antilipolitica maggiore rispetto all'attività lipolitica del glucagone (18).

Infine, ma non in ordine di importanza, il glucagone riveste il ruolo di principale ormone controregolatorio nella prevenzione e correzione dell'ipoglicemia (9).

### **EFFETTI DEL DEFICIT DI GLUCAGONE IN RISPOSTA ALL'IPOGLICEMIA**

Nei soggetti sani, la soppressione selettiva della secrezione di glucagone con somatostatina o con iperinsulinemia elevata, durante un'ipoglicemia insulinica prolungata, attenua la risposta contro-regolatoria di incremento della produzione endogena di glucosio (9). Tale osservazione suggerisce il ruolo del glucagone nella controregolazione glucidica: infatti un'ipoglicemia severa può verificarsi in seguito al deficit isolato di secrezione del glucagone e nonostante un aumento compensatorio nella secrezione di adrenalina (19). Non è quindi necessario un deficit combinato dei due ormoni per provocare un'ipoglicemia insulinica grave.

È importante sottolineare come tale osservazione sia stata effettuata anche nel DMT1, utilizzando lo stesso modello d'induzione dell'ipoglicemia che ben riproduce il contesto clinico vissuto dalle persone affette da questa condizione. Infatti, la secrezione di glucagone risulta compromessa già precocemente nel DMT1 (20), esponendo pertanto i pazienti, all'inizio poco esperti nel gestire la terapia insulinica multi iniettiva, ad un rischio elevato di ipoglicemia severa (21). Peraltro il deficit di risposta al glucagone, non sembra mostrare alcun miglioramento in seguito ad una prevenzione meticolosa dell'ipoglicemia che, al contrario, esita nel recupero, seppure parziale, delle risposte adrenergiche (22).

A distanza di 50 anni dalla sua scoperta (23), i meccanismi alla base della difettosa risposta di glucagone all'ipoglicemia nel DMT1 rimangono un mistero. È un difetto che segue la comparsa del diabete, progressivo e non reversibile e pertanto più accentuato e presente dopo anni di diabete (24), non legato a neuropatia autonoma. Il

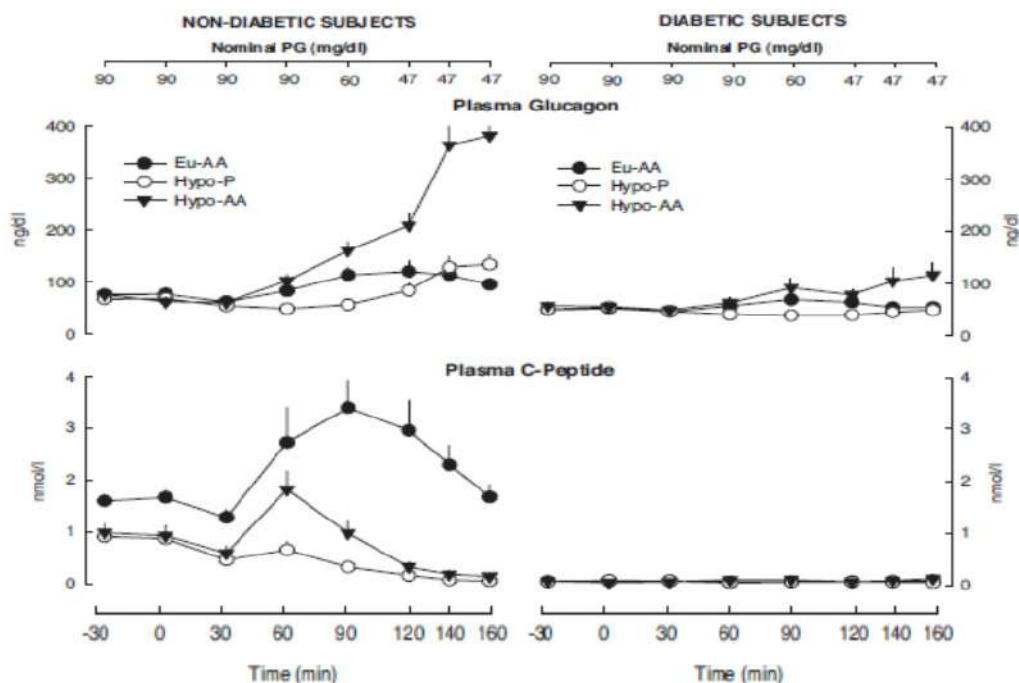


glucagone c'è, è sintetizzato dalla cellula alfa, viene secreto in risposta all'ipoinulinemia e allo stimolo con aminoacidi, ma non quando la cellula alfa viene esposta allo stimolo normalmente più potente alla sua secrezione, l'ipoglicemia. L'ipotesi più accreditata è che la cellula alfa, che comunque continua a sintetizzare e produrre glucagone nel DMT1, non risponde all'ipoglicemia per la perdita di "segnali" intra-insulari, per il danno anatomico e funzionale dell'insulite che danneggia il fisiologico cross-talking cellula alfa e beta. La perdita delle cellule beta e l'assenza della riduzione dell'insulinemia "intra-islet" potrebbe essere uno dei segnali persi nel DMT1. Alcuni lavori in effetti hanno mostrato correlazione fra secrezione pancreatica residua di insulina e risposta del glucagone all'ipoglicemia nel DMT1 (20-21).

È interessante come il deficit di risposta del glucagone sembri essere specifico per il glucosio; infatti la risposta a stimoli non-glucidici come l'aminoacido arginina, viene mantenuta (23). Quest'ultima osservazione ed il fatto che numerosi aminoacidi siano in grado di stimolare il rilascio di glucagone da parte della alfa-cellula pancrea-

tica (25), ha incoraggiato numerosi studi per verificare l'ipotesi che una miscela di aminoacidi somministrata per via endovenosa (26-27), o la somministrazione di alanina endovenosa e orale (28-29), potessero incrementare la risposta del glucagone per contrastare l'ipoglicemia o migliorare il recupero dalla ipoglicemia stessa nelle persone con DMT1. In questo contesto è stato successivamente acclarato come la componente proteica di un pasto misto sia in grado di esercitare il potenziamento della risposta della alfa-cellula pancreatica (30-31). Infatti, dopo somministrazione per via orale di una miscela di aminoacidi in grado di riprodurre le concentrazioni plasmatiche che si ottengono dopo l'ingestione di un pasto misto (30), la risposta del glucagone plasmatico all'ipoglicemia risultava potenziata nei soggetti non diabetici e "normalizzata" nella persone con DMT1; ad esempio, pazienti che prima non rispondevano con l'aumento del glucagone durante ipoglicemia, dopo l'ingestione degli aminoacidi mostravano una risposta di glucagone che risultava nel range osservato nei soggetti non diabetici per lo stesso livello di ipoglicemia (Fig. 3) (31).

**Figura 3** ♦ La somministrazione orale di una miscela di aminoacidi potenzia la risposta del glucagone plasmatico all'ipoglicemia nei soggetti senza diabete (Hypo-AA) e la "normalizza" nella persone con DMT1; si nota infatti come pazienti che non rispondevano al placebo (Hypo-P) con l'aumento del glucagone durante ipoglicemia, dopo l'ingestione degli aminoacidi (Hypo-AA) mostrano una risposta di glucagone che risultava nel range osservato nei soggetti senza diabete per lo stesso livello di ipoglicemia (Hypo-P). Mod. da (31)



A questo si associava una riduzione della velocità di infusione del glucosio (Glucose Infusion Rate: GIR) negli studi di clamp di ipoglicemia in cui venivano somministrati aminoacidi rispetto a quelli di ipoglicemia con placebo, suggerendo un effetto protettivo degli aminoacidi nei confronti dell'ipoglicemia (31). L'endpoint secondario di questi studi era quello di indagare quale fosse il ruolo degli aminoacidi orali sulle funzioni cognitive. I risultati ottenuti da tutti i test approntati, hanno dimostrato un generale miglioramento delle prestazioni durante ipoglicemia dopo ingestione di aminoacidi rispetto alla somministrazione di placebo. In particolare, tra le varie aree cognitive esplorate, la capacità di memoria a breve termine, quella di mantenere l'attenzione, di elaborare informazioni e l'efficienza psicomotoria venivano influenzate positivamente dall'incremento degli aminoacidi (31).

I risultati degli studi descritti (28, 30-31), rappresentano la prima dimostrazione del fatto che sembra possibile ripristinare in qualche modo la funzione della alfa-cellula, ed ulteriori risultati sono attesi nel prossimo futuro, anche da studi sviluppati in scenari sperimentali più vicini alle condizioni di vita reale delle persone con DMT1. A tal proposito è tuttavia necessario sottolineare la difficoltà di chi fa ricerca clinica nel nostro Paese, nel campo della fisiopatologia dell'ipoglicemia, alla luce della posizione di molti Comitati Etici Regionali, che non hanno più garantito l'autorizzazione agli studi. Decisione peraltro molto discutibile considerando: a) la sicurezza degli studi, b) l'importanza fisiopatologica e clinica del tema, 3) la diversa posizione dei CER di altri Paesi (UK, EU, USA).

L'ipoglicemia severa è un evento acuto, potenzialmente letale, caratterizzato da un'alterazione dello stato cognitivo tale da rendere necessaria l'assistenza di una terza persona per il ripristino dell'euglicemia. Può occorrere indipendentemente dai valori glicemici e richiede un intervento immediato. È fondamentale, quindi, che sia la persona con diabete che i caregivers siano ben informati sulle potenziali conseguenze degli episodi e sulle modalità necessarie al rapido ripristino dell'euglicemia (32).

Numerosi studi epidemiologici stimano che gli episodi di ipoglicemia severa nelle persone con DMT1 variano da 70 a 159 eventi/100 persone/anno (33). La presenza di "hypoglycemia unawareness" costituisce uno dei

principali fattori predisponenti all'ipoglicemia severa, con una prevalenza compresa tra il 17 e il 36% nel DMT1 (34-36).

Nel 1941 fu il dr. Robert D. Lawrence, un chirurgo otorinolaringoiatra scozzese affetto da diabete mellito dal 1919, a notare che nel corso della malattia, la sintomatologia dell'ipoglicemia, che chiamava reazione insulinica, tende a cambiare nel tempo: "[...] le reazioni insuliniche possono differire molto da quelle iniziali al punto che i pazienti sono pericolosamente inconsapevoli del loro esordio [...]. Lo stesso paziente può in un momento sperimentare i sintomi premonitori iniziali e, in un altro, essere del tutto inconsapevole di un attacco imminente [...] potremmo dire che i tessuti si adattano a livelli più bassi di glicemia [...]" (37). Molti anni più tardi, Cryer ha proposto il concetto di "Hypoglycemia Associated Autonomic Failure (HAAF)" nelle persone con diabete, basandosi sul concetto che il reiterare di episodi ipoglicemici costituisce la causa principale sia di una ridotta risposta controregolatoria all'ipoglicemia che dell'incapacità di riconoscerne i sintomi (38). Tale condizione, ora nota come "Sindrome di Cryer" (39), è ampiamente considerata come un disordine funzionale ben distinto dalla classica neuropatia autonoma presente nelle persone con diabete (40).

Per quanto riguarda, invece, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), sia il numero di episodi di ipoglicemia severa che la prevalenza di hypoglycemia unawareness risultano inferiori (per esempio, quest'ultima riguarda solo il 6-8% delle persone affette da DMT2) (41-42) e sono correlate alla durata di malattia e alla tipologia di farmaci ipoglicemizzanti presenti in terapia (es. sulfoniluree e insulina, specialmente per gli schemi multi iniettivi).

Come detto in precedenza, già poco tempo dopo la sua scoperta, il glucagone ha rappresentato un prezioso strumento terapeutico per trattare l'ipoglicemia e tuttora viene raccomandato dalle principali società scientifiche che suggeriscono la prescrizione di glucagone a tutti i soggetti a rischio di incorrere in episodi di ipoglicemia di livello 2 e sviluppare ipoglicemie severe, sia adulti che in età pediatrica, indipendentemente dal compenso glicemico e dalla durata di malattia (32).

Tuttavia, nonostante le raccomandazioni societarie, il reale utilizzo del glucagone nella pratica clinica e la consapevolezza della necessità della sua prescrizione da parte dei medici, risulta veramente limitato (43).

Tale dato può essere parzialmente giustificato considerando le difficoltà di preparazione e somministrazione delle formulazioni iniettive (GlucaGen Hypokit e Glucagon Emergency Kit), le uniche presenti fino a qualche tempo fa. Entrambe sono somministrabili per via sottocutanea o intramuscolare (44) e richiedono la ricostituzione del farmaco prima dell'utilizzo mediante il cosiddetto protocollo "four steps" (45). Alcuni studi di simulazione hanno permesso di evidenziare molteplici criticità che si associano all'utilizzo del glucagone iniettivo: per esempio, tempi molto lunghi necessari per la preparazione, scarsa conoscenza e formazione dei caregivers e gravi errori nella somministrazione (in alcuni casi, il panico e la confusione ha portato i caregivers a somministrare insulina piuttosto che glucagone) (46).

È stato quindi necessario effettuare un passo in avanti, in modo da rendere più semplice e sicuro il ricorso al glucagone in condizioni di ipoglicemia severa. Per tutte queste motivazioni, è stata sviluppata e commercializzata la formulazione nasale, contenuta in un device monouso e già pronto all'uso (Amphastar Pharmaceuticals, Inc). Mediante questo approccio, il glucagone è assorbito in maniera rapida e passiva (pertanto senza necessità di inalazione attiva), attraverso la mucosa nasale anteriore (47). Tale formulazione è approvata per il trattamento dell'ipoglicemia severa nelle persone con diabete di età superiore a 4 anni.

La possibilità di somministrare il glucagone per via nasale è stata ipotizzata per la prima volta nel 1982 da Antonio Pontiroli (48-49) ma, per molteplici ragioni, ci sono voluti diversi anni affinché diventasse realtà. Nell'ultima decade, diversi studi di farmacocinetica e farmacodinamica (50), studi preclinici su animali e successivi studi su popolazioni adulte e pediatriche, affette da DMT1 e DMT2 (51-52), hanno evidenziato profili di efficacia, sicurezza e tollerabilità del glucagone nasale sovrapponibili a quelli della formulazione iniettiva. Inoltre studi randomizzati e controllati, unitamente ad evidenze della real life, hanno confermato come la sua somministrazione venga facilmente e rapidamente garantita anche in assenza di adeguata istruzione del caregiver, viceversa indispensabile e peraltro non sempre garanzia di successo per la somministrazione iniettiva.

L'utilità della somministrazione di glucagone è particolarmente evidente laddove la persona in ipoglicemia insulinica abbia un'avanzata compromissione della fun-

zione cognitiva che impedisce l'assunzione di glucosio orale sia spontanea che assistita per il rischio di mancata deglutizione e conseguente ab ingestis. In questo caso il caregiver dovrebbe somministrare glucagone (meglio se per via nasale che iniettabile) che a distanza di 7-10 minuti innalza la glicemia per l'effetto glicogenolitico, con conseguente miglioramento della neuroglicopenia e dello stato di coscienza fino a consentire l'ingestione orale di glucosio. Si può anche ripetere una seconda dose di glucagone, ma il suo effetto glicogenolitico è ridotto rispetto a quello della prima dose per il noto effetto della tachifilassi in corso di somministrazioni ripetute di glucagone. È allora prudente subito dopo la prima dose di glucagone, pensare a chiamare il servizio 118, laddove il soggetto non riprenda entro 15 minuti.

Un'alternativa, da pochi anni disponibile in alcuni Paesi, è la formulazione liquida di glucagone, contenuta in una siringa o penna pronta all'uso, con ago non visibile e senza necessità di essere ricostituita (Gvoke). Essa è disponibile alla dose di 0,5 mg o 1 mg, rispettivamente per l'utilizzo pediatrico e per adulti. Anche per questa formulazione, il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile a quello del glucagone iniettivo mentre due studi randomizzati controllati con disegno cross over, su popolazione affetta da DMT1 hanno evidenziato come il device utilizzato per la formulazione liquida sia più vantaggioso se confrontato con i kit convenzionali di somministrazione (53-54).

Un'ulteriore formulazione, già approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2021, è il Dasiglucagon, analogo iniettivo del glucagone con modifiche della struttura amminoacidica in modo da garantire una maggiore stabilità, e contenuto in un device monouso già pronto all'uso. Studi controllati randomizzati e dati di real world hanno evidenziato un'efficacia e un profilo di sicurezza sovrapponibili alla formulazione convenzionale, ma con una modalità di somministrazione nettamente più semplice (55).

Sono in fase di studio altre formulazioni in cui la stabilità e il successivo utilizzo clinico degli analoghi del glucagone dovrebbe essere garantita attraverso utilizzo di solventi polari (es.: DiMethyl Sulfoxide) (54), biochaperoni o formulazioni liofilizzate (56-57).

Infine, è doveroso accennare all'affascinante sfida rappresentata dallo sviluppo del microinfusore biormonale, un sistema che permette la somministrazione sia di

insulina che di glucagone. Studi che hanno confrontato tale tecnologia con il convenzionale microinfusore insulinico hanno evidenziato una riduzione sia degli episodi di ipoglicemia che di iperglicemia (58-59). Uno di questi sistemi, Inreda, è già disponibile nei Paesi Bassi, ma permangono difficoltà relate all'instabilità della formulazione liquida del glucagone, con necessità quindi di sostituzione giornaliera e di due sistemi di pompe differenti (58). La maggiore stabilità del Dasiglucagon potrebbe costituire un'arma preziosa, e in tale direzione sembrano andare i dati preliminari, particolarmente promettenti, del sistema iLet (60).

### EFFETTI DELL'ECCESSO DI GLUCAGONE

Il contributo del glucagone all'iperglicemia post prandiale è stato dimostrato nei soggetti sani e nei soggetti con diabete, sia DMT1 che DMT2 (61-63). Nei soggetti senza diabete, però, gli aumenti nella concentrazione del glucagone, che possono essere di entità variabile, sembrano avere un ruolo molto più limitato a causa del consensuale rapido aumento dei livelli di insulina, che smorza l'effetto stimolatorio del glucagone sulla produzione endogena di glucosio (61).

Tralasciando le elevate concentrazioni associate a rare condizioni patologiche (come i glucagonomi), un eccesso di glucagone (anche solo relativo) può comunemente riscontrarsi nel diabete, in maniera inversamente correlata alla quantità di insulina secreta e alla sua azione. Infatti, studi che hanno utilizzato la somatostatina per via endovenosa, al fine di sopprimere il glucagone endogeno durante la reinfusione di glucagone e garantirne concentrazioni costanti nel sistema portale, hanno evidenziato quanto l'effetto del glucagone sul metabolismo glucidico dipenda dalle concentrazioni prevalenti di insulina (63). Quindi l'ipeglucagonemia del diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2, è sempre relativa ad una più o meno ridotta secrezione di insulina.

Nei casi più gravi, e cioè quando sono presenti elevati livelli di glucagone con bassi o, addirittura, assenti livelli di insulina, vi è un alto rischio di chetoacidosi diabetica: infatti, in tali circostanze, l'iperglicemia risultante non è in grado di sopprimere la secrezione di glucagone.

È importante specificare che una condizione di iperglucagonemia relativa si associa all'aumento della produ-

zione endogena di glucosio, che risulta essere alla base dell'iperglicemia a digiuno spesso presente nelle persone affette da DMT2, soprattutto se affette da sovrappeso o, peggio ancora, da obesità.

Partendo da queste basi fisiopatologiche, mentre nel DMT1 la ricerca farmacologica si è orientata verso la progettazione e commercializzazione di analoghi dell'insulina, in grado di riprodurre più da vicino le dinamiche insulinemiche della fisiologia, nel DMT2 l'interesse della ricerca farmacologica si è rivolto più da vicino alla possibilità di attenuare, smorzare la secrezione di glucagone, con l'obiettivo di favorire il controllo dell'iperglicemia sia a digiuno che nel post prandiale.

A partire dal GLP-1 endogeno, che deriva dallo stesso precursore del glucagone, e successivamente dal peptide exendine-4, è nata la straordinaria opportunità terapeutica della classe dei GLP-1 RAs, che ha modificato radicalmente l'approccio terapeutico al DMT2, considerando gli ormai ben noti effetti sul controllo glicemico, sul calo ponderale e i benefici sul danno d'organo (64).

La ricerca nel campo del sistema incretinico non si è fermata ai "soli" GLP-1 RAs. Infatti, com'è ben noto, in alcuni Paesi è già disponibile nella pratica clinica il primo agonista che agisce sia sul recettore del GLP-1 che su quello del Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP), altro ormone incretinico prodotto a livello intestinale, e all'orizzonte vi sono i cosiddetti tripli agonisti che prevedono un'azione agonista anche sul recettore del glucagone.

Il profilo di azione del GIP non è sovrapponibile a quello del GLP-1, soprattutto nei confronti del glucagone (65). Per esempio, il GIP ha un effetto stimolatorio sulla secrezione del glucagone: infatti, quando si valuta l'effetto incretinico (vale a dire l'incremento dell'insulinemia secondario all'ingestione orale di una certa quantità di glucosio rispetto a quella rilevata dopo somministrazione della stessa quantità ma per via endovenosa) si nota una maggiore soppressione del glucagone quando il glucosio viene somministrato per via endovenosa e ciò potrebbe essere spiegato proprio dall'effetto stimolatorio del GIP (e del GLP-2) sul glucagone in risposta all'ingestione di glucosio. Questo è stato verificato sia nei soggetti sani (66) che in soggetti con DMT2 nei quali, inoltre, è stato dimostrato come il GIP possa stimolare la secrezione di glucagone a digiuno, in ipoglicemia ma anche in iperglicemia durante studi di clamp (67-68).

Una questione ancora aperta è comprendere come il doppio agonista possa influenzare la secrezione di glucagone, considerando gli effetti agli antipodi dei singoli componenti. Uno studio effettuato su persone con DMT2, in cui sono stati infusi GLP-1 e GIP singolarmente e successivamente insieme, conferma un'antagonizzazione del GIP sull'effetto soppressorio sul glucagone esercitato dal GLP-1 (69). Tuttavia, tirzepatide, l'unico doppio agonista al momento disponibile, ha mostrato di essere in grado di sopprimere maggiormente la secrezione di glucagone rispetto a dulaglutide, a digiuno (70) e anche aggiustando il dato per le concentrazioni di glucosio (71).

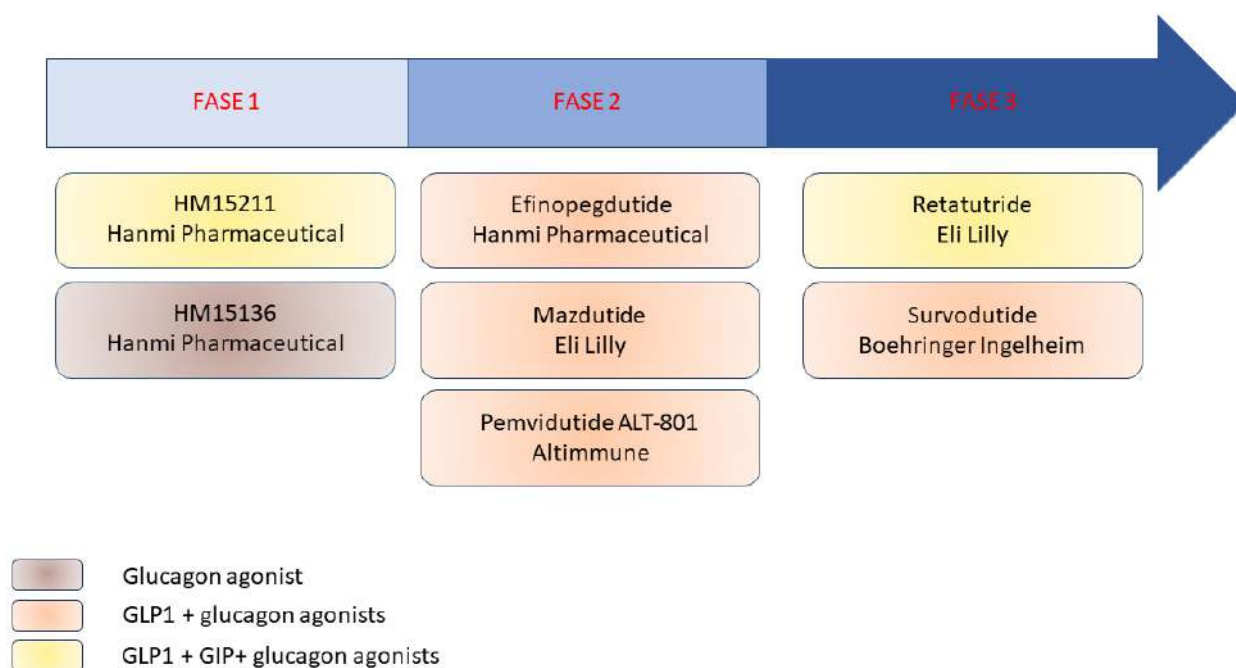
L'azione del GIP sulla secrezione del glucagone, comunque, non sembra impattare sull'efficacia di tirzepatide, considerando i dati entusiasmanti provenienti dagli studi preclinici e clinici; sembra, infatti, che a prendere il sopravvento sia l'effetto "incretinico" dell'agonista del GIP, quasi completamente perso nella fisiopatologia del DMT2 (fenomeno noto come "resistenza al GIP") e "restaurato" con la terapia farmacologica, insieme, ovviamente, a quello del GLP-1 RA (65). Tuttavia, restano tantissimi aspetti di fisiopatologia ancora da chiarire, che diventano ancora più numerosi se ci si sposta sui tripli agonisti. Infatti, mentre per tanti anni l'antagonismo del recettore del glucagone (CgR) è stato considerato un probabile

target terapeutico per il DMT2, gli effetti avversi delle molecole studiate (tra cui l'incremento del colesterolo LDL, del peso corporeo, del grasso epatico e della pressione arteriosa) ha, di recente, orientato l'interesse terapeutico verso un solo a prima vista paradossale, agonismo per il CgR (72).

In effetti, l'agonismo nei confronti del CgR ha dimostrato di possedere un importante potenziale antiobesogenico e antidiabetico in quanto studi effettuati, sia sull'animale che sull'uomo, hanno evidenziato una forte riduzione dell'intake di cibo e un significativo incremento del dispendio energetico sistemico (73-74). Per quanto riguarda il primo aspetto, nonostante i meccanismi non siano stati del tutto chiariti, sembra essere correlato ad afferenze epatiche vagali che esprimono CgR e che convogliano gli stimoli all'ipotalamo, oltre che ad un'azione diretta su CgR espresso a livello del nucleo arcuato (75-76). L'incremento del dispendio energetico è stato dimostrato sia in acuto che in cronico e, per quest'ultimo caso, sembra originare principalmente da un ipertono simpatico che stimola lo shift da tessuto adiposo bianco a bruno e intensifica la termogenesi (77).

Nonostante un'iperglicemia transitoria, i benefici dell'agonismo di CgR si notano anche sulla secrezione insulinica, sia attraverso meccanismi glucosio-dipendenti

**Figura 4** ♦ Pipeline di farmaci di "next generation" per il trattamento dell'obesità. Mod. da (83)



che indipendenti (78), che sulla sensibilità insulinica periferica, indipendentemente dalla secrezione stessa dell'insulina e da effetti GLP-1 mediati. Inoltre, l'agonismo di GgcR sembra avere importanti vantaggi riguardo l'accumulo di grasso epatico, il miglioramento del metabolismo lipidico sistemico e del metabolismo degli aminoacidi (79-80).

Per quanto detto, i primi dati provenienti dagli studi clinici con i tripli agonisti (come, per esempio, retatutride) risultano particolarmente promettenti sia per quanto riguarda il controllo glicemico (paragonabile a quello di tirzepatide), ma soprattutto, per la riduzione del peso corporeo (81-82). Infatti, questa classe di farmaci sembra combinare tra loro l'efficacia sulla glicemia dei doppi agonisti GLP-1/GIP e lo straordinario impatto sul calo ponderale dei doppi agonisti GLP-1/glucagone (che sembrano invece avere un'efficacia meno rilevante sul controllo glicemico), affacciandosi all'orizzonte come ulteriore passo in avanti per il trattamento del DMT2 e dell'obesità (83).

## CONCLUSIONI

A poco più di un secolo dalla sua scoperta, soltanto negli ultimi anni si sta riconoscendo la giusta considerazione, in termini fisiopatologici, al secondo componente della "Odd Couple". Considerato per troppo tempo solo come un farmaco per trattare l'ipoglicemia, il glucagone, con le sue numerose implicazioni metaboliche, sta aprendo la strada a nuove ed interessanti frontiere per il trattamento del DMT2, dell'obesità e probabilmente non solo (promettenti anche i dati che provengono dagli studi sulla steatosi epatica e nella prevenzione del declino cognitivo).

È importante, comunque, sottolineare come vi sia stata una decisiva evoluzione anche nell'approccio al trattamento dell'ipoglicemia severa, con le formulazioni recentemente approvate e con le altre auspicabilmente in arrivo.

Dopo quanto detto, considerando i 100 anni di vita del glucagone, la mole di ricerche, le acquisizioni in termini di fisiologia e fisiopatologia, unitamente agli sviluppi della farmacologia clinica che hanno progettato opzioni terapeutiche, sia nel DMT1 che nel DMT2, il cui target è proprio il glucagone, è palese come entrambi i componenti della "Odd Couple" debbano entrare a pieno diritto nella storia della moderna diabetologia clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Banting F, Brest CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922; 7:251-766.
2. Murlin J, Clogh H, Gibbs G, Stokes A. Aequos extracts of the pancreas. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J Biol Chem.* 1923; 56:253-296.
3. Sutherland E, De Duve C. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem.* 1948; 175:663-674.
4. Bromer W, Sinn S, Staub A, Behrens O. The amino acid sequence of glucagon. *J Am Chem Soc.* 1956; 78:3858-3860.
5. Staub A, Sinn L, Behrens O. Purification and crystallization of glucagon. *J Biol Chem.* 1955; 214:619-632.
6. Kingsley J. Insulin coma therapy in schizofrenia. *J R Soc Med.* 2000; 93:147-149.
7. Unger R, Eisentraut A, McCall M, Madison L. Measurements of endogenous glucagon in plasma and the influence of blood glucose concentration upon its secretion. *J Clin Invest.* 1962; 41:682-689.
8. Robertson RP. Brief overview: glucagon history and physiology. *J Endocrinol.* 2023; 258:e220224.
9. Fanelli CG, Porcellati F, Rossetti P, Bolli GB. Glucagon: the effects of its excess and deficiency on insulin action. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16:S28-S34.
10. Lund A, Bagger JL, Albrechtsen NJW, Christensen M, Grøndhal M, Hartmann B, Mathiesen ER, Hansen CP, Storkholm JH, van Hall G, Rehfeld JF, Hornburg D, Meisner F, Mann M, Larsen S, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Evidence of extrapancreatic glucagon secretion in man. *Diabetes.* 2016; 65(3):585-597.
11. Polonsky KS, Herold KC, Gilden JL, Bergenstal RM, Fang VS, Moossa AR, Jaspan JB. Glucose counterregulation in patients after pancreatectomy: comparison with other clinical forms of diabetes. *Diabetes.* 1984;33(11):1112-1119.
12. Samalos E, Tyler JM, Marks V. Glucagon-insulin interrelationships. In: Lefèbvre PJ, Unger RH, editors. *Glucagon: molecular physiology, clinical and therapeutic implications.* New York: Pergamon Press; 1972; 61-75.
13. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest.* 1981; 68:314-318.
14. Greenbaum CJ, Havel PJ, Taborsky GJ, Klaff LJ. Intra-islet insulin permits glucose to directly suppress pancreatic A cell function. *J Clin Invest.* 1991; 88:767-773.

15. Hope KM, Tran POT, Zhou H, Oseid E, LeRoy E, Robertson RP. Regulation of alpha cell function by beta cell in isolated human and rat islets deprived of glucose: the "switch-off" hypothesis. *Diabetes*. 2004; 53:1488-1495.
16. Zhou H, Tran POT, Yang S, Zhang T, LeRoy E, Oseid E, Robertson RP. Regulation of alpha cell function by the beta cell during hypoglycemia in Wistar rats: the "switch-off" hypothesis. *Diabetes*. 2004; 53:1482-1487.
17. Del Prato S, Castellino P, Simonson DC, DeFronzo RA. Hyperglucagonemia and insulin-mediated glucose metabolism. *J Clin Invest*. 1987; 79:547-756.
18. Liljenquist JE, Bomboy JD, Lewis SB, Sinclair-Smith BC, Felts PW, Lacy WW, Crofford OB, Liddle GW. Effects of glucagon on lipolysis and ketogenesis in normal and diabetic men. *J Clin Invest*. 1974; 53:190-197.
19. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Fanelli CG, Ventura MM, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB. Evidence against important catecholamine compensation for absent glucagon counterregulation. *Am J Physiol*. 1991; 260:E203-12.
20. Bolli GB. From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycaemia in type I diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 1990; 4:333-349.
21. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycaemia as a cause of hypoglycaemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes*. 1992; 41:255-260.
22. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, Porcellati F, Scionti L, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most neuroendocrine responses to, symptoms of and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993; 42:1683-1689.
23. Gerich J, Langlois M, Noacco C, Karam J, Forsham P. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science*. 1973; 182:171.
24. Bolli GB, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*. 1983; 32:134-141.
25. Kuhara T, Ikeda S, Ohneda A, Sasaki Y. Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of Gh, glucagon and insulin in sheep. *Am J Physiol*. 1991; 260:E21-E26.
26. Caprio S, Tamborlane WV, Zych K, Gerow K, Sherwin RS. Loss of potentiating effect of hypoglycemia on the glucagon response to hyperaminoacidemia in IDDM. *Diabetes*. 1993; 42:550-555.
27. M'bemba J, Cynober L, de Bandt P, Taverna M, Chevalier A, Bardin C, Slama G, Selam JL. Effects of dipeptide administration on hypoglycaemic counterregulation in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2003; 29(4 Pt 1):412-417.
28. Porcellati F, Pampanelli S, Rossetti P, Busciantella Ricci N, Marzotti S, Lucidi P, Santeusano F, Bolli GB, Fanelli CG. Effect of the amino acid alanine on glucagon secretion in non-diabetic and type 1 diabetic subjects during hyperinsulinaemic euglycaemia, hypoglycaemia and post-hypoglycaemic hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2007; 50(2):422-430.
29. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993; 16:1131-1136.
30. Porcellati F, Pampanelli S, Rossetti P, Cordoni C, Marzotti S, Scionti L, Bolli GB, Fanelli CG. Counterregulatory hormone and symptom responses to insulin-induced hypoglycemia in the postprandial state in humans. *Diabetes*. 2003; 52:2774-2783.
31. Rossetti P, Porcellati F, Ricci NB, Candeloro P, Cioli P, Sreekumaran KN, Santeusano F, Bolli GB, Fanelli CG. Effect of oral amino acids on counterregulatory responses and cognitive function during insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and Type 1 diabetic people. *Diabetes*. 2008; 57(7):1905-1917.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic goals and hypoglycemia: Standard of Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S111-S125.
33. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia event rates: a comparison between Real-World Data and Randomized Controlled Trial populations in insulin-treated diabetes. *Diabetes Ther*. 2016; 7:45-60.
34. Gerich JE, Mookan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev*. 1991; 12:356-371.

35. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25:501-504.
36. Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, Aume SE, Hansen LI, Bjorgaas MR. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. The association with diabetes duration. *Diabet Med*. 2014; 31:1210-1217.
37. Lawrence RD. Insulin hypoglycaemia changes in nervous manifestation. *Lancet*. 1941; 238, 602.
38. Cryer P. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention. 3rd ed. American Diabetes Association: Alexandria, Egypt, 2016; 3-8.
39. Dagogo-Jack SE, Philip E, Cryer MD. Seminal contributions to the understanding of hypoglycemia and glucose counterregulation and the discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care*. 2015; 38:2193-2199.
40. Dagogo-Jack SE, Craft S, 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*. 1993; 91:819-828.
41. Henderson JN, Allen KV, Deary JJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Met*. 2003; 20:1016-1021.
42. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr., Peterson K, Senior P, Investigators A. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care*. 2012; 35:409-414.
43. Porcellati F, Di Mauro S, Mazzieri A, Scamporrino A, Filippello A, De Fano M, Fanelli CG, Purrello F, Malaguarnera R, Piro S. Glucagon as a therapeutic approach to severe hypoglycemia: after 100 years, is it still the antidote of insulin? *Biomolecules*. 2021; 11, 1281.
44. Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2011; 4:337-346.
45. Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ, Frier BM. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: current and new formulations of glucagon. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22:469-479.
46. Yale JF, Dulude H, Egeth M, Piche CA, Lafontaine M, Carballo D, Margolies R, Dissinger E, Shames AR, Kplowitz N, Zhang MX, Zhang S, Guzman CB. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19:423-432.
47. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, Piche CA, Dulude H, Rickels MR, Tamborlane WV, Bethin KE, DiMeglio LA, Fox LA, Wadwa RP, Schartz DA, Nathan BM, Marcovina SM, Rampakakis E, Meng L, Beck RW; T1D Exchange Intranasal Glucagon Investigators. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(4):555-562.
48. Pontiroli AE, Alberetto M, Secchi A, Dossi G, Bosi I, Pozza G. Insulin given intranasally induces hypoglycaemia in normal and diabetic subjects. *Br Med J*. 1982; 284:303-306.
49. Pontiroli AE, Alberetto M, Pozza G. Metabolic effects of intranasally administered glucagon: comparison with intramuscular and intravenous injection. *Acta Diabetol Lat*. 1985; 22:103-110.
50. Guzman CB, Dulude H, Piche C, Rufiange M, Sadoune AA, Rampakakis E, Carballo D, Triest M, Zhang MX, Zhang S, Tafreshi M, Sicard E. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3):646-653.
51. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piche CA, Dulude H, Sherr JL, Tamborlane WV, Bethin KE, DiMeglio LA, Wadwa RP, Ahmann AJ, Haller MJ, Nathan BM, Marcovina SM, Rampakakis E, Meng L, Beck RW; T1D Exchange Intranasal Glucagon Investigators. *Diabetes Care*. 2016; 39(2):264-270.
52. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22:1167-1175.
53. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36:1384-1395.



54. Valentine V, Newswanger B, Prestrelski S, Andre AD, Garibaldi M. Human factors usability and validation studies of glucagon autoinjector in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21:522-530.
55. Xu B, Tang G, Chen Z. Dasiglucagon: an effective medicine for severe hypoglycemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(12):1783-1790.
56. Wilson LM, Castle JR. Stable liquid glucagon: beyond emergency hypoglycemia rescue. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12:847-853.
57. Hawkes CP, De Leon DD, Rickels MR. Novel preparations of glucagon for the prevention and treatment of hypoglycemia. *Curr Diabetes Rep.* 2019; 19, 97.
58. Blauw H, Onvlee AJ, Klaassen M, van Bon AC, De Vries JH. Fully closed loop glucose control with a bihormonal artificial pancreas in adults with type 1 diabetes: an outpatient, randomized, crossover trial. *Diabetes Care.* 2021; 44:836-838.
59. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Eklaspour L, Sinha M, Mondesir D, Esmaili A, Hartigan C, Thompson MJ, Malkani S, Lock JP, Harlan DM, Clinton P, Frank E, Wilson DM, DeSalvo D, Norlander L, Ly T, Buckingham BA, Diner J, Dezube M, Young LA, Goley A, Kirkman MS, Buse JB, Zheng H, Selagamsetty RR, Damiano ER, Russel SJ. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet.* 2017; 389(10067):369-380.
60. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greaux E, Selagamsetty R, Zheng H, El-Khatib FH, Damiano ER, Russel SJ. Performance of the insulin-only iLet bionic pancreas and the bihormonal iLet using Dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. *Diabetes Care.* 2021; 44(6):e118-e120.
61. Frank JW, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen SF, Rizza RA. Effects of glucagon on postprandial carbohydrate metabolism in nondiabetic humans. *Metabolism.* 1998; 47:7-12.
62. Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia.* 1995; 38:337-343.
63. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:4053-4059.
64. 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.* 2021; 46:101102.
65. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(Suppl 3):5-29.
66. Meier JJ, Deacon CF, Scmhidt WE, Holst JJ, Nauck MA. Suppression of glucagon secretion is lower after oral glucose administration than during intravenous glucose administration in human subjects. *Diabetologia.* 2007; 50:806-813.
67. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993; 91:301-307.
68. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Visboll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:E418-E426.
69. Mentis N, Vardarli I, Köthe LD, Holst JJ, Deacon CF, Theodorakis M, Meier JJ, Nauck MA. GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011; 60(4):1270-1276.
70. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10160):2180-2193.
71. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2):388-396.
72. Novikoff A, Muller TD. The molecular pharmacology of glucagon agonists in diabetes and obesity. *Peptides.* 2023; 165:171003.
73. Al-Massadi O, Fernø J, Diéguez C, Nogueiras R, Quinones M. Glucagon control on food intake and energy balance. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(16). 3905.
74. Muller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The new biology and pharmacology of glucagon. *Physiol Rev.* 2017; 97:721-766.

75. Geary N. Pancreatic glucagon signals postprandial satiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990; 14:323-338.
76. Inokuchi A, Oomura Y, Nishimura H. Effect of intracerebroventricularly infused glucagon on feeding behaviour. *Physiol Rev.* 1984; 33:397-400
77. Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, Hofmann SM, Muller TD. Glucagon regulation of energy expenditure. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21):5407.
78. Samols E, Marri G, Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet.* 1965; 286:415-416.
79. Suppli MP, Bagger JI, Lund A, Demant M, van Hall G, Strandberg C, Kønig MJ, Rigbolt K, Langhoff JL, Wever Albrechtsen NJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon resistance and the level of amino acid turnover in obese subjects with hepatic steatosis. *Diabetes.* 2020; 69(6):1090-1099.
80. Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ, Wever Albrechtsen NJ. Glucagon receptor signaling and lipid metabolism. *Front Physiol.* 2019; 10:413.
81. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, Thomas MK, Hartman ML, Haupt A, Milicevic Z, Coskun T. Retatrutride, 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 US. *Lancet.* 2023; 402(10401):529-544.
82. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML, for the Retatrutride Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutride for obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389:514-526.
83. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond).* 2024.

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

## *Italian guidelines for the management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia hospitalized in a non-critical clinical setting*

Elena Succurro

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

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401b>

### ABSTRACT

**Background/aim:** *This editorial is aimed at providing a reference for the management of adult patients with diabetes or hyperglycemia hospitalized in a non-critical clinical setting. Methods and results: The Italian guidelines have recently been published (<https://www.iss.it/-/snlg-gestione-paziente-adulto-con-diabete-setting-non-critico>) developed following the GRADE method by a panel nominated by Società Italiana di Medicina Interna, Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia, Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti, Società Italiana di Gerontologia e Geriatria e Associazione Nazionale Infermieri di Medicina. Conclusions: The recommendations are conceived as indications for healthcare professionals responsible for diabetes care in non-critical clinical settings, taking into account primarily the clinical needs of people with diabetes and secondarily the organization of the healthcare system.*

### KEYWORDS

*Diabetes, Inpatient glucose management, Italian guidelines, non-intensive care unit, hyperglycemia in hospital.*

### INTRODUZIONE

Il diabete è una condizione molto frequente nei pazienti ospedalizzati ed è esso stesso responsabile dell'ospedalizzazione. In Italia, secondo il rapporto dell'osservatorio CINECA-ARNO 2019 circa 1 paziente diabetico su 6 viene

ricoverato almeno una volta l'anno; l'89% dei ricoverati entra in ospedale per almeno un ricovero ordinario e il 16% per almeno un ricovero in Day Hospital (1). Inoltre, il tasso di ricovero ordinario nei pazienti diabetici è più che doppio rispetto ai non diabetici (235 contro 99 per 1000 persone) e il numero medio di ricoveri nei diabetici è del 15% più alto rispetto ai non diabetici. È stato stimato che anche la degenza media è superiore nei diabetici di circa 1,5 giorni (1). Nel complesso questi dati dimostrano il peso enorme che la malattia comporta per le persone affette, le loro famiglie e il Servizio Sanitario Nazionale. I pazienti adulti con diabete rappresentano il 25% dei pazienti ospedalizzati non critici (2-3). Un altro 12-25% dei pazienti ospedalizzati presenta iperglicemia durante la degenza, definita come un valore di glicemia >140 mg/dL (>7.8 mmol/L). Un valore di  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) definisce diabete di prima diagnosi precedente l'ospedalizzazione (4). Un valore di HbA<sub>1c</sub> <6.5% (<48 mmol/mol) in pazienti con un valore di glicemia >140 mg/dL durante la degenza senza una storia di diabete definisce l'iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress: si tratta di persone non note come diabetiche, con un'iperglicemia comparsa per la prima volta durante il ricovero e regredita alla dimissione (5).

È stato dimostrato che la presenza di diabete (noto o di nuova diagnosi) aumenta il rischio di infezioni e di complicanze, peggiora la prognosi, prolunga la degenza me-

dia e determina un incremento significativo dei costi assistenziali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro (5).

In considerazione degli esiti clinici peggiori e dei costi gestionali più elevati osservati nei ricoveri dei pazienti con diabete noto o non noto rispetto ai pazienti normoglicemici è indispensabile individuare e trattare in modo adeguato il diabete e l'iperglicemia durante il ricovero.

Lo scopo della Linea Guida, elaborate secondo il Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sviluppate secondo la metodologia GRADE, è quello di fornire un riferimento per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Le raccomandazioni sono concepite quali indicazioni per i Professionisti sanitari responsabili della cura del diabete in setting clinico non critico, tenendo conto primariamente delle necessità cliniche delle persone con diabete e secondariamente dell'organizzazione del Sistema Sanitario.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### 1. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un setting non critico è preferibile il controllo intensivo o il controllo standard non intensivo della glicemia?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un setting non critico il Panel di esperti suggerisce di utilizzare il controllo intensivo o il controllo standard della glicemia, sulla base della valutazione dei livelli glicemici e del quadro clinico complessivo, dell'accettabilità e della fattibilità in termini di risorse.

*Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto*

*Qualità delle prove: molto bassa*

L'analisi del confronto tra un approccio terapeutico caratterizzato da un controllo intensivo della terapia rispetto ad un controllo non intensivo mostra risultati neutri sulla mortalità nel breve periodo (7-9).

L'ampia eterogeneità degli studi disponibili in letteratura non consente di potere definire un range glicemico ottimale in quanto gli studi consideravano differenti intervalli glicemici sia per la glicemia a digiuno che per la glicemia post-prandiale (7-9).

Un controllo glicemico intensivo potrebbe associarsi ad un aumentato rischio di insorgenza di episodi ipoglicemici.

Sebbene ciò sia ampiamente consolidato da studi di intervento condotti in setting extra-ospedaliero non sono tuttavia disponibili solide evidenze in setting ospedaliero.

L'analisi della letteratura economica mostra come interventi volti ad un maggiore controllo della glicemia sarebbero associati ad una minore durata della degenza (10).

### 2. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un setting non critico è preferibile il monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare sia il classico monitoraggio glicemico capillare che, ove possibile, sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia.

*Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto*

*Qualità delle prove: bassa*

Nei pazienti con diabete o iperglicemia ospedalizzati in setting non critico dovrebbe essere effettuato il monitoraggio della glicemia capillare "point of care" ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os, e prima dei pasti e al momento di coricarsi, con eventuali controlli postprandiali, per coloro i quali assumono regolarmente i pasti, al fine di consentire in tempi molto rapidi le modifiche nella terapia antidiabetica volte a migliorare i valori glicemici (4). Il monitoraggio della glicemia può essere effettuato ad opera del personale sanitario attraverso i glucometri utilizzati in setting ambulatoriale per l'autocontrollo glicemico. È, tuttavia, di fondamentale importanza che i dispositivi utilizzati abbiano una accurata performance. Inoltre, è obbligatorio garantire gli standard di sicurezza per il monitoraggio della glicemia che vieta la condivisione di lancette e aghi (4).

Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM, Continuous Glucose Monitoring) consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno, rendendoli quindi visibili in tempo reale. I real-time CGM forniscono una grande quantità di dati relativi alla concentrazione della glicemia ed alle sue variazioni nell'arco delle 24 ore, consentendo una gestione più efficace della terapia. Inoltre, rispetto alla misurazione point of care, grazie alla possibilità di im-

postare gli allarmi per valori di glucosio bassi, presenta un vantaggio superiore nella identificazione e nella segnalazione di valori anomali. Nel caso di disponibilità dello strumento di misurazione in continuo del glucosio occorre che vi sia adeguata expertise da parte del personale sanitario, che deve essere addestrato ed aggiornato sul suo utilizzo.

I dati di letteratura non documentano vantaggi a favore dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia nel numero complessivo di eventi ipoglicemici, nel numero di episodi di ipoglicemia severa e nei livelli glicemici medi rispetto al monitoraggio glicemico capillare (11-13) nel setting non critico. Tuttavia, alcuni studi pubblicati dopo l'analisi effettuata per la stesura delle linee guida hanno evidenziato un vantaggio dell'uso del CGM rispetto al monitoraggio point of care nell'identificazione degli episodi di ipoglicemia, soprattutto notturni, dell'ipoglicemia prolungata e nella riduzione dell'ipoglicemia ricorrente in pazienti ospedalizzati in area non critica (14-15).

Il Panel suggerisce di valutare l'opzione di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia soprattutto per i soggetti che presentino un'elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all'insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

Ai pazienti che utilizzano già al domicilio, quindi nel periodo pre-ricovero ospedaliero, i sistemi di misurazione in continuo del glucosio può essere offerta la possibilità di continuare ad indossare tali strumenti anche durante il periodo di degenza.

I dati di letteratura economica non riportano studi specificamente disegnati in setting non critico. In un contesto di setting assistenziale critico il monitoraggio in continuo della glicemia ha ridotto significativamente il tempo infermieristico, il numero di determinazioni glicemiche necessarie e il costo giornaliero per il controllo del glucosio. Va peraltro segnalato che i sistemi di monitoraggio in continuo sono più costosi di quelli tradizionali.

### **3. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico e precedentemente non trattati con insulina è opportuno iniziare il trattamento con insulina?**

Il Panel di esperti suggerisce di valutare di iniziare, in soggetti precedentemente non trattati con insulina, un trattamento insulinico, con schema e posologia variabile a seconda del livello di scompenso glicemico, oppure di

avviare/proseguire una terapia ipoglicemizzante diversa dall'insulina.

*Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto*

*Qualità delle prove: bassa*

L'utilizzo della terapia insulinica multiiniettiva con schemi di tipo basal-bolus non si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici medi quando confrontata a terapia con farmaci incretinomimetici, specie se associati con insulina basale (16-20).

È verosimile che il livello di scompenso glicemico sia il determinante principale della scelta della terapia da intraprendere durante la degenza. L'insieme degli studi considerati non ha permesso di potere effettuare analisi stratificate per livello di compenso basale in quanto i soggetti partecipanti avevano livelli glicemici medi elevati all'inizio degli studi.

In assenza di tali dati di letteratura, considerando l'efficacia ed il grado di sicurezza dei trattamenti non insulinici, nei casi di non grave scompenso glicemico il Panel suggerisce di valutare la possibilità di mantenere la terapia orale o iniettiva non insulinica in corso prima dell'ospedalizzazione, considerando comunque la necessità di eventuali opportuni aggiustamenti in relazione alla situazione clinica condizionante il ricovero ospedaliero.

Occorre considerare la possibilità che nei soggetti trattati con terapia insulinica si verifichino episodi di ipoglicemia (sintomatica o severa) associati all'utilizzo della stessa terapia insulinica. Di contro, l'utilizzo di agonisti recettoriali del GLP1 è potenzialmente associato ad effetti collaterali a carico dell'apparato gastro-intestinale.

### **4. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico che richiedono un trattamento insulinico è preferibile avviare una terapia insulinica basale o una terapia insulinica multiiniettiva?**

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico che richiedono un trattamento insulinico si suggerisce di avviare una terapia insulinica basale rispetto ad una terapia insulinica multiiniettiva.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

Per i pazienti ospedalizzati in un setting non critico il trattamento insulinico per via sottocutanea (sc) rappresenta un approccio terapeutico abbastanza diffuso per il controllo della iperglicemia, benché necessiti una atten-

ta gestione, potendo provocare livelli indesiderati di glicemia, sia in senso ipoglicemico che iperglicemico.

La terapia insulinica basale sc prevede l'utilizzo di insuline a lunga durata d'azione (glargine, o detemir o degludec), somministrate una volta al giorno, o anche due volte al giorno (detemir), al fine di supplementare la disponibilità insulinica nell'intero arco della giornata.

La terapia insulinica sc multiniettiva, invece, prevede la somministrazione di più tipi di insulina in più momenti della giornata.

In particolare, in occasione dei pasti principali (colazione, pranzo, cena), a seguito di dosaggio della glicemia capillare, può essere somministrato un analogo rapido dell'insulina (glulisina, o lispro, o aspart) (bolo).

Tale schema può essere integrato dalla somministrazione sc di insulina a lunga durata d'azione (solo 1 volta al giorno, o anche due volte al giorno) (schema basal bolus).

I dati disponibili mostrano un vantaggio a favore dell'utilizzo di schemi insulinici contenenti solo insulina basale rispetto a schemi basal-bolus in termini di valori glicemici medi, di prevalenza di valori glicemici rientranti in un range glicemico considerato accettabile e di numero di episodi di ipoglicemia (21-23). Tuttavia, gli studi considerati sono ad alto rischio di bias, talvolta considerano outcomes clinici non univocamente definiti, e sono basati su sample size non sempre adeguati per poter trarre conclusioni significative.

Sono sicuramente necessari studi su più larga scala e con disegno adeguato che approfondiscano tale tematica, considerando anche outcomes clinici importanti quali re-ospedalizzazioni, durata della degenza, mortalità.

Il Panel è concorde sulla necessità di intensificare eventualmente la terapia insulinica, ricorrendo in prima istanza anche a terapia insulinica con schemi intensivi, in relazione all'entità dell'iperglicemia.

##### **5. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico con necessità di terapia insulinica è preferibile il trattamento insulinico strutturato oppure il trattamento "sliding scale"?**

In soggetti con diabete/ iperglicemia ospedalizzati in setting non critico con necessità di terapia insulinica è possibile utilizzare sia un trattamento insulinico strutturato che un trattamento di tipo "sliding scale".

*Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto*

*Qualità delle prove: bassa*

La strategia "sliding scale" o "correttiva" è definibile come un intervento terapeutico mediante somministrazioni insuliniche che il più delle volte vengono eseguite in relazione ai diversi livelli glicemici riscontrati secondo un algoritmo strutturato.

Il trattamento insulinico strutturato è il trattamento preferito per la maggior parte dei pazienti diabetici ospedalizzati in setting non critico che sia alimentano regolarmente (4).

L'analisi della letteratura ha evidenziato che il trattamento insulinico strutturato permette di ottenere più facilmente livelli glicemici accettabili nei pazienti ospedalizzati rispetto alla terapia secondo sliding scale e ad una riduzione della durata della degenza, ma si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia e alle sue conseguenze (24). Per tale motivo, dovrebbe essere implementato da personale sanitario esperto nella gestione della terapia insulinica e comunque sempre in relazione alla necessità di ottimizzare l'eventuale più o meno marcata instabilità glicemica del paziente.

Il trattamento di tipo sliding scale si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici e, di mortalità rispetto al trattamento mediante terapia insulinica strutturata, evidenziata tuttavia su un numero esiguo di casi (1/268 vs 2/334) (25).

Per tale motivo, il Panel è concorde nel considerare tale dato meritevole di ulteriori approfondimenti, possibilmente derivanti da nuovi studi di alta qualità, data la bassissima numerosità di eventi riportata negli studi disponibili a dispetto della indiscussa valenza clinica di tale outcome.

##### **6. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è preferibile come insulina prandiale l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina o di insulina regolare?**

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'utilizzo di insulina regolare.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

Le insuline rapide disponibili sono: insuline regolari e analoghi rapidi dell'insulina. Nel setting extra-ospedaliero l'utilizzo degli analoghi rapidi ha quasi completa-

mente sostituito quello delle insuline regolari, stante la capacità che essi hanno di mimare meglio la fisiologica cinetica dell'insulina in risposta al pasto rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior controllo della iperglicemia post-prandiale, minore incidenza di ipoglicemie tardive e possibilità di essere somministrate subito prima del pasto, oppure nei 10 minuti successivi, in caso di dubbia assunzione di cibo da parte del paziente. Queste caratteristiche renderebbero gli analoghi rapidi particolarmente utili anche nel setting ospedaliero, laddove è frequente che i soggetti ricoverati possano non assumere il pasto o che, per problemi organizzativi, possa non essere rispettato l'orario di somministrazione del pasto e della insulina, al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie e il conseguente peggioramento degli outcome del ricovero.

L'analisi dei dati disponibili in letteratura ha evidenziato che l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici severi rispetto all'utilizzo di insulina regolare (26-28).

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio a carico degli analoghi rapidi dell'insulina. Questi ultimi sono costo-efficaci in quanto di facile utilizzo in un contesto non intensivo, evitano complicati aggiustamenti del dosaggio e riducono il tempo di somministrazione.

**7. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico è preferibile come insulina basale l'utilizzo di insulina intermedia o di analoghi lenti dell'insulina?** È possibile utilizzare come insulina basale sia l'insulina intermedia che gli analoghi lenti dell'insulina.

*Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto*

*Qualità delle prove: molto bassa*

La ricerca farmaceutica ha reso disponibili sul mercato diversi analoghi dell'insulina, caratterizzati da differenze farmacocinetiche rispetto alle insuline umane ricombinanti. In particolare, gli analoghi lenti hanno una maggiore durata di azione ed una concentrazione plasmatica più piatta e costante rispetto alla insulina intermedia umana oggi ancora in commercio e cioè la NPH. Ne conseguono differenti effetti (minor numero e severità di ipoglicemia, minore incremento ponderale e livelli di HbA<sub>1c</sub> talora inferiori con gli analoghi nei confronti della insulina NPH).

L'analisi della letteratura ha evidenziato effetti sostanzialmente neutri tra insuline intermedie ed analoghi lenti dell'insulina su tempi di degenza, episodi di ipoglicemia e livelli glicemici medi (29-30).

**8. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico in terapia insulinica è preferibile l'utilizzo di penne o di siringhe per insulina?**

Il Panel suggerisce di utilizzare per la somministrazione sottocutanea di insulina le penne rispetto alle siringhe.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

Le evidenze scientifiche hanno mostrato effetti sostanzialmente neutri tra somministrazione sottocutanea di insulina attraverso penne o siringhe su ipoglicemie ed iperglicemie durante la degenza (31).

Migliore soddisfazione del paziente per il trattamento ricevuto quando venivano utilizzate penne di insulina (32).

Occorre sottolineare come vi siano motivazioni ulteriori a favore dell'utilizzo delle penne di insulina relative alla loro sicurezza con vantaggi in termini igienico-sanitari e costi minori rispetto a siringhe (33).

**9. In soggetti con diabete ospedalizzati in setting non critico un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica è più efficace e costo-efficace rispetto ad uno che non lo include?**

Il Panel suggerisce di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, rispetto a modelli organizzativi che non includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

L'applicazione di un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica si associa, infatti, ad una riduzione significativa della durata di degenza e riduzione del numero di re-ospedalizzazioni rispetto all'applicazione di un modello organizzativo che non includa l'intervento di personale con competenza diabetologica (34-35).

L'ottenimento di plausibili tempi di degenza, evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida (36).

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio su durata di ospedalizzazione e su ricoveri successivi quando veniva adottato un modello organizzativo che includeva l'intervento di personale con competenza diabetologica rispetto a modelli che non comprendevano un intervento specialistico (37).

**10. In soggetti con diabete ospedalizzati in setting non critico un piano strutturato di dimissione è più efficace e costo-efficace rispetto a una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato?**

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si raccomanda di adottare un piano strutturato di dimissione rispetto ad una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: alta*

Una modalità di dimissione ospedaliera comprendente un piano strutturato di dimissione si associa a livelli glicemici medi post-dimissione significativamente più bassi rispetto a quelli misurati nel caso di dimissione senza un piano strutturato di dimissione. Inoltre, adottare un piano strutturato di dimissione offre vantaggi in termini di re-ospedalizzazioni con conseguenti riduzione anche dei costi (38-41).

Garantire una dimissione ottimale, evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni e le oscillazioni glicemiche acute post-dimissione, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida (36).

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi derivanti dai ricoveri successivi quando veniva adottato un modello strutturato di dimissione.

**11. Qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?**

Il Panel suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di iperglicemia all'ammissione per ridurre i rischi derivanti dalla sua presenza.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

L'iperglicemia al momento del ricovero, sia da stress che in soggetti con diabete noto, è considerata da tempo un fattore prognostico negativo sui diversi aspetti connessi alla degenza (durata, esiti, complicanze) nel setting critico (42).

L'analisi dei dati presenti in letteratura ha evidenziato che l'iperglicemia all'ammissione si associa ad un aumentato rischio di mortalità, ipoglicemie, re-ospedalizzazione e più lunga durata di degenza in pazienti ospedalizzati in setting non critico (43-46).

L'analisi economica evidenzia come i livelli di glicemia all'ospedalizzazione siano correlati ad una maggiore durata della degenza e a maggiori costi.

**12. In soggetti con diabete ospedalizzati in setting non critico quali sono gli esiti della ipoglicemia?**

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di ipoglicemia durante il ricovero per ridurre i rischi che ne derivano.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: bassa*

In ambito ospedaliero si definisce ipoglicemia il riscontro di un valore inferiore a 70 mg/dl. La prevalenza è incerta, sia per una non unanime definizione e diagnosi sia per la eterogeneità dei pazienti studiati. In studi controllati randomizzati in pazienti medici e chirurgici diabetici trattati con insulina sottocute la prevalenza varia tra il 3% e il 30%. L'impiego della terapia insulinica è elettivo per il trattamento della iperglicemia in ospedale e il timore della ipoglicemia iatrogena è considerata il principale ostacolo al raggiungimento degli obiettivi glicemici; target glicemici più bassi comportano rischi di ipoglicemia maggiori.

L'analisi dei dati presenti in letteratura ha permesso di evidenziare un aumentato rischio di mortalità e maggiore durata di degenza nel caso di presenza di ipoglicemia durante la degenza in setting non critico (47-49). L'ipoglicemia assume pertanto un ruolo prognostico importante e giustifica un trattamento adeguato.

L'analisi economica evidenzia come soggetti affetti da diabete mellito ospedalizzati con ipoglicemia, mostrano una durata della degenza e un costo per il Servizio Sanitario maggiore rispetto a soggetti con diabete mellito ospedalizzati senza complicanze (50).

**CONCLUSIONI**

In conclusione, le linee guida italiane intersocietarie disegnate e condotte seguendo il metodo GRADE esprimono, seppur con i limiti insiti negli studi considerati,



suggerimenti clinici importanti per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico.

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di iperglicemia all'ammissione e di ipoglicemia durante il ricovero per ridurre i rischi che ne derivano.

Il Panel di esperti suggerisce di utilizzare il controllo intensivo o il controllo standard della glicemia, sulla base della valutazione dei livelli glicemici e del quadro clinico complessivo, dell'accettabilità e della fattibilità in termini di risorse, e di utilizzare sia il classico monitoraggio glicemico capillare che, ove possibile, sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia. In particolare, il Panel suggerisce di valutare l'opzione di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia soprattutto per i soggetti che presentino un'elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all'insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

In soggetti precedentemente non trattati con insulina, si suggerisce di valutare di iniziare un trattamento insulinico, con schema e posologia variabile a seconda del livello di scompenso glicemico, oppure di avviare/proseguire una terapia ipoglicemizante diversa dall'insulina.

In soggetti che richiedono un trattamento insulinico si suggerisce di avviare una terapia insulinica basale rispetto ad una terapia insulinica multiiniettiva.

Nei pazienti con necessità di terapia insulinica è possibile utilizzare sia un trattamento insulinico strutturato che un trattamento di tipo "sliding scale". Si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'utilizzo di insulina regolare, mentre è possibile utilizzare come insulina basale sia l'insulina intermedia che gli analoghi lenti dell'insulina. Il Panel suggerisce, inoltre, di utilizzare per la somministrazione sottocutanea di insulina le penne rispetto alle siringhe.

Le linee guida suggeriscono di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, poiché si associa, ad una riduzione significativa della durata di degenza e riduzione del numero di re-ospedalizzazioni rispetto all'applicazione di un modello organizzativo che non includa l'intervento di personale con competenza diabetologica.

Infine, il Panel di esperti raccomanda di adottare un piano strutturato di dimissione, il quale offre vantaggi in termini di glicemici medi post-dimissione, re-ospedalizzazioni e conseguente riduzione dei costi rispetto ad una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>; 2019.
2. Seisa MO, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:2139-2147.
3. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, Staiger H, Bamberg M, Häring HU, Fritsche A, Peter A. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA<sub>1c</sub>-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126:123-129.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024; 47(Suppl 1):S295-S306.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:978-982.
6. Linea Guida della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), della Associazione Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID), della Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) e dell'Associazione Nazionale Infermieri di Medicina (ANIMO). La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. Istituto Superiore di Sanità 2023 <https://www.iss.it/-/snlg-gestione-paziente-adulto-con-diabete-setting-non-critico>.
7. Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, Azevedo RP. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective

- controlled trial. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2007; 65:733-738.
8. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gans RO, Bilo HJ; Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin- potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42:784-791.
  9. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin- glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 26:57-65.
  10. Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract*. 2006; 12(Suppl 3):43-48.
  11. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, Sorkin JD, Umpierrez GE, Spanakis EK. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2020; 43: 2736-2743.
  12. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, Garcia IM, Sandoval H, Hottinger A, Philis-Tsimikas A. Glucose as the Fifth Vital Sign: A Randomized Controlled Trial of Continuous Glucose Monitoring in a Non-ICU Hospital Setting. *Diabetes Care*. 2020; 43:2873-2877.
  13. Takano Y, Namiki Ya, Hiiragi H, Yamada T, Sasaki H, Murohashi Y, Takamine H, Inazumi K, Terauchi Y, Osa-da Uru N. Equivalent Efficacy of Intensive Self-Monitoring of Blood Glucose to Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018; 67(Suppl 1):913-P.
  14. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, Vellanki P, Pasquel FJ, Fayfman M, Peng L, Umpierrez GE. Comparison of the FreeStyle Libre Pro flash continuous glucose monitoring (CGM) system and point-of-care capillary glucose testing in hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen. *Diabetes Care*. 2020; 43:2730-2735.
  15. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, Vellanki P, Migdal AL, Davis G, Fayfman M, Idrees T, Pasquel FJ, Coronado WZ, Albury B, Moreno E, Singh LG, Marcano I, Lizama S, Gothong C, Munir K, Chesney C, Maguire R, Scott WH, Perez-Guzman MC, Cardona S, Peng L, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring-guided insulin administration in hospitalized patients with diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2022; 45:2369-2375.
  16. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, Cardona S, Peng L, Pasquel FJ, Umpierrez GE; Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019; 21:837-843.
  17. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013; 36:3430-3435.
  18. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, Peng L, Hodish I, Bodnar T, Wesorick D, Balakrishnan V, Osei K, Umpierrez GE. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5:125-133.
  19. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2017; 29; 5:e000394.
  20. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020; 11:125-131.
  21. Asis Mitra, Saswati Ray, Sushma Jayan. Effect of basal insulin therapy with glargine U300 versus basal-bolus insulin therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. Real world study from India. *Clinical Diabetology*. 2021; 10(2):180-187.
  22. Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. Comparison of Once-Daily Glargine Insulin with Twice-Daily NPH/Reg-

- ular Insulin for Control of Hyperglycemia in Inpatients After Cardiovascular Surgery. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(6):609-616.
23. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Parodi A, Bottaro LC, Colombo GL. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. *Clinicoecon Outcomes Resm.* 2018; 10:413-421.
  24. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007; 30:2181-2186.
  25. Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA, Hernandez AV, Roman Y, Cuello-García CA. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 29;11(11):CD011296.
  26. Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. *J Diabetes Complication.* 2006; 20:153-157.
  27. Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care.* 2010; 33:2496-2501.
  28. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, Samudio S, Cáceres M, Argüello R, Romero F, Echagüe G, Pasquel F, Umpierrez GE. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 Diabetes: a randomized controlled trial in latin America. *Endocr Pract.* 2015; 21:807-813.
  29. Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract.* 2011; 17:737-746.
  30. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:564-569.
  31. Bossi AC, Veronesi G, Poerio CS, Braus A, Madaschi S, Destro M, Ferraro B, Gilberti L, Sganzerla P, Davis EM. A Prospective Study for Introducing Insulin Pens and Safety Needles in a Hospital Setting. The SANITHY Study. *Current Diabetes Reviews.* 2016; 12:460-467.
  32. Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65:1347-1357.
  33. Baser O, Bouchard J, DeLuzio T, Henk H, Aagren M. Assessment of adherence and healthcare costs of insulin device (FlexPen) versus conventional vial/syringe. *Adv Ther.* 2010; 27:94-104.
  34. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20:1553-1555.
  35. Pyrlis F, Ogrin R, Arthur S, Zhai C, Churilov L, Baqar S, Zajac JD, Ekinci EI. Feasibility of using a transition diabetes team to commence injectable therapies post-discharge from a tertiary hospital: a pilot, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019; 20(9) e023583.
  36. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L, Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD). Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:302e14.
  37. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. *BMJ.* 1994; 308:1208e12.
  38. Magny-Normilus, Cherlie, Nolido, Nyryan V, Borges, Jorge C, Brady, Maureen, Labonville, Stephanie, Williams, Deborah, Soukup, Jane, Lipsitz, Stuart, Hudson, Margo, Schnipper, Jeffrey L. Effects of an Intensive Discharge Intervention on Medication Adherence, Glycemic Control, and Readmission Rates in Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of Patient Safety.* 2021; 17:73-80.
  39. Magee, MF, Nassar CM, Mete M, White K, Youssef GA, Dubin JS. The synergy to enable glycemic control following emergency department discharge program for adults with type 2 diabetes: step-diabetes. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2015; 21:1227-1239.

40. Garg R, Hurwitz S, Rein R, Schuman B, Underwood P, Bhandari S. Effect of follow-up by a hospital diabetes care team on diabetes control at one year after discharge from the hospital. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 133:78-84.
41. Rubin DJ, Watts S, Deak A, Vaz CL, Tanner S, Recco D, Tivon M, Dillard FR, Brzana E, Joyce KE, Karunakaran A, Iwamaye A, Miller E, Mathai C, Kondamuri N, Albury BS, Allen S, Naylor MD, Golden S, Wu J. 151-LB: A Pilot Randomized Controlled Trial to Reduce Hospital Readmission Risk of Patients with Diabetes: 90-Day Outcomes. *Diabetes*. 2020.
42. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020; 46:265-271.
43. Shen Y, Xu X, Meng S, Qin M, Li H, Chu D, Zheng C. Association of Admission Blood Glucose Level with All-Cause Mortality According to Age in Patients with Community Acquired Pneumonia. *Int J Gen Med*. 2021; 14:7775-7781.
44. Corrao S, Nobili A, Natoli G, Mannucci PM, Perticone F, Pietrangelo A, Argano C, Investigators REPOSI. Hyperglycemia at admission, comorbidities, and in-hospital mortality in elderly patients hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. *Acta Diabetol*. 2021; 58:1237.
45. Yao T, Zhan Y, Shen J, Xu L, Peng B, Cui Q, Liu Z. Association between fasting blood glucose and outcomes and mortality in acute ischaemic stroke patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study in Wuhan, China. *BMJ Open*. 2020; 10:e037291.
46. Di Luzio R, Dusi R, Barbanti FA, Calogero P, Marchesini G, Bianchi G. Prognostic Value of Stress Hyperglycemia in Patients Admitted to Medical/Geriatric Departments for Acute Medical Illness. *Diabetes Ther*. 2022; 13:145-159.
47. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009; 32:1153-1157.
48. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, Radican L, Engel SS. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29:101-107.
49. Borzì V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, Gulli G, Ceriello A, Solerte B, Bonizzoni E, Fontanella A; Research Department of FADOI. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 115:24-30.
50. Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M, Neumann PJ. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16:264-275.

a cura di Sebastiano Squatrito

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

## *Type 2 diabetic patient with chronic kidney failure: the recommendations of the Italian guidelines*

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche, AOU-Careggi; Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2401c>

### ABSTRACT

**Background/aim:** *This editorial is aimed at providing a reference for the pharmacological treatment in patients with type 2 diabetes and glomerul filtration rate (eGFR)<60 ml/min, as recommended by the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes and its 2023-Update.*

**Methods and results:** *The present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients) and its update, either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD).*

**Available literature on nutritional therapy** showed a greater efficacy of SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i) in reducing the risk of incident micro and macrovascular complications in patients with chronic renal disease. As second-line treatment, metformin and GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) are to be preferred in comparison with other molecules. Insulin-secretagogues are not indicated for the treatment of patients with type 2 diabetes, including those with renal insufficiency.

**Conclusions:** *The present paper illustrates the recommendations of the Italian guidelines (and its 2023-update) for the treatment of type 2 diabetic patients with eGFR<60 ml/min. In synthesis, the panel suggests SGLT-2i as first line therapy and metformin and GLP-1RA as second-line options. The other glucose-lowering agents should be considered only as third-line treatments. Insulin-secretagogues are no more indicated as therapeutic option for the treatment of patients with type 2 diabetes.*

### KEYWORDS

*Type 2 diabetes, Italian guidelines, medical nutritional therapy, low-glycemic index nutrients, balanced diet.*

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2, come noto, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (1-2) e microvascolari (3-4).

Negli ultimi anni l'attenzione del clinico e della comunità scientifica in generale si sta spostando dalle complicanze cardiovascolari verso quelle microvascolari, in particolare quelle legate al compenso renale. Le complicanze renali legate al diabete, infatti, sono vertiginosamente aumentate nel corso degli ultimi anni, portando ad un significativo incremento della morbilità e mortalità ed influenzando profondamente la qualità della vita dei pazienti (5-6). Comprendere la complessità dell'insufficienza renale nel diabete di tipo 2 è fondamentale per adottare efficaci strategie di gestione e prevenzione.

La fisiopatologia dell'insufficienza renale nel diabete di tipo 2 è multifattoriale, coinvolgendo complessi processi di interazione tra fattori metabolici, emodinamici ed infiammatori. Il protagonista principale è sicuramente il compenso glicemico; l'iperglicemia cronica scatena infatti la produzione di prodotti finali della glicazione avanzata e attiva vari percorsi biochimici, tra cui il percorso del poliolo e il sistema della proteina chinasi C (7). Tali processi contribuiscono alla disfunzione endoteliale, allo stress ossidativo e infiammatorio del sistema vascolare renale, portando infine a anomalie strutturali e funzionali che sono causa della successiva alterazione della funzione renale. Inoltre, dislipidemia, ipertensione e obesità, concomitanti comorbilità comuni nel paziente con diabete di tipo 2, possono ulteriormente aggravare la funzionalità renale promuovendo un ambiente pro-infiammatorio e pro-trombotico (7). Molti dei fattori di rischio sopra citati, possono alterare direttamente l'emodinamica renale, con frequente riscontro di iperfiltrazione glomerulare e ipertrofia, solitamente primi segni della nefropatia diabetica (7).

La gestione ottimale del rischio di insufficienza renale nel diabete di tipo 2 richiede quindi un approccio multifattoriale mirato soprattutto al controllo glicemico, alla regolazione della pressione sanguigna e alle modifiche dello stile di vita. Le modifiche dello stile di vita, tra cui perdita di peso, restrizione del sodio nella dieta e attività fisica regolare, possono anche conferire benefici sostanziali nel preservare la funzione renale e ridurre il rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda poi la terapia farmacologica, farmaci ipolipemizzanti e antipertensivi, quali gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), compresi gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), sono ormai da molti anni terapia cardine della prevenzione e gestione della nefropatia diabetica, riducendo la progressione aterosclerotica del sistema vascolare (in particolare quello del distretto renale), la pressione intraglomerulare e i livelli di proteinuria (8).

L'intensificazione del controllo glicemico sul rischio incidente di insufficienza renale (e sul peggioramento di una preesistente alterazione della funzione renale) è, intuitivamente, come nel caso delle malattie cardiovascolari, fondamentale nel paziente con diabete, come evidenziato ormai molti anni fa da numerosi trial clinici (9).

Esiste un buon numero di lavori meta-analitici che mostrano una evidente correlazione tra miglioramento del compenso glicemico e riduzione del rischio incidente di eventi renali avversi (10-11).

Nonostante la dimostrazione che un miglioramento del compenso glicemico, indipendentemente da come lo si è ottenuto, determini sempre una riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari, è ormai acclarato che non tutti i farmaci hanno la stessa efficacia e sicurezza in termini di prevenzione. Durante la stesura delle prime linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2, alcuni lavori metanalitici effettuati dal panel e dall'evidence review team, hanno fatto emergere (o hanno confermato) ad esempio che la terapia con insulino-secretagoghi è associata a peggiori outcome cardiovascolari e ad una aumentata mortalità rispetto ad altri interventi o placebo. Mentre, altri farmaci, quali gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del Sodium Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2i), oltre ad essere maggiormente efficaci nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>, hanno dimostrato intrinseche capacità nel ridurre gli eventi avversi cardiovascolari e renali nel paziente con diabete di tipo 2 (12-13). Tali farmaci hanno pertanto un posizionamento diverso, ed in molti casi prioritario, negli algoritmi terapeutici riportati dalle nostre (12-13) (e da molte altre [14-16]) linee guida societarie.

La terapia farmacologica del diabete di tipo 2 influenza il rischio incidente di malattie cardiovascolari e renali, ma allo stesso tempo, viene influenzata dalla presenza di tali complicanze. Infatti, specie nel paziente con scompenso cardiaco o, appunto, insufficienza renale, alcuni farmaci sono controindicati o necessitano aggiustamenti posologici che vanno conosciuti e adottati al fine di ridurre possibili eventi avversi iatrogeni ed incidere positivamente, quando possibile, sulla storia naturale della complicanza.

## LE LINEE GUIDA ITALIANE

Nei recenti aggiornamenti (13) delle linee guida societarie sul trattamento del diabete mellito di tipo 2 (17) è stato aggiunto un nuovo quesito sul paziente con riduzione del filtrato glomerulare (eGFR < 60 ml/min).

1. Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 in assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco o insufficienza renale?

Il problema principale nella gestione di questo quesito clinico è dovuto alla scarsità degli studi clinici randomizzati che hanno esplorato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 in pazienti con insufficienza renale. Pertanto la raccomandazione su quali farmaci utilizzare come prima o seconda scelta, deriva unicamente dai dati indiretti sugli effetti metabolici, cardio e renoprotettivi e sul rapporto costo-efficacia delle singole molecole in altre sottopopolazioni di pazienti diabetici. Non ci sono infatti solide evidenze di efficacia e sicurezza delle singole molecole in trial che hanno arruolato esclusivamente pazienti con insufficienza renale e diabete, soprattutto per quanto riguarda il compenso glicemico a medio-lungo termine (endpoint primario di tutte le valutazioni della linea guida, dal momento che lo scopo è il trattamento farmacologico della patologia diabetica). Esistono, invece, trial clinici effettuati in pazienti diabetici con insufficienza renale che hanno esplorato l'efficacia in termini di eventi avversi cardiovascolari e/o renali, dai quali emerge che gli SGLT-2i hanno un profilo di efficacia e sicurezza migliore rispetto alle altre molecole (18). L'insieme degli effetti cardiovascolari, renali e metabolici pone la metformina e gli GLP-1RA come farmaci di seconda scelta, mentre il rapporto rischio-beneficio è sfavorevole per gli insulinoscretagoghi (18-20). La qualità delle evidenze è, come detto, molto bassa, principalmente per la necessità di ricorrere per alcuni outcome critici ad evidenze indirette. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, hanno mostrato che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli analoghi recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia (21).

## LE RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

In sintesi, le linee guida nazionali per il trattamento del diabete di tipo 2 riportano la seguente raccomandazioni sulla terapia farmacologica del paziente con ridotta funzione renale:

*Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR > 60 ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.*

## CONCLUSIONI

In conclusione, le nostre linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 sono le prime nel panorama diabetologico internazionale ad essere disegnate e condotte seguendo (realmente) il metodo GRADE ed esprimono, seppur con i limiti insiti nei trial considerati, talvolta esasperati da quelli delle metanalisi (che risentono molto, come ovvio, della qualità degli studi analizzati), suggerimenti clinici importanti per la terapia farmacologica del paziente con diabete di tipo 2 e insufficienza renale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002; 287(19):2570-2581. Doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-2222. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019; 29(11):1127-1150. Doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(2):140-149. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
5. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Diabetes Res*. 2020; 2020:2315607. Doi: 10.1155/2020/2315607.
6. Joshi VD. Quality of life in end stage renal disease patients. *World J Nephrol*. 2014; 3(4):308-316. Doi: 10.5527/wjn.v3.i4.308.
7. Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Early Diabetic Kidney Disease Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Cohorts. *Diabetes Care*. 2020; 43(4):925-933. Doi: 10.2337/dc19-1897.
8. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009; 27(12): 2321-2231. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310f92.
9. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(9):604-612. Doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
10. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(9):2539-2546. Doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.
11. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012; 172(10):761-769. Doi: 10.1001/archinternmed.2011.2230.
12. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022;59(5): 579-622. Doi: 10.1007/s00592-022-01857-4.
13. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. 2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2023; 60(8):1119-1151. Doi: 10.1007/s00592-023-02107-x.
14. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):255-323. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
16. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2):221-228. Doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
17. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022. Doi: 10.1007/s00592-022-01857-4.
18. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab*. 2023. 25(2):444-453. Doi: 10.1111/dom.14888.
19. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30(10):1601-1608. Doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.032.



20. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(4):1027-1034. Doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.030.
21. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37(6):777-818. Doi: 10.1007/s40273-019-00774-9.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

# Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

## *Obesity: a relapsing disease, even after surgical treatment*

Federica Vinciguerra<sup>1</sup>, Carla Di Stefano<sup>2</sup>, Luigi Piazza<sup>2</sup>, Lucia Frittitta<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania; <sup>2</sup>UOC Chirurgia Generale e d'Urgenza, ARNAS Garibaldi, Catania; <sup>3</sup>UOSD Centro Antidiabete e cura dell'Obesità, ARNAS Garibaldi, Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401d>

### ABSTRACT

*Obesity is a complex, chronic, and relapsing disease. It's a major risk factor for numerous non-communicable illnesses, such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Bariatric surgery remains the most effective treatment for obesity. However, even after surgery, some patients struggle with weight regain or insufficient weight loss. This article explores the reasons behind a poor response to bariatric surgery and examines current and emerging treatment options for this persistent health concern.*

### KEYWORDS

*Obesity, bariatric surgery, weight regain, insufficient weight loss, pharmacotherapy.*

### INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica complessa e recidivante che deriva dall'interazione tra molteplici cause ambientali, sociali, genetiche ed epigenetiche, e da cambiamenti nei meccanismi neuroendocrini che regolano l'equilibrio energetico e il peso corporeo (1). Essa rappresenta un noto fattore di rischio indipendente per condizioni patologiche come il diabete mellito (DM), la dislipidemia, la malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), le malattie cardiovascolari e il cancro e si associa ad elevata morbilità e mortalità con un peso economico rilevante sui sistemi sanitari nazionali di tutto il mondo (2-3).

Negli ultimi quattro decenni, la prevalenza dell'obesità è aumentata ad un ritmo allarmante, soprattutto nei paesi con stili di vita occidentali. Secondo le ultime proiezioni del rapporto World Obesity Atlas 2023 sull'obesità, se la prevenzione e il trattamento non miglioreranno tale condizione, la maggior parte della popolazione globale (51%, ovvero oltre 4 miliardi di individui) soffrirà di sovrappeso o obesità entro i prossimi 12 anni (4).

Nonostante l'utilizzo di diverse strategie terapeutiche finalizzate alla perdita di peso (Weight Loss, WL) che prevedono interventi nutrizionali e sull'attività fisica, la terapia cognitivo-comportamentale e le terapie farmacologiche, il trattamento dell'obesità rappresenta ancora oggi una sfida per il clinico.

Gli interventi basati sullo stile di vita (inclusi dieta, esercizio fisico e terapie cognitivo-comportamentali), sebbene rappresentino la pietra miliare del trattamento, non consentono di ottenere in tutti i pazienti una significativa perdita di peso e soprattutto il mantenimento di questa a lungo termine (5).

Negli ultimi anni sono stati compiuti ampi progressi farmacologici con la scoperta di nuove molecole efficaci e sicure nell'indurre un significativo decremento ponderale e il miglioramento di diversi fattori di rischio correlati all'obesità (6). Lo Studio SELECT, recentemente pubblicato ha, inoltre, dimostrato per la prima volta l'efficacia di un agonista del GLP-1, semaglutide, nel ridurre gli eventi cardiovascolari negli adulti in sovrappeso o obesità in assenza di DM (7).

Nonostante tali rivoluzionarie evidenze, la terapia farmacologica è ancora oggi poco utilizzata per diverse ragioni, prima fra tutte la mancata rimborsabilità e l'elevato costo di tali farmaci; inoltre, i risultati in termini di decremento ponderale ottenibili con la terapia medica non sono ad oggi del tutto sovrapponibili a quelli determinati dal trattamento chirurgico che si rende, pertanto, necessario soprattutto nelle forme più gravi di obesità.

## CHIRURGIA BARIATRICA

Gli interventi chirurgici attualmente in uso in Italia (8-9), suffragati da casistiche molto ampie e da follow-up adeguatamente prolungati, vanno classificati in tre categorie (Tab. 1):

- A. Interventi che limitano l'introduzione del cibo ad azione prevalentemente meccanica (interventi restrittivi).
- B. Interventi ad azione prevalentemente funzionale.
- C. Interventi che limitano l'assorbimento del cibo (interventi malassorbitivi).

Negli ultimi anni sono state messe a punto numerose altre procedure chirurgiche bariatriche (by pass con stomaco esplorabile, SAGI, SADI-S, ecc.) che comunque necessitano ancora di conferme a lungo termine (10).

**Tabella 1** ♦ Interventi di chirurgia bariatrica classificati in base al meccanismo d'azione

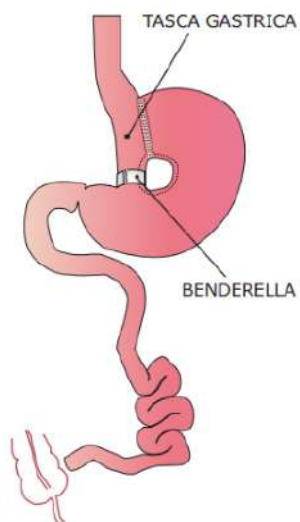
RESTRITTIVI	AD AZIONE FUNZIONALE	MALASSORBITIVI
1. Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean) 2. Bendaggio gastrico 3. Gastrectomia verticale (sleeve gastrectomy) 4. Plicatura gastrica	1. Bypass gastrico 2. Bypass gastrico ad unica anastomosi (mini-bypass gastrico)	Deviazione bilio-pancreatica (secondo Scopinaro/duodenal switch)

### Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean)

Tecnica di fatto desueta e ad oggi raramente utilizzata.

Consiste nella creazione di una piccola "tasca" gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio (neopiloro). Il volume di questa tasca è pari a circa 20-30 cc, e il neopiloro che la mette in comunicazione con il resto dello stomaco, ha un diametro interno di circa 1 cm. La tasca gastrica viene costruita utilizzando delle suturatrici meccaniche; lo sbocco della tasca nello stomaco sottostante viene rinforzato con una piccola benderella di materiale sintetico (Fig. 1).

**Figura 1** ♦ **Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean)**

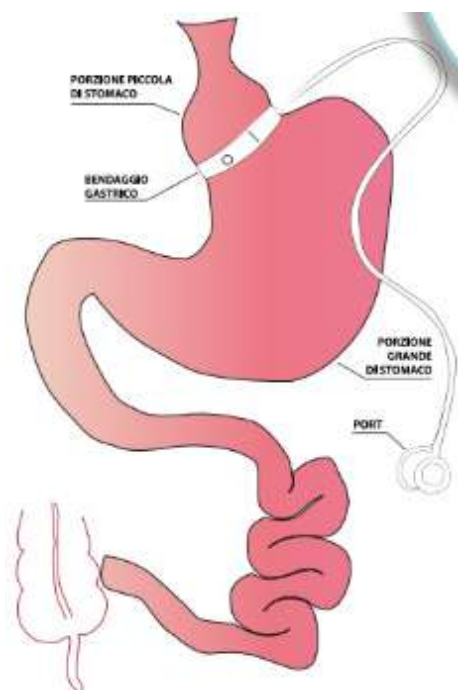


Si possono realizzare due tipi di gastroplastica:

*Gastroplastica verticale secondo Mason* in cui la tasca gastrica è separata dal restante stomaco con una sutura e *gastroplastica verticale secondo Maclean* in cui la suturatrice meccanica agisce suturando e sezionando nello stesso tempo. In questo modo la tasca gastrica rimane separata dal rimanente stomaco.

Questo intervento non comporta asportazione o resezioni ed è anatomicamente e funzionalmente reversibile. In modo schematico l'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio. La tasca gastrica è ottenuta circondando la parte superiore dello stomaco con un anello di silicone collegato per mezzo di un tubicino a un piccolo serbatoio (port) posizionato sotto la pelle della parete addominale. Il serbatoio non è visibile e palpabile dall'esterno se non eventualmente dopo il calo di peso. L'anello di silicone ha la particolarità di poter essere gonfiato o sgonfiato dal chirurgo semplicemente aggiungendo o togliendo liquido nel serbatoio che viene punto attraverso la cute, modificando così il diametro dell'orifizio di svuotamento (Fig. 2).

**Figura 2** ♦ **Bendaggio gastrico**

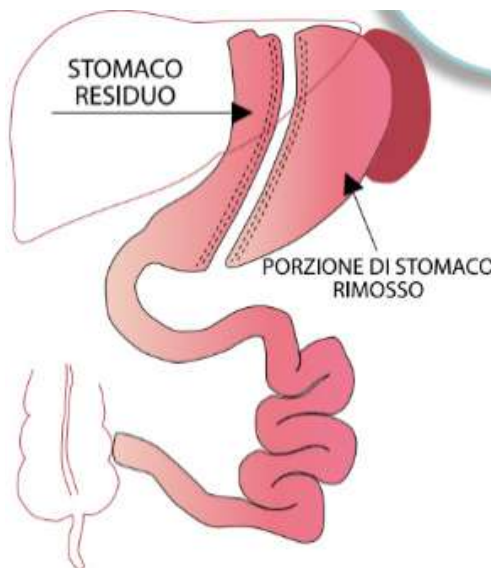


Si tratta dell'intervento più eseguito al mondo. L'intervento consiste in una resezione verticale parziale dello stomaco (gastrectomia parziale verticale).

In modo schematico si tratta di dividere lo stomaco in due parti in senso verticale utilizzando delle apposite suturazioni meccaniche. La parte sinistra dello stomaco, che corrisponde al 80-90% di tutto lo stomaco, viene successivamente asportata dopo averla isolata dalle sue connessioni vascolari con la milza. Lo stomaco che rimane in sede assume la forma di una "manica" (sleeve) il cui volume sarà di circa 100-150 ml. La porzione finale dello stomaco (antro gastrico) rimane intatta. La parte di stomaco rimanente avrà le stesse funzioni di prima dell'intervento (Fig. 3).

Questo, infatti, non modifica il fisiologico transito del cibo che viene ingerito, pur osservandosi un accelerato svuotamento gastrico. L'intervento deve considerarsi anatomicamente irreversibile per quanto riguarda la parte di stomaco rimossa. In alcune condizioni cliniche, la sleeve gastrectomy viene eseguita come prima fase chirurgica (es.: pazienti con un elevato rischio operatorio e/o super-obesi) allo scopo di ridurre il peso corporeo e quindi i rischi operatori relativi ad una successiva procedura chirurgica più complessa.

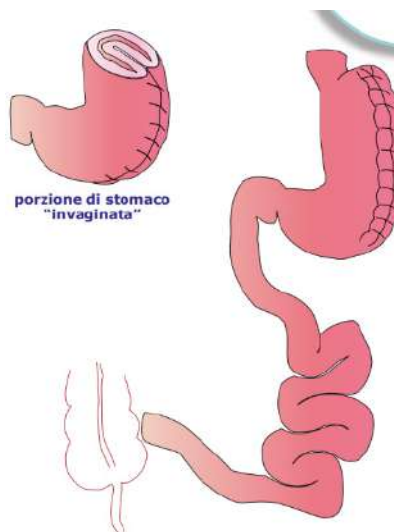
**Figura 3** ♦ Sleeve gastrectomy



La plicatura gastrica è un intervento di recente introduzione nel panorama delle procedure di chirurgia bariatrica. È stata proposta come una evoluzione meno invasiva della sleeve gastrectomy. Si determina infatti una restrizione dello stomaco, confezionando un tubulo gastrico. Questo si ottiene ripiegando su sé stessa e suturando la grande curvatura gastrica sulla guida di una sonda o di un gastroscopio per assicurare la pervietà ed uniformità del lume gastrico. Si ottiene in questo modo una riduzione dell'80% della capacità iniziale dello stomaco che assume la forma di una banana con un volume interno di circa 60-100 cc (Fig. 4). Come per la sleeve gastrectomy, le funzioni dello stomaco, di cui viene ridotto solo il volume, vengono preservate. In questo modo non si modifica il fisiologico transito del cibo che viene ingerito, pur osservandosi un accelerato svuotamento gastrico.

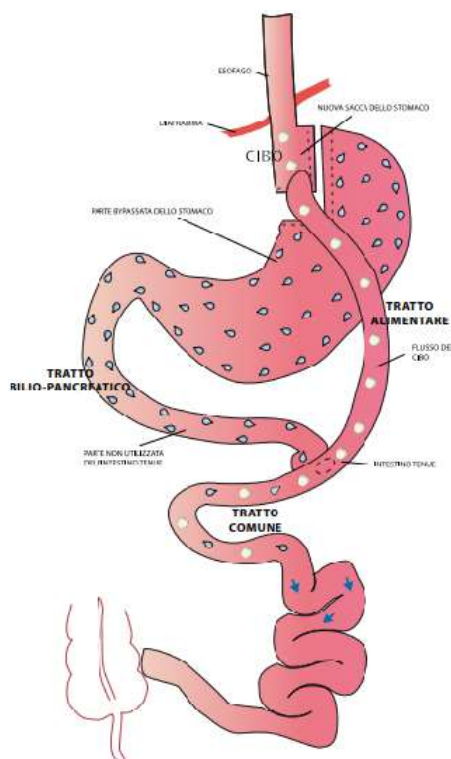
Questo tipo di intervento è completamente reversibile.

**Figura 4** ♦ Plicatura gastrica



L'intervento classico consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica che non comunica con il resto dello stomaco, ma viene direttamente collegata all'intestino tenue a distanza variabile dal duodeno. Il tratto di intestino che rimane così escluso dal transito degli alimenti, chiamato "tratto bilio-pancreatico", viene a sua volta unito a distanza variabile dallo stomaco con il "tratto alimentare" a formare il "tratto comune". La maggior parte dello stomaco ed il duodeno vengono dunque esclusi completamente dal transito degli alimenti. L'intervento non determina l'asportazione di alcuna parte dell'intestino né dello stomaco ed è da considerarsi assolutamente reversibile (Fig. 5). Dopo questo intervento lo stomaco, il duodeno e le vie biliari non sono più esplorabili con le metodiche tradizionali, ma esistono oggi, nei centri più attrezzati, metodi di indagine alternativi. In alcuni centri, proprio per questi motivi, alcuni chirurghi hanno messo a punto modifiche della procedura tradizionale che permettono di mantenere la pervietà dello stomaco rendendolo sempre esplorabile. Si tratta di procedure effettuate su base personale ma comunque corredate da valide pubblicazioni scientifiche.

**Figura 5** ♦ Bypass gastrico



L'intervento consiste in un primo tempo chirurgico restrittivo finalizzato alla creazione di una piccola tasca gastrica verticale, del volume di circa 60 ml, preposta ad accogliere il cibo e non più comunicante con il resto dello stomaco, che però viene lasciato in sede.

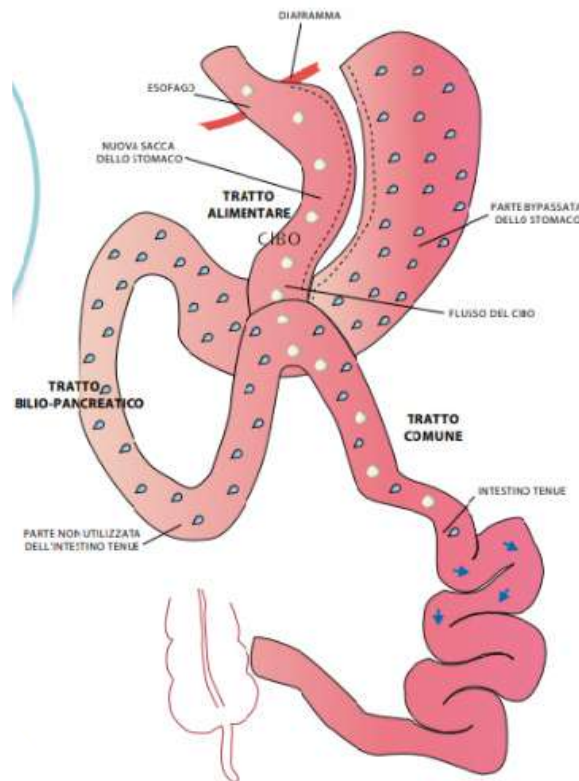
Il secondo tempo dell'intervento, prevede l'unione (anastomosi) tra la tasca gastrica e l'intestino tenue, "saltando" (by-passando) però un tratto di 200-250 cm misurati dal duodeno. L'intervento è caratterizzato dalla possibilità di una reversibilità totale alle condizioni anatomiche originarie.

Il mini bypass gastrico presenta due differenze rispetto al bypass classico:

- 1) La creazione di un serbatoio gastrico lungo.
- 2) Il confezionamento di una sola anastomosi tra stomaco sezionato ed intestino.

Analogamente al bypass gastrico anche nel mini bypass gastrico lo stomaco ed il duodeno vengono esclusi completamente dal transito degli alimenti. Dopo questo intervento lo stomaco escluso, il duodeno e le vie biliari non sono più esplorabili con le metodiche tradizionali.

**Figura 6** ♦ Bypass gastrico con unica anastomosi (mini bypass gastrico)



**a. Secondo Scopinaro**

È stata la procedura malassorbitiva più utilizzata, oggi di fatto poco utilizzata per le gravi complicanze malassorbitive. Si tratta di un intervento complesso non soltanto dal punto di vista tecnico ma anche e forse soprattutto da quello della gestione del paziente, però con i risultati più sicuri e duraturi nel tempo. L'asportazione di gran parte dello stomaco lo rende, ovviamente, anatomicamente non reversibile. Consiste in una resezione parziale dello stomaco fino a ottenere un volume residuo variabile di 200-500 cc. L'intervento non determina l'asportazione di alcuna parte dell'intestino. La ricostruzione gastrointestinale consiste nel congiungimento dello stomaco con un tratto distale di intestino tenue (ileo) precedentemente sezionato a 2.5-3 metri, a seconda dei casi, dalla valvola ileo-cecale (tratto alimentare). Il tratto di intestino che rimane così escluso dal transito degli alimenti (tratto bilio-pancreatico), viene a sua volta unito con il tratto alimentare a 50-70 cm dalla valvola ileo-cecale, formando così il "tratto comune", unico tratto assorbente dell'intestino.

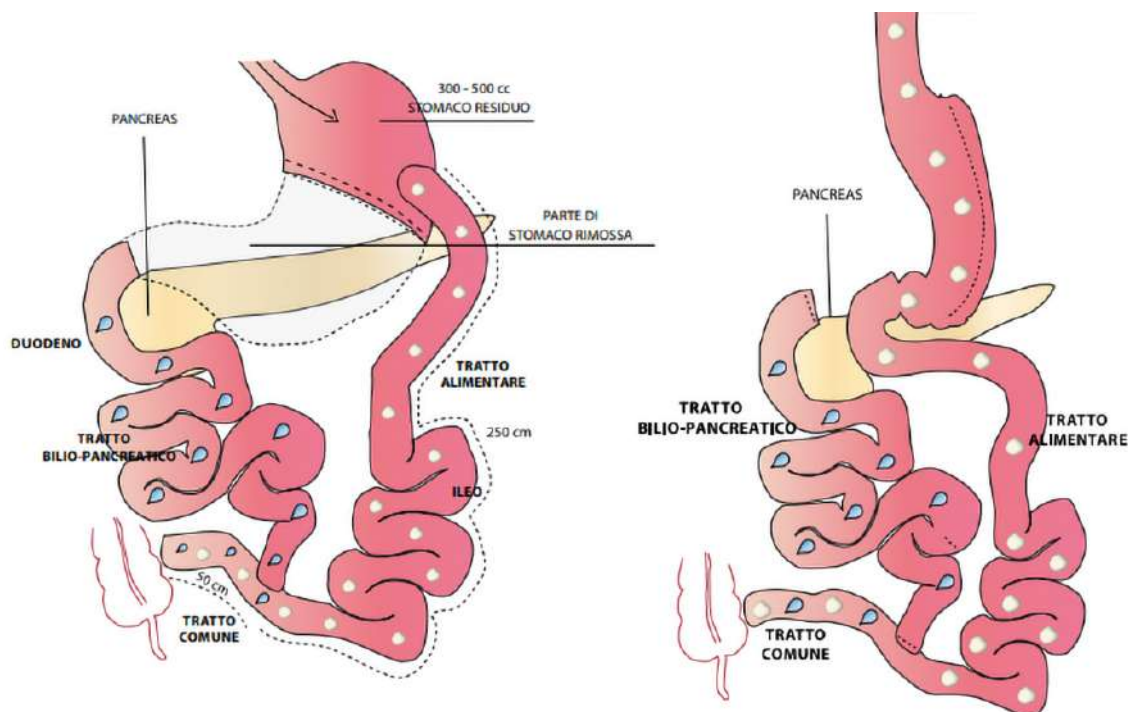
**b. Deversione bilio-pancreatica con resezione gastrica verticale (duodenal switch)**

L'intervento differisce dal precedente in quanto la resezione dello stomaco è verticale (come per la sleeve gastrectomy) e la ricostruzione della continuità gastrointestinale avviene utilizzando il duodeno.

La deversione bilio-pancreatica ha l'obiettivo di far diminuire il peso corporeo mediante una temporanea (alcuni mesi) riduzione postoperatoria dell'introito di cibo e una permanente riduzione dell'assorbimento intestinale dei grassi e degli amidi. L'intervento non modifica l'assorbimento degli zuccheri semplici.

Un uso eccessivo di tali alimenti può influire negativamente sulla riduzione di peso o causare un recupero dei chili perduti. Un caso a sé è rappresentato dall'alcol, il cui assorbimento intestinale è più rapido dopo l'intervento. Questo potenzia l'effetto farmacologico dell'alcol stesso, il cui uso deve essere dunque attentamente controllato. L'intervento determina un cambiamento di alcune funzioni fisiologiche. Le feci e le flatulenze, molto maleodoranti, sono aumentate nella quantità in rapporto alla quantità di cibo ingerito. Tale fenomeno può essere moderato con misure dietetiche o farmacologiche e tende comunque a ridursi con gli anni. Le evacuazioni quotidiane sono mediamente 2-3, con feci di consistenza normale (da cremosa a solida in rapporto soprattutto all'introito di liquidi e al tempo trascorso dall'intervento). L'eccessiva produzione di gas può provocare talora senso di tensione addominale.

**Figura 7** ♦ **Deversione bilio-pancreatica**





## FALLIMENTO DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

Nonostante i benefici dimostrati dalla chirurgia bariatrica, un numero variabile di pazienti sottoposti a intervento sperimenta una risposta inadeguata al trattamento intesa come perdita di peso insufficiente (IWL, Insufficient Weight Loss) o progressivo recupero del peso perso (WR, Weight Regain) dopo un iniziale perdita di peso (11). Entrambe le condizioni possono essere considerate complicanze a lungo termine della chirurgia bariatrica, poiché ne compromettono i benefici e favoriscono la persistenza o la recidiva delle complicanze (es. diabete mellito e ipertensione) con conseguenze negative sulla salute psico-fisica del paziente, nonché un significativo aumento dei costi sanitari (12). L'entità di tali condizioni è ancora difficile da stimare poiché non esiste ad oggi una definizione universalmente accettata e condivisa (13), presupposto necessario per valutarne la reale prevalenza, così come non risulta ancora chiaro quale sia il momento in cui si verifica il nadir, ovvero si raggiunge la perdita di peso maggiore dopo l'intervento e, dunque, quando valutare l'insufficiente risposta (14). D'altra parte, un lieve incremento ponderale è atteso ma va differenziato da quello patologico.

L'IWL è più frequentemente definito come una percentuale di eccesso di peso perso (% EWL, Excess Weight Loss) inferiore al 50%.

Per quanto riguarda il WR, da recenti revisioni della letteratura, le definizioni più utilizzate sono la percentuale di peso riacquistato rispetto al peso minimo raggiunto compreso tra il 10 e il 50% e la percentuale tra la perdita di peso minimo raggiunto e lo stato attuale con valori soglia variabili tra il 10 e il 25% (11,15).

La prevalenza di inadeguata risposta alla chirurgia bariatrica varia tra il 20 e il 30% ma a seconda della definizione e del tipo di intervento chirurgico può variare addirittura dal 3,9 al 71% (11).

Lo studio SOS (Swedish Obese Subjects), ampio studio prospettico multicentrico svedese ha rilevato che 10 anni dopo il bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB), i pazienti hanno riguadagnato in media il 38% del decremento ponderale massimo ottenuto al primo anno (16). Altri dati recenti dimostrano che il WR è stato del 27,8% (range 14-37%) dopo almeno 7 anni dall'intervento di sleeve gastrectomy laparoscopica (LSG) (17) e del 3,9% dopo 3-7 anni dall'intervento di bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB) (18).

## MECCANISMI RESPONSABILI DEL FALLIMENTO DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

L'eziologia di una risposta inadeguata alla chirurgia bariatrica è certamente multifattoriale e include condizioni chirurgiche, ormonali, metaboliche, psicologiche e legate allo stile di vita che possono contribuire al suo verificarsi (Tab. 2). Tra queste, le modifiche anatomiche che si possono verificare nel tempo come la dilatazione della tasca gastrica, l'aumento delle dimensioni dello stomaco o alcune complicanze chirurgiche come la fistola gastro-gastrica svolgono un ruolo importante e per tale ragione devono essere sempre indagati e trattati, se possibile (19).

**Tabella 2** ♦ Potenziali meccanismi coinvolti nella ripresa del peso (WR) dopo chirurgia bariatrica

CAUSE CHIRURGICHE	ADATTAMENTI ORMONALI	ABITUDINI ALIMENTARI E STILE DI VITA
Dilatazione della tasca gastrica	Modifiche delle fisiologiche fluttuazioni periprandiali degli ormoni responsabili del controllo dell'appetito (grelina, GIP, GLP-1, PYY)	Scarsa aderenza alle indicazioni dietetiche postprandiali
Aumento delle dimensioni dello stomaco		Alimentazione inadeguata all'intervento
Fistola gastro-gastrica	Ipoglicemia reattiva postprandiale tardiva	Abitudini alimentari disfunzionali (perdita di controllo durante i pasti, episodi di abbuffate)
		Vita sedentaria e mancanza di esercizio fisico

Diversi studi hanno, inoltre, dimostrato che le fluttuazioni ormonali responsabili della sazietà precoce e della riduzione della sensazione di fame, quali la riduzione dei livelli di grelina e l'aumento dei livelli di GLP-1, che si verificano dopo l'intervento bariatrico possono variare tra i soggetti e spiegare parzialmente il WR (20-21); in particolare, alcuni studi hanno dimostrato, nei soggetti con WR dopo bypass gastrico, più elevati livelli preoperatori di grelina e una minore secrezione postoperatoria di GIP, GLP-1 e PYY dopo il pasto rispetto a coloro che hanno ottenuto una perdita di peso significativa (22-24).

È evidente, dunque, come tali modifiche anatomiche e ormonali che alterano la sensazione di fame possano influenzare negativamente le abitudini alimentari, che rappresentano uno dei fattori responsabili del WR più importanti.

La mancata adesione alle indicazioni nutrizionali e comportamentali postoperatorie porta ad un aumento di peso. Nei soggetti già predisposti, la perdita di controllo durante i pasti, le abbuffate compulsive, l'alimentazione notturna, se non trattate in fase preoperatoria, si ripresentano frequentemente dopo l'intervento chirurgico bariatrico e sono significativamente associate al WR (15). L'aumento della sensazione di fame e un'alimentazione disordinata potrebbero essere attribuite anche all'ipoglicemia iperinsulinemica postprandiale tardiva che si verifica frequentemente nei pazienti sottoposti a RYGB. L'eccessiva secrezione di insulina dopo i pasti induce numerosi episodi di ipoglicemia che stimolano la fame e la ricerca frequente di cibi dolci (25). Una dieta non adeguata all'intervento chirurgico, abitudini alimentari disfunzionali, una vita sedentaria, così come la mancanza di aderenza a un follow-up ambulatoriale regolare e a lungo termine sono stati riportati come comportamenti post-chirurgici associati indipendentemente al WR (26). Per tale ragione, la motivazione del paziente e la disponibilità a mettere in atto adeguate modifiche delle abitudini alimentari e dello stile di vita, devono essere attentamente valutate in fase preoperatoria per un buon risultato a lungo termine.

Anche fattori psicologici possono influenzare il fallimento nella perdita di peso quali depressione, ansia, abuso di alcol e sostanze che andrebbero indagati già in fase preoperatoria (26).

## TRATTAMENTO

Il trattamento dell'IWL e del WR è ancora ampiamente dibattuto. Nel caso vi siano fattori chirurgici responsabili, la chirurgia di revisione rappresenta un'opzione efficace (19); tuttavia, questa richiede un re-intervento tecnicamente più complesso e con maggiore morbilità rispetto alla procedura primaria. Tali procedure possono essere eseguite in modo sicuro e con successo in centri di elevata specializzazione per la chirurgia bariatrica, dopo una valutazione multidisciplinare completa.

Le linee guida raccomandano, dopo aver escluso i fattori chirurgici, un intervento di rinforzo sulle abitudini alimentari e lo stile di vita, nonché l'utilizzo della terapia farmacologica (27).

Il più corretto approccio nutrizionale per i pazienti con IWL o WR è ancora dibattuto. Recentemente, è stata dimostrata l'efficacia a breve termine di un intervento nutrizionale chetogenico a contenuto calorico marcatamente ridotto (VLCKD, Very Low Calorie Ketogenic Diet) in questa categoria di soggetti (28): un programma con diverse fasi della durata di circa 18 settimane ha determinato una significativa perdita di peso con prevalente riduzione della massa grassa e mantenimento della forza muscolare nonché un miglioramento del profilo metabolico. In questi soggetti il trattamento è stato ben tollerato e ha determinato una riduzione del senso di fame e un maggiore controllo dell'alimentazione. Tale strategia terapeutica richiede un elevato livello di compliance da parte del paziente, un rispetto rigoroso delle indicazioni nutrizionali e l'utilizzo di pasti sostitutivi e, dunque, potrebbe non rappresentare l'opzione terapeutica ideale per alcuni pazienti. Non sono, inoltre, ad oggi, disponibili dati sull'efficacia a lungo termine di tale approccio che, tuttavia, potrebbe rappresentare uno strumento utile per i pazienti con IWL o WR dopo chirurgia bariatrica come parte di un approccio multimodale e sequenziale che comprenda altre strategie terapeutiche.

Tra le strategie terapeutiche, le linee guida suggeriscono l'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'obesità.

Attualmente sono disponibili in Italia alcuni farmaci per la gestione dell'obesità. Questi farmaci promuovono la perdita di peso e favoriscono l'aderenza alla dieta, migliorando anche le comorbilità, e rappresentano, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica, uno strumento utile per la gestione di una malattia complessa come l'obesità.

### Orlistat

Un farmaco ben noto per la perdita di peso è l'orlistat, un inibitore della lipasi intestinale in grado di indurre decremento ponderale, riducendo l'assorbimento di circa un terzo dei grassi ingeriti (29). Il suo utilizzo nel paziente già sottoposto a chirurgia bariatrica è limitato ad un singolo dato su pazienti sottoposti a bendaggio gastrico regolabile, i quali hanno ottenuto una perdita di peso significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo ( $8\pm 3$  kg vs  $3\pm 2$  kg,  $p<0.03$ ) (30). Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza dell'orlistat dopo procedure malassorbitive nelle quali l'utilizzo di tale molecola potrebbe ulteriormente ridurre l'assorbimento delle vitamine liposolubili.

### Naltrexone/bupropione

Il naltrexone/bupropione è una combinazione di un antagonista oppioide e un antidepressivo noradrenergico/dopaminergico in grado di agire sinergicamente sul nucleo arcuato dell'ipotalamo e sul sistema di gratificazione dopaminergico mesolimbico, riducendo l'assunzione di cibo e aumentando la sazietà (31). È stato dimostrato che il binge-eating, la perdita di controllo durante l'alimentazione e il "grazing" (mangiare continuamente piccole porzioni di cibo) sono correlati a un maggiore recupero del peso dopo la chirurgia bariatrica (32-33). Alcuni studi retrospettivi che includevano diversi farmaci per il trattamento dell'obesità, compresa l'associazione naltrexone/bupropione, hanno mostrato una significativa perdita di peso nei pazienti non responsivi al trattamento (34-36). Tuttavia, in questi studi la prescrizione dei farmaci non era omogenea, rendendo difficile valutare l'efficacia della monoterapia con naltrexone/bupropione. Recentemente, un case-report ha dimostrato l'efficacia di tale farmaco nell'indurre decremento ponderale, migliorare l'iperfagia e la qualità della vita in un paziente affetto da obesità grave monogenica da deficit del recettore della melanocortina-4 (MC4R) già sottoposto ad intervento di bypass gastrico con successivo WR (37). La capacità di naltrexone/bupropione di influenzare l'assunzione di cibo, riducendo il desiderio irresistibile di cibo (craving) e facilitando il controllo dell'alimentazione potrebbe essere utile dopo la chirurgia bariatrica nel migliorare l'aderenza ai consigli nutrizionali; sono, tuttavia, necessari studi specifici per valutare il suo effetto in questa categoria di pazienti.

### Liraglutide

Liraglutide al dosaggio di 3.0 mg è il primo analogo del GLP-1 approvato per il trattamento dell'obesità; ha dimostrato, infatti, di ridurre l'introito calorico attraverso vie di regolazione periferiche e centrali, essendo in grado di rallentare lo svuotamento gastrico e regolare l'appetito e la sazietà agendo sul nucleo arcuato dell'ipotalamo e sul nucleo del tratto solitario (38).

I benefici di liraglutide nel paziente non diabetico sottoposto a chirurgia bariatrica sono supportati da alcuni studi osservazionali (39-44) e uno studio randomizzato e controllato (45).

Lo studio BARI-OPTIMISE è, infatti, l'unico trial clinico randomizzato progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di liraglutide, 3.0 mg, rispetto al placebo, in aggiunta a un intervento sullo stile di vita in soggetti con perdita di peso insufficiente dopo chirurgia metabolica (45). I risultati hanno dimostrato che 24 settimane di terapia con liraglutide, 3.0 mg hanno consentito una riduzione significativamente maggiore della percentuale di peso corporeo rispetto al placebo ( $-8.82$  [4.94] vs  $-0.54$  [3.32], rispettivamente;  $p<0.001$ ). Questa riduzione è stata associata a una diminuzione della massa grassa, a cambiamenti favorevoli nei fattori di rischio cardiometabolico e a un miglioramento della qualità della vita dei pazienti. In uno studio retrospettivo il miglioramento dei parametri cardio-metabolici ha consentito, inoltre, una significativa riduzione della prevalenza di sindrome metabolica (44). Una recente metanalisi dei dati disponibili in letteratura sull'utilizzo di liraglutide in questa categoria di pazienti ha dimostrato l'efficacia in termini di decremento ponderale ( $-7.9$  kg; CI  $-10.4$ ;  $-5.4$ ,  $p<0.0001$ ) e riduzione di BMI ( $-3.09$  kg/m<sup>2</sup>; CI  $3.89$ ;  $-2.28$ ,  $p<0.0001$ ) in 24 settimane. Dai dati disponibili in letteratura, non sono emersi effetti collaterali differenti da quelli riscontrati nei pazienti non sottoposti ad intervento bariatrico. È stato ipotizzato che i pazienti con livelli più elevati di GLP-1 dopo chirurgia bariatrica abbiano risultati migliori nella perdita di peso rispetto ai pazienti con livelli più bassi (23, 46). In questi ultimi, anche l'attenuazione della fame è risultata meno pronunciata. L'utilizzo di un agonista del GLP-1, come

la liraglutide, potrebbe, pertanto, ripristinare i livelli di GLP-1, attenuando la sensazione di fame e facilitando l'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali post-bariatriche.

## CONCLUSIONI

L'obesità è una malattia complessa e il suo trattamento necessita di un approccio multidisciplinare che comprenda un intervento sull'alimentazione e sullo stile di vita, modifiche comportamentali, farmacoterapia e chirurgia bariatrica. Tuttavia, questo approccio complesso non garantisce sempre risultati a lungo termine. La chirurgia bariatrica è considerata la strategia più efficace per la perdita di peso a lungo termine; tuttavia, anche questa, talvolta, fallisce. Il recupero del peso dopo un iniziale decremento, anche nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, conferma chiaramente che l'obesità è una malattia cronica e necessita di un trattamento e di un follow-up costanti per tutta la vita. L'inadeguata risposta alla chirurgia bariatrica rappresenta, d'altra parte, una grave complicanza a lungo termine del trattamento poiché la ricomparsa di una condizione di obesità comporta anche la ripresa di tutte le comorbidità e dei fattori di rischio cardio-metabolico legati a tale patologia. È noto che i risultati a lungo termine della chirurgia bariatrica dipendono in gran parte dai fattori alimentari e comportamentali. Quasi il 25% dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ha difficoltà ad aderire alle indicazioni nutrizionali postoperatorie raccomandate, sperimentando un aumento della fame e minore controllo dell'alimentazione. Il rinforzo sullo stile di vita e sui comportamenti alimentari è essenziale nella gestione a lungo termine dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica e l'utilizzo di regimi alimentari di maggiore efficacia, quali le VLCKD, potrebbero facilitare la gestione nutrizionale a breve termine. La terapia farmacologica per il trattamento dell'obesità potrebbe favorire e rendere più efficace le modifiche nutrizionali, offrendo un significativo beneficio aggiuntivo, come già dimostrato da evidenze di letteratura. Ancora nuove molecole, con un'efficacia maggiore rispetto ai farmaci attualmente in commercio, saranno presto disponibili e richiederanno una valutazione della sicurezza e dell'efficacia in questa particolare categoria di soggetti. Esse potrebbero, tuttavia, offrire nuovi approcci personalizzati per il trattamento di una malattia complessa, cronica e recidivante quale è l'obesità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019; 12:131-136. Doi: 10.1159/000497124.
2. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM*. 2018; 111(7):437-443. Doi: 10.1093/qjmed/hcx152.
3. Global BMI Mortality Collaboration Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046):776-786, 2016. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
4. World Obesity Federation. World Obesity Atlas. 2023. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>.
5. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):183-197. Doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
6. Vinciguerra F, Frittitta L. Terapia farmacologica dell'obesità: attualità e prospettive future. *L'Endocrinologo*. 2022; 23:275-280. Doi: 10.1007/s40619-022-01068-7.
7. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al., on behalf of the SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity Without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023; 389:2221-2232.
8. Linee guida di buona pratica clinica nella selezione, nella preparazione, nel trattamento perioperatorio e a lungo termine del paziente con obesità sottoposto a chirurgia metabolico-bariatrica. 2016. [https://www.sicob.org/oo\\_materiali/linee\\_guida\\_2016.pdf](https://www.sicob.org/oo_materiali/linee_guida_2016.pdf).
9. Linee guida ISSS della SICOB (società italiana di chirurgia dell'obesità e delle malattie metaboliche). La terapia chirurgica dell'obesità e delle complicanze associate 2023. <https://www.iss.it/-/terapia-chirurgica-obesita-e-complicanze>.
10. Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN, et al. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019; 29(Suppl 4):309-345. Doi: 10.1007/s11695-019-04032-x.

11. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg.* 2021; 31(4):1755-1766. doi: 10.1007/s11695-020-05160-5.
12. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, de Turenne G, Bouillot JL, Poitou C, Oppert JM, Blüher M, Stumvoll M, Mingrone G, Ledoux S, Zucker JD, Clément K, Aron-Wisnewsky J. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2018; 41(10):2086-2095. Doi: 10.2337/dc18-0567.
13. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the performance of common measures of weight regain after bariatric surgery for association with clinical outcomes. *JAMA.* 2018; 320:1560-1569.
14. Kim EY. Definition, Mechanisms and Predictors of Weight Loss Failure After Bariatric Surgery. *J Metab Bariatr Surg.* 2022; 11(2): 39-48. Doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.39.
15. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2021; 35(8):4069-4084. Doi: 10.1007/s00464-021-08329-w.
16. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351:2683-2693.
17. Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14(6):741-747. Doi: 10.1016/j.soard.2018.02.027.
18. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, Gourash W, Horlick M, Mitchell JE, Pomp A, Pories WJ, Purnell JQ, Singh A, Spaniolas K, Thirlby R, Wolfe BM, Yanovski SZ. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018; 153 (5):427-434. Doi: 10.1001/jamasurg.2017.5025.
19. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, Carrano FM, Agresta F, Alarçon I, Azran C, Bouvy N, Balaguè Ponz C, Buza M, Copaescu C, De Luca M, Dicker D, Di Vincenzo A, Felsenreich DM, Francis NK, Fried M, Gonzalo Prats B, Goitein D, Halford JCG, Herlesova J, Kalogridaki M, Ket H, Morales-Conde S, Piatto G, Prager G, Pruijssers S, Pucci A, Rayman S, Romano E, Sanchez-Cordero S, Vilallonga R, Silecchia G. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020; 34(6):2332-2358. Doi: 10.1007/s00464-020-07555-y.
20. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346:1623-1630.
21. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2012; 22:1084-1096.
22. Tamboli RA, Breitman I, Marks-Shulman PA, Jabbour K, Melvin W, Williams B, et al. Early WR after gastric bypass does not affect insulin sensitivity but is associated with elevated ghrelin. *Obesity.* 2014; 22:1617-1622.
23. Santo MA, Riccioppo D, Pajeccki D, Kawamoto F, de Cleve R, Antonangelo L, et al. WR After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. *Obes Surg.* 2016; 26:919-925.
24. Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. WR after rouxen-Y: a significant 20 % complication related to PYY. *Nutrition.* 2008; 24:832-842.
25. Roslin M, Damani T, Oren J, Andrews R, Yatco E, Shah P. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc.* 2011; 25:1926-1932.
26. King WC, Belle SH, Hinerman AS, Mitchell JE, Steffen KJ, Courcoulas AP. Patient Behaviors and Characteristics Related to WR After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2019. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003281.
27. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts.* 2017; 106:597-632.

28. Vinciguerra F, Longhitano S, Carrubba N, Piazza L, Di Stefano C, Arpi ML, et al. Efficacy, feasibility and tolerability of ketogenic diet for the treatment of poor response to bariatric surgery. *J Endocrinol Invest.* 2023; 46(9):1807-1814.
29. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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.* 2004; 27:155-161.
30. Zoss I, Piec G, Horber FF. Impact of orlistat therapy on weight reduction in morbidly obese patients after implantation of the Swedish adjustable gastric band. *Obes Surg.* 2002; 12:113-117.
31. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376:595-605.
32. Pizato N, Botelho PB, Gonçalves VSS, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effect of Grazing Behavior on WR Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017; 9:1322.
33. Kofman MD, Lent MR, Swencionis C. Maladaptive eating patterns, quality of life, and weight outcomes following gastric bypass: results of an Internet survey. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18:1938-1943.
34. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for WR or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13:491-500.
35. Srivastava G, Buffington C. A Specialized Medical Management Program to Address Post-operative WR in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2018; 28:2241-2246.
36. Nor Hanipah Z, Nasr EC, Bucak E, Schauer PR, Aminian A, Brethauer SA, Cetin D. Efficacy of adjuvant weight loss medication after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14:93-98.
37. Welling MS, Mohseni M, van der Valk ES, van Hagen JM, Burgerhart JS, van Haelst MM, van Rossum EFC. Successful naltrexone-bupropion treatment after several treatment failures in a patient with severe monogenic obesity. *iScience.* 2023; 14; 26(3):106199. doi: 10.1016/j.isci.2023.106199.
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373:11-22.
39. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019; 9(4):e12323.
40. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G, Gavazzi L, Pellegrino D, Del Prete M. Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2022; 27(7):2775-2781.
41. Horber FF, Steffen R. Reversal of long-term weight regain after Roux-en-Y gastric bypass using liraglutide or surgical revision. A prospective study. *Obes Surg.* 2021; 31(1):93-100.
42. Elhag W, El Ansari W. Effectiveness and safety of liraglutide in managing inadequate weight loss and weight regain after primary and revisional bariatric surgery: anthropometric and cardiometabolic outcomes. *Obes Surg.* 2022; 32(4):1005-1015.
43. Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of high-dose liraglutide as an adjunct for weight loss in patients with prior bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018; 28(11):3553-3558.
44. Vinciguerra F, Piazza L, Di Stefano C, Degano C, Pulvirenti A, Baratta R, et al. High-dose liraglutide improves metabolic syndrome in poor responders to bariatric surgery. *Front Nutr.* 2023; 13(10): 1183899.
45. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahama-dze C, et al. Safety and efficacy of liraglutide, 3.0 mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2023; 26:e232930.
46. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes.* 2013; 37:1452-1459.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

## Il Diabete n. 1/2024

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz401e>

### Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense ♦ *Prevalence of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitor Prescribing in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate*

Chonko K et al. *Innov Phar.* 2023 Oct 10;14(2). Doi: 10.24926/iip.v14i2.5456.

L'Editoriale del prof. Monami, pubblicato in questo numero de *Il Diabete*, evidenzia come i farmaci della classe degli inibitori degli SGLT-2 (SGLT-2i) rappresentino, in accordo con tutte le linee guida più aggiornate, comprese quelle della nostra Società, una opzione terapeutica sicura ed efficace nei pazienti diabetici con insufficienza renale. Nonostante gli studi a sostegno dell'utilizzo di tale classe di farmaci siano numerosi, esistono molteplici evidenze che suggeriscono che essi non siano prescritti a tutti i pazienti che potrebbero trarne effettivo beneficio. Chonko e collaboratori si sono proposti di identificare i fattori che ritardano la prescrizione degli SGLT-2i, analizzando una popolazione statunitense con diabete di tipo 2 (DMT2) e ridotta funzionalità renale. I soggetti inclusi nello studio avevano un'età minima di 18 anni, diagnosi di DMT2 e un valore di velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> riscontrato in almeno 2 misurazioni nell'arco di 18 mesi. In totale sono stati reclutati 9.387 pazienti con età media di 73 anni, prevalenza di donne su uomini (54,2%), con un valore medio di emoglobina glicata pari a 6,7%, BMI pari a 32,2kg/m<sup>2</sup> ed un valore medio di eGFR di 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Il 28,4% del campione (2.663 individui) presentava un valore di eGFR nel range 30-44mL/min/1,73m<sup>2</sup> mentre il 71,6 % (6.724 individui) aveva un eGFR nel range 45-59mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Fig. 1). Analizzando i due gruppi di funzionalità renale, non sono state riscontrate significative differenze in termini di prevalenza della prescrizione di SGLT-2i (p=0.07). La prevalenza globale era bassa raggiungendo l'11.9% ed il 12.2%, rispettivamente nei pazienti con eGFR compreso tra 45 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ed in quelli con eGFR compreso tra 30 e 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Gli SGLT2i sono risultati prescritti con maggiore frequenza ad individui più giovani, di sesso maschile, con valori più elevati di BMI ed emoglobina glicata, con diagnosi di malattia cardiovascolare o scompenso cardiaco e già in terapia con altri farmaci ipoglicemizzanti (Tab. 1). Gli autori dello studio ipotizzano che l'insoddisfacente percentuale di pazienti a cui vengono prescritti SGLT2i possa essere dovuta ad una insufficiente conoscenza da parte dei medici prescrittori della efficacia e sicurezza di tale classe di farmaci in tutti i pazienti con DMT2, compresi quelli con funzionalità renale compromessa. Pur considerando le specificità del sistema sanitario statunitense, i dati dello studio rafforzano la

necessità, evidenziata anche nell'Editoriale, di disporre anche nel nostro Paese, di linee guida con chiare indicazioni terapeutiche per tutte le categorie di pazienti diabetici.

**Tabella 1** ◆

Caratteristiche	OR <sup>A</sup>	CI <sup>B</sup>	p value
Età	0,96	0,95;0,97	<0,001
Sesso (uomo)	1,35	1,18;1,55	<0,001
IMC	0,98	0,97;0,99	0,001
HbA1c	1,27	1,21;1,34	<0,001
Terapia insulinica	1,38	1,18;1,61	<0,001
Terapia con agonisti di GLP-1	2,45	2,09;2,86	<0,001
Terapia con inibitori di DPP-4	1,82	1,54;2,15	<0,001
Terapia con biguanidi	1,67	1,45;1,93	<0,001
Terapia con sulfoniluree	1,83	1,59;2,11	<0,001
Terapia con tiazolidinedioni	1,40	1,07;1,82	0,013
Malattia cardiaca	1,33	1,15;1,54	<0,001
Insufficienza cardiaca	1,76	1,49;2,07	<0,001

<sup>A</sup>OR = Odds Ratio, <sup>B</sup>CI = Intervallo di confidenza

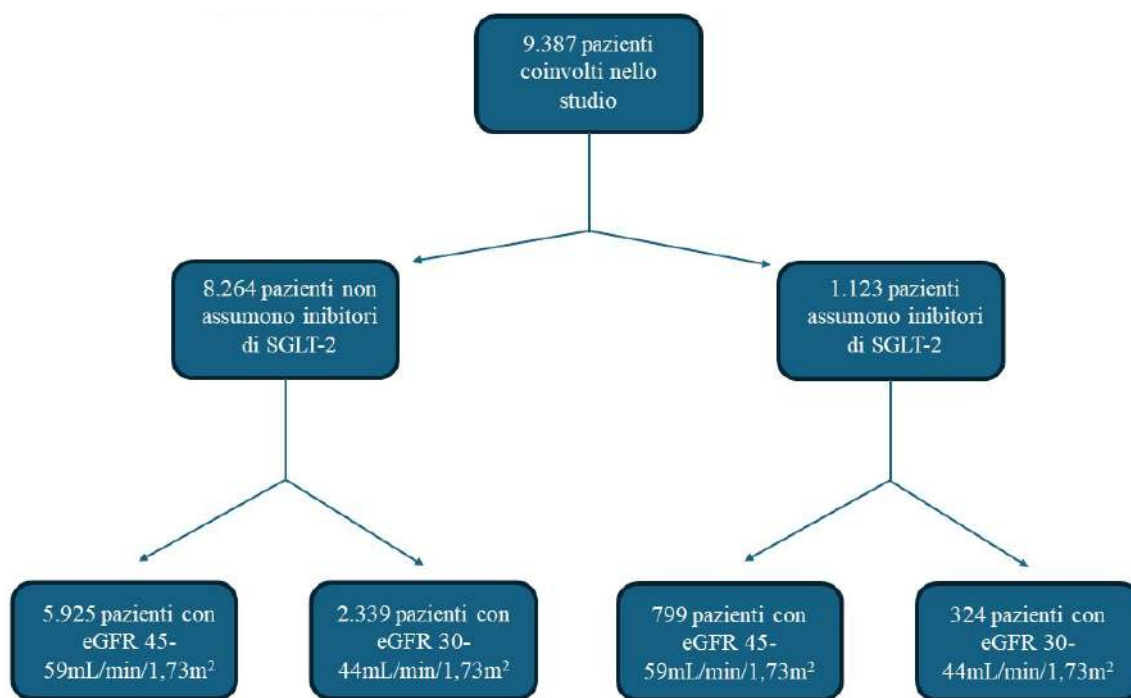
IMC: indice di massa corporea

HbA1c: emoglobina glicata

GLP-1: glucagon-like peptide-1

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4

**Figura 1** ◆ Classificazione dei pazienti inclusi nello studio



SGLT-2: sodium glucose cotransporter-2  
eGFR: estimated glomerular filtration rate

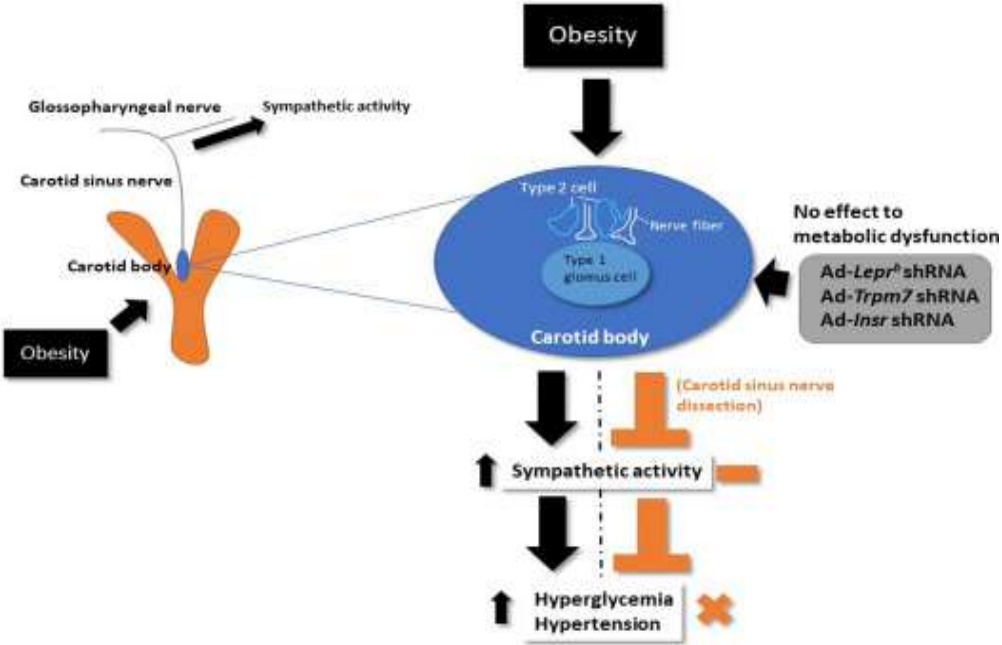


Ricordiamo ai Lettori che possono trovare i commenti della rubrica Journal Club sui canali social della SID: Facebook ([www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia](http://www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia)), Twitter (SID Italia (@Sid\_Italia) / Twitter) e LinkedIn ((25) SID - Società Italiana di Diabetologia: Panoramica | LinkedIn), oltre che sul sito della società; li invitiamo a condividerli con i loro followers ed amici.  
Quella che segue è una selezione dei commenti pubblicati nei primi mesi del 2024, accompagnati dai graphical abstract più interessanti e accattivanti.

**Iperensione e diabete**

**Che nervi! Migliorare l'iperglicemia passando dall'ipertensione nell'obesità: il ruolo dei corpi carotidei - A cura di Alessandro Mengozzi**

**Link al commento:** Carotid body denervation improves hyperglycemia in obese mice ([siditalia.it](http://siditalia.it))



Neuropatia

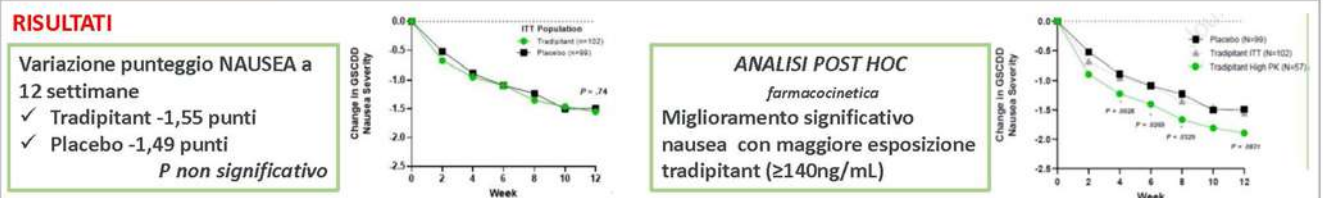
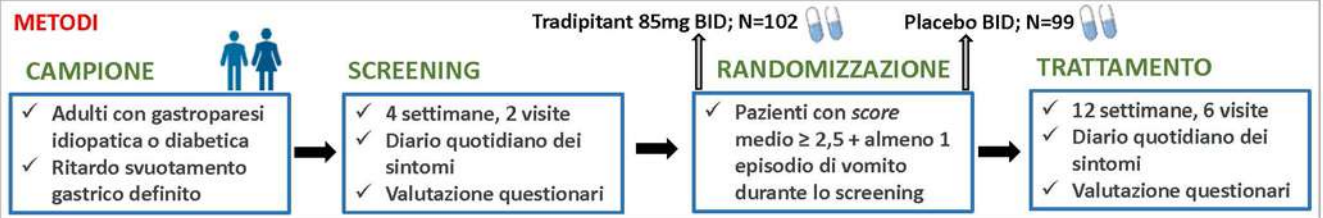
Niente (o poco) di nuovo sul fronte gastroparesi - A cura di Carla Greco

Link al commento: The Efficacy of Tradipitant in Patients with Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial (siditalia.it)

**NIENTE (O POCO) DI NUOVO SUL FRONTE GASTROPARESI**

The Efficacy of Tradipitant in Patients with Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial

**OBIETTIVO.** Valutare sicurezza e efficacia di **TRADIPITANT**, un antagonista del recettore 1 della neurochinina (NK1R), sulla nausea in pazienti con gastroparesi idiopatica e diabetica.



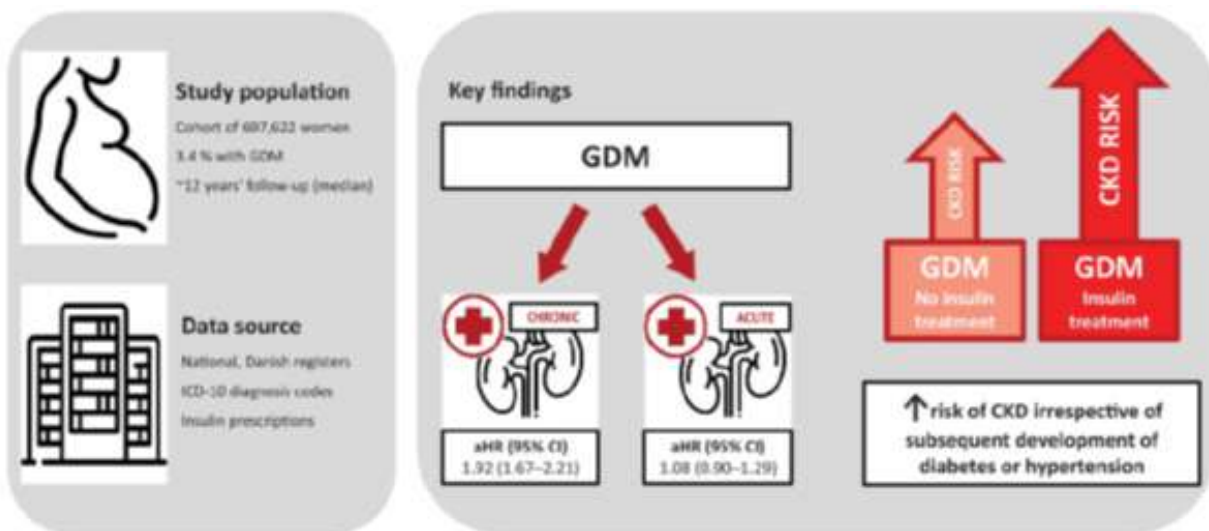
**CONCLUSIONI.** L'analisi farmacocinetica esposizione-risposta ha dimostrato effetti significativi con un'adeguata esposizione di **tradipitant**. Pertanto, questo **antagonista NK1R** potrebbe essere considerato per il suo potenziale come **trattamento della nausea** nella gastroparesi idiopatica e diabetica.

Carlin JL et al. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.005.

Gravidanza

Cosa aspettarsi quando non si aspetta più - A cura di Cristina Bianchi

Link al commento: Kidney Disease in Women With Previous Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Register-Based Cohort Study (siditalia.it)



GDM, gestational diabetes mellitus; ICD-10, International Classification of Diseases; CKD, chronic kidney disease; aHR, adjusted hazard ratio

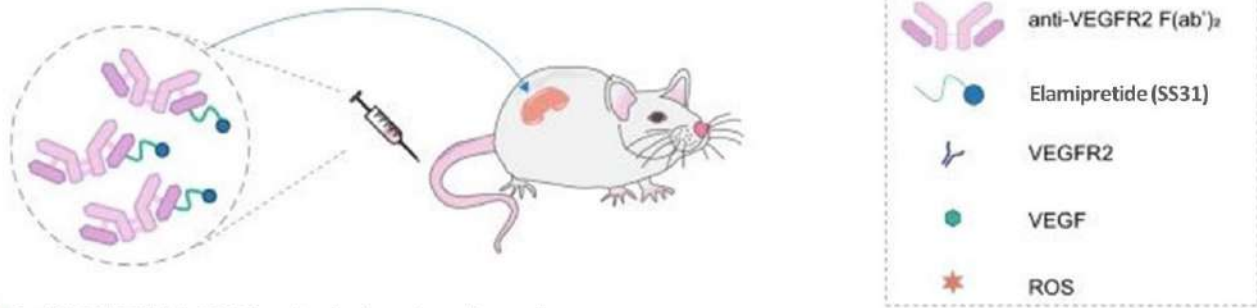
www.brexitpartners.com

**Nefropatia**

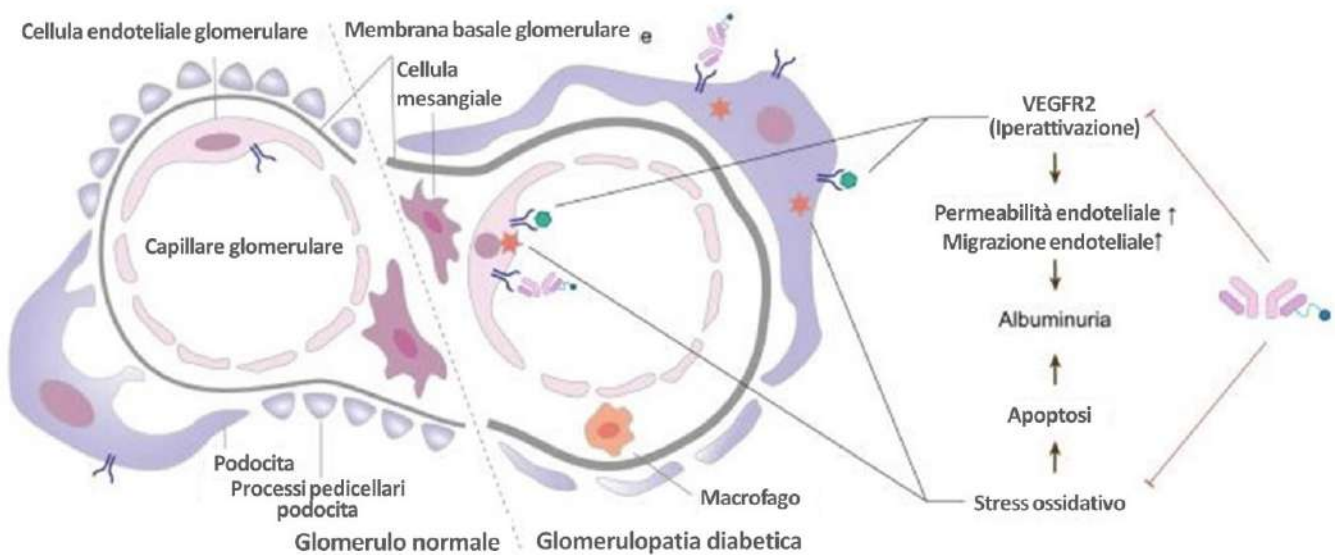
**Destinazione rene: un anticorpo “mutilato” impiegato come testa d’ariete per lo sviluppo di farmaci contro la nefropatia diabetica - A cura di Stefano Menini**

**Link al commento:** Anti-VEGFR2 F(ab')<sub>2</sub> drug conjugate promotes renal accumulation and glomerular repair in diabetic nephropathy (siditalia.it)

**a** Accumulo renale di anti-VEGFR2 F(ab')<sub>2</sub>-SS31 dopo somministrazione intravenosa a topi affetti da nefropatia diabetica (ND)



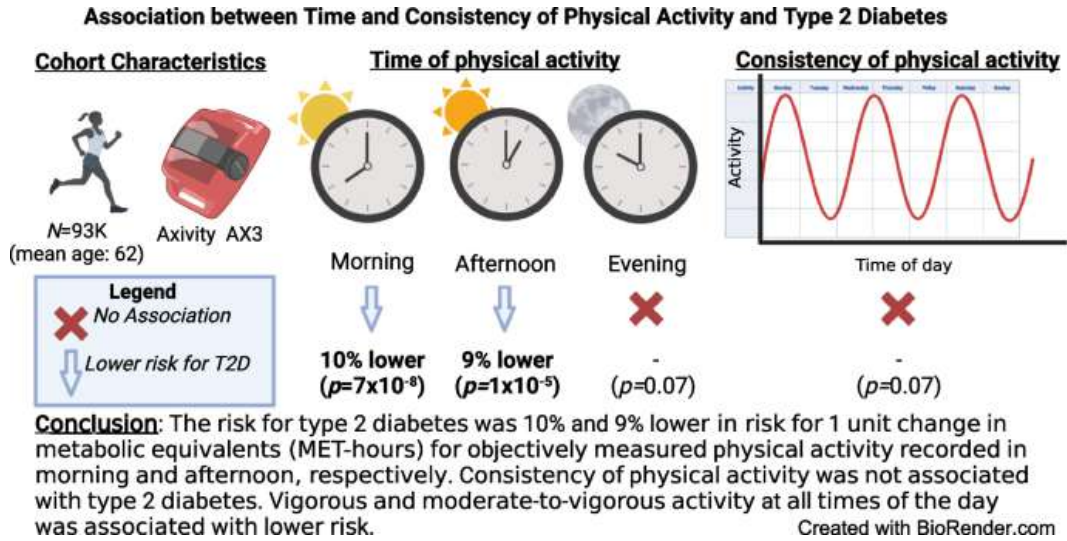
**b** Anti-VEGFR2 F(ab')<sub>2</sub>-SS31 favorisce la riparazione glomerulare



Attività fisica

**Il buongiorno si vede dal mattino? - A cura di Carmine Giuseppe Fanelli, Roberto Pippi**

**Link al commento:** Association between timing and consistency of physical activity and type 2 diabetes: a cohort study on participants of the UK Biobank (siditalia.it)



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

## Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2? ♦ *Glucokinase activators: new target for the treatment of type 2 diabetes mellitus?*

Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401f>

### ABSTRACT

*Several factors contribute to the development of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus, especially the increase of hepatic gluconeogenesis and the insulin secretion and sensitivity. The glucokinase activators (GKAs) act on these pathogenetic mechanisms by promoting glucose metabolism, representing a new potential class of drugs able to regulate glycemia and enhance  $\beta$ -cell function.*

*This review reports the current literature about the mechanisms of action of these new-generation GKAs and assess their efficacy and safety in treating T2DM based on preclinical studies and clinical trials.*

### KEYWORDS

*Glucokinase activators, Dorzagliatin, antidiabetic therapy.*

### INTRODUZIONE

La glucochinasi (GK, definita anche come esochinasi 4 o esochinasi D, ATP: D-glucosio-6-fosfotransferasi) è un enzima citoplasmatico coinvolto nella reazione di fosforilazione del glucosio a glucosio-6-fosfato, tappa fondamentale nel processo di glicolisi (1-2).

La classe enzimatica delle esochinasi comprende 4 isoforme differenti, codificate da 4 geni distinti e con diversa localizzazione: le esochinasi 1, 2 e 3 sono localizzate prevalentemente a livello muscolare, mentre la esochinasi 4 si trova espressa soprattutto a livello delle cellule  $\beta$  pancreatiche e degli epatociti.

Dal punto di vista cinetico, la GK si differenzia dalle altre 3 esochinasi, poiché ha un'affinità minore per il glucosio. Questo fa sì che la concentrazione di glucosio in corrispondenza della quale l'enzima è per metà saturato sia più elevata della concentrazione normale di glucosio ematico (3).

Tale caratteristica ne spiega l'importanza nel mantenimento dell'omeostasi glucidica soprattutto nelle fasi post-prandiali: l'attività della GK, infatti, aumenta gradualmente in risposta al rialzo glicemico in seguito ad assunzione di un pasto ricco in carboidrati, raggiungendo un *plateau* in corrispondenza della soglia glicemica di stimolo alla secrezione insulinica (circa 90 mg/dl) (1, 4).

Questo dato, insieme a studi in vitro ed in vivo su modelli animali, ha portato allo sviluppo del concetto della GK come un sensore per la glicemia: è noto, infatti, che questo enzima, mediante l'avvio del processo glicolitico, porta allo stimolo della secrezione insulinica nelle cellule  $\beta$ -pancreatiche. L'aumento della produzione di piruvato, substrato fondamentale per il ciclo di Krebs, a partire dal glucosio-6-fosfato, conduce ad un incremento dei livelli di ATP nella  $\beta$ -cellula e all'inibizione dei canali  $K^+$  ATP-dipendenti. La conseguente depolarizzazione della membrana cellulare ed aumento del flusso di  $Ca^{2+}$  citoplasmatico stimolano la secrezione di insulina (2).

La GK, inoltre, possiede un effetto inibitorio nel rilascio di glucagone dalle cellule  $\alpha$  pancreatiche (5).

All'interno dell'epatocita, invece, contribuisce a facilitare l'assorbimento di glucosio dal circolo portale, indirizzandolo verso il processo di sintesi del glicogeno, mediante attivazione della glicogenosintasi epatica (6) e all'inibizione della gluconeogenesi (1).

L'importanza di questo enzima nel controllo glicemico è testimoniata anche dai differenti tipi di patologie che si sviluppano per mutazioni a carico del gene GCK, codificante per la GK: mutazioni eterozigoti inattivanti sono alla base del MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2) o del diabete mellito neonatale permanente (PNDM). Al contrario, mutazioni *gain-of-function* conducono allo sviluppo della ipoglicemia iperinsulinemica persistente infantile (PHHI), la cui severità di malattia è direttamente proporzionale al grado di attivazione dell'enzima (7).

## REGOLAZIONE DELLA GLUCOCHINASI

Data l'importanza di questo enzima nel mantenimento dell'omeostasi glicemica, non sorprende la complessità dei meccanismi di regolazione, che, peraltro, sono differenti a seconda del tessuto ove si localizza l'enzima. Sono coinvolti diversi fattori ormonali (insulina e glucagone su tutti) e metabolici, che influenzano l'espressione del gene codificante per la GK, i processi di trascrizione, la degradazione dell'enzima, il legame alle proteine regolatorie (3).

Le GK epatiche, inoltre, differiscono da quelle presenti nelle cellule endocrine, poiché la trascrizione dell'enzima viene attivata da promotori differenti. Ciò riflette le diverse funzioni della GK nelle varie cellule.

A livello epatico i fattori regolatori nell'attività di questa esochinasi sono: la concentrazione di glucosio, che ne determina la conformazione e, quindi, lo stato della molecola a maggiore o minore affinità per il glucosio stesso; l'azione dell'insulina o del glucagone a livello trascrizionale; la regolazione della trascrizione da parte di metaboliti intracellulari; il legame con diverse molecole regolatorie, di cui la principale è GKRP (GlucoKinase Regulatory Protein) (8). GKRP è una proteina che, legandosi alla GK, ne determina un cambiamento conformazionale in uno stato di minore affinità per il glucosio. Il legame tra GKRP e GK è massimale nelle condizioni di basse concentrazioni di glucosio (in cui vengono attivati processi di gluconeogenesi o glicogenolisi) (8-9). Il metabolita principale che favorisce il legame GK-GKRP è il fruttosio-6-fosfato.

A livello delle cellule  $\beta$ -pancreatiche, il principale regolatore della GK, a livello trascrizionale, sembra essere proprio l'insulina, mediante la regolazione della concentrazione di calcio intracellulare. Recenti studi, tuttavia, hanno mostrato come la GKRP sia presente anche a livello delle  $\beta$ -cellule (10).

## GLUCOCHINASI COME TARGET TERAPEUTICO: ATTIVATORI DELLE GLUCOCHINASI (GKAS)

Al giorno d'oggi, l'aumento della secrezione di glucosio nel circolo ematico da parte degli epatociti, caratteristico del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), non rappresenta un bersaglio diretto delle terapie farmacologiche, tuttavia è indirettamente influenzato da molecole insulino-sensibilizzanti come metformina e pioglitazone. Pertanto, i GKAs, andando ad agire direttamente su questo meccanismo patogenetico, potrebbero rappresentare una strategia alternativa per il controllo glicemico (1). In particolare, i GKAs agiscono a livello epatico tramite la riduzione della produzione epatica di glucosio, l'aumento della sintesi di glicogeno e l'incremento dell'ingresso e della disponibilità intraepatocitaria di glucosio (GK come "gate-keeper" nel fegato) (11) e a livello pancreatico promuovendo la secrezione di insulina (GK come "sensore del glucosio" o "recettore del glucosio" nel pancreas) (12).

La prima molecola con funzione di attivazione della GK è stata presentata nel 2003 (13), anche se potenziali esempi diretti su questo target sono stati studiati sin dai primi anni Novanta (14). Da quel momento la ricerca riguardo a tali meccanismi ha avuto un crescente interesse e sviluppo, alternati a “brusche frenate” derivate da diverse evidenze in letteratura (4).

Da un punto di vista meccanicistico, i GKAs sono in grado di legarsi a livello del sito allosterico della GK, garantendo il mantenimento di una conformazione dell'enzima ad alta affinità per il glucosio. Le varie molecole di questa classe possono essere quindi classificate in base alla composizione chimica o in base al sito d'azione. Infatti, vengono riconosciuti GKAs epato-selettivi, che si localizzano esclusivamente a livello epatico e *dual*-GKAs che hanno la capacità di raggiungere sia il fegato sia il pancreas (15-16). La differenza, dal punto di vista molecolare, risiede nell'aggiunta di un gruppo carbossilico al GKA, che non permette alla molecola di raggiungere il pancreas (1). Nelle cellule  $\beta$  pancreatiche, i GKAs consentono di incrementare la secrezione di insulina tramite un pathway intracellulare  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente (17), mentre, a livello epatico, GKAs differenti hanno target e meccanismi d'azione diversi: essi possono agire direttamente sulla GK o causare la dissociazione del complesso GK-GKRP, promuovendo glicolisi e glicogenosintesi (18).

Nel corso del tempo, tra i vari GKAs sintetizzati, solo pochi hanno superato trial di fase I o II, a causa di effetti collaterali e perdita di efficacia nel lungo periodo.

Una delle problematiche principali riscontrate con questa classe di molecole è stata il rischio di ipoglicemia, specialmente per le molecole a doppia azione epatica e pancreatica. Infatti, l'eccessiva attivazione della GK nelle cellule  $\beta$  pancreatiche porta ad un'esagerata secrezione di insulina, non dipendente dai valori di glicemia. Una delle soluzioni adottate per sopperire alla problematica è stata quella di valutare degli attivatori “parziali” o molecole che agissero esclusivamente a livello degli epatociti (1, 11).

Un ulteriore effetto dei GKA riscontrato nel corso degli studi, coinvolgente sia i “dual GKA”, sia le molecole con azione esclusiva a livello epatico, è stato un aumento dei livelli di trigliceridi plasmatici, seppur lieve-moderato (circa un 20% nel trial con MK-0941), e dei lipidi a livello epatico (19-20). Dal punto di vista fisiopatologico, questo è spiegato dal fatto che una sovrastimolazione del processo di glicolisi (mediante attivazione della GK) conduce ad un aumento dei livelli di acetil-CoA intracellulare e al conseguente aumento della mobilitazione degli acidi grassi con formazione di trigliceridi, così come ad un incremento del processo di lipogenesi epatica *de novo* (11). Questo dato renderebbe tali farmaci non sicuri in pazienti con dislipidemia, NAFLD o ipertensione arteriosa, comorbidità spesso già presenti nei soggetti con DMT2 (21). Oltre ai citati effetti collaterali, un altro punto fondamentale ha rallentato lo sviluppo di queste molecole: infatti, i primi GKAs studiati mostravano una perdita dell'effetto ipoglicemizzante dopo pochi mesi dall'avvio della terapia (19, 22). Il motivo alla base del fallimento terapeutico non è ancora del tutto chiarito e sono state avanzate diverse ipotesi. Una di queste identifica nella lipogenesi *de novo* epatica e nell'iperlipidemia la causa della rapida perdita di efficacia, tuttavia tale ipotesi è stata messa in discussione da alcuni autori (4).

Sono stati condotti anche studi su modelli animali che ponevano l'attenzione su una possibile tossicità diretta dei GKAs nei confronti delle cellule  $\beta$  pancreatiche mediante attivazione del gene p53 e del pathway correlato che conduce alla morte cellulare (23).

Agius, invece, ha proposto un modello basato sui 2 effetti opposti dei GKAs nei confronti della GK epatica (4). Se, da una parte, l'efficacia nel breve periodo di questi farmaci è determinata dallo stimolo alla secrezione insulinica, che ristabilisce il corretto rapporto insulina/glucagone e promuove la dissociazione tra la GK e la GKRP; dall'altra l'enorme accumulo nel lungo periodo di glucosio-6-fosfato intracellulare e dei composti esteri-fosfato intermedi delle tappe del metabolismo glucidico, promuovono una soppressione della trascrizione del gene della GK (4).

## OVERVIEW SUGLI GLI ATTIVORI DELLA GLUCOCHINASI

Come evidenziato in precedenza, negli ultimi 20 anni centinaia di GKAs sono stati sviluppati, ma la maggior parte degli studi clinici su di essi è stata interrotta nelle fasi iniziali a causa della comparsa di effetti collaterali, tra cui l'incremento degli episodi di ipoglicemia (18), effetti a carico del fegato (epatosteatosi, lipogenesi, dislipidemia) e del

pancreas (rilascio sproporzionato di insulina rispetto allo stimolo glicemico). Inoltre, la citata diminuzione dell'efficacia dei GKAs nel corso del tempo ha rappresentato fino ad ora l'altro limite principale di questi farmaci (18).

La ricerca, di conseguenza, si è concentrata negli anni nello studio di GKAs che potessero avere un beneficio a lungo termine sul controllo glicemico ed un profilo di sicurezza migliore rispetto alle prime molecole.

Ad oggi, i GKAs che si trovano nelle fasi più avanzate (II/III) di studio sono TMG-123, PF 04937319, R1511 o GK3HMS5552, TTP3999, il GKA Dorzagliatin ha terminato la fase III, mentre i GKAs in corso di test preclinici sono R1440 GKA2, GKA 50, YH-GKA, PSN 010, MK-0941, ZYGK1, Ro-28-1675. Sono stati invece interrotti precocemente gli studi clinici sui GKA Piragliatin e ARRY-403 a causa dei loro effetti tossici e/o della perdita di efficacia nel tempo (18) (Tab. 1).

**Tabella 1** ♦ Attivatori della glucochinasi: caratteristiche generali. Mod. da (1)

NOME DELLA MOLECOLA	FASE DI STUDIO	AZIENDA FARMACEUTICA	EFFICACIA	EFFETTI COLLATERALI
<b>Piragliatin (RO-4389620)</b>	Fase Ib (25) - Bonadonna et al, 2010 N 15; 25-100 mg in singola somministrazione; 10h	Roche	GKA sistemico Effetti primari: - riduzione acuta di glicemia a digiuno e post-prandiale	Nessuno
<b>Piragliatin (RO-4389620)</b>	Fase I (26) - Zhi et al, 2016 N 59; aumento della dose fino a 200 mg BID; 1 settimana	Roche	GKA sistemico Effetti primari: - riduzione acuta di glicemia a digiuno e post-prandiale	Ipoglicemia
<b>MK-0941</b>	Fase II (19) - Meininger et al, 2011 N 587; 10-20-30-40 mg 3 volte al giorno; 30 settimane	Merck & Co	Effetti primari: - riduzione di HbA1c 0,5-0,8% - riduzione della glicemia post-prandiale	Ipoglicemia; ipertrigliceridemia; ipertensione; perdita di efficacia
<b>AZD-1656</b>	Fase II (20) - Wilding et al, 2013 N 458; 20-200 mg QD; 16+4 settimane	Astra Zeneca	Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,6-1,2% - riduzione della glicemia a digiuno	Ipertrigliceridemia; perdita di efficacia
<b>AZD-1656</b>	Fase II (22) - Kiyosue et al, 2013 N 224; 20-200 mg QD; 16 settimane	Astra Zeneca	Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia; perdita di efficacia
<b>PF 04937319</b>	Fase II (28) - Amin et al, 2015 N 304; 100 mg QD; 12 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,5% ca. - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia +/-
<b>PF 04937319</b>	Fase II (28) - Amin et al, 2015 N 335; 100 mg QD; 12 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,7% ca. - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia +/-
<b>PF 04937319</b>	Fase II (29) - Denney et al, 2016 N 33; 150+100 mg QD; 2 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Nessuno
<b>ARRY-403 (AMG 151)</b>	Fase IIa (31) - Katz et al, 2016 N 236; 200 mg BID; 4 settimane	Array BioPharma Inc.	Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia; ipertrigliceridemia
<b>Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)</b>	Fase I (40) - Zhu et al, 2018 N 24; 75 mg; 4 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,8-1,0%	Nessuno



NOME DELLA MOLECOLA	FASE DI STUDIO	AZIENDA FARMACEUTICA	EFFICACIA	EFFETTI COLLATERALI
<b>Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)</b>	Fase I (43) - Chen et al, 2023 N 15; Sitagliptin 100 mg QD per 5 giorni, poi Sitagliptin 100 mg QD + Dorzagliatin 75 mg BID per 5 giorni, poi Dorzagliatin 75 mg BID per 5 giorni; 15 giorni	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Il trattamento combinato non ha aumentato gli eventi avversi ed è ben tollerato nei soggetti con DMT2. Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra Dorzagliatin e Sitagliptin	Nessuno
<b>Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)</b>	Fase II (39) - Zhu et al, 2018 N 258; 50-75mg BID; 12 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione della glicemia post-prandiale - riduzione dell'HbA1c 0,8-1,1%	Nessuno
<b>Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)</b>	Fase III (34) STUDIO DAWN -Yang et al, 2022 N 767; 75 mg BID; 53 settimane	Hua Medicine	Attivatore della GK sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione HbA1c alla 24esima settimana (-1.02%) - riduzione glicemia post-prandiale - miglioramento di funzione $\beta$ -cellulare e sensibilità insulinica	Nessuno
<b>Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)</b>	Fase III (38) STUDIO SEED - Zhu et al, 2022 N 463; 75 mg BID; 53 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione HbA1c alla 24esima settimana (-1.07%) - riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale - miglioramento di funzione $\beta$ -cellulare	Nessuno
<b>TTP399</b>	Fase II (33) - Vella et al. N 190; 400-800mg QD; 24 settimane	Pharmastar	GKA epato-selettivo Effetti primari: - riduzione di HbA1c 0,9% ca.	Nessuno
<b>Globalagliatin (LY2608204, SY-004)</b>	Fase Ib (45)	Gruppo Farmaceutico Yabao		
<b>AR453588</b>	Fase I (46)	Array BioPharma Inc.		
<b>LY2599506</b>	Fase II (47)	Eli Lilly & Co		
<b>GKM001</b>	Fase II (21)	Advinus Therapeutics		
<b>ADV-1002401</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>TMG-123</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>ZYGK1</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>Ro-28-1675</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>R1440 GKA2</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>GKA 50</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>YH-GKA</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>PSN 010</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
<b>R1511 o GK3HMS5552</b>	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			

**PIRAGLIATIN (RO4389620)**

Piragliatin è un GKA con attività sia a livello epatico che pancreatico (24). In uno studio crossover di fase Ib randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 15 individui con DMT2, è stato riscontrato che dopo la somministrazione di Piragliatin (dosaggio di 25 mg o 100 mg) vi è una riduzione dose-dipendente dei livelli di glucosio sia a digiuno che postprandiali, principalmente mediata da un miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare (25). Uno studio simile, multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato, *dose-ranging*, controllato con placebo, condotto su 59 soggetti con DMT2, ha confermato la capacità di Piragliatin (al dosaggio massimo di 200 mg due volte al giorno (BID)) di provocare una rapida riduzione dose-dipendente della glicemia plasmatica a digiuno e postprandiale; in particolare, per nessun soggetto trattato con dosaggi fino a 100 mg BID sono stati segnalati episodi di ipoglicemia, mentre alla posologia di 200 mg una volta al giorno (QD) 2 soggetti su 8 manifestavano ipoglicemia sintomatica e al dosaggio di 200 mg BID 4 individui su 7 riportavano ipoglicemia sintomatica (3 soggetti) o asintomatica (1 soggetto). In aggiunta, si poneva il rischio di un potenziale incremento dei livelli ematici del farmaco in questione a seguito dell'interazione farmacologica con inibitori del CYP3A. Pertanto, alla luce dei dati riportati circa la sicurezza del composto, è stata interrotta la relativa sperimentazione clinica (26).

**MK-0941**

MK-0941 è un attivatore della GK orale, selettivo e allosterico che attiva la GK con una selettività 100 volte maggiore di altre isoforme di esochinasi (19). In uno studio randomizzato in doppio cieco, l'efficacia e la sicurezza di MK-0941 (al dosaggio di 10, 20, 30 o 40 mg tre volte al giorno) sono state valutate in 587 soggetti con DMT2 trattati con insulina glargine. Alla 14esima settimana è stato notato un calo significativo dell'emoglobina glicata (HbA1c) (-0,8%,  $p < 0.001$ ), insieme ad una significativa diminuzione della glicemia a 2 ore dal pasto di circa 40 mg/dl ( $p < 0.001$ ); tuttavia, questi risultati non erano più visualizzabili dopo 30 settimane dall'inizio del trattamento. In aggiunta, MK-0941 è stato associato ad aumento significativo dell'incidenza di ipoglicemia, ipertrigliceridemia (fino al 20% di aumento rispetto al basale), ipertensione arteriosa sistolica (19), epatosteatosi e lipogenesi epatica (a causa dell'aumento degli acidi grassi e dei trigliceridi conseguente all'incremento GK-mediato di glucosio-6-fosfato che determina a sua volta rialzo intracellulare di AcetilCoA) (18).

**AZD1656**

AZD1656 è un attivatore della GK che agisce sia a livello pancreatico che epatico (27). Successivamente alla dimostrazione della sicurezza di AZD1656 (27) sono stati eseguiti diversi studi; noi ci concentreremo su quelli relativi all'efficacia della molecola. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 mesi - con estensione opzionale di altri 2 mesi - su 458 soggetti con DMT2 ha studiato l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione tra AZD1656 (somministrato a dosaggio variabile, compreso tra 20 e 200 mg QD) e Metformina. Dopo 4 mesi, vi era stata una riduzione significativa dei livelli di HbA1c (-2,8%,  $p < 0.001$ ), seppur tale decremento avesse una correlazione diretta con i livelli basali di HbA1c (maggiore l'HbA1c al baseline, maggiore la riduzione per effetto farmacologico) e l'effetto ipoglicemizzante non si fosse mantenuto durante il periodo di estensione di altri due mesi (20). Come evento avverso è stato segnalato un aumento della trigliceridemia (20). La perdita di efficacia nel tempo è stata osservata anche in uno studio giapponese *dose-ranging*, in doppio cieco, caso-controllo, su 224 soggetti con DMT2 a cui era stato somministrato AZD1656 in monoterapia, a dosaggi variabili e compresi tra 20 e 200 mg QD; in questo studio, non sono stati osservati importanti problemi di sicurezza (22).

**PF-04937319**

PF-04937319 è un attivatore parziale della GK, che è stato ideato per mantenere l'efficacia ipoglicemizzante, riducendo però il rischio ipoglicemico (28). La sicurezza e l'efficacia di PF-04937319 come terapia aggiuntiva alla Metformina sono

state esplorate in due studi clinici controllati randomizzati *dose-ranging* che hanno coinvolto un totale di 639 adulti con DMT2. Da questi studi emerge l'equipotenza tra PF-04937319 e Sitagliptin in termini di riduzione dei livelli di HbA1c a 12 settimane (dose minima efficace 50 mg QD, effetto clinicamente significativo con 100 mg QD) (28). I regimi con dosi ripartite durante il giorno sono stati indagati in un successivo studio randomizzato in doppio cieco di due settimane, condotto su soggetti con DMT2 in terapia con Metformina. Tali studi hanno mostrato risultati promettenti per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, soprattutto hanno mostrato una riduzione del rischio ipoglicemico (29).

### AMG 151 (ARRY-403)

AMG 151 (ARRY-403) è un attivatore della GK che attiva selettivamente la GK (30). Recentemente, AMG 151 (ARRY-403) è stato valutato in uno studio di Fase IIa randomizzato, controllato con placebo, della durata di 4 settimane, che ha coinvolto 236 individui con DMT2 in trattamento con Metformina. È stato riscontrato che AMG 151 riduce significativamente la glicemia a digiuno quando somministrato BID; questo effetto positivo era però sfortunatamente associato ad una maggiore incidenza di ipoglicemia e ipertrigliceridemia (31).

### TTP399

Risultati incoraggianti sono stati riportati in merito ad una nuova molecola epatoselettiva, TTP399 (32). Una differenza saliente nello sviluppo di questo agente è stata la definizione del suo profilo biomolecolare, caratterizzato da un'attività esclusiva a livello epatico (valutata mediante la produzione di glicogeno e lattato), mentre la sua attività è nulla a livello pancreatico (determinata tramite secrezione di insulina) in presenza di alte concentrazioni di glucosio (15 mM). È stato dimostrato che la molecola si lega direttamente alla GK, esattamente nello stesso modo in cui si lega il glucosio, ed esprime la sua attività ipoglicemizzante senza andare ad influenzare la traslocazione del GK glucosio-dipendente. Lo studio clinico randomizzato multicentrico in doppio cieco AGATA di fase IIb (33), della durata di 6 mesi, ha esplorato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di TTP399 (alle dosi di 400 e 800 mg QD) rispetto al Sitagliptin e al placebo in 190 soggetti con DMT2 trattati con Metformina e *naïve* al trattamento con i GKAs. Il risultato principale è stata la diminuzione di HbA1c rispetto al placebo (-0.9% per la dose di 800 mg e -0.2% per la dose di 400 mg a 6 mesi,  $p < 0.001$ ; diminuzione che ha iniziato ad essere consistente dopo 3 mesi di trattamento) e rispetto a Sitagliptin ( $p < 0.001$ ). Non sono stati registrati eventi avversi significativi e l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata molto bassa e simile a quella registrata con Sitagliptin (un evento in totale). In particolare, il trattamento con TTP399 ha provocato un aumento significativo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), un effetto neutro sul livello di trigliceridi, transaminasi e sul colesterolo totale e una significativa perdita di peso corporeo tra coloro che registravano un peso corporeo  $> 100$  kg (32).

Infine, diversi altri GKA, quali **ADV-1002401**, **TMG-123** e **LY2608204 (Globagliatin)**, sono entrati nella fase di sperimentazione clinica, ma mancano ancora risultati significativi.

Parleremo in modo più approfondito nel prossimo capitolo del Dorzagliatin, primo attivatore della GK approvato per l'utilizzo clinico.

### DORZAGLIATIN

Dorzagliatin (HMS-5552; HuaTangNing; RO-5305552; Sinogliatin) è un attivatore della GK sistemico allosterico *dual-acting* di quarta generazione, il primo approvato di questa nuova categoria di farmaci antidiabetici (34-35). È stato sviluppato dalla casa farmaceutica Hua Medicine per il trattamento del DMT2, diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e malattia renale diabete-relata (35) ed è attualmente disponibile in Cina in commercio da Settembre 2022 per il trattamento del DMT2, in monoterapia o in associazione con la Metformina, al dosaggio di 75 mg BID da assumere entro un'ora prima di colazione e di cena, senza aggiustamenti di dose in presenza di insufficienza renale cronica (35). Essendo un *dual-*

*acting*, agisce sia a livello pancreatico che a livello epatico, attivando le GK dei due siti in maniera glucosio-dipendente. Inoltre, regola anche la secrezione a livello intestinale di glucagone-like peptide 1 (GLP1). In studi su ratti diabetici, Dorzagliatin ha dimostrato di avere a livello pancreatico la capacità di ripristinare il numero di cellule  $\beta$  pancreatiche e a livello epatico la capacità di ripristinare l'espressione della GK (a livello di mRNA, ma anche di sintesi proteica) (36). Nei trial clinici su soggetti con DMT2 ha mostrato buoni profili di farmacodinamica e farmacocinetica. Brevemente, per quanto riguarda la farmacodinamica, Dorzagliatin ha mostrato di migliorare la funzione cellulare  $\beta$ -pancreatica, in particolare la secrezione insulinica (soprattutto nella prima fase, anche se è stata dimostrato il suo effetto anche sulla seconda fase) (37) e di funzionare come insulino-sensibilizzante, riducendo la resistenza insulinica periferica (34, 38-40). Infine, Dorzagliatin, come già anticipato, regola nei soggetti con DMT2 la secrezione di GLP1 ed in combinazione con Sitagliptin ed Empagliflozin ha mostrato di ridurre in modo molto efficace i livelli di glicemia post-prandiali (35). Per quanto riguarda la farmacocinetica, l'assorbimento di Dorzagliatin (al dosaggio di 75 mg BID) è molto rapido, con massima concentrazione plasmatica dopo 1 ora e 31 minuti (40) e con un'emivita di 15.2 ore (40). Dorzagliatin viene metabolizzato inizialmente da CYP3A4 e circa il 10% del farmaco viene eliminato nelle urine. Fino alla dialisi la farmacocinetica di Dorzagliatin non subisce modifiche clinicamente rilevanti. Lo stesso vale per la compromissione epatica di lieve entità (41-42). Non sono state descritte interazioni significative con Metformina, Sitagliptin ed Empagliflozin (35). Successivamente, descriveremo i risultati dei trial clinici su soggetti con DMT2 a nostra conoscenza.

## FASE I

La fase I è stata condotta in Cina (The First Hospital of Jilin University, Changchun, China). Lo scopo dello studio era valutare farmacodinamica, farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed effetto sulle  $\beta$ -cellule di Dorzagliatin. Sono pertanto stati arruolati 24 soggetti cinesi con DMT2, selezionati sulla base di predefiniti biomarker clinici (indici di compenso glicemico, indici di funzionalità  $\beta$ -pancreatica, *body mass index*, trigliceridemia), *drug-naïve* o in monoterapia e randomizzati in due bracci: un braccio trattato con Dorzagliatin 75 mg QD e l'altro con Dorzagliatin 75 mg BID per 28 giorni. Entrambi i dosaggi al 28esimo giorno hanno mostrato riduzione di HbA1c (-0.79%, 75 mg BID; -1.22%, 75 mg QD), glicemia a digiuno (-1.20 mmol/L BID e -1.51 mmol/L QD) e post-prandiale (-2.48 mmol/L BID e -5.03 mmol/L QD) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore ( $AUC_{0-24}$ ) del glucosio (-18.59% BID e -20.98% QD). Inoltre, entrambi i dosaggi hanno mostrato di migliorare i parametri riguardanti la funzionalità  $\beta$ -pancreatica, quali un incremento di HOMA2 (indice di insulino-sensibilità) del 36.31% e del 40.59% rispettivamente con Dorzagliatin 75 mg BID e QD ed un incremento di  $\Delta C_{30}/\Delta G_{30}$  (indice di secrezione insulinica) del 24.66% e del 167.67% rispettivamente con Dorzagliatin BID e QD (40). Il farmaco risulta ben tollerato, infatti tutti i soggetti hanno portato a termine il periodo di trattamento. L'unico effetto collaterale descritto è l'ipoglicemia, senza differenze tra i due gruppi e sempre di lieve entità (40). È stato inoltre eseguito uno studio di fase I per valutare la farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza della co-somministrazione di Dorzagliatin e Sitagliptin in soggetti con DMT2 ed obesità, che ha dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione dei due farmaci e la mancanza di interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra le due molecole (43).

## FASE II

Anche la fase II è stata condotta in Cina, nel dettaglio è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *dose-ranging*, della durata di 12 settimane, che ha coinvolto 258 soggetti cinesi con DMT2. Alla 12esima settimana è stata osservata una riduzione dell'HbA1c nei soggetti trattati con Dorzagliatin (-0.39% alla dose di 75 mg QD, -0.65% alla dose di 100 mg QD, -0.79% alla dose di 50 mg BID, -1.12% alla dose di 75 mg BID) rispetto a placebo (-0.35%), raggiungendo la significatività rispetto a placebo con i dosaggi 50 mg BID e 75 mg BID (rispettivamente  $p=0.0104$  e  $p<0.0001$ ). Non è stata registrata una differenza statisticamente significativa di incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. Infine, non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave correlati al farmaco (39).

### FASE III

**Studio DAWN.** È uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su soggetti con DMT2 con un inadeguato controllo glicemico con sola Metformina. 767 soggetti con DMT2 in trattamento con Metformina 1500 mg QD sono stati arruolati e successivamente randomizzati con rapporto 1:1 nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento (Dorzagliatin 75 mg BID). Dopo la 24esima settimana, lo studio diveniva *open-label* e tutti i soggetti venivano trattati con Dorzagliatin 75 mg BID per 28 settimane. Alla 24esima settimana, si evidenziava una riduzione della HbA<sub>1c</sub>, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a favore del gruppo trattato con Dorzagliatin (-1.02% nel gruppo trattato con Dorzagliatin, -0.36% nel gruppo placebo,  $p < 0.0001$ ). Dorzagliatin ha dimostrato di ridurre in modo significativo la glicemia postprandiale e di migliorare sia la funzionalità  $\beta$ -cellulare che la sensibilità insulinica, rispettivamente mediante gli indici HOMA 2 $\beta$  e HOMA2-IR. Anche in questo caso, i due gruppi non differivano per l'incidenza di eventi avversi e nel gruppo in trattamento con Dorzagliatin non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave potenzialmente correlabili al farmaco. Dorzagliatin quindi si dimostra una terapia efficace in soggetti in cui la Metformina da sola risulta insufficiente (34).

**Studio SEED.** È uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su soggetti con DMT2 *drug-naïve*. Sono stati quindi arruolati 463 soggetti e successivamente randomizzati in due gruppi: gruppo placebo e gruppo in trattamento (Dorzagliatin 75 mg BID) con rapporto 1:2. Come prima, per 24 settimane lo studio era in doppio cieco, mentre per le successive 28 settimane diventava *open-label*, con tutti i soggetti in trattamento con Dorzagliatin 75 mg BID. Anche in questo caso alla 24esima settimana vi era una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> maggiore nel gruppo in trattamento rispetto al gruppo placebo (-1.07% nel gruppo trattato con Dorzagliatin, -0.5% nel gruppo placebo,  $p < 0.0001$ ). Concorde a ciò, anche la riduzione della glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale era maggiore nel gruppo trattato con Dorzagliatin rispetto al gruppo placebo. Inoltre, alla 24esima settimana, il 42.5% dei soggetti in trattamento raggiungeva una HbA<sub>1c</sub> < 7.0%, a fronte di un 17.3% del gruppo placebo. L'*endpoint* composito (HbA<sub>1c</sub> < 7.0%, assenza di ipoglicemia e di guadagno ponderale) veniva raggiunto nel 29.4% dei soggetti appartenenti al gruppo in trattamento, mentre nel gruppo placebo veniva raggiunto solo dal 13.3%. Anche l'HOMA2 $\beta$  migliora alla 24 settimana nel gruppo in trattamento. Inoltre, l'effetto di Dorzagliatin continua anche dopo la 24esima settimana. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> inizia alla quarta settimana, per raggiungere l'effetto massimo alla 12esima settimana. Ancora una volta, i due gruppi non differivano per la incidenza di eventi avversi e nel gruppo in trattamento con Dorzagliatin non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave potenzialmente correlabili al farmaco (38).

### GCK-MODY

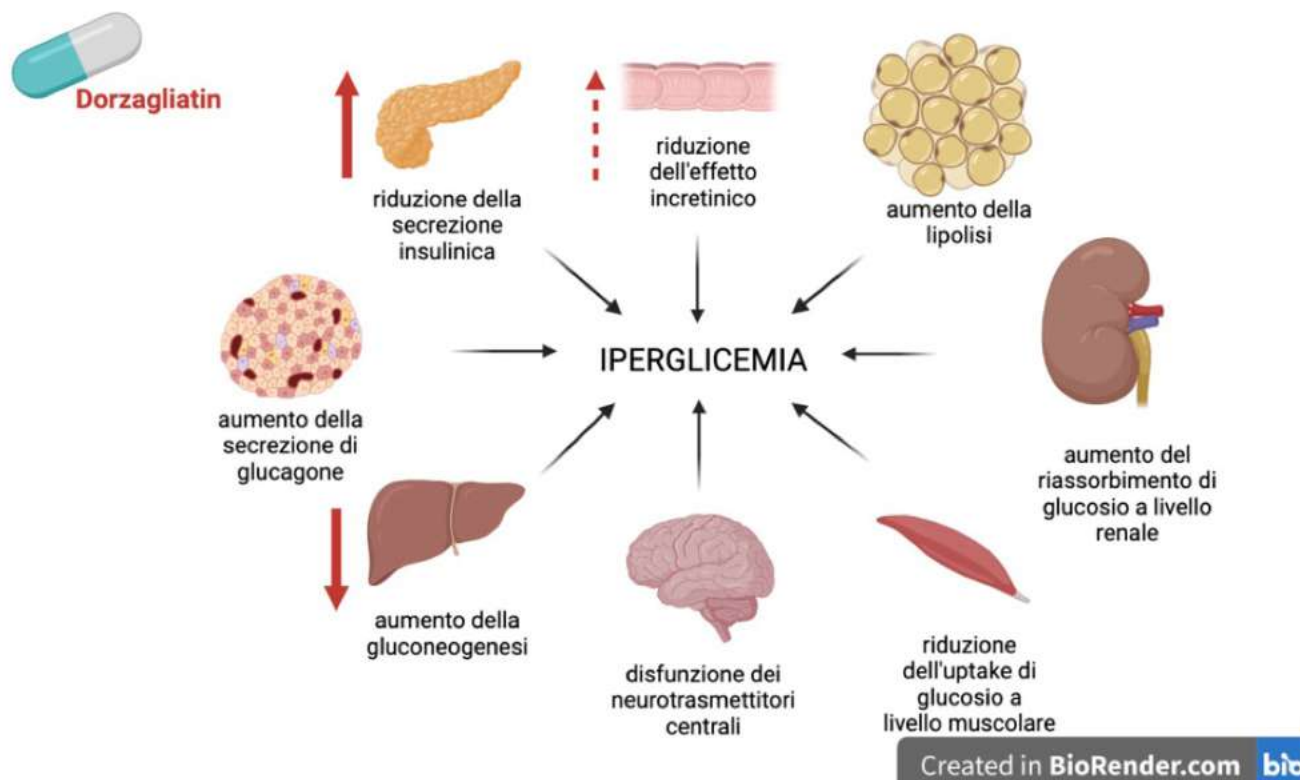
Infine, il Dorzagliatin sembra la terapia perfetta per soggetti con Glucokinase Maturity-Onset-Diabetes of the Young (GCK-MODY). Gli individui con GCK-MODY hanno una mutazione proprio a livello della GK pancreatica, riducendo quindi la sensibilità pancreatica al glucosio. Pertanto, è stato condotto uno studio crossover, in doppio cieco, placebo-controllato per valutare l'efficacia di Dorzagliatin in soggetti con GCK-MODY e DMT2 di recente riscontro mediante *clamp* iperglicemico. Sono stati quindi arruolati 8 soggetti con GCK-MODY e 10 soggetti con DMT2 a cui è stata somministrata una singola dose di Dorzagliatin al dosaggio di 75 mg o placebo, seguita dal *clamp* iperglicemico. Questa procedura è stata ripetuta una seconda volta, a due settimane di distanza dalla precedente. Gli autori, utilizzando il *clamp* iperglicemico, hanno dimostrato che il Dorzagliatin migliora la secrezione insulinica, maggiormente in soggetti con GCK-MODY rispetto ai soggetti con DMT2. Inoltre, Dorzagliatin migliora la sensibilità al glucosio a livello delle cellule  $\beta$  pancreatiche nei soggetti con GCK-MODY. Infine, hanno dimostrato che Dorzagliatin *in vitro* aumenta l'attività dell'enzima GK *wild-type* e migliora quella dell'enzima GK mutato (37).

**CONCLUSIONE**

Dove si collocano quindi i GKAs, ed in particolare in questo momento Dorzagliatin, nel famoso ottetto di Defronzo? Come sappiamo, Defronzo nel 2009 ha descritto nel noto “*ominous octet*” i meccanismi sottostanti la patogenesi del DMT2 (riduzione della secrezione insulinica, aumento della secrezione di glucagone, aumento della gluconeogenesi epatica, riduzione dell’azione incretinica, aumento della lipolisi, incremento del riassorbimento renale di glucosio, decremento dell’uptake di glucosio muscolare e infine una disfunzione dei neurotrasmettitori a livello del sistema nervoso centrale) (44). I farmaci antidiabetici attualmente disponibili vanno ad agire su questi diversi meccanismi patogenetici e, combinando le classi farmacologiche tra loro, è possibile agire su tutti i meccanismi descritti come alla base del DMT2. In questo contesto, i GKAs ed in particolare Dorzagliatin trovano collocazione in diversi punti dell’ottetto. Infatti, come descritto dalla presente revisione, Dorzagliatin agisce soprattutto a livello del pancreas, aumentando la secrezione e sensibilità insulinica, e a livello del fegato, diminuendo la gluconeogenesi, ma presenterebbe anche un ruolo nella regolazione dell’attività incretinica, come illustrato nella figura 1.

In conclusione, la GK è un bersaglio emergente per il trattamento dell’iperglicemia attraverso le sue specifiche funzioni svolte principalmente a livello epatico e pancreatico. I GKAs sono piccole molecole in grado di attivare GK, pertanto rappresentano una strategia alternativa per ripristinare/migliorare la regolazione glicemica, soprattutto nel DMT2. Ad oggi, solo Dorziagliatin, attivatore sistemico della GK *dual-acting* di quarta generazione, ha superato la sperimentazione clinica ed approvato in Cina per il trattamento del DMT2 in monoterapia o in associazione con la Metformina.

**Figura 1** ♦ Ottetto di Defronzo R e azione del Dorzagliatin sui meccanismi patogenetici del diabete mellito di tipo 2



GKA: attivatore della glucochinasi; HbA1c: emoglobina glicata; QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno; DMT2: diabete mellito di tipo 2.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sharma P, Singh S, Sharma N, Singla D, Guarve K, Grewal AS. Targeting human Glucokinase for the treatment of type 2 diabetes: an overview of allosteric Glucokinase activators. *J Diabetes Metab Disord.* 2022; 21(1):1129-1137.
2. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes.* 1990; 39(6):647-652.
3. Sternisha SM, Miller BG. Molecular and cellular regulation of human glucokinase. *Arch Biochem Biophys.* 2019; 663:199-213.
4. Agius L. Lessons from glucokinase activators: the problem of declining efficacy. *Expert Opin Ther Pat.* 2014; 24(11):1155-1159.
5. Lin F, He R, Ling B, Wang L, Jiang T, Yu B. Dorzagliatin for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Clin Ther.* 2023; 45(12):1277-1283.
6. Gomis RR, Favre C, Garcia-Rocha M, Fernandez-Novell JM, Ferrer JC, Guinovart JJ. Glucose 6-phosphate produced by gluconeogenesis and by glucokinase is equally effective in activating hepatic glycogen synthase. *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9740-9746.
7. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009; 30(11):1512-1526.
8. Agius L. Hormonal and Metabolite Regulation of Hepatic Glucokinase. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36:389-415.
9. van Schaftingen E, Vandercammen A, Detheux M, Davies DR. The regulatory protein of liver glucokinase. *Adv Enzyme Regul.* 1992; 32:133-148.
10. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes.* 2002; 51(Suppl 3):S394-404.
11. Toulis KA, Nirantharakumar K, Pourzitaki C, Barnett AH, Tahrani AA. Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments. *Drugs.* 2020; 80(5):467-475.
12. Xu J, Lin S, Myers RW, Addona G, Berger JP, Campbell B, et al. Novel, highly potent systemic glucokinase activators for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(9):2069-2073.
13. Grimsby J, Sarabu R, Corbett WL, Haynes NE, Bizzarro FT, Coffey JW, et al. Allosteric activators of glucokinase: potential role in diabetes therapy. *Science.* 2003; 301(5631):370-373.
14. Matschinsky FM. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying? *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(2):90-99.
15. Sarabu R, Berthel SJ, Kester RF, Tilley JW. Novel glucokinase activators: a patent review (2008-2010). *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21(1):13-33.
16. Pfefferkorn JA. Strategies for the design of hepatoselective glucokinase activators to treat type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Discov.* 2013; 8(3):319-330.
17. Efanov AM, Barrett DG, Brenner MB, Briggs SL, Delaunois A, Durbin JD, et al. A novel glucokinase activator modulates pancreatic islet and hepatocyte function. *Endocrinology.* 2005; 146(9): 3696-3701.
18. Grewal AS, Lather V, Charaya N, Sharma N, Singh S, Kairys V. Recent Developments in Medicinal Chemistry of Allosteric Activators of Human Glucokinase for Type 2 Diabetes Mellitus Therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(21):2510-2552.
19. Meininger GE, Scott R, Alba M, Shentu Y, Luo E, Amin H, et al. Effects of MK-0941, a novel glucokinase activator, on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(12):2560-2566.
20. Wilding JP, Leonsson-Zachrisson M, Wessman C, Johnsson E. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(8):750-759.
21. Scheen AJ. New hope for glucokinase activators in type 2 diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8):591-593.
22. Kiyosue A, Hayashi N, Komori H, Leonsson-Zachrisson M, Johnsson E. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(10):923-930.

23. Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Ziv O, Tzipilevich E, Kadosh T, Schyr-Ben Haroush R, et al. Type 2 diabetes and congenital hyperinsulinism cause DNA double-strand breaks and p53 activity in beta cells. *Cell Metab.* 2014; 19(1):109-121.
24. Grimsby J, Berthel SJ, Sarabu R. Glucokinase activators for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem.* 2008; 8(17):1524-1532.
25. Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, Kapitza C, Avogaro A, Grimsby J, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11):5028-5036.
26. Zhi J, Zhai S. Effects of piragliatin, a glucokinase activator, on fasting and postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(2):231-238.
27. Morrow LA, Leonsson-Zachrisson M, Ericsson H, Wollbratt M, Knutsson M, Hompesch M, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple-ascending doses of the novel glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(12):1114-1122.
28. Amin NB, Aggarwal N, Pall D, Paragh G, Denney WS, Le V, et al. Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(8):751-759.
29. Denney WS, Denham DS, Riggs MR, Amin NB. Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF-04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin-A Randomized, Crossover, Active-Controlled Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016; 5(6):517-527.
30. Chung J, Alvarez-Nunez F, Chow V, Daurio D, Davis J, Dodds M, et al. Utilizing physiologically based pharmacokinetic modeling to inform formulation and clinical development for a compound with pH-dependent solubility. *J Pharm Sci.* 2015; 104(4):1522-1532.
31. Katz L, Manamley N, Snyder WJ, Dodds M, Agafonova N, Sierra-Johnson J, et al. AMG 151 (ARRY-403), a novel glucokinase activator, decreases fasting and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(2):191-195.
32. Egan A, Vella A. TTP399: an investigational liver-selective glucokinase (GK) activator as a potential treatment for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019; 28(9):741-747.
33. Vella A, Freeman JLR, Dunn I, Keller K, Buse JB, Valcarce C. Targeting hepatic glucokinase to treat diabetes with TTP399, a hepatoselective glucokinase activator. *Sci Transl Med.* 2019; 11(475).
34. Yang W, Zhu D, Gan S, Dong X, Su J, Li W, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2022; 28(5):974-981.
35. Syed YY. Dorzagliatin: First Approval. *Drugs.* 2022; 82(18):1745-1750.
36. Wang P, Liu H, Chen L, Duan Y, Chen Q, Xi S. Effects of a Novel Glucokinase Activator, HMS5552, on Glucose Metabolism in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:5812607.
37. Chow E, Wang K, Lim CKP, Tsoi STF, Fan B, Poon E, et al. Dorzagliatin, a Dual-Acting Glucokinase Activator, Increases Insulin Secretion and Glucose Sensitivity in Glucokinase Maturity-Onset Diabetes of the Young and Recent-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2023; 72(2): 299-308.
38. Zhu D, Li X, Ma J, Zeng J, Gan S, Dong X, et al. Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2022; 28(5):965-973.
39. Zhu D, Gan S, Liu Y, Ma J, Dong X, Song W, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8):627-636.
40. Zhu XX, Zhu DL, Li XY, Li YL, Jin XW, Hu TX, et al. Dorzagliatin (HMS5552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes: A 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(9):2113-2120.
41. Liu D, Zhang Y, Jiang J, Choi J, Li X, Zhu D, et al. Translational Modeling and Simulation in Supporting Early-Phase Clinical Development of New Drug: A Learn-Research-Confirm Process. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(8):925-939.



42. Miao J, Fu P, Ren S, Hu C, Wang Y, Jiao C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of dorzagliatin, a novel dual-acting glucokinase activator. *Clin Transl Sci.* 2022; 15(2):548-557.
43. Chen L, Zhang J, Sun Y, Zhao Y, Liu X, Fang Z, et al. A phase I open-label clinical trial to study drug-drug interactions of Dorzagliatin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes and obesity. *Nat Commun.* 2023; 14(1):1405.
44. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009; 58(4):773-795.
45. Zheng S, Shao F, Ding Y, Fu Z, Fu Q, Ding S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Globalagliatin, a Glucokinase Activator, in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Phase Ib, 28-day Ascending Dose Study. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(12): 1155-1166.
46. Hinklin RJ, Baer BR, Boyd SA, Chicarelli MD, Condroski KR, DeWolf WE, Jr, et al. Discovery and preclinical development of AR453588 as an anti-diabetic glucokinase activator. *Bioorg Med Chem.* 2020; 28(1):115232.
47. Zhang X, Schneck K, Bue-Valleskey J, Yeo KP, Heathman M, Sinha V. Dose selection using a semi-mechanistic integrated glucose-insulin-glucagon model: designing phase 2 trials for a novel oral glucokinase activator. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013; 40(1):53-65.

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 pancreaticata; 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 pancreaticata.

## CASO CLINICO

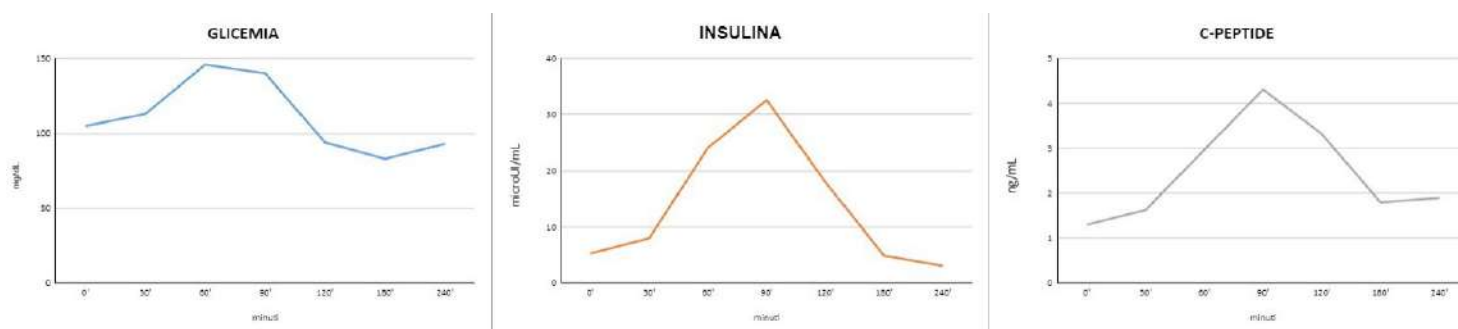
Una donna di 36 anni con una storia clinica di tiroidite autoimmune si è presentata nel nostro ambulatorio lamentando infezioni genitali ricorrenti e poliuria. La sua gravidanza, cinque anni prima, si era complicata nell'ultimo trimestre con il diabete gestazionale trattato con sola dietoterapia. Non 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 Hb1Ac (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'HbA1c, 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.