

il Diabete

Vol. 37, N. 1, maggio 2025



– RASSEGNE

La disbiosi intestinale e il diabete

- Microbiota intestinale e diabete mellito di tipo 1: il mimetismo molecolare ed il ruolo della barriera intestinale
- Ruolo del microbiota intestinale nel diabete mellito di tipo 2: nuove prospettive terapeutiche
- Microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti: la comunicazione che cura

– EDITORIALI

Un mondo di obesi

– AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA

Federico Boscari
Danila Capoccia
Martina Vitale

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Intolleranza allo sforzo nel diabete mellito di tipo 2: diagnosi, rilevanza clinica, fisiopatologia e sviluppi futuri di un sintomo “trascurato”

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): quando sospettarlo e come trattarlo?



Bologna
University Press

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)

Maria Pompea Antonia Baldassarre
(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

Raffaella Buzzetti (Roma)

Presidente Eletto

Riccardo Bonadonna (Verona)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Ernesto Maddaloni (Roma)

Consiglieri

Sergio Di Molfetta (Bari)

Alessandro Roberto Dodesini (Bergamo)

Gian Paolo Fadini (Padova)

Paolo Fiorina (Milano)

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Nicola Napoli (Roma)

Andrea Natali (Pisa)

Francesca Porcellati (Perugia)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Raffaella Buzzetti (Roma)

Angelo Avogaro (Padova)

Riccardo Bonadonna (Verona)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

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

- 1 **La disbiosi intestinale e il diabete**
Concetta Irace

- 2 **Microbiota intestinale e diabete mellito di tipo 1: il mimetismo molecolare ed il ruolo della barriera intestinale**
Vittoria Palmieri, Marika Falcone

- 9 **Ruolo del microbiota intestinale nel diabete mellito di tipo 2: nuove prospettive terapeutiche**
Federica Catalano, Mattia Massimino, Marta Letizia Hribal

- 19 **Microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti: la comunicazione che cura**
Mariangela Rubino, Velia Cassano, Marta Letizia Hribal

- 34 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO
Un mondo di obesi
Sebastiano Squatrito

- 40 – **AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
Federico Boscarì
Danila Capoccia
Martina Vitale

- 44 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Intolleranza allo sforzo nel diabete mellito di tipo 2: diagnosi, rilevanza clinica, fisiopatologia e sviluppi futuri di un sintomo “trascurato”
Lorenzo Nesti, Lorenza Santoni, Luca Sacchetta, Martina Chiriaco, Noemi Cimbalo, Simone Gallo, Giulia Nesti, Nicola Riccardo Pugliese, Domenico Tricò, Andrea Natali

- 63 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): quando sospettarlo e come trattarlo?
Stefano Boni, Eleonora Zanni, Carla Greco

il Diabete

Vol. 37, N. 1, maggio 2025

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2025 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-601-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2501

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

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

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

La disbiosi intestinale e il diabete

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro

Creator sessione "Critical Review" – 30° Congresso nazionale SID (Rimini 23-26 ottobre 2024)

Negli ultimi anni, la connessione tra microbiota intestinale e diabete è emersa come un ambito di ricerca innovativo, capace di offrire nuove chiavi di lettura nella comprensione dei meccanismi che sono alla base dell'insorgenza e della evoluzione delle diverse forme di diabete. L'equilibrio del microbiota sembrerebbe giocare un ruolo importante nella regolazione del metabolismo e del sistema immunitario, e la sua alterazione – nota come disbiosi intestinale – potrebbe influenzare non solo l'insorgenza del diabete ma anche la risposta ai trattamenti farmacologici.

Le tre Rassegne che seguono si propongono di fare il punto sulle evidenze disponibili in letteratura e stimolare, al tempo stesso, il dibattito su certezze, dubbi e prospettive future sul legame tra disbiosi e diabete di tipo 1 e 2.

Microbiota intestinale e diabete mellito di tipo 1: il mimetismo molecolare ed il ruolo della barriera intestinale

Gut microbiota and type 1 diabetes: the molecular mimicry mechanism and the importance of the gut barrier integrity

Vittoria Palmieri, Marika Falcone

Dipartimento di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501a>

ABSTRACT

Type 1 diabetes is an autoimmune disease resulting from the immune-mediated destruction of insulin-producing beta cells in the pancreas. Recent findings highlight microbiota as a possible contributor to the disease. Gut dysbiosis may lead to increased permeability, microbial antigen translocation and immune dysregulation, promoting pancreas autoimmunity. Mechanisms such as molecular mimicry and metabolic shifts may drive the autoimmune process. Understanding these interactions could pave the way for new therapeutic avenues targeting the microbiota to preserve beta cell mass.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, autoimmunity, microbiota, mimicry, gut barrier.

INTRODUZIONE

Il Diabete Mellito di Tipo 1 (DMT1) è una patologia autoimmune caratterizzata dalla distruzione progressiva delle cellule β -pancreatiche, responsabili della produzione di insulina. Questo processo porta a iperglicemia e alla necessità di una terapia insulinica cronica (1). La patogenesi del DMT1 implica un'interazione complessa tra le cellule del sistema immunitario innato e adattativo, associata alla perdita di tolleranza immunologica che porta ad infiltrazione delle isole pancreatiche da parte di linfociti T citotossici che riconoscono antigeni specifici delle isole e le distruggono (2). Contemporaneamente, i

linfociti T helper specific per antigeni delle isole pancreatiche attivano i linfociti B che diventano plasmacellule e producono auto-anticorpi anch'essi responsabili del danno a carico delle isole pancreatiche.

Il riconoscimento degli antigeni è un momento cruciale per l'attivazione dei linfociti T, e la distinzione tra antigeni "self" (cioè le cellule e gli antigeni del proprio organismo, come le cellule β -pancreatiche) e "non-self" (elementi estranei come cellule trasformate o patogeni) è importante per indurre risposte efficienti e al tempo stesso tollerare componenti del nostro organismo. Questa distinzione è effettuata grazie ai meccanismi di tolleranza immunologica che impediscono l'attivazione di linfociti T autoreattivi, cioè quelli che riconoscono antigeni self attraverso il recettore TCR (T Cell Receptor). Nel timo, sede della tolleranza centrale, i linfociti T autoreattivi vengono eliminati (selezione negativa) o differenziati in linfociti T regolatori (3). I linfociti T autoreattivi che sfuggono a questa selezione timica e raggiungono i distretti periferici sono normalmente eliminati grazie ai meccanismi di tolleranza periferica. Il fallimento di quest'ultimo processo porta all'attivazione incontrollata del sistema immunitario e all'autoimmunità ed alla distruzione delle isole pancreatiche nel DMT1. Macrofagi e cellule dendritiche sono tra i primi tipi cellulari ad attivarsi nel pancreas, innescando il processo infiammatorio attraverso il rilascio di citochine. Successivamente,

queste cellule migrano nei linfonodi circostanti per presentare gli autoantigeni delle isole e stimolare l'attivazione dei cloni T linfocitari autoreattivi (CD8⁺ T citotossici e CD4⁺ T helper). Nel DMT1, i linfociti CD8⁺ T citotossici specifici per antigeni pancreatici, una volta attivati, si muovono nel pancreas dove riconoscono e distruggono direttamente le cellule β (4). Sebbene la causa esatta del DMT1 resti ancora oggi sconosciuta, si ritiene che l'interazione tra fattori genetici e ambientali giochi un ruolo cruciale nell'attivazione del processo autoimmune (5). Le modifiche ambientali e i cambiamenti nello stile di vita sono stati identificati come i principali fattori responsabili dell'aumento dell'incidenza del DMT1 verificatosi negli ultimi cinquant'anni, soprattutto nei paesi sviluppati (6). Negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica si è focalizzata sul microbiota intestinale, un ecosistema complesso di microrganismi che interagisce con il sistema immunitario regolandone lo sviluppo e il funzionamento (7) e che ha subito modifiche significative a causa dei cambiamenti nelle abitudini alimentari, dell'igiene migliorata e dell'uso massiccio di antibiotici.

MICROBIOTA INTESTINALE ED OMEOSTASI IMMUNOLOGICA

Il microbiota intestinale gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria e della tolleranza immunologica. In condizioni fisiologiche, il microbiota è confinato nel lume intestinale e la sua interazione con il sistema immunitario è finemente regolata da barriere fisiche e biologiche rappresentate, rispettivamente, dall'epitelio intestinale e dallo strato di muco circostante. Le cellule immunitarie che circolano nella sottostante lamina propria contribuiscono a rinforzare queste barriere, mantenendo un equilibrio microbico sano ed eterogeneo (8). L'alterazione nella composizione del microbiota intestinale, nota come disbiosi, può compromettere l'integrità della barriera intestinale e aumentare la permeabilità esponendo le cellule immunitarie, inclusi i linfociti T autoreattivi, agli antigeni luminali. Questo processo può innescare risposte infiammatorie aberranti, determinando la perdita della tolleranza immunologica e lo sviluppo di autoimmunità anche in distretti extra-intestinali, come le isole pancreatiche. Studi recenti dimostrano che i pazienti affetti da DMT1 hanno disbiosi, con profili di microbiota alterati e

caratterizzati da un aumento di specie microbiche pro-infiammatorie, ad esempio *Bacteroidetes* e *Akkermansia muciniphila*, e una diminuzione di specie microbiche protettive, come i batteri produttori di acidi grassi a catena corta (Short-Chain Fatty Acids, SCFA), *Prevotella* e *Clostridium* (9-11). Sebbene non sia stato ancora identificato un profilo microbico univoco per il DMT1, le alterazioni riscontrate suggeriscono che l'autoimmunità è associata a un profilo microbico pro-infiammatorio, con disfunzioni metaboliche e funzionali (12).

La modulazione del microbiota intestinale inizia così a emergere come una potenziale opzione terapeutica per le malattie autoimmuni, prevedendo trattamenti basati sull'uso di ceppi batterici con proprietà immunomodulatorie che supportano la tolleranza immunologica, o sull'utilizzo dei loro metaboliti immunoregolatori. Tuttavia, restano da chiarire i meccanismi con cui il microbiota intestinale modula la patogenesi autoimmune del DMT1 nell'uomo. Negli ultimi anni diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare il nesso causale tra disbiosi del microbiota intestinale e l'insorgenza del DMT1:

1. Modulazione dell'immunità mucosale: le cellule T autoreattive per le isole pancreatiche possono essere attivate e/o acquisire un fenotipo infiammatorio nell'intestino ad opera di specie batteriche pro-infiammatorie e, da qui, migrare nel pancreas e distruggere le cellule produttrici di insulina, provocando quindi il DMT1.
2. Disfunzione metabolica: alcuni metaboliti microbici, come gli acidi biliari e gli acidi grassi a catena corta (Short Chain Fatty Acids-SCFA) prodotti dai batteri commensali, inducono protezione attraverso segnali tollerogenici che promuovono i linfociti T regolatori (Treg). Una riduzione dei livelli intestinali di SCFA può compromettere la funzione delle cellule Treg e promuovere l'autoimmunità (14).
3. Danno di barriera: alterazioni genetiche e/o disbiosi del microbiota possono compromettere l'integrità delle barriere intestinali, favorendo la traslocazione di antigeni batterici nel circolo sanguigno e negli organi periferici dove iniziare i fenomeni locali che portano all'autoimmunità, ad esempio nelle isole pancreatiche (15).
4. Mimetismo molecolare: alcuni epitopi dei microrganismi intestinali (batteri ma anche virus, funghi o protozoi) con proprietà immunogeniche hanno so-

miglianze strutturali con gli autoantigeni delle isole pancreatiche. La reattività crociata delle cellule T autoreattive specifiche per antigeni delle isole pancreatiche contro questi epitopi del microbiota potrebbe innescare una risposta autoimmune contro le cellule β -pancreatiche (16, 17).

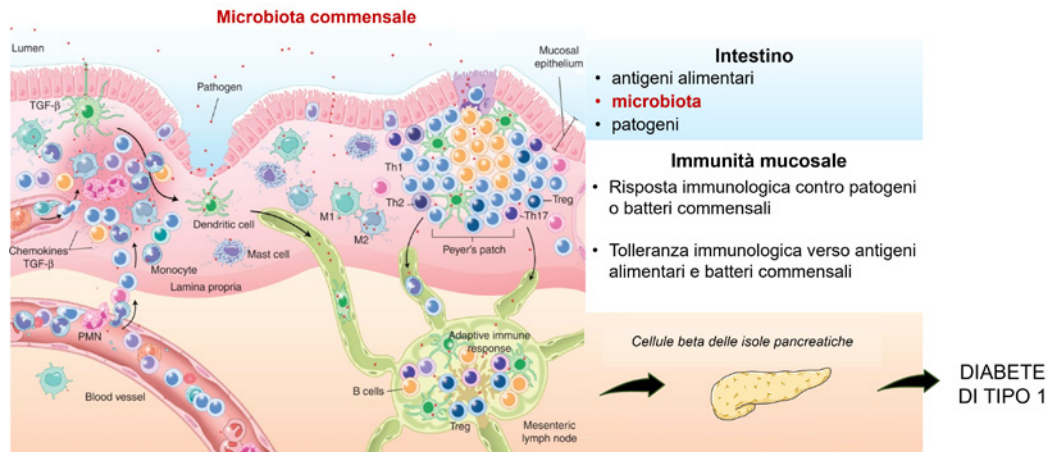
LA BARRIERA INTESTINALE: UN PUNTO DI ACCESSO CRUCIALE

Un ruolo importante nella correlazione tra microbiota intestinale e DMT1 è svolto dalla barriera fisica e biologica costituita dall'epitelio intestinale, dallo strato di muco che lo ricopre e dal sistema vascolare sottostante. In condizioni fisiologiche l'intestino è protetto da una serie di barriere fisiche e biologiche che, oltre a prevenire il danno tissutale a livello intestinale, sono fondamentali per regolare l'interazione tra microbiota commensale e sistema immunitario. Tali barriere comprendono uno strato di muco, un tappeto di cellule epiteliali e un sistema vascolare, e lavorano in modo coordinato per separare il lume intestinale, popolato dal microbiota, dalla sottostante lamina propria ricca di cellule immunitarie (18). Il muco è principalmente costituito da mucine e peptidi antimicrobici, molecole essenziali per mantenere la tolleranza e prevenire interazioni anomale tra il microbiota e le cellule immunitarie (19). Tra queste, la mucina MUC2 è un fattore molto importante per la cooperazione tra le cellule epiteliali e le cellule dendritiche intestinali, un processo che favorisce il differenziamento di linfociti T regolatori FoxP3⁺ (20). Le mucine MUC1 e MUC3, invece, limitano la traslocazione microbica e l'infiammazione intestinale (21).

In condizioni di disbiosi o infiammazione cronica, come nel DMT1, la riduzione di questi componenti può compromettere l'integrità della barriera intestinale, favorendo la traslocazione microbica e l'attivazione di cellule T infiammatorie. Diversi studi, sia nell'uomo sia in modelli animali di DMT1, hanno evidenziato alterazioni strutturali dell'epitelio intestinale (22) e segni di danneggiamento della barriera intestinale, come dimostrato da una maggiore permeabilità intestinale nei test del lattulosio/mannitolo e elevati livelli sierici di zonulina. È importante sottolineare che il danno dell'integrità della barriera intestinale nel DMT1 si verifica già prima della comparsa dei segni clinici della malattia in individui positivi agli autoanticorpi delle isole pancreatiche (13, 23). Questo

a dimostrare che il danno di barriera non è conseguente alle alterazioni metaboliche del diabete (iperglicemia) ma piuttosto suggerendo un nesso causale tra tale danno e la eziopatogenesi del DMT1. Per chiarire il rapporto di causalità tra disbiosi intestinale, perdita di integrità della barriera e autoimmunità nel DMT1, il nostro gruppo ha condotto esperimenti su topi BDC2.5XNOD, in cui più del 90% delle cellule T CD4 esprime un TCR transgenico (V β 4) specifico per un antigene delle isole pancreatiche. Questi animali, pur avendo un alto numero di linfociti T circolanti specifico per le isole pancreatiche, non sviluppano il DMT1 a meno che tali linfociti non vengano attivati. In questo modello sperimentale abbiamo dimostrato che l'induzione di danno di barriera intestinale mediante somministrazione di destrano sodio solfato (DSS) a basso dosaggio, induce l'attivazione dei linfociti T autoreattivi a livello intestinale e provoca la distruzione delle cellule β -pancreatiche con conseguente insorgenza di DMT1 (13). Nel nostro modello, il microbiota gioca un ruolo chiave nell'innescare la risposta T autoimmune, come dimostrato dal fatto che la deplezione del microbiota intestinale endogeno previene l'attivazione dei linfociti T autoreattivi e il DMT1 (13), suggerendo così che il danno di barriera da solo non è sufficiente a indurre il diabete autoimmune. Studi clinici, inclusi i nostri, hanno confermato la presenza di alterazioni nella mucosa intestinale e segni evidenti di traslocazione batterica nei pazienti diabetici, suggerendo un possibile legame tra la compromissione della barriera intestinale e l'insorgenza della malattia (24). I nostri risultati dimostrano che il danno di barriera nei pazienti deriva da alterazioni nella composizione dello strato di muco, con ridotta espressione di mucine immunoregatorie, tra cui MUC2, MUC12, MUC13 e MUC15, e di peptidi antimicrobici (24). In linea con questi cambiamenti, l'analisi metagenomica del microbiota associato alla mucosa intestinale ha rivelato un profilo disbiotico nei pazienti rispetto ai controlli, caratterizzato da una minore abbondanza di batteri produttori di SCFA, come *Bifidobacterium dentis*, *Clostridium butyricum* e *Roseburia intestinalis*, noti per la loro capacità di regolare la sintesi delle mucine e l'omeostasi immunitaria. Questi difetti si riflettono in alterazioni immunologiche, con aumento di cellule T effettrici infiammatorie Th1 e Th17 nel sangue periferico di questi pazienti (24).

Complessivamente, questi dati dimostrano che le modifiche del microbiota intestinale nei soggetti con DMT1

Figura 1 ♦ L'ambiente intestinale modula il diabete mellito di tipo 1

sono associate a difetti nello strato mucoso, con conseguente perdita dell'integrità della barriera epiteliale, traslocazione microbica e attivazione di cellule immunitarie verso un fenotipo pro-infiammatorio. D'altra parte, specie microbiche commensali con una maggiore capacità di adesione alla mucosa possono superare i meccanismi difensivi a livello dell'epitelio intestinale, promuovendo l'attivazione diretta di cellule T effettrici/infiammatorie a scapito del differenziamento delle Treg tollerogeniche. Un ambiente immunologico pro-infiammatorio può, a sua volta, sostenere il danno alla barriera intestinale. Pertanto, la comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale, le cellule epiteliali e il sistema immunitario è cruciale per il mantenimento di un equilibrio dinamico tra tolleranza e immunità, al fine di evitare risposte autoimmuni indesiderate che possono manifestarsi localmente nell'intestino o in siti distanti, come le isole pancreatiche.

MIMETISMO MOLECOLARE E AUTOIMMUNITÀ

Come detto, la relazione mutualistica tra il sistema immunitario dell'ospite e il microbiota intestinale è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi nei tessuti intestinali ed extra-intestinali e della tolleranza immunitaria. Oltre al danno della barriera intestinale che, come abbiamo visto, gioca un ruolo immunoregolatorio, un altro meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale contribuisce alla patogenesi autoimmune del DMT1 è il mimetismo molecolare (*molecular mimicry*). Questo fenomeno, che è stato già studiato nell'interazio-

ne tra agenti infettivi e linfociti T autoreattivi, potrebbe entrare in gioco anche nella modulazione della risposta T autoreattiva da parte del microbiota. Studi effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato che alcuni epitopi di antigeni microbici presentano similitudini strutturali con autoantigeni pancreatici, inducendo una reattività incrociata da parte dei linfociti T autoreattivi specifici per le cellule β delle isole pancreatiche. Ad esempio, il gruppo di Tai et al ha dimostrato che i linfociti T diabetogenici sono attivate da antigeni microbici che mimano strutturalmente gli autoantigeni delle cellule β del pancreas (25). Analogamente, Girdhar e colleghi hanno evidenziato un'omologia di sequenza tra l'epitopo insB:9-23 dell'insulina, contro cui sono dirette le cellule T effettrici, e il peptide hprt4-18 di *Parabacteroides distasonis*, un batterio commensale che attiva cloni di linfociti T di pazienti con DMT1. Gli autori hanno anche mostrato che i bambini con tassi di sierconversione più elevati, ovvero che sviluppano autoanticorpi verso le isole pancreatiche, sono colonizzati da batteri contenenti sequenze con il peptide hprt4-18 (26). Il mimetismo molecolare è stato osservato in diverse malattie autoimmuni (27), suggerendo che questo fenomeno sia frequente e rappresenti per lo più un meccanismo patogenico. Originariamente si era ipotizzato che la presenza di microorganismi "mimanti" nel microbiota commensale di individui suscettibili al DMT1 potesse provocare l'attivazione dei linfociti T autoreattivi. Alcuni dati da noi recentemente acquisiti suggeriscono però che il mimetismo molecolare tra microorganismi commensali (batteri, virus, funghi e protozoi) e linfociti T autoreattivi sia un fenomeno molto

frequente, che riguarda microorganismi comuni e presenti nell'intestino umano anche di individui sani. Per capire meglio il ruolo del mimetismo tra autoantigeni e microbiota nel mantenimento della tolleranza immunologica e nella prevenzione dell'autoimmunità nel DMT1, abbiamo recentemente confrontato le sequenze degli autoantigeni insulari più noti con l'intero microbioma. L'analisi *in silico* ha rivelato che diverse specie batteriche condividono omologie di sequenza con alcuni autoantigeni coinvolti nel DMT1, rendendo il mimetismo molecolare un fenomeno relativamente comune. Inoltre, noi abbiamo dimostrato che all'interno del microbiota commensale di topi sani vi sono microorganismi che stimolano in vitro l'attivazione di linfociti T autoreattivi specifici per antigeni pancreatici con un meccanismo di mimetismo molecolare che coinvolge l'attivazione del TCR (13). Queste ultime osservazioni ci hanno suggerito l'ipotesi che, in condizioni fisiologiche, il mimetismo molecolare tra microbiota commensale intestinale e antigeni del self potrebbe svolgere una funzione protettiva piuttosto che patogenetica, per esempio inducendo l'espansione a livello intestinale di linfociti T regolatori specifici per antigeni *self*. Esperimenti di *tracking* cellulare hanno evidenziato che popolazioni di linfociti T regolatori, coinvolte nel mantenimento della tolleranza immunologica, si differenziano principalmente nel colon e sono influenzate dalla presenza di antigeni microbici commensali (29). Tali linfociti Treg sono essenziali nel mantenimento della tolleranza verso il *self* e nella prevenzione delle malattie autoimmuni come il DMT1. In condizioni di disbiosi, le specie che inducono linfociti T regolatori potrebbero essere ridotte e questo, in individui suscettibili geneticamente all'autoimmunità ed al DMT1, potrebbe portare alla malattia. Al tempo stesso, un microbiota pro-infiammatorio potrebbe far sì che i linfociti T autoreattivi stimolati con meccanismi di mimetismo molecolare a livello intestinale acquisiscano un fenotipo funzionale infiammatorio, invece che regolatorio e vadano a provocare invece di sopprimere l'autoimmunità ed il DMT1. A supporto di questa ipotesi, l'analisi del fenotipo delle cellule T CD4 diabetogeniche nel modello transgenico NODXBDC2.5 ha mostrato che nell'intestino le cellule Treg FOXP3⁺ autoreattive e specifiche per antigeni delle isole pancreatiche costituiscono oltre il 30% dei linfociti T CD4 suggerendo che nell'intestino i linfociti T autoreattivi si differenziano e/o espandono grazie al microbiota. I

linfociti Treg comprendono due sottotipi distinti in base al loro sviluppo: le Treg di origine timica (tTreg) e le Treg derivate dalla periferia (pTreg) (28). Analisi in modelli sperimentali suggeriscono che la maggior parte delle Treg nel colon possa differenziarsi extra-timicamente a seguito dell'incontro con antigeni microbici tramite un meccanismo di mimetismo molecolare. Queste cellule potrebbero, quindi, costituire una nicchia unica nell'intestino, dove migrano durante le prime fasi della vita e sono mantenute da continui stimoli del microbiota (30). In caso di fenomeni di autoimmunità queste cellule potrebbero spostarsi nei tessuti extra-intestinali, ad esempio nelle isole pancreatiche, e sopprimere le risposte T autoimmuni (CD8⁺ T linfociti citotossici e linfociti CD4⁺ T helper). In condizioni di omeostasi, la presenza di un ambiente tollerogenico potrebbe promuovere il differenziamento delle Treg. Viceversa, in caso di infiammazione intestinale questo meccanismo protettivo verrebbe compromesso, innescando l'attivazione di cellule T effettrici e l'insorgenza di malattie autoimmuni anche in tessuti extra-intestinali come le cellule β -pancreatiche. Sebbene la ricerca sul mimetismo molecolare e sul suo ruolo nell'induzione di linfociti T regolatori specifici per antigeni *self* sia ancora in una fase preliminare, se confermato, tale meccanismo potrebbe avere importanti implicazioni cliniche nella prevenzione e nel trattamento del DMT1.

PROSPETTIVE FUTURE: INTERVENTI MIRATI SUL MICROBIOTA

Nonostante i numerosi studi che suggeriscono una correlazione tra microbiota e DMT1, permangono ancora diverse questioni irrisolte. In particolare, rimane da chiarire quali specifiche componenti del microbiota favoriscano l'infiammazione e la compromissione della barriera intestinale. Inoltre, è fondamentale comprendere come sia possibile modulare il microbiota in modo da promuovere una risposta protettiva contro lo sviluppo del DMT1. Data la crescente evidenza del ruolo del microbiota nella patogenesi del DMT1, una sua modulazione emerge come possibile strategia terapeutica. I progressi nella comprensione dei meccanismi attraverso cui i microorganismi intestinali interagiscono con il sistema immunitario e contribuiscono alla attivazione dei linfociti T autoreattivi e distruzione delle cellule β potrebbero

condurre a significativi avanzamenti nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Studi preliminari suggeriscono che probiotici e prebiotici possano influenzare positivamente la composizione del microbiota, riducendo la componente pro-infiammatoria e così contribuendo al mantenimento della tolleranza immunologica. In tale contesto, stiamo svolgendo alcuni studi clinici di intervento su bambini diabetici volti a ripristinare un microbiota tollerogenico ed una integrità di barriera intestinale. Ad esempio, stiamo conducendo uno studio clinico randomizzato per verificare se il ripristino dell'integrità della barriera intestinale mediante somministrazione di un probiotico anti-infiammatorio in bambini con DMT1 di nuova insorgenza che presentano segni di disbiosi e aumentata permeabilità intestinale, possa attenuare l'autoimmunità verso le isole pancreatiche e prevenire la perdita della massa β -cellulare residua. Il trattamento prevede la somministrazione di Vivomixx®, un probiotico con note proprietà antinfiammatorie che ha mostrato già risultati promettenti nel ripristinare l'equilibrio microbico, rafforzare la barriera intestinale e nel ridurre la risposta autoimmune in modelli sperimentali di DMT1 (31-33). Anche l'intervento sulla composizione della dieta può avere un forte impatto sulla composizione del microbiota. Ad esempio, una dieta ricca di fibre ed omega-3 può favorire un ambiente anti-infiammatorio, migliorare la permeabilità intestinale e prevenire il diabete autoimmune, così come abbiamo dimostrato in modelli preclinici di DMT1 (34). Una dieta personalizzata ricca di fibre e omega-3 modula la composizione del microbiota, aumentando la produzione di SCFA e riducendo l'infiammazione intestinale. In quest'ottica, il nostro gruppo di ricerca ha partecipato al progetto europeo "NUTRISHIELD", che mirava ad associare le alterazioni del microbiota in bambini diabetici con una dieta sbilanciata e, in parallelo, a sviluppare una dieta personalizzata, arricchita con alimenti in grado di ridurre la disbiosi e modulare il microbiota intestinale in senso anti-infiammatorio.

CONCLUSIONI

L'interazione tra microbiota intestinale e sistema immunitario sta emergendo come fattore chiave nella patogenesi del DMT1. Numerose evidenze finora acquisite supportano l'ipotesi che la disbiosi, il danno delle barriere mucosali e fenomeni di mimetismo molecolare contribu-

iscano, in maniera sinergica, alla perdita di tolleranza immunologica verso le cellule β delle isole pancreatiche e alla loro conseguente distruzione su base autoimmune. La comprensione di questi meccanismi potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche basate sulla modulazione del microbiota per la prevenzione in individui geneticamente a rischio per il DMT1 o con autoimmunità (positività agli autoanticorpi) senza malattia conclamata o per la preservazione della beta massa residua in soggetti con DMT1 ad insorgenza recente.

BIBLIOGRAFIA

1. Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med*. 2012; 209(1):51-60.
2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, et al. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018; 7(1):R38-R46.
3. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol*. 2017; 38(11):805-816.
4. Erdem N, Montero E, Roep BO. Breaking and restoring immune tolerance to pancreatic beta-cells in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; 28(4):397-403.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358(9277):221-229.
6. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002; 347(12):911-920.
7. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9(4):251-259.
8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(4):219-232.
9. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013; 11:46.
10. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Met al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011; 5(1):82-91.
11. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a func-

- tional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25792.
12. Yuan X, Wang R, Han B, et al. Functional and metabolic alterations of gut microbiota in children with new-onset type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6356.
 13. Sorini C, Cosorich I, Lo Conte M, et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(30):15140-15149.
 14. Sun J, Furio L, Mecheri R, et al. Pancreatic β -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity*. 2015; 43(2):304-317.
 15. Glden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015; 159(2):143-153.
 16. Girdhar K, Huang Q, Chow IT, et al. A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(31):e2120028119.
 17. Zhou H, Sun L, Zhang S, et al. Evaluating the Causal Role of Gut Microbiota in Type 1 Diabetes and Its Possible Pathogenic Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:125.
 18. Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, et al. How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity. *Front Immunol*. 2019; 10:1937.
 19. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12(7):503-516.
 20. Shan M, Gentile M, Yeiser JR, et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*. 2013; 342(6157):447-453.
 21. Sheng YH, Triyana S, Wang R, et al. MUC1 and MUC13 differentially regulate epithelial inflammation in response to inflammatory and infectious stimuli. *Mucosal Immunol*. 2013; 6(3):557-568.
 22. Secondulfo M, Iafusco D, Carrat R, et al. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis*. 2004 Jan; 36(1):35-45.
 23. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(12):2824-2827.
 24. Lo Conte M, Cosorich I, Ferrarese R, et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBio-Medicine*. 2023; 91:104567.
 25. Tai N, Peng J, Liu F, et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J Exp Med*. 2016; 213(10):2129-2146.
 26. Girdhar K, Huang Q, Chow IT, et al. A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(31):e2120028119.
 27. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1):102-111.
 28. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity*. 2009; 30(5):626-635.
 29. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011; 478(7368):250-254.
 30. Korn LL, Hubbeling HG, Porrett PM, et al. Regulatory T cells occupy an isolated niche in the intestine that is antigen independent. *Cell Rep*. 2014; 9(5):1567-1573.
 31. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001; 121(3):580-591.
 32. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292(1):G315-22.
 33. Dolpady J, Sorini C, Di Pietro C, et al. Oral Probiotic VSL#3 Prevents Autoimmune Diabetes by Modulating Microbiota and Promoting Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Enriched Tolerogenic Intestinal Environment. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:7569431.
 34. Lo Conte M, Antonini Cencicchio M, Ulaszewska M, et al. A diet enriched in omega-3 PUFA and inulin prevents type 1 diabetes by restoring gut barrier integrity and immune homeostasis in NOD mice. *Front Immunol*. 2023; 13:1089987.

Ruolo del microbiota intestinale nel diabete mellito di tipo 2: nuove prospettive terapeutiche

Microbiota and type 2 diabetes: novel therapeutic approaches

Federica Catalano, Mattia Massimino, Marta Letizia Hribal

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

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2501b>

ABSTRACT

Recent evidence suggests that intestinal microbiota may have a role in pathogenesis of type 2 diabetes (T2DM), throughout the modulation of glucose homeostasis, insulin sensitivity, and chronic inflammation. Despite some contradictory results, it has been possible to identify several features associated with T2DM, such as a decreased abundance of butyrate producing bacteria and an overall reduced diversity of the intestinal bacterial population. Thus, the possibility that the microbiota may represent a therapeutic target for the treatment of T2DM opens novel and intriguing scenarios.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, gut microbiota, fecal transplant, prebiotics.

DISBIOSI INTESTINALE E DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Di recente, alcune ricerche hanno suggerito che il microbiota intestinale, la comunità microbica che popola l'apparato gastrointestinale, abbia un ruolo cruciale non solo nell'omeostasi metabolica, ma anche nella patogenesi del Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) (1). L'ipotesi di fondo è che le interazioni tra il genoma dell'ospite e le scelte alimentari possano determinare modifiche significative nel microbiota, tali da influenzare la comparsa e la progressione del diabete mellito ma anche di altre patologie croniche come l'obesità, le allergie, alcuni tipi

di cancro, malattie neurodegenerative, reumatologiche e cardiovascolari (2-6).

Il termine microbiota si riferisce all'insieme di microrganismi che risiedono nell'intestino umano e comprende batteri, funghi, archaea, virus e protozoi (7). Questa comunità estremamente eterogenea mostra una composizione che varia da individuo a individuo e che evolve nel corso della vita, stabilizzandosi generalmente nell'età adulta dopo una fase di sviluppo che inizia già in epoca fetale.

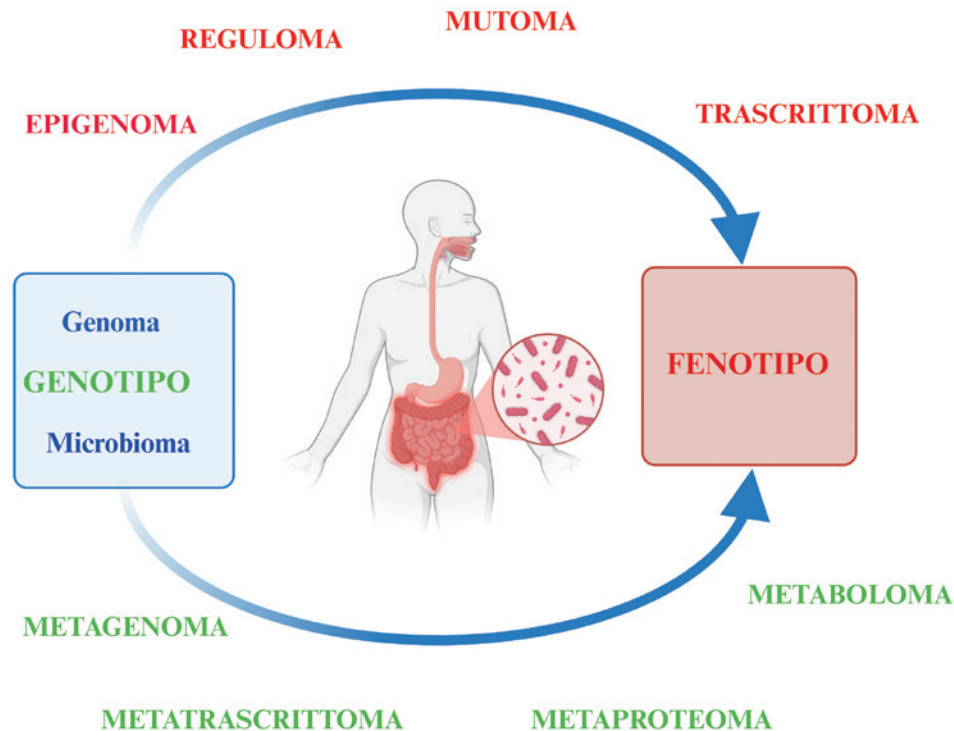
La modalità di nascita, parto vaginale o cesareo, e il tipo di allattamento, al seno o artificiale, sono elementi cruciali per il primo popolamento microbico intestinale; successivamente, dieta, uso di farmaci, in particolare antibiotici, stile di vita, fattori genetici e ambientali ne influenzano la diversificazione (8, 9).

Tale insieme di condizioni, denominato esposoma, produce differenze interindividuali marcate e potenzialmente spiega diverse reazioni a patogeni, abitudini alimentari e risposte alle terapie (10) (Fig. 1).

Nei soggetti sani, la popolazione microbica è dominata dai phyla Firmicutes e Bacteroidetes, sebbene siano presenti in misura minore anche Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia (11).

All'interno dei Firmicutes si annoverano generi come *Faecalibacterium*, ad esempio *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ro-*

Figura 1 ♦ Rappresentazione schematica delle complesse interazioni tra microbiota e ospite



seburia, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Subdoligranulum*, vari *Lactobacillus*, tra i quali *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri* BNR17, e *Clostridium* (12).

I Bacteroidetes comprendono prevalentemente il genere *Bacteroides*, tra cui *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides facies* e *Prevotella*, come *Prevotella histicola* (13).

In misura minore, troviamo Proteobacteria come *Escherichia*, *Shigella* o *Enterococcus*, Actinobacteria quali *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* M8 e V9) e *Verrucomicrobia*, di cui *Akkermansia muciniphila* è un esempio rilevante (13).

In condizioni di eubiosi, la composizione del microbiota risulta sufficientemente varia e ben equilibrata, con specie in grado di svolgere ruoli protettivi, come la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), la difesa contro i patogeni e il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Tuttavia, in contesti patologici o di alimentazione scorretta, si può instaurare una disbiosi, caratterizzata da una riduzione di batteri benefici e da un aumento di specie potenzialmente patogene o opportuniste, per esempio *Fusobacterium nucleatum* o *Ruminococcus*

gnavus. Questo stato di disbiosi è stato associato a obesità, sindrome metabolica e diabete mellito (14).

L'impatto del microbiota intestinale sul metabolismo del glucosio e sul rischio di DM2 è strettamente legato alla capacità dei batteri di produrre o degradare specifici metaboliti, modulare la barriera intestinale e interagire con il sistema immunitario.

Come accennato, in condizioni di eubiosi, batteri come *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Akkermansia muciniphila* e alcune specie di *Bifidobacterium*, come *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. longum* e *B. lactis*, sintetizzano SCFA, tra cui butirrato, acetato e propionato, che esercitano un effetto protettivo sull'epitelio intestinale, promuovendo la produzione di proteine di giunzione stretta come occludina, claudine e ZO-1 (proteina della zonula occludens). Il butirrato e, in generale, gli SCFA sostengono l'integrità della barriera intestinale, riducono l'infiammazione e favoriscono il rilascio di ormoni quali Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e Peptide YY (PYY), utili a controllare la glicemia e l'appetito. Al contrario, una dieta ricca di grassi animali e zuccheri semplici, caratteristica di molti paesi industrializzati, può determinare l'espansione di microrganismi Gram-negativi, come *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* e *Shigella*, e la produzione

di endotossine (lipopolisaccaridi di membrana-LPS), che, se traslocate nel circolo sanguigno, scatenano un'inflammatione sistemica di basso grado, che ha un ruolo cruciale nello sviluppo della resistenza insulinica (8).

Nell'ambito del DMT2, la disbiosi risulta collegata alla presenza di un maggior numero di batteri Gram-negativi dotati di LPS sulla membrana esterna, come *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Ruminococcus gnavus*, nonché di altre specie in grado di compromettere le giunzioni strette epiteliali e di favorire la traslocazione di LPS nel circolo sanguigno determinando un'endotossitemia metabolica. L'LPS stimola i recettori Toll-like receptor 4 (TLR4) sulle cellule immunitarie, promuovendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-1 β), che a loro volta compromettono la trasduzione del segnale insulinico e favoriscono l'insorgenza o l'aggravamento della resistenza all'insulina. Si viene così a creare un circolo vizioso in cui l'iperglicemia e la presenza di un microbiota alterato si rafforzano reciprocamente, condizionando il danno vascolare e aumentando il rischio di complicanze macro e microvascolari (15). Alcuni enzimi, per esempio la fosfatasi alcalina intestinale (IAP), riducono la tossicità dell'LPS, ma nei pazienti con DMT2 i livelli fecali di IAP appaiono spesso molto bassi, aggravando il quadro infiammatorio (8, 14).

Un altro ambito di notevole rilevanza è la produzione di acidi biliari da parte del fegato, la loro secrezione nel duodeno e la successiva trasformazione nel colon in acidi biliari secondari. Batteri come *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* possiedono idrolasi in grado di deconiugare i sali biliari e di eseguire la 7 α -deidrossilazione, generando acidi biliari secondari più idrofobici (ad esempio l'acido desossicolico, DCA, o l'acido litocolico, LCA), la modulazione di questi percorsi influenza l'attivazione di recettori nucleari e di membrana, come il recettore farnesoide X (FXR) ed il recettore per gli acidi biliari, accoppiato a proteina G, TGR5. L'attivazione di TGR5 è associata a un aumento della secrezione di GLP-1 e PYY, con effetti positivi sul controllo glicemico e sull'appetito, mentre l'attivazione di FXR nel fegato e nell'intestino può ridurre la gluconeogenesi epatica e regolare il metabolismo lipidico (14, 16). Un ulteriore fattore importante è la produzione di amminoacidi a catena ramificata (BCAA) come leucina, isoleucina e valina. Livelli elevati di BCAA nel sangue

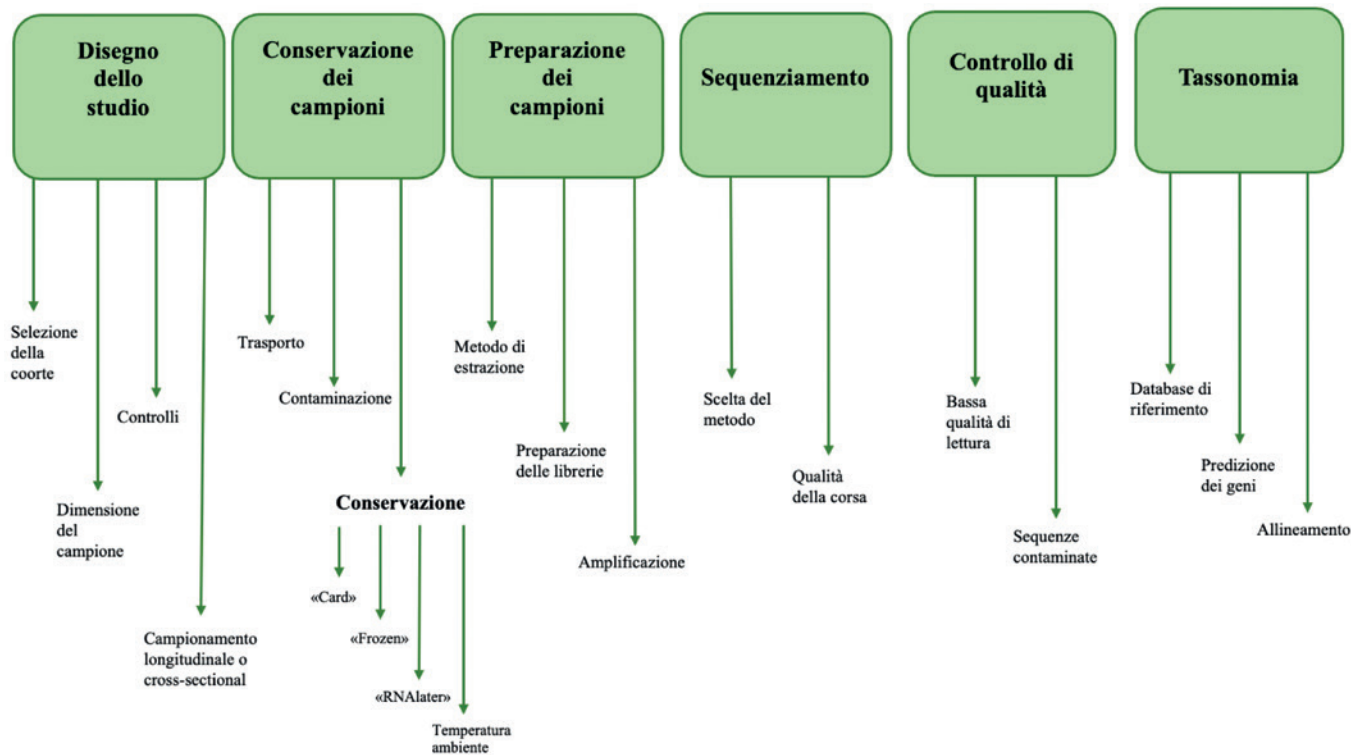
sono stati correlati all'insorgenza o al peggioramento dell'insulino-resistenza e del DMT2. Alcune specie di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* possono influire sul metabolismo dei BCAA, il meccanismo proposto è l'attivazione della via di segnalazione della proteina mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), che fosforila il substrato del recettore insulinico IRS1 su residui inibitori e ostacola la trasmissione del segnale insulinico. Tuttavia, la causalità è ancora dibattuta: alcuni studi di analisi genetica suggeriscono che potrebbe essere l'insulino-resistenza a determinare l'accumulo di BCAA, riducendone la degradazione, più che l'opposto (17, 18).

Notevoli sono anche i riscontri secondo cui il microbiota intestinale dialoga con il sistema nervoso centrale mediante canali neuronali, ormonali e immunitari; alcune specie batteriche sono in grado di produrre neurotrasmettitori, come acetilcolina e acido gamma-aminobutirrico (GABA), o ammine biogene, istamina, modulando l'asse microbiota-intestino-cervello. Ciò aggiunge un ulteriore livello di complessità al quadro, dal momento che la regolazione dell'appetito, dello stress e di altre funzioni neurocomportamentali può contribuire allo sviluppo o al peggioramento del DMT2 (19).

COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE IN SOGGETTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Per un'analisi accurata della composizione del microbiota sono necessari numerosi passaggi, riassunti in figura 2. Ciascuno di essi presenta vari punti critici ai quali è necessario prestare attenzione; ad es. è cruciale che durante il prelievo del campione si riduca al minimo il rischio di contaminazione, così come è estremamente importante conservare il campione in modo adeguato prima dell'analisi. Nemmeno la fase analitica è priva di difficoltà e non tutte le fasi a tutt'oggi sono adeguatamente standardizzate. Per tali ragioni, i dati sulla composizione del microbiota che verranno riassunti di seguito non sono completamente univoci.

Complessivamente, gli approcci di metagenomica su larga scala hanno rivelato che individui obesi o diabetici mostrano una ridotta diversità genica nel loro microbiota rispetto ai controlli sani, oltre a individuare marcatori putativi di disbiosi (18). Per comprendere appieno queste dinamiche, è essenziale focalizzarsi sia sulle metriche che descrivono la diversità del microbiota, sia sui livelli

Figura 2 ♦ Rappresentazione schematica dei passaggi richiesti per l'analisi del microbiota

tassonomici (phylum e genere) ritenuti più significativi nel delineare i profili associati al DMT2 (20).

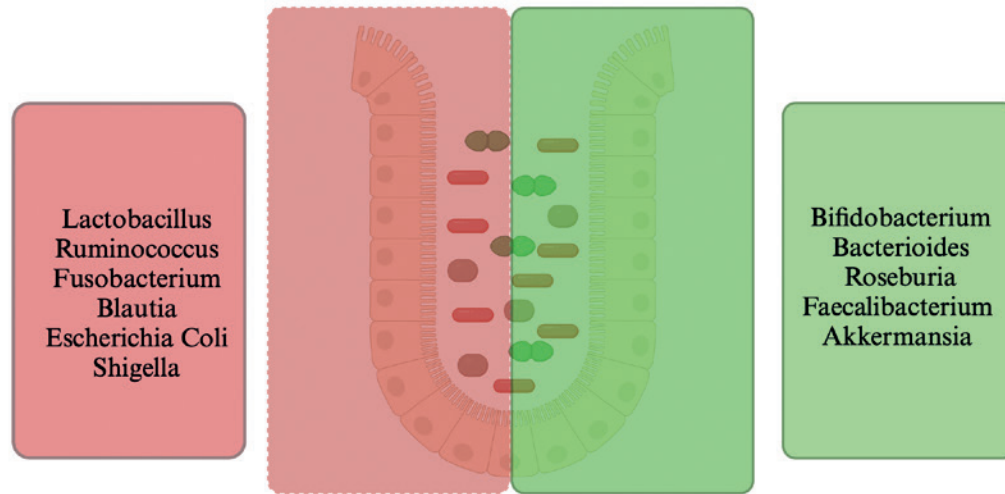
La diversità alfa misura la ricchezza microbica all'interno di una singola comunità. In genere, viene valutata con indici quali Shannon index, Chao1 index, Simpson index, Faith index, Observed index, Abundance-based Coverage Estimator (ACE). In molti studi non è emersa una differenza statisticamente significativa nella diversità alfa fra individui con DMT2 e controlli sani, benché vi siano eccezioni attribuibili a fattori etnici, all'uso di farmaci ipoglicemizzanti e ad altri elementi ambientali. Alcuni dati, ad esempio, indicano una diversità alfa più alta nei pazienti con DMT2 naive, rispetto a coloro che erano già in terapia. D'altro canto, la diversità beta, che rileva la dissimilarità tra le comunità batteriche di soggetti diversi, ha mostrato in molte ricerche una differenza più netta e statisticamente rilevante negli individui con DMT2 rispetto ai controlli sani. A tale scopo, la distanza Unifrac non ponderata risulta la metrica più utilizzata per descrivere in che modo le comunità microbiche si distribuiscono su assi di variabilità funzionale e filogenetica (15).

Gli studi sull'associazione fra DMT2 e variazioni a livello di phyla hanno prodotto risultati talvolta contraddittori:

alcune ricerche descrivono una diminuzione di Firmicutes e un aumento di Bacteroidetes nei pazienti rispetto ai soggetti sani, mentre altre mostrano l'opposto. Inoltre, il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), che in alcuni contesti era stato inizialmente considerato un buon indicatore di disbiosi, ha dato prova di variabilità notevole, risultando a volte aumentato e altre volte ridotto nel DMT2 (14, 21).

Passando al livello di genere e specie, le indagini metagenomiche su larga scala hanno mostrato pattern coerenti di aumento di patogeni condizionati e riduzione di batteri produttori di butirrato nei pazienti con DMT2. Genus quali *Escherichia* (in particolare *Escherichia coli*), alcune specie di *Clostridium* ed *Eggerthella lenta* risultano frequentemente sovrarappresentati nel DMT2, mentre sono state segnalate riduzioni considerevoli del microbiota butirrato-produttore, tra cui *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Clostridiales sp. SS3/4* (22, 23). Analoghi riscontri emergono dai dati europei, in cui l'abbondanza di *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* e certe specie di *Clostridiales* appare aumentata nel DMT2, in concomitanza con la diminuzione di *Roseburia*, *Eubacterium eligens* e *Bacteroides intestinalis*. È

Figura 3 ♦ Differenze nella composizione del microbiota intestinale tra soggetti sani (in verde) e pazienti con diabete mellito di tipo 2 (in rosso). Immagine realizzata con app.biorender.com



ricorrente la constatazione che il declino dei produttori di butirrato, come *Roseburia*, risulti uno dei tratti più distintivi in questa malattia (18, 24).

Analizzando la letteratura su oltre 42 studi osservazionali dedicati al DMT2, si trovano svariate associazioni fra specifici taxa e malattia; tuttavia, con poche conferme completamente univoche. Fra gli elementi più costanti emerge un effetto favorevole di generi quali *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* e *Roseburia*, tutti riportati come associati negativamente al DMT2, ossia meno rappresentati nei pazienti diabetici. Al contrario, *Ruminococcus*, *Fusobacterium* e *Blautia* sono spesso riferiti come elevati nel DMT2, dunque con una potenziale correlazione positiva con la patologia (14, 25) (Fig. 3).

Bifidobacterium è infatti tra i generi più solidamente associati a un effetto difensivo verso il DMT2. In quasi tutti gli studi, la sua minore abbondanza nei soggetti diabetici è interpretata come una perdita di un tassello microbico cruciale nel mantenimento dell'equilibrio della barriera intestinale e delle risposte immunitarie (14, 26). *Bacteroides* costituisce un altro genere molto rilevante. Otto studi hanno esaminato l'abbondanza di *Bacteroides* nel DMT2, riportando spesso correlazioni negative con la malattia, sebbene alcuni lavori evidenzino correlazioni positive, in parte giustificate dall'uso di metformina e da meccanismi di feedback legati alle variazioni metaboliche dell'ospite. Analisi di specie come *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides 20/3* e *Bacteroides dorei* ne mostrano la riduzione nei pazienti diabetici, mentre

l'arricchimento di *Bacteroides stercoris* in soggetti che hanno superato il DMT2 dopo gastrectomia a manico suggerisce che il miglioramento del profilo glucidico possa indurre variazioni in tali componenti batteriche (14).

Alla luce di questi dati, il rapporto F/B, inizialmente proposto come indicatore di disbiosi, non mostra una coerenza assoluta nel DMT2. Alcuni studi, come quello di Larsen et al, riscontrano un rapporto B/F elevato associato a maggiori livelli di glucosio plasmatico (27); altri, come Wang et al, rilevano un rapporto F/B correlato a indice di massa corporea (BMI), glicemia a digiuno e emoglobina glicata (HbA1c) (28). Vi sono poi molti casi in cui tali correlazioni non emergono affatto. Ne consegue che tale parametro, pur rappresentando una macrometrica utile a grossolana identificazione di squilibri, non è un marcatore affidabile e specifico del rischio diabetico (15). I generi *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Akkermansia* compaiono anch'essi regolarmente come batteri benefici. *Roseburia*, produttore di acidi grassi a catena corta, è spesso definito patognomonico per il DMT2 in ragione del fatto che i suoi livelli nel colon appaiono fortemente ridotti nei pazienti affetti. Le specie *Roseburia hominis*, *Roseburia intestinalis* e *Roseburia inulinivorans*, nello specifico, sostengono la permeabilità intestinale e l'omeostasi glucidica tramite la secrezione di butirrato e l'azione antinfiammatoria (29). Analogamente, *Faecalibacterium*, di cui *Faecalibacterium prausnitzii* rappresenta la specie più investigata, è un altro fondamentale produttore di butirrato e mostra un frequentemente un decremento nel DMT2. *Akkermansia*

muciniphila, dal canto suo, è un simbiote caratteristico del phylum Verrucomicrobia, conosciuto per la capacità di degradare la mucina e favorirne il rinnovamento, rafforzando la barriera epiteliale. Sia in modelli murini sia in studi sull'uomo, bassi livelli di *Akkermansia muciniphila* sono stati associati a peggioramenti metabolici, mentre la sua presenza correla negativamente con l'HbA1c e positivamente con i marcatori antiossidanti. Un'abbondanza adeguata di *Akkermansia* sarebbe dunque utile per ostacolare la traslocazione di LPS e modulare positivamente il sistema immunitario intestinale (30, 31).

In contrapposizione a tali taxa protettivi, si annoverano generi come *Ruminococcus*, *Fusobacterium* e *Blautia*, spesso riportati con una correlazione positiva al DMT2. *Ruminococcus*, ad esempio, è risultato aumentato in alcuni studi trasversali; tuttavia, l'analisi più approfondita a livello di specie ha rivelato un quadro sfaccettato, con *Ruminococcus sp. SR1/5* potenziato dall'uso di metformina, mentre altre varianti si riducevano dopo interventi come la chirurgia bariatrica. *Fusobacterium*, soprattutto *Fusobacterium nucleatum*, è un bastoncello Gram-negativo riconosciuto per le sue caratteristiche pro-infiammatorie, con un impatto negativo sulla salute metabolica. *Blautia*, un genere del phylum Firmicutes, risulta spesso elevato nei pazienti diabetici, ma in alcune ricerche subisce un decremento dopo il trattamento chirurgico o farmacologico. Pertanto, la scarsa uniformità nei risultati può riflettere la complessa interazione fra tipologia di trattamento, stato infiammatorio e microbi specifici coinvolti (14).

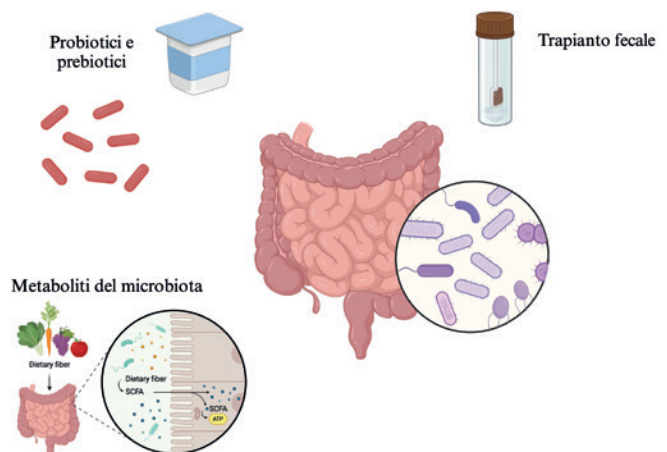
Tra i generi più citati con effetti variabili figura *Lactobacillus*. Gli studi trasversali riportano spesso un'associazione positiva tra *Lactobacillus* e DMT2, ma sperimentazioni sui modelli animali o in trial clinici di piccole dimensioni rivelano che molte specie di *Lactobacillus* hanno un potenziale effetto benefico in modelli di insulino-resistenza. Le discrepanze potrebbero derivare dalla varietà di specie e ceppi inclusi nel genere. Alcune di esse, come *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, mostrano tendenza ad aumentare nel DMT2, mentre altre, come *Lactobacillus amylovorus*, si riducono. Appare dunque possibile che l'effetto sul metabolismo dell'ospite sia specie-specifico o addirittura ceppo-specifico (14, 32).

EFFETTI DELLA MODULAZIONE DEL MICROBIOTA SUL CONTROLLO METABOLICO

a. Trapianto di Microbiota Fecale (FMT)

Il trapianto di microbiota fecale (FMT) è una strategia terapeutica emergente utile nel modulare la composizione microbica nei pazienti con DMT2 (Fig. 4). Il primo studio clinico che ha previsto l'uso del FMT per il trattamento della sindrome metabolica risale al 2012. In questo studio, 9 pazienti affetti da tale condizione hanno ricevuto microbiota fecale da donatori sani. Dopo sei settimane di trattamento, si è osservato un miglioramento significativo della sensibilità all'insulina, accompagnato da un aumento dei batteri produttori di butirrato (33). Uno studio successivo ha confermato i benefici del FMT sempre nel trattamento della sindrome metabolica. Il FMT da donatori sani ha portato ad un miglioramento della resistenza all'insulina nel breve termine (6 settimane), con una riduzione dei livelli di HbA1c e un aumento della concentrazione plasmatica di GABA. Tuttavia, la risposta al trattamento è risultata variabile tra i pazienti. In particolare, coloro che presentavano una bassa diversità del microbiota intestinale prima del trattamento hanno mostrato effetti più importanti, suggerendo che le caratteristiche della flora intestinale siano un fattore determinante per l'efficacia del FMT (34). Uno studio recente ha ulteriormente confermato che il FMT da donatori sani può migliorare il controllo glicemico nei pazienti con DMT2. Un'indagine su 17 pazienti ha mostrato una riduzione significativa dell'HbA1c e della glicemia postprandiale.

Figura 4 ♦ Interventi terapeutici basati sul microbiota. Immagine realizzata con [app.biorender.com](https://www.biorender.com)



diale dopo 12 settimane di trattamento. Il FMT sembra dunque ripristinare un equilibrio microbico favorevole, promuovendo la crescita di batteri benefici e riducendo l'infiammazione sistemica (35).

b. Probiotici, prebiotici e microbiota

Anche i probiotici stanno emergendo come strategia promettente per migliorare la composizione del microbiota intestinale nei pazienti con DMT2 (Fig. 4). Generi come *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* hanno dimostrato di avere un impatto positivo sulla salute intestinale e metabolica. I principali benefici dei probiotici riguardano:

- il miglioramento della funzione della barriera intestinale. I probiotici promuovono la produzione di muco intestinale e rafforzano le giunzioni epiteliali, riducendo la permeabilità intestinale e prevenendo il passaggio di endotossine infiammatorie nel sangue;
- la riduzione dell'infiammazione sistemica. L'integrazione di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* riduce la concentrazione di citochine pro-infiammatorie e migliora la risposta immunitaria;
- la modulazione della produzione di SCFA. I probiotici aumentano la popolazione di batteri produttori di butirrato, contribuendo alla regolazione della sensibilità insulinica e al metabolismo glucidico;
- gli effetti sul metabolismo del glucosio. Alcuni ceppi probiotici sono stati associati a una riduzione dell'insulino-resistenza e ad un miglioramento della secrezione del GLP-1 (36).

Analogamente ai probiotici, anche i prebiotici, come inulina e frutto-oligosaccaridi, favoriscono la crescita selettiva di batteri benefici e la produzione di SCFA, con effetti positivi sulla regolazione del glucosio e del metabolismo lipidico (37).

c. Metaboliti del microbiota

Come precedentemente riportato, metaboliti del microbiota, come gli acidi biliari, LPS e SCFA sono coinvolti nella patogenesi del DMT2. Ricerche recenti hanno evidenziato che una modulazione mirata del microbiota e dei suoi metaboliti potrebbe rappresentare una strategia terapeutica promettente (38) (Fig. 4). Numerosi studi pre-clinici hanno evidenziato che la somministrazione diretta di *Akkermansia muciniphila* può ridurre la massa grassa, migliorare la sensibilità all'insulina e rafforzare la barriera intestinale. Sorprendentemente, la versione pasto-

rizzata del batterio sembra avere effetti ancora più pronunciati rispetto alla forma viva, suggerendo che alcuni componenti strutturali siano determinanti per avere un effetto metabolico positivo (39). Una scoperta rilevante riguarda la proteina di membrana esterna Amuc_1100, che interagisce con il recettore Toll-like 2 (TLR2) e con il recettore per gli endocannabinoidi CB2R, migliorando la funzione della barriera intestinale e riducendo l'infiammazione sistemica (40, 41). Questa osservazione evidenzia come intervenire sulla composizione microbica possa aiutare a controllare percorsi di segnalazione che condizionano l'intero metabolismo glucidico e lipidico. Anche le vescicole extracellulari rilasciate da *Akkermansia muciniphila* e la proteina secreta P9 mostrano effetti benefici, aprendo nuove prospettive per terapie basate su componenti isolati del batterio (40).

Infine, uno studio recente ha utilizzato un approccio innovativo basato sul riposizionamento farmacologico per modulare il microbiota intestinale e favorire un profilo microbico più favorevole. Grazie ad un modello *ex vivo* denominato "Mini Gut Model" (MGM), i ricercatori hanno testato dieci composti per valutarne l'effetto sul microbiota umano. Dei dieci testati solamente tre composti hanno dimostrato capacità di influenzare positivamente la composizione del microbiota:

- il THIP idrocloruro, un agonista selettivo dei recettori GABA-A, ha ridotto in numero le Verrucomicrobiaceae, batteri associati a danni della mucosa intestinale;
- la metenamina, utilizzata come antisettico, ha invece favorito la crescita di Veillonellaceae, famiglia di batteri coinvolti nel metabolismo del lattato, i quali sembrano essere implicati nella regolazione energetica nei pazienti con diabete;
- il mesna, utilizzato nella profilassi della tossicità urinaria in pazienti in trattamento per alcune forme neoplastiche, ha dimostrato infine un duplice effetto, promuovendo la crescita di Veillonellaceae e riducendo Desulfovibrionaceae, famiglia batterica associata a condizioni infiammatorie e a disfunzioni metaboliche (42).

CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante i dati sulla composizione del microbiota in pazienti con DMT2 siano a volte contraddittori, adottando una visione d'insieme, si delinea uno scenario in cui la disbiosi del DMT2 implica un aumento di

batteri pro-infiammatori, una diminuzione dei produttori di SCFA e un indebolimento della barriera intestinale, con conseguente infiammazione sistemica e iperglicemia cronica (43). Sebbene la diversità alfa non fornisca risultati conclusivi in modo uniforme, la diversità beta appare più sensibile nel distinguere i profili microbici dei pazienti diabetici da quelli dei soggetti sani, evidenziando le profonde differenze strutturali e funzionali (44).

Di converso, l'analisi a livello di phyla quali Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia rivela dati talvolta contrastanti, mentre lo studio dei generi specifici consente di tracciare correlazioni più robuste. *Bifidobacterium* e *Bacteroides* ricoprono spesso un ruolo protettivo, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie, alla produzione di SCFA e alla regolazione positiva delle giunzioni strette epiteliali; *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Akkermansia* mostrano azioni benefiche associate alla sintesi di butirrato o al mantenimento del muco intestinale. Al contrario, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Blautia* o *Escherichia* e *Shigella* si configurano in molti casi come generi la cui espansione correla negativamente con l'omeostasi glucidica, sebbene alcuni di essi possano contenere specie o ceppi probiotici con effetti benefici (14, 20).

Ancora meno solide sono le evidenze relative agli effetti della manipolazione del microbiota sull'omeostasi glucidica e metabolica, diverse strategie, tra cui l'FMT, l'impiego di pre o probiotici e il riposizionamento di farmaci orfani, sembrano però promettenti e certamente meritevoli di ulteriori approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA

- Jeyaraman M, Mariappan T, Jeyaraman N, Muthu S, Ramasubramanian S, Santos GS, da Fonseca LF, Lana JF. Gut microbiome: A revolution in type II diabetes mellitus. *World Journal Diabetes*. 2024; 15(9):1874-1888.
- Fliegerová KO, Mahayri TM, Sechovcová H, Makedim C, Mrázek J, Jarosiková R, Dubsky M, Fejfarová V. Diabetes and gut microbiome. *Frontiers Microbiology*. 2025; 15:1451051.
- Delzenne NM, Bindels LB, Neyrinck AM, Walter J. The gut microbiome and dietary fibres: implication in obesity, cardiometabolic diseases and cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2024; 23(4):225-238.
- Liu X, Liu Y, Zhang H, Shan C, Guo Y, Gong X, Cui M, Li X, Tang M. Correlation between the gut microbiome and neurodegenerative diseases: a review of metagenomics evidence. *Neural Regeneration Research*. 2024; 19(4):833-845.
- Longo GU, Lalli A, Bandini B, de Sire R, Angeletti S, Lustig S, Ammendolia A, Budhiparama NC, de Sire A. Role of the Gut Microbiota in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Spondylarthritis: An Update on the Gut-Joint Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(6):3242.
- Farnetano M, Carucci L, Coppola S, Oglio F, Masino A, Cozzolino M, Nocerino R, Berni Canani R. Gut microbiome features in pediatric food allergy: a scoping review. *Frontiers Allergy*. 2024; 5:1438252.
- Centurion VB, Rossi A, Orellana E, Ghiotto G, Kakuk B, Morlino MS, Basile A, Zampieri G, Treu L, Campanaro S. A unified compendium of prokaryotic and viral genomes from over 300 anaerobic digestion microbiomes. *Environmental Microbiome*. 2024; 19(1):1.
- Mlynarska E, Wasiak J, Gakewska A, Stec G, Jasinska J, Rysk J, Franczyk B. Exploring the Significance of Gut Microbiota in Diabetes Pathogenesis and Management-A Narrative Review. *Nutrients*. 2024; 16(12):1938.
- Bhattacharyya C, Barman D, Tripathi D, Dutta S, Bhattacharya C, Alam M, Choudhury P, Devi U, Mahanta J, Rasaily R, Basu A, Paine SK. Influence of Maternal Breast Milk and Vaginal Microbiome on Neonatal Gut Microbiome: A Longitudinal Study during the First Year. *Microbiology Spectrum*. 2023; 11(3):e0496722.
- Merra G, Gualtieri P, La Placa G, Frank G, Della Morte D, De Lorenzo A, Di Renzo L. The Relationship between Exposure and Microbiome. *Microorganisms*. 2024; 12(7):1386.
- Hou K, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya J, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases, 2022. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1):135.
- Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim ES, Unno T, Shin JH. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Frontiers Microbiology*. 2023; 13:1103836.
- Zafar H, Saier Jr MH. Gut *Bacteroides* species in health and disease. *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1-20.
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020; 51:102590.
- Chong S, Lin M, Chong D, Jensen S, Lau NS. A systematic

- ic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers Endocrinology (Lausanne)*. 2025; 15:1486793.
16. Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio*. 2024; 15:e0303223.
 17. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutrients Diabetes*. 2022; 12(1):35.
 18. Ye J, Wu Z, Zhao Y, Zhang S, Liu W, Su Y. Role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: Advanced research-based review. *Frontiers Microbiology*. 2022; 13:1029890.
 19. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022; 10(9):1838.
 20. Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*. 2023; 97:104821.
 21. Alafiri SN, Alyamani EJ, Alarawi M, Alquait AA, Aloyayan MA, Aldossary AM, El-Rahman RAA, Mir R. Integrative Metagenomic Analyses Reveal Gut Microbiota-Derived Multiple Hits Connected to Development of Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2024; 14(12):720.
 22. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang J, Chen X, Wang H. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflammation*. 2021; 2021:5110276.
 23. Qin Q, Yan S, Yang Y, Chen J, Li T, Gao X, Yan H, Wang Y, Wang J, Wang S, Ding S. A Metagenome-Wide Association Study of the Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Frontiers Microbiology*. 2021; 12:682721.
 24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Backhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498(7452):99-103.
 25. Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(11):e49740.
 26. Habibi A, Letafatkar N, Sattari N, Nobakht S, Rafat Z, Moghadam SS, Mirdamadi A, Javid M, Jamilian P, Hassanipour S, Keivanlou MH, Amini-Salehi E. Modulation of inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus through gut microbiome-targeted interventions: An umbrella review on meta-analyses. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2025; 65:93-104.
 27. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sorensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9085.
 28. Wang G, Lyu Q, Yang T, Cui S, Niu K, Gu R, Li Y, Li J, Xing W, Li L. Association of intestinal microbiota markers and dietary pattern in Chinese patients with type 2 diabetes: The Henan rural cohort study. *Frontiers Public Health*. 2022; 10:1046333.
 29. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflammation*. 2014; 2014:162021.
 30. Shih CT, Yeh YT, Lin CC, Yang LY, Chiang CP. *Akkermansia muciniphila* is Negatively Correlated with Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes. *Microorganisms*. 2020; 8(9):1360.
 31. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Wang G. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipototoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathology Disease*. 2018; 76(4).
 32. Xi Y, Xu PF. Diabetes and gut microbiota. *World Journal Diabetes*. 2021; 12(10):1693-1703.
 33. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 30(1):51-58.
 34. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayaooan SD, Hermes G, Bouter KE, Koopen AM, Holst JJ, Knop FK, Blaak E, Zhao J, Smidt H, Harms AC, Hankemeijer T, Bergman JJGHM, Romijn HA, Schaap FG, Damink SWMO, Ackermans MT, Dallinga-Thie GM, Zoetendal E, de Vos WM, Serlie MJ, Stroes ESG, Groen AK, Nieuwdorp M. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*. 2017; 26(4):611-619.
 35. Ding D, Yong H, You N, Lu W, Yang X, Ye X, Wang Y, Cai T, Zheng X, Chen H, Cui B, Zhang F, Liu X, Mao JH, Lu Y, Chang H. Prospective Study Reveals Host Microbial Determinants of Clinical Response to Fecal Microbiota Transplant Therapy in Type 2 Diabetes Patients.

- Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022; 12:820367.
36. Salgado MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019; 103(23-24):9229-9238.
 37. Wu J, Yang K, Fan H, Wei M, Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Frontiers Endocrinology*. 2023; 15:1114424.
 38. Liu L, Zhang J, Cheng Y, Zhu M, Xiao Z, Ruan G, Wei Y. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment. *Frontiers Endocrinology*. 2022; 13:958218.
 39. Plovier H, Everard A, Druat C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KCH, Aalvink S, O Martinez L, Dumas ME, Maiter D, Loumave A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2017; 23(1):107-113.
 40. Yan J, Sheng L, Li H. *Akkermansia muciniphila*: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1984104.
 41. Cani, P. D. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 18(Suppl 4):50-53.
 42. Barone M, Rampelli S, Biagi E, Bertozzi SM, Falchi F, Cavalli A, Armirotti A, Brigidi P, Turroni S, Candela M. Searching for New Microbiome-Targeted Therapeutics through a Drug Repurposing Approach. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 64(23):17277-17286.
 43. Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers Immunology*. 2020; 11:571731.
 44. Chavez-Carbajal A, Pizano-Zarate ML, Hernandez-Quiroz F, Ortiz-Luna GF, Morales-Hernandez RM, De Sales-Millan A, Hernandez-Trejo M, Garcia-Vite A, Beltran-Lagunes L, Hoyo-Vadillo C, Garcia-Mena J. Characterization of the Gut Microbiota of Individuals at Different T2D Stages Reveals a Complex Relationship with the Host. *Microorganisms*. 2020; 8(1):94.

Microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti: la comunicazione che cura

Gut microbiota and hypoglycaemic drugs: a “curing” dialogue

Mariangela Rubino, Velia Cassano, Marta Letizia Hribal

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

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2501c>

ABSTRACT

In the world of holobionts the concept of identity has changed: the host organism and its microbiota should be seen as a single genomic, metabolic and functional unit; in this perspective, the microbiota can modulate the bioavailability and efficacy of non-antibiotic drugs, undergoing, vice versa, alterations in terms of bacterial composition. The aim of this review is to explore the intricate relationship between drugs used for the management of type 2 diabetes and the gut microbiota, and how this interaction could contribute to pharmacological efficacy.

KEYWORDS

Gut microbiota, hypoglycaemic drugs, pharmacomicrobiomics, metformin, SGLT2i, GLP-1RA.

INTRODUZIONE

Molto è cambiato da quando Paul Ehrlich, il padre fondatore della moderna farmacologia, sviluppò per la prima volta, nel 1909, un trattamento per la sifilide. I concetti da lui formulati sono ancora molto attuali: i composti farmacologici, i cosiddetti *proiettili magici*, sono progettati in maniera intelligente e sintetizzati con l'obiettivo di eliminare specifici tipi di cellule non desiderate senza determinare danno alle cellule sane del corpo umano (1). Nei successivi 100 anni questa visione semplicistica è stata superata; la genomica, la proteomica, e le tecniche di metabolomica, oltre allo sviluppo di modelli sperimentali preclinici, hanno portato ad una migliore compren-

sione dei fattori genetici ed ambientali che influenzano l'efficacia dei farmaci, ed all'identificazione di nuovi target e modulatori.

Le recenti acquisizioni sul ruolo del microbiota nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo ospite hanno permesso di sviluppare una nuova frontiera della farmacologia: la farmacomicrobiomica (2); l'obiettivo di tale disciplina è la comprensione dell'interazione tra ecosistema del microbiota intestinale, farmacologia, ambiente e genotipo dell'ospite, che determina l'eterogeneità interindividuale nella risposta ai farmaci, e che può portare allo sviluppo di una medicina ancora più personalizzata. Riemerge così il concetto di olobionte: una sovraentità di funzioni delle cellule dell'ospite e del microbiota, intesa come una singola unità genomica e metabolica, dove entrambe le entità fisiologiche sono sotto l'effetto della pressione selettiva, e possono equamente o distintamente subire o regolare gli effetti del loro ambiente circostante (3), generando un unico fenotipo funzionale (4).

Nello sviluppo dei farmaci, dovrebbe essere tenuto in conto l'effetto di questi ultimi sul microbiota e viceversa, passando così da una medicina di precisione ad una medicina basata sul microbiota, un componente chiave della farmacopea del XXI secolo, in quanto si identifica come modulatore, come target e come risorsa per i farmaci del futuro (5).

L'impatto degli antibiotici sulla composizione del microbiota è ben noto da molto tempo, ma studi su coorti di popolazioni hanno rilevato la relazione tra numerose

altre classi di farmaci e le caratteristiche del microbiota (6). La composizione del microbiota può essere modificata dall'utilizzo di farmaci non antibiotici (7) e, viceversa, il microbiota può alterare la farmacocinetica di un farmaco, producendo metaboliti che competono con il sito attivo target del farmaco (5), alterando il suo metabolismo ad opera dei citocromo P450 (8), influenzando il sistema immunitario dell'ospite e modulando la risposta di quest'ultimo a farmaci immunoterapici (9), o determinando l'insorgenza degli effetti collaterali; la farmacomicrobiomica può presentare almeno due importanti applicazioni nella pratica clinica: la combinazione dei profili microbiota e genetica per meglio predire la risposta individuale ad un trattamento, e la modulazione del microbiota intestinale per migliorare l'efficacia farmacologica a livello individuale, sviluppando trattamenti personalizzati ed individualizzati (2).

L'utilizzo di farmaci può influenzare la composizione del microbiota intestinale in differenti modi; sono stati proposti almeno due modelli: nel primo modello il farmaco può determinare la traslocazione del microbiota da altri siti corporei verso l'intestino; è il caso degli inibitori di pompa protonica, che possono ridurre la barriera acida dello stomaco, permettendo ai microbi del cavo orale di attraversare lo stomaco e raggiungere l'intestino determinando uno stato di disbiosi intestinale. Il secondo modello proposto prevede una azione diretta del farmaco sul microambiente intestinale influenzando direttamente la crescita batterica, o in alcuni casi inibendola; questo secondo modello può essere bidirezionale (9).

Alla luce delle evidenze, discusse nella Rassegna "Ruolo del microbiota intestinale nel diabete mellito di tipo 2: nuove prospettive terapeutiche" inclusa in questo numero, non stupisce che il microbiota intestinale sia influenzato dall'azione dei farmaci ipoglicemizzanti (10, 11) e che, viceversa, il microbiota intestinale possieda una azione diretta sull'azione dei farmaci attualmente utilizzati per il trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) (11, 12), e che sia in grado di modularne gli effetti collaterali (13). Nonostante il riconoscimento della interazione tra microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti sia ampiamente riconosciuto, il ruolo del microbiota sulla efficacia e sulla sicurezza farmacologica non è pienamente compreso. L'interazione tra microbiota intestinale, fisiopatologia e fenotipizzazione del soggetto diabetico, e farmaci utilizzati per il DMT2 è complessa e bidirezionale (14).

COME I FARMACI IPOGLICEMIZZANTI INFLUENZANO LA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Biguanidi

La metformina è il farmaco ipoglicemizzante più comunemente utilizzato per il trattamento del DMT2, soprattutto nelle forme associate ad obesità ed insulino resistenza, ed è il farmaco ipoglicemizzante i cui effetti sul microbiota intestinale sono i più studiati.

Già nel 1984, Bonora et al (15) dimostrarono che la somministrazione intravenosa di metformina non presentava il medesimo effetto ipoglicemizzante rispetto alla formulazione orale, suggerendo la mediazione dell'intestino nella regolazione del metabolismo glucidico ad opera della metformina; ricerche successive dimostrarono che la biodisponibilità della metformina aveva origine dall'intestino, dove agisce stimolando il metabolismo anaerobico del glucosio, incrementando i lattati (16), e che le formulazioni a lento rilascio del farmaco, che agiscono esclusivamente a livello intestinale, esibivano proprietà ipoglicemizzanti sovrapponibili alle formulazioni standard, nonostante una riduzione significativa dell'esposizione sistemica (17). La concentrazione di tale molecola è infatti quasi 300 volte maggiore a livello intestinale che a livello plasmatico (16); l'intestino pertanto è il maggiore sito di esposizione alla metformina ed è responsabile dei suoi effetti ipoglicemizzanti (17).

Recentemente la relazione tra metformina ed intestino è stata rivista (18); la metformina può influenzare il microambiente intestinale modulando l'uptake del glucosio e la sua utilizzazione, incrementando i livelli di Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e degli acidi biliari ed alterando la composizione del microbiota intestinale, fattori che contribuiscono ai suoi effetti pleiotropici.

Non è però completamente compreso il meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale contribuisce alla capacità della metformina di regolare l'omeostasi glucidica. La presenza di tale molecola a livello intestinale suggerisce che la metformina sia in grado di indurre alterazioni della composizione e della funzione del microbiota, migliorando la disbiosi associata al DMT2 (10, 19, 20) ed alle condizioni di prediabete (21), oltre ad apportare modifiche nei soggetti sani (22).

Quali sono i batteri coinvolti? È impensabile poterli elencare tutti, ma cercheremo di riassumere le principali

phyla e specie coinvolte, e quali sono le implicazioni molecolari e cliniche.

I primi studi sulle alterazioni del microbiota in soggetti affetti da DMT2 ed in trattamento con metformina sono piuttosto recenti; la ricerca precedente era rivolta soprattutto allo studio di modelli murini o modelli in vitro. Napolitano et al valutarono pazienti affetti da DMT2, in monoterapia con metformina o senza trattamento, per meglio caratterizzare il coinvolgimento del microbiota nel meccanismo d'azione della metformina; la specie batterica maggiormente rappresentata nella popolazione di Napolitano in trattamento con metformina era *Adlercreutzia spp*, dei batteri noti per metabolizzare gli isoflavonoidi della soia, che presentano effetti positivi sul metabolismo glucidico (23).

Nel 2017 Wu et al riportarono delle modifiche nella composizione del microbiota intestinale in soggetti affetti da DMT2 naive al trattamento, dopo 4 mesi di assunzione di metformina, principalmente per i phyla γ -*Proteobacteria* e *Firmicutes*; la composizione si modificava con un incremento di *Escherichia spp*, ed una riduzione di *Intestinibacter spp*, e si osservava altresì un significativo incremento delle concentrazioni di proprionato e butirato fecali, da parte di *Bacteroides spp*, nel gruppo di soggetti trattati con metformina. Gli stessi autori riportarono, inoltre, come il trapianto di campioni fecali di soggetti trattati con metformina in topi nutriti con dieta ad elevato contenuto di grassi fosse sufficiente per migliorare la tolleranza glucidica di questi ultimi (24).

In uno studio retrospettivo De la Cuesta-Zuluaga et al rilevarono che pazienti affetti da DMT2 in trattamento con metformina presentavano una maggiore abbondanza relativa di *Akkermansia muciniphila* degradatori di mucina, con associato incremento di cellule produttrici di mucina, e di numerosi tipi di batteri produttori di acidi grassi a catena breve (SCFA) rispetto ai soggetti non affetti da DMT2, quali *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera*, *Shewanella* e *Blautia*, oltre ad una riduzione di *Intestinibacter bartlettii*, *Roseburia*, *Intestinibacter*, *Ruminococcaceae*, *Subdoligranulum* ed un cluster di *Clostridium spp* produttore di butirato (10, 18, 24); nei soggetti diabetici che non assumevano metformina era riscontrata una abbondanza relativa maggiore per *Clostridiaceae o2do6* e minore per *Enterococcus casseliflavus* (25).

Numerosi trial clinici hanno confermato che i soggetti affetti da DMT2 che assumevano metformina mostrava-

no un incremento di Enterobacteriales e *Akkermansia muciniphila* (25, 26). L'incremento di *Akkermansia muciniphila*, e *Clostridium cocleatum* è stato dimostrato anche in campioni fecali di topi sottoposti a dieta ad elevato contenuto di grassi e trattati con metformina (27, 28).

In un trial randomizzato, disegnato al fine di valutare le alterazioni a lungo termine determinate dalla metformina sul microbiota, con follow-up a 6 e 12 mesi, è stato dimostrato che la metformina incrementava *Escherichia coli* e *Ruminococcus torques*, riducendo *Intestinibacter bartlettii* e *Roseburia intestinalis*; la popolazione arruolata in questo trial era costituita da soggetti con anamnesi positiva per neoplasia, in sovrappeso o obesa (29). L'incremento di *Escherichia coli* e la riduzione di *Intestinibacter spp* è stata confermata, su soggetti affetti da DMT2, da Forslund et al (10).

Farmaci ipoglicemizzanti come la metformina sembrano modulare inoltre il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes, con un impatto sul metabolismo glucidico e sulla sensibilità insulinica (30) (Fig. 1).

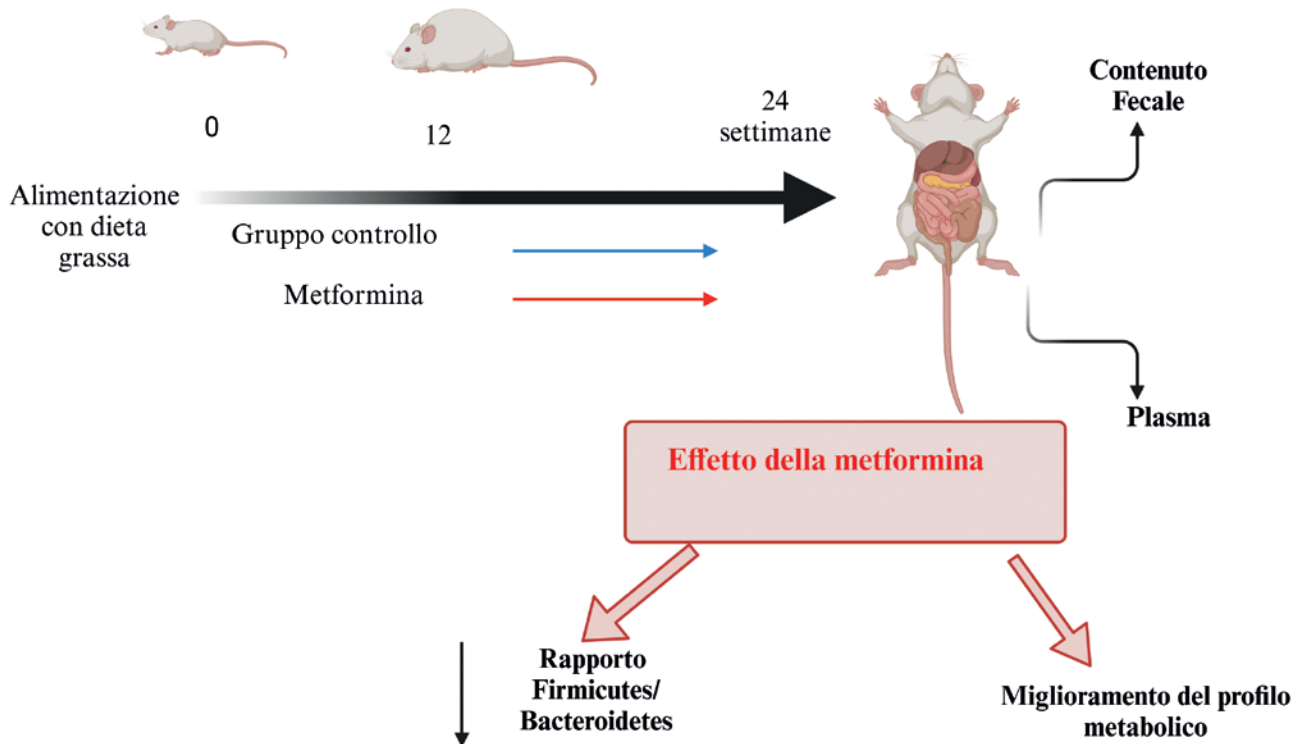
In uno studio condotto su soggetti sani la metformina ha determinato un incremento della quantità di *Escherichia/Shigella spp*, e *Bilophila wadsworthia*, ed una riduzione della quantità di *Clostridium spp*, e *Intestinibacter spp*, confermando una azione diretta della metformina sulla composizione del microbiota piuttosto che un effetto secondario al migliorato compenso glicemico (22).

La modulazione della composizione microbica e del suo metabolismo può contribuire agli effetti collaterali dei farmaci (18): i disturbi gastrointestinali associati all'utilizzo della metformina sono legati ad un incremento di *Escherichia* e *Shigella spp* (31) in aggiunta la metformina sembra interrompere il metabolismo batterico dei folati nel modello sperimentale di *Caenorhabditis elegans* (32); questo potrebbe spiegare la riduzione della concentrazione di folati associata al suo utilizzo (33).

Burton et al (13) hanno dimostrato che la combinazione di metformina con un modulatore del microbiota intestinale nei soggetti con DMT2 intolleranti al farmaco migliorava il compenso glicemico ed i livelli di glicemia, oltre ad eliminare gli effetti collaterali, che sembrano quindi dipendere dalla disbiosi legata al DMT2 piuttosto che dalla presenza a livello intestinale della metformina.

Quali sono i meccanismi mediante i quali il microbiota intestinale riesce a mediare l'effetto ipoglicemizzante della metformina?

Figura 1 ♦ Effetti della metformina sulla modulazione del microbiota intestinale in topi alimentati con dieta grassa. Mod da (30)



Una analisi metagenomica del microbiota ha suggerito che la metformina agisce modulando la produzione di SCFA, inclusi acetato, propionato, butirato e lattato, i maggiori prodotti della fermentazione del cibo non digeribile da parte dei batteri anaerobi (25), o attraverso il controllo della degradazione della mucina, nonché attraverso l'interferenza con potenziali geni microbici codificanti per metalloproteine o trasportatori di metalli (24) e con numerosi pathways, come di seguito dettagliato (10, 25, 28, 34).

L'incremento della produzione di SCFA, soprattutto butirato e propionato, attiva la gluconeogenesi intestinale, migliora il controllo glicemico e riduce la produzione epatica di glucosio, l'appetito ed il peso corporeo (35, 36); gli SCFA sono responsabili del migliorato metabolismo energetico in soggetti obesi, e della riduzione della produzione dei lipopolisaccaridi (LPS) da parte del microbiota intestinale (37).

Le modifiche indotte dalla metformina a livello del microbiota intestinale che possono regolare l'omeostasi glucidica possono interessare la promozione dell'integrità della barriera intestinale. I disordini metabolici sono

correlati ad una maggiore permeabilità della barriera intestinale, che permette il passaggio di LPS inducendo una infiammazione cronica che causa insulino-resistenza (38).

La metformina incrementa l'abbondanza relativa di *Akkermansia muciniphila* sia in modelli murini (27, 28) che nell'uomo (10, 24). Una proteina di membrana isolata da *Akkermansia muciniphila* sembra attivare il Toll Like Receptor 2 (TLR2), migliorando la funzione della barriera intestinale e limitando la endotossemia associata al DMT2 (39). In aggiunta, l'espressione dei geni MUC2 e MUC5, che contribuiscono ai livelli di mucina, era incrementata in topi trattati con metformina e sottoposti a dieta ad elevato contenuto di lipidi; l'incremento di MUC2 si associa ad un ripristino delle tight junction quali zonulina-1 ed occludina, con conseguente ripristino della permeabilità intestinale (28). L'abbondanza di *Akkermansia Muciniphila* si associa agli effetti antinfiammatori forniti dal trattamento con metformina, con una significativa riduzione dei livelli di mRNA di IL-6 ed IL-1 β (27). La modulazione delle suddette citochine proinfiammatorie correla anche con l'abbondanza di *Bacteroides* e *Butyricimonas* (40).

Infine, Zhang et al hanno dimostrato che il trattamento con metformina determinava una inibizione della trasmissione del segnale mediata da TLR/NF- κ B (41).

Un ulteriore meccanismo mediante il quale il microbiota potrebbe mediare gli effetti della metformina è la secrezione degli ormoni intestinali: nei soggetti che assumono tale farmaco è stato infatti riscontrato un incremento dei livelli plasmatici di Glucagon-Like Peptide-1 (GLP)-1, e alcuni studi riportano anche un incremento del Peptide YY (PYY), coinvolto nel controllo del senso di fame (42). In particolare, è stata osservata una correlazione tra i livelli di PYY e l'abbondanza di *Bacteroidetes* e *Firmicutes spp* in campioni fecali di soggetti con DMT2 in trattamento in monoterapia con metformina (23).

La secrezione di GLP-1 e PYY da parte delle cellule enteroendocrine sembra essere mediate dagli SCFA, sia attraverso l'accoppiamento con i recettori di membrana associati a proteine G (GPR)-41 e GPR-43 espresse sulle cellule enteroendocrine L (43), sia attraverso la loro attività inibitoria sull'istone deacetilasi (44). La metformina può indirettamente stimolare il rilascio di questi ormoni attraverso la promozione della crescita di specie produttrici di SCFA.

L'espressione di SGLT1, il principale trasportatore responsabile della secrezione di GLP-1 stimolata dal glucosio, sembra essere ridotta nel piccolo intestino di topi nutriti con una dieta ad elevato contenuto di lipidi (34). La metformina ripristina l'espressione di SGLT1 e la sensibilità al glucosio incrementando l'abbondanza relativa di *Lactobacillus*, suggerendo un legame tra questo phylum e l'espressione di SGLT1; inoltre, quando cellule intestinali Caco-2 erano incubate con *Lactobacillus*, si verificava un incremento dell'espressione del gene GPR120, noto per influenzare l'espressione di GLP-1 (45). Il trapianto di microbiota di ratti trattati con metformina in topi nutriti con dieta ad elevato contenuto calorico ripristinava l'espressione di SGLT1 ed il sensing al glucosio, confermando un meccanismo mediato dal microbiota (34).

Un contributo all'azione ipoglicemizzante della metformina, mediato dal microbiota intestinale, è legato anche alla sua interazione con il pool di acidi biliari (23, 46-48); l'azione degli acidi biliari è quella di solubilizzare i lipidi per l'uptake intestinale; tuttavia, gli acidi biliari influenzano il metabolismo mediante il loro legame ai recettori Taked G Protein 5 (TGR5) e del farnesoide X (FXR). L'attività di TGR5 è legata alla produzione di GLP-1 (49),

mentre l'azione di FXR si esplica con un effetto sulla tolleranza glucidica e sulla sensibilità insulinica (50); la metformina può stimolare indirettamente la secrezione di GLP-1 inibendo FXR attraverso un meccanismo mediato dalla chinasi AMPK, che ha come risultato una riduzione del sensing e dell'assorbimento ileale degli acidi biliari; l'incremento del pool degli acidi biliari può stimolare il recettore TGR5 a livello delle cellule L intestinali, determinando un incremento della secrezione di GLP-1 attraverso la fosforilazione ossidativa mitocondriale e l'influsso di calcio (49).

La metformina riduce l'abbondanza relativa di *Bacteroides fragilis* e la sua attività di idrolasi degli acidi biliari (BSH), con conseguente incremento di acido glicoursodesossicolico, un acido biliare che sembra migliorare l'insulino-resistenza attraverso l'inibizione del segnale intestinale di FXR (il cosiddetto asse *B. fragilis*-GUDCA-FXR) (48).

L'utilizzo della metformina si associa a modifiche nel potenziale metabolico del microbiota, in particolare con un incremento della produzione di butanoato, della biosintesi di chinone, della degradazione dei derivati dei carboidrati, e con una resistenza alla polimixina. In particolare, *Enterobacteriaceae spp*, soprattutto *Escherichia coli*, sono i maggiori contribuenti alle modifiche funzionali associate all'utilizzo della metformina. Le modifiche fisiologiche indotte dalla metformina possono fornire un vantaggio competitivo alle specie enterobatteriche, con potenziali implicazioni sulla salute dell'organismo (6).

Inibitori delle α glucosidasi

Gli inibitori delle α glucosidasi, incluso acarbiosio, voglibosio e miglitolo, sono farmaci attivi nel rallentare la digestione dei carboidrati e nel ridurre l'iperglicemia postprandiale; tali farmaci inibiscono l'idrolisi dei carboidrati legandosi alla maltasiglucosamilasi (MGAM) intestinale umana e alla sucralasi-isomaltasi (SI), e di conseguenza ritardano e riducono l'assorbimento di glucosio. Non stupisce che tali farmaci abbiano un impatto sulla composizione del microbiota: ritardando la digestione e l'assorbimento dei carboidrati a livello del piccolo intestino, determinano modifiche qualitative e quantitative dei substrati disponibili per il microbiota intestinale, influenzando in tal modo la crescita ed il metabolismo di specifiche specie batteriche, in rapporto alla composizione del pasto introdotto (51); è interessante osservare come tali molecole abbiano origini microbiche (52), favorendo

la crescita di determinate specie batteriche rispetto ad altre (53).

In uno studio cinese condotto su 95 soggetti affetti da DMT2, randomizzati all'assunzione di acarbosio o di placebo, si è visto come la composizione del microbiota al basale dei soggetti diabetici mostrava ridotti livelli di *Bifidobacterium longum* ed elevati livelli di *Enterococcus faecalis* rispetto ai controlli sani; dopo 4 settimane di trattamento, i soggetti trattati con acarbosio mostravano un incremento di *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus* ed una riduzione di LPS e dei livelli di inibitore dell'attivatore della protrombina 1. Questi risultati suggeriscono che il trattamento con acarbosio può alterare il microbiota intestinale e ridurre i livelli di citochine infiammatorie nei pazienti diabetici (54).

In soggetti prediabetici è stata altresì osservata una riduzione di *Butyricoccus*, *Phascolarctobacterium*, e *Ruminococcus* ed un incremento di *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, e *Dialister* dopo assunzione di acarbosio, l'ultimo dei quali correlava negativamente con i livelli di glucosio plasmatico (55).

La somministrazione per 12 settimane di voglibosio in topi obesi sottoposti a dieta ad elevato contenuto di lipidi, ha determinato la riduzione del rapporto Firmicutes/Bacteroides con un miglioramento del profilo glicemico e lipidico, ed un incremento di acido taurocolico, colico e desossicolico (56). Studi su topi hanno inoltre dimostrato che il miglitolo era in grado di ridurre il tempo di transito intestinale così come di sopprimere i marker istologici e molecolari di infiammazione indotti da una dieta ad elevato contenuto di lipidi e carboidrati, così come era in grado di ripristinare l'incremento in Erysipelotrichaceae e Coriobacteriaceae indotto dalla dieta (57).

Come nel caso della metformina, Smith et al hanno osservato, oltre a specifiche alterazioni della composizione microbica con una prevalenza di Muribaculaceae, anche un incremento della concentrazione di SCFA in topi trattati con acarbosio rispetto al gruppo di controllo, per un maggiore afflusso di amidi verso il piccolo intestino; le comunità microbiche e gli SCFA fecali osservati in tale studio, in particolare acetato, butirrato e proprionato, erano predittivi di longevità nei topi trattati con acarbosio (58). L'acarbosio incrementa i livelli sierici di butirrato in soggetti con intolleranza ai carboidrati ed in soggetti affetti da DMT2 (51). Tale modulazione dipende dalla maggiore quantità di fibre insolubili che raggiungono il piccolo

intestino (59); all'incremento di butirrato si associa una riduzione significativa della produzione di acetato e proprionato (60).

Gli effetti dell'acarbosio sono altresì mediati dall'asse microbiota intestinale-acidi biliari: l'acarbosio incrementa l'abbondanza relativa di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, mentre riduce quella di *Bacteroides*, portando ad una alterata abbondanza relativa di geni microbici che sono responsabili del metabolismo degli acidi biliari. L'esito del trattamento con acarbosio dipende dalla composizione del microbiota prima dell'intervento, e può essere predetto sulla base della predominanza tra *Bacteroides* o *Prevotella*: differenti capacità della flora di metabolizzare gli acidi biliari hanno come esito differenti effetti terapeutici, in particolare i pazienti con una abbondanza relativa di *Bacteroides* prima del trattamento con acarbosio mostravano maggiori modifiche nei livelli di acidi biliari plasmatici e migliorati parametri metabolici (11).

Agonisti del recettore di GLP-1

Il GLP-1 è un ormone incretinico prodotto dalle cellule intestinali endocrine (cellule L) in risposta all'ingestione di cibo. L'azione ipoglicemizzante di tale ormone è mediata, tra le altre, dalla secrezione insulinica indotta dal glucosio da parte delle β cellule pancreatiche e dalla soppressione della secrezione di glucagone ad opera delle α cellule pancreatiche; tale molecola contribuisce all'inibizione dell'appetito ed al senso di ripienezza gastrica, con le ben note applicazioni per i soggetti obesi (61, 62).

Abbiamo già visto come il microbiota intestinale moduli la sazietà e l'omeostasi glucidica inducendo la secrezione di GLP-1(43). GLP-1 rallenta il transito intestinale e l'assorbimento di nutrienti, modificando il microambiente al quale è esposto il microbiota (63).

Il meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale può influenzare la motilità gastrica è attribuito alla soppressione dell'espressione del recettore del GLP-1 nel tratto gastrointestinale. Grasset et al hanno dimostrato che la sensibilità al GLP-1 era modulata dal microbiota intestinale attraverso un meccanismo dipendente dall'ossido nitrico a livello del sistema nervoso enterico: i topi che presentavano resistenza al GLP-1 mostravano una riduzione in *Lactobacillus*, ed un incremento nella abbondanza relativa di *Porphyromonadaceae* (64).

L'utilizzo di analoghi del GLP-1 (GLP-1RA) è correlato a modifiche nella composizione del microbiota intestina-

le; i dati sull'azione degli analoghi del GLP-1 sulla modulazione del microbiota intestinale provengono principalmente da studi su modelli murini.

Wang et al hanno osservato un sostanziale riarrangiamento della struttura batterica nei topi trattati con liraglutide, con una riduzione dell'abbondanza dei phyla batterici associati all'obesità ed un relativo incremento dell'abbondanza dei phyla associati alla magrezza, postulando che i livelli di GLP-1, influenzando la durata del transito intestinale, possano modificare l'ambiente all'interno del lume intestinale, in termini di pH e composizione di nutrienti, alterando così la composizione del microbiota (63, 65). Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato che la somministrazione di liraglutide in topi diabetici con normale peso corporeo modulava il rapporto Firmicutes/Bacteroides a favore dei primi (63). Tale dato tuttavia non è stato confermato in uno studio successivo, che mostrava come il rapporto Firmicutes/Bacteroides fosse a favore dei Bacteroides (65). Questa discrepanza può essere legata al differente modello murino utilizzato, o alle condizioni pretrattamento.

Oltre alle alterazioni del rapporto Firmicutes/Bacteroides, la somministrazione di liraglutide in topi diabetici era associata all'incremento di batteri produttori di SCFA, inclusi Bacteroides, Lachnospiraceae, e Bifidobacterium (66), confermando le evidenze di Zhao sul rapporto Firmicutes/Bacteroides a favore dei Bacteroides (65).

Incrementando il rapporto Bacteroides/Firmicutes, la liraglutide è in grado di influenzare il sistema immunitario, riducendo le cellule Th1 ed incrementando le cellule Treg e le cellule linfoidi innate -1 e -3, quest'ultime legate al metabolismo del nitrogeno e delle purine, modulando la secrezione insulinica indotta dal glucosio (67).

L'azione della liraglutide è stata dimostrata anche in studi sull'uomo: il trattamento con tale molecola per 4 mesi di 40 soggetti affetti da DMT2 ha determinato sostanziali modifiche nella composizione del microbiota intestinale con un incremento del genere Bacteroidetes ed una riduzione di Ruminococcus e Actinomyces (68).

Il trattamento con liraglutide si associa altresì ad un incremento della abbondanza relativa di *Akkermansia muciniphila*, con i noti effetti protettivi a carico della barriera intestinale; l'incremento in *Akkermansia muciniphila*, in un trial condotto da Wang nel 2018 era però dipendente dalla durata del diabete (69).

Inibitori di DPP-4

Gli inibitori di DPP-4 (DPP4-i) esercitano il loro effetto ipoglicemizzante principalmente attraverso l'inibizione della degradazione del GLP-1 (61).

Nel 2006 Drucker et al (61) rilevarono una attività simil DPP4 del microbiota intestinale, destinandola ad un eventuale target farmacologico dei DPP4-i per la regolazione dell'omeostasi glucidica e della disbiosi del microbiota intestinale; Prevotella e Lactobacillus appaiono principalmente coinvolti in questa attività (70).

Come per gli agonisti recettoriali del GLP-1 anche per i DPP4-i gli studi sull'effetto di tali molecole sul microbiota intestinale sono condotti prevalentemente su modelli murini. Liao et al osservarono, su modelli murini sottoposti ad alimentazione ad elevato contenuto lipidico, come i DPP4-i fossero in grado di migliorare l'omeostasi glucidica incrementando l'abbondanza relativa di Bacteroidetes, ripristinando le modifiche indotte sul microbiota dal regime alimentare impostato, ed apportando modifiche funzionali favorevoli per l'organismo ospite, quali un incremento degli SCFA (71).

Topi sottoposti ad alimentazione ad elevato contenuto lipidico ed affetti da DMT2 mostravano una riduzione del phylum Bacteroidetes, ed un incremento di Firmicutes e Tenericutes; il trattamento con sitagliptin correggeva parzialmente la disbiosi del microbiota, ed incrementava l'abbondanza relativa di batteri produttori di SCFA (72). Gli stessi dati, su modelli murini affetti da DMT2, sono stati confermati dal trattamento con vildagliptin (73), mentre il saxagliptin riesce a modulare la produzione di SCFA (63). Il trattamento con saxagliptin sembra tuttavia avere effetti opposti sulla distribuzione del microbiota: le feci di topi sottoposti a dieta ad elevato contenuto di lipidi e trattati con saxagliptin sono ricche in Firmicutes, principalmente del genere Lactobacillus, Allobaculum e Turicibacter, mentre contengono meno Bacteroides e Prevotella, inducendo una riduzione nel phylum Bacteroidetes (63).

Il vildagliptin è associato altresì ad una ulteriore alterazione del microbiota di modelli murini sottoposti ad alimentazione occidentale, con un incremento dei *Lactobacilli spp* e della produzione di proprionato, e con una riduzione di *Oscillibacter spp* (74). Olivares et al hanno dimostrato come il vildagliptin fosse in grado di ridurre i ligandi del TLR2 e -4 a livello ciecale, e di ripristinare l'espressione di peptidi antimicrobici (AMPs) e la profon-

dità delle cripte ileali; gli stessi autori hanno dimostrato come il vildagliptin fosse inoltre in grado di ridurre l'espressione genica di citochine proinfiammatorie a livello epatico (74).

Il miglioramento della composizione del microbiota intestinale ad opera di sitagliptin può essere mediato da una riduzione dell'edema della parete intestinale, dello stato infiammatorio intestinale, e dal mantenimento dell'integrità della barriera mucosa intestinale (72).

Inibitori di SGLT2

Gli inibitori di SGLT2 (SGLT2-i), la più recente classe di farmaci ipoglicemizzanti, permettono di raggiungere il compenso glicemico attraverso l'incremento dell'escrezione urinaria di glucosio, oltre a ridurre il rischio cardiovascolare ed a svolgere azione nefroprotettiva (75).

I dati sull'impatto di tali molecole sulla composizione del microbiota intestinale sono discordanti.

Studi condotti su modelli murini affetti da DMT2 mostrano che il trattamento con dapagliflozin determina, dopo 8 settimane, una riduzione della stiffness arteriosa, e dei livelli di glicemia, oltre che una riduzione del rapporto Firmicutes/Bacteroides e di *Oscillospira*, ed un incremento dell'abbondanza relativa di *Akkermansia muciniphila* (76). Tale dato non è stato tuttavia confermato da un secondo studio su modello murino con DMT2, nel quale il trattamento con dapagliflozin incrementava la abbondanza relativa di Proteobacteria (in particolare Desulfovibrionaceae) e non influenzava il rapporto Firmicutes/Bacteroides (77).

In un lavoro del 2019 condotto su topi db/db, il trattamento con dapagliflozin ha determinato una riduzione nell'abbondanza di *Adlercreutzia* e *Alistipes*, così come un incremento dell'abbondanza di *Streptococcus* (78).

Studi condotti su modelli umani hanno dimostrato che gli SGLT2i non esercitano effetti sul microbiota intestinale; in particolare, il trial di van Bommel, in cui i partecipanti sono stati randomizzati ad assumere gliclazide o dapagliflozin per 12 settimane, non ha mostrato alcuna azione, per entrambe le molecole, sulla composizione del microbiota; i partecipanti allo studio erano stati trattati precedentemente con metformina; questo può avere oscurato i potenziali effetti del dapagliflozin sul microbiota intestinale (79).

Deng nel suo studio (80) condotto su 76 pazienti naive da trattamento ipoglicemizzante e con fattori di rischio per

malattie cardiovascolari ha randomizzato i soggetti a ricevere trattamento con metformina o con empagliflozin per 3 mesi. Empagliflozin alterava i metaboliti plasmatici ed il microbiota intestinale attraverso un meccanismo differente da quello della metformina: è stato dimostrato un incremento dei livelli dei batteri produttori di SCFA, quali *Roseburia*, *Eubacterium*, *Ruminococcaceae* e *Faecalibacterium*, ed una riduzione di numerosi batteri gram negativi potenzialmente pericolosi inclusi *Escherichia*, *Shigella*, *Bilophila*, e *Hungatella* (Fig. 2), molti dei quali sono patogeni opportunisti che inducono infiammazione e danneggiano la funzione della barriera intestinale, contribuendo all'insulino-resistenza, all'iperglicemia ed alle malattie cardiovascolari (81).

LX4211, un doppio inibitore di SGLT1 ed SGLT2 può ridurre l'assorbimento intestinale di glucosio mediante l'inibizione di SGLT1 e può stimolare il rilascio di GLP-1 e PYY. Questi effetti possono essere mediati dagli SCFA prodotti dalla fermentazione intestinale del glucosio non assorbito (82).

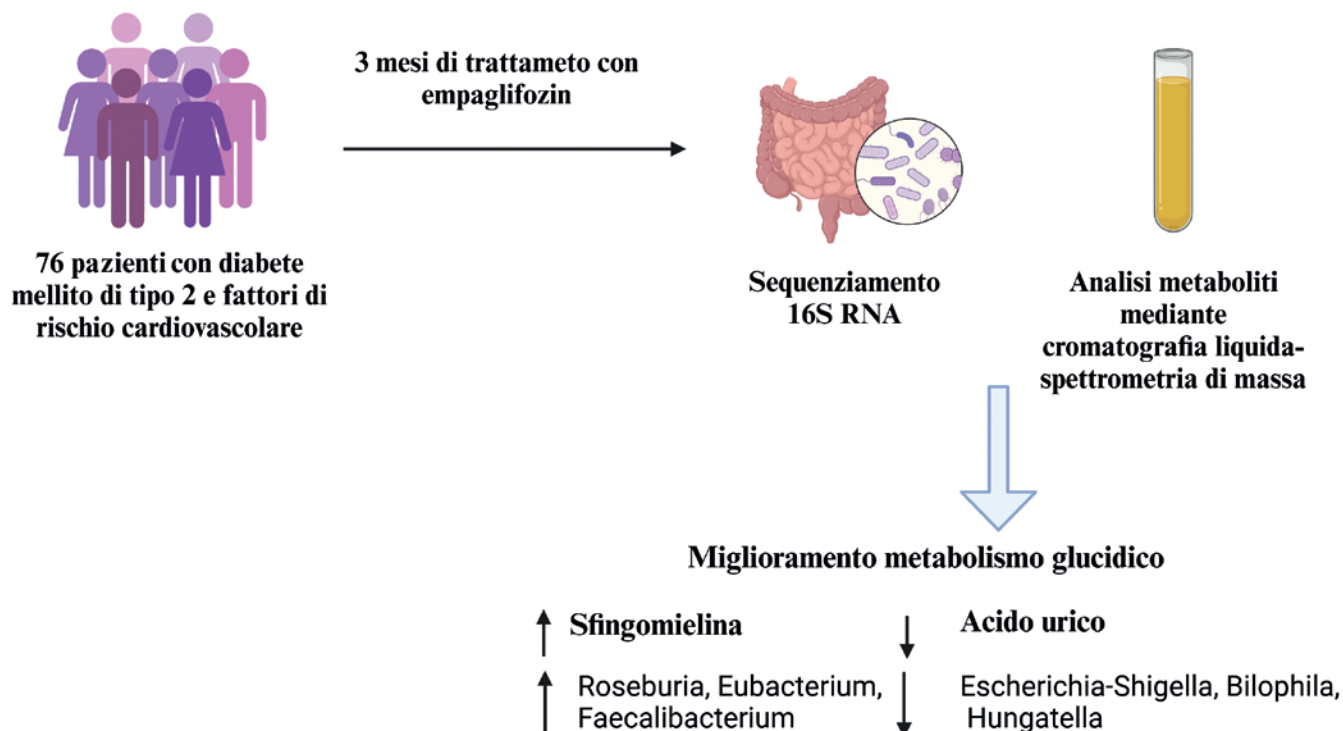
La florizina è uno dei fitonutrienti contenuti nelle mele che contribuisce alla promozione della salute; possiede attività di inibizione di SGLT2, tuttavia la sua bassa biodisponibilità non riesce a far comprendere pienamente i suoi meccanismi farmacologici. La somministrazione di florizina a topi obesi sottoposti a dieta ad elevato contenuto di lipidi ha determinato un incremento della produzione di SCFA ed una inibizione della produzione fecale di LPS, oltre che una aumentata secrezione di GLP-2 ed un ripristino del danno della barriera intestinale, suggerendo un meccanismo d'azione della florizina che è indipendente dalla scarsa biodisponibilità ematica (83).

Tiazolidinedioni

I farmaci tiazolidinedionici possono alterare il bilancio del microbiota intestinale (14). Le evidenze su tale classe di farmaci sono scarse e provengono da pochi studi condotti su modelli murini, con azione su differenti phyla batterici rispetto ai farmaci che abbiamo considerato finora.

La somministrazione di pioglitazone a topi sottoposti a dieta ad elevato contenuto di fruttosio modificava parzialmente la composizione del microbiota intestinale, con un miglioramento del quadro infiammatorio intestinale e della integrità della barriera epiteliale, e con una azione su differenti pathways metabolici (84); tra i meccanismi ipotizzati emerge l'inibizione della prevalenza

Figura 2 ♦ Effetti di empaglifozin su metaboliti plasmatici e microbiota intestinale, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e fattori di rischio cardiovascolare (80)



di batteri patogeni come deferribacteraceae (84). Un meccanismo di inibizione simile è stato osservato in modelli murini sottoposti a dieta ad elevato contenuto di lipidi; la somministrazione di pioglitazone sopprimeva l'incremento dei Proteobacteria derivato dalla dieta (85).

Una dieta ad elevato contenuto di lipidi è in grado di modificare la distribuzione spaziale dei batteri e di influenzare drasticamente la composizione del microbiota con un incremento di Firmicutes, Proteobacteria e Verrucomicrobia, ed una riduzione di Bacteroidetes; ulteriori alterazioni indotte da una dieta ad elevato contenuto di lipidi includono un incremento della permeabilità intestinale ed una riduzione della secrezione ileale di cloro, responsabile della alterazione del muco; questo fenotipo viene ripristinato dopo una settimana di dieta standard o con il trattamento con rosiglitazone (86).

Tale dato è stato confermato da Madsen et al, che hanno dimostrato che il rosiglitazone migliora l'omeostasi glucidica, senza tuttavia influenzare il microbiota intestinale in topi diabetici db/db (87).

È stato infine dimostrato che il pioglitazone è in grado di migliorare la struttura microbica dei topi KKAY, ma riduce la diversità microbica (88).

Insulina e sulfaniluree

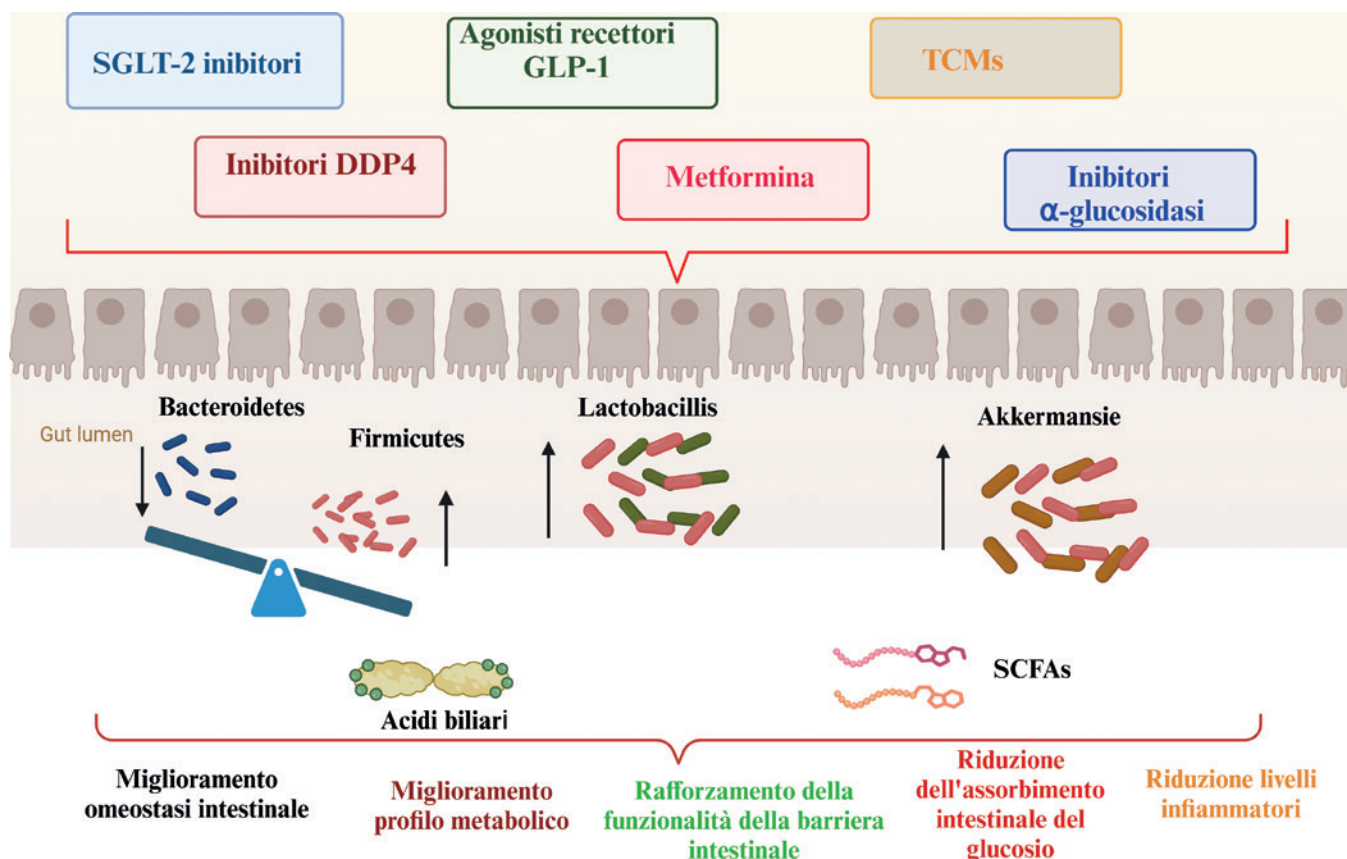
Le informazioni relative a queste ultime due classi di farmaci ipoglicemizzanti sono scarse.

L'insulina incrementa l'abbondanza di Fusobacterium, che induce l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi e dell'acido arachidonico (89).

Uno studio che indagava l'effetto della sulfanilurea glipizide sul microbiota di individui con DMT2 non ha riportato modifiche significative nell'abbondanza relativa di entrambe le specie ed a livello genico (11).

CONCLUSIONI

I farmaci ipoglicemizzanti attualmente utilizzati possiedono numerosi effetti sul microbiota intestinale, primo fra tutti una alterazione dell'abbondanza relativa di singole specie generi o phyla (Fig. 3). La metformina possiede certamente effetti maggiori sul microbiota intestinale rispetto ad altri farmaci, ma è stata sicuramente più studiata; i farmaci più moderni necessitano di ulteriori studi, soprattutto sull'uomo, per meglio comprendere i loro effetti che vanno oltre il compenso glicemico, con azioni che sono ben più complesse rispetto al motivo per il quale

Figura 3 ◆ Relazione tra microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti

tali farmaci sono stati progettati: parliamo delle nuove categorie, SGLT2-i e GLP-1RA.

Modifiche comuni a tutte le classi farmacologiche esaminate sono certamente una riduzione del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes ed un incremento di *Akkermansia muciniphila* con le dovute eccezioni legate al singolo farmaco o alla selezione della popolazione; l'effetto globale è legato alla modulazione del sistema infiammatorio, alla secrezione di SCFA, ed al ripristino dell'integrità della barriera intestinale.

Una importante risposta all'effetto dei farmaci menzionati è la maggiore presenza di batteri produttori di SCFA, con effetti sul compenso glicemico, sullo stato di insulino-resistenza, e sull'infiammazione sistemica; a ciò si associa la modulazione del pool degli acidi biliari, in particolare l'asse *B. fragilis*-GUDCA-FXR. L'interazione tra SCFA ed acidi biliari modula la secrezione di GLP-1 e di PYY oltre che l'attività di SGLT1.

L'effetto terapeutico dei farmaci ipoglicemizzanti è influenzato dalle capacità enzimatiche dei batteri presenti nel lume intestinale: è presente una elevata omologia tra

il target degli inibitori dell' α glucosidasi umana e l' α glucosidasi microbica (appartenente a *Blaubia obeum*), così che le α glucosidasi microbiche possono processare i carboidrati introdotti con la dieta o essere inibiti dai farmaci inibitori delle α glucosidasi con una azione comparabile. Pertanto, la localizzazione e qualsiasi modifica di questi siti attivi può influenzare l'accesso e la specificità di questi α glucosidasi agli inibitori delle α glucosidasi influenzando il loro effetto terapeutico. Stessa omologia tra il DPP4 umano e quello microbico.

La resistenza ai GLP-1 sembra influenzare in maniera importante l'effetto dei GLP-1RA. Grasset et al hanno identificato uno specifico set di batteri ileali che influenzano l'asse GLP-1-attivo-intestino-encefalo per il controllo della secrezione insulinica e lo svuotamento gastrico, inducendo resistenza a GLP-1.

In aggiunta all'impatto sull'efficacia farmacologica, il microbiota intestinale può inoltre contribuire agli effetti collaterali dei farmaci ipoglicemizzanti. È ben noto che gli effetti collaterali gastrointestinali sono riportati in circa un terzo dei pazienti che assumono metformina, e

questi effetti possono essere attribuiti a geni del metabolismo batterici (principalmente derivati da un incremento della specie di *Escherichia coli*).

Rammentiamo che l'utilizzo di farmaci è indicativo di una modifica nelle condizioni di salute dell'ospite, che può essere accompagnato da modifiche nello stile di vita, e da una terapia farmacologica complessa; queste situazioni influenzano la composizione del microbiota intestinale.

Attraverso la migliore comprensione dell'interazione bidirezionale tra microbiota intestinale e farmaci ipoglicemizzanti, possiamo utilizzare come target di trattamento il microbiota intestinale, al fine di contribuire al miglioramento dell'efficacia farmacologica e della sicurezza del farmaco, potendo così personalizzare il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Tewabe A, Abate A, Tamrie M, Seyfu A, Abdela Siraj E. Targeted Drug Delivery - From Magic Bullet to Nanomedicine: Principles, Challenges, and Future Perspectives. *JMDH*. 2021; 7(14):1711-1724.
2. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell*. 2018; 9(5):432-445.
3. Parizadeh M, Arrieta M. The global human gut microbiome: genes, lifestyles, and diet. *Trends in Molecular Medicine*. 2023; 29(10):789-801.
4. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*. 2017; 171(7):1481-1493.
5. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 14(5):273-287.
6. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020; 11(1):362.
7. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson E, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698):623-628.
8. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017; 356(6344): eaag2770.
9. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69(8):1510-1519.
10. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2016; 528(7581):262-266.
11. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, Zhong H, Liu R, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017; 8(1):1785.
12. Koropatkin NM, Martens EC. Meds Modify Microbiome, Mediating Their Effects. *Cell Metabolism*. 2017; 26(3):456-457.
13. Burton JH, Johnson M, Johnson J, Hsia DS, Greenway FL, Heiman ML. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9(4):808-814.
14. Mindrescu NM, Guja C, Jinga V, Ispas S, Curici A, Nelson Twakor A, et al. Interactions between Gut Microbiota and Oral Antihyperglycemic Drugs: A Systematic Review. *IJMS*. 2024; 25(6):3540.
15. Bonora E, Zaccanaro C, Capretti L, Zavaroni I, Coscelli C, Butturini U. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects. *Curr Med Res Opin*. 1984; 9(1):47-51.
16. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008; 51(8):1552-1553.
17. Buse JB, Defronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care*. 2015; 39(2):198-205.
18. Mccreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016; 59(3):426-435.
19. Nakajima H, Takewaki F, Hashimoto Y, Kajiyama S, Majima S, Okada H, et al. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life*. 2020; 10(9):195.
20. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(3):312.

21. Estrella MY, Daniel N, Armando ED, Cristian P, Aarón V, Paul SJ, et al. Effect of metformin and metformin/linaagliptin on gut microbiota in patients with prediabetes. *Sci Rep*. 2024 Apr 27; 14(1):9678.
22. Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, Allin KH, Brandslund I, Jørgensen NR, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019; 62(6):1024-1035.
23. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, et al. Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2014; 9(7): e100778.
24. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017 Jul 1; 23(7):850-858.
25. De La Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2016; 40(1):54-62.
26. Cao TTB, Wu K, Hsu J, Chang C, Chou C, Lin C, et al. Effects of Non-insulin Anti-hyperglycemic Agents on Gut Microbiota: A Systematic Review on Human and Animal Studies. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2020 Sep 23; 11:573891.
27. Shin N, Lee J, Lee H, Kim M, Whon TW, Lee M, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014 May; 63(5):727-735.
28. Lee H, Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(19):5935-5943.
29. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2021; 44(7):1462-1471.
30. Ryan PM, Patterson E, Carafa I, Mandal R, Wishart DS, Dinan TG, et al. Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice. *Canadian Journal of Diabetes*. 2020; 44(2):146-155.e2.
31. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, Konrade I, Zaharenko L, Sekace K, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018; 13(9):e0204317.
32. Cabreiro F, Au C, Leung K, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al. Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. *Cell*. 2013; 153(1):228-239.
33. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2007; 21(2):118-123.
34. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, Rasmussen BA, Abraham MA, Dranse HJ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metabolism*. 2018; 27(1):101-117.e5.
35. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014; 156(1-2):84-96.
36. Ejtahed H, Soroush A, Angoorani P, Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Gut Microbiota as a Target in the Pathogenesis of Metabolic Disorders: A New Approach to Novel Therapeutic Agents. *Horm Metab Res*. 2016; 48(6):349-358.
37. Tilves C, Yeh H, Maruthur N, Juraschek SP, Miller ER, Appel LJ, et al. A behavioral weight-loss intervention, but not metformin, decreases a marker of gut barrier permeability: results from the SPIRIT randomized trial. *Int J Obes*. 2022; 46(3):655-660.
38. Cani Pd, Amar J, Waget A, Delmee E, Cousin B, Sulpice T, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007 Jul 1; 56(7):1761-1772.
39. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017 Jan; 23(1):107-113.
40. Lee H, Lee Y, Kim J, An J, Lee S, Kong H, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4; 9(2):155-165.

41. Zhang W, Xu J, Yu T, Chen Q. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019 Oct; 118:109131.
42. Bahne E, Hansen M, Brønden A, Sonne DP, Vilsbøll T, Knop FK. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016 Oct; 18(10):955-961.
43. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61(2):364-371.
44. Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Dore J, Gribble FM, Reimann F, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci Rep*. 2018; 8(74).
45. Fredborg M, Theil PK, Jensen BB, Purup S. G protein-coupled receptor120 (GPR120) transcription in intestinal epithelial cells is significantly affected by bacteria belonging to the Bacteroides, Proteobacteria, and Firmicutes phyla. *Journal of animal science*. 2012 Dec 1; 90(Suppl 4):10-12.
46. Wahlström A, Sayin SI, Marschall H, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016; 24(1):41-50.
47. Islam KBMS, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, et al. Bile Acid Is a Host Factor That Regulates the Composition of the Cecal Microbiota in Rats. *Gastroenterology*. 2011; 141(5):1773-1781.
48. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2019; 24(12):1919-1929.
49. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2009 Sep 1; 10(3):167-177.
50. Pathak P, Xie C, Nichols RC, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology*. 2018 Oct; 68(4):1574-1588.
51. Baxter NT, Lesniak NA, Sinani H, Schloss PD, Koropatkin NM. The Glucoamylase Inhibitor Acarbose Has a Diet-Dependent and Reversible Effect on the Murine Gut Microbiome. *mSphere*. 2019; 4(1):e00528-18.
52. Ren F, Ji N, Zhu Y. Research Progress of α -Glucosidase Inhibitors Produced by Microorganisms and Their Applications. *Foods*. 2023; 12(18):3344.
53. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes*. 2017; 8(10):250.
54. Su B, Liu H, Li J, Sunli Y, Liu B, Liu D, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes*. 2015 Sep; 7(5):729-739.
55. Zhang X, Fang Z, Zhang C, Xia H, Jie Z, Han X, et al. Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8(2):293-307.
56. Do HJ, Lee YS, Ha MJ, Cho Y, Yi H, Hwang Y, et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid metabolism via gastrointestinal bile acid modification. *Endocr J*. 2016 Aug 31; 63(8):691-702.
57. Kishida Y, Okubo H, Ohno H, Oki K, Yoneda M. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model. *J Gastroenterol*. 2017 Nov 1; 52(11):1180-1191.
58. Smith BJ, Miller RA, Ericsson AC, Harrison DC, Strong R, Schmidt TM. Changes in the gut microbiome and fermentation products concurrent with enhanced longevity in acarbose-treated mice. *BMC Microbiol*. 2019; 19(1):130.
59. Wolever TMS, Chiasson J. Acarbose raises serum butyrate in human subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr*. 2000; 84(1):57-61.
60. Weaver GA, Tangel CT, Krause JA, Parfitt MM, Jenkins PL, Rader JM, et al. Acarbose enhances human colonic butyrate production. *The Journal of nutrition*. 1997; 127(5):717-723.
61. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006 Nov 11; 368(9548):1696-1705.
62. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *Journal of Clinical Investigation*. 2014 Oct 1; 124(10):4223-4226.
63. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with

- body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016 Sep 16; 6(1):33251.
64. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell metabolism*. 2017 May 2; 25(5):1075-1090.e5.
 65. Zhao L, Chen Y, Xia F, Abudukerimu B, Zhang W, Guo Y, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 May 17; 9:233-233.
 66. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2018 Jan 1; 243(1):34-44.
 67. Charpentier J, Briand F, Lelouvier B, Servant F, Azalbert V, Puel A, et al. Liraglutide targets the gut microbiota and the intestinal immune system to regulate insulin secretion. *Acta Diabetol*. 2021 Jul 1; 58(7):881-897.
 68. Shang J, Liu F, Zhang B, Dong K, Lu M, Jiang R, et al. Liraglutide-induced structural modulation of the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ (San Francisco, CA)*. 2021 Apr 1; 9:e11128.
 69. Wang Z, Saha S, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G, et al. Gut microbiome differences between metformin and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2018 Jan; 1(1):e00009-n/a.
 70. Olivares M, Schüppel V, Hassan AM, Beaumont M, Neyrinck AM, Bindels LB, et al. The Potential Role of the Dipeptidyl Peptidase-4-Like Activity From the Gut Microbiota on the Host Health. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Aug 22; 9:1900-1900.
 71. Liao X, Song L, Zeng B, Liu B, Qiu Y, Qu H, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis. *EBioMedicine*. 2019 Jun 1; 44:665-674.
 72. Tang Z, Li P, Feng B, Yan X, Wang L. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *Journal of Diabetes Research*. 2016 Jan 1; 2016(2016):1-10.
 73. Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, Zheng J, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS ONE*. 2017 Oct 16; 12(10):e0184735.
 74. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, Beaumont M, Salazar N, Cani PD, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018 Aug 1; 61(8):1838-1848.
 75. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023 Apr 6; 381:e074068.
 76. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Apr 27; 17(1):62.
 77. Yang M, Shi F, Liu W, Zhang M, Feng R, Qian C, et al. Dapagliflozin Modulates the Fecal Microbiota in a Type 2 Diabetic Rat Model. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2020 Nov 17; 11:635.
 78. Oh TJ, Sul WJ, Oh HN, Lee Y, Lim HL, Choi SH, et al. Butyrate attenuated fat gain through gut microbiota modulation in db/db mice following dapagliflozin treatment. *Sci Rep*. 2019 Dec 30; 9(1):20300-11.
 79. van Bommel EJM, Herrema H, Davids M, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2020 Apr; 46(2):164-168.
 80. Deng X, Zhang C, Wang P, Wei W, Shi X, Wang P, et al. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022 Jun 16; 107(7):1888-1896.
 81. Pinaud L, Sansonetti PJ, Phalipon A. Host Cell Targeting by Enteropathogenic Bacteria T3SS Effectors. *Trends in Microbiology*. 2018 Apr; 26(4):266-283.
 82. Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, et al. LX4211 Increases Serum Glucagon-Like Peptide 1 and Peptide YY Levels by Reducing Sodium/Glucose Cotransporter 1 (SGLT1)-Mediated Absorption of Intestinal Glucose. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2013 May; 345(2):250-259.
 83. Zhang X, Chen J, Yi K, Peng L, Xie J, Gou X, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity. *Gut microbes*. 2020 Nov 9; 12(1):1-18.

84. Li J, Yu R, Zhang L, Wen S, Wang S, Zhang X, et al. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome*. 2019 Jun 29; 7(1):98-98.
85. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016 Dec 24; 194(NA):717-726.
86. Tomas J, Mulet C, Saffarian A, Cavin J, Ducroc R, Renault B, et al. High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*. 2016 Oct 4; 113(40):E5934-E5943.
87. Madsen MSA, Grønlund RV, Eid J, Christensen-Dalsgaard M, Sommer M, Rigbolt K, et al. Characterization of local gut microbiome and intestinal transcriptome responses to rosiglitazone treatment in diabetic db/db mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021 Jan; 133:110966.
88. Li Y, Han L, Xu M, Guo J, Feng M, Wang X. Primary Research on the Gut Microbes in KKAY Mice. *Indian J Microbiol*. 2014 Mar 1; 54(1):12-19.
89. Zhang F, Wang M, Yang J, Xu Q, Liang C, Chen B, et al. Response of gut microbiota in type 2 diabetes to hypoglycemic agents. *Endocrine*. 2019; 66(3):485-493.

a cura di Sebastiano Squatrito

Un mondo di obesi *A world of obese*

Sebastiano Squatrito

Direttore Scientifico de "Il Diabete"

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2501d>

ABSTRACT

World Obesity Day was celebrated on 4 March, as every year. Established in 2015 by the World Obesity Federation, which involves organisations, associations and individuals. This year's edition, through the slogan "Changing systems, healthier lives" focuses on the importance of raising awareness among citizens and institutions with the aim of stimulating and supporting practical solutions that help people achieve and maintain a healthy weight and reverse the global obesity crisis.

KEYWORDS

World obesity day, obesity crisis, healthy weight, obesity as a disease, globesity.

Il 4 marzo, come ogni anno, si è celebrata la Giornata mondiale dell'obesità, istituita nel 2015 dalla World Obesity Federation (Fig. 1). L'edizione di quest'anno, attraverso lo slogan "Changing systems, healthier lives" (Cambiare i sistemi per una qualità di vita migliore) si focalizza sull'importanza di sensibilizzare cittadini e istituzioni con l'obiettivo di stimolare e sostenere soluzioni pratiche che aiutino le persone a raggiungere e mantenere un peso sano e a invertire la crisi globale dell'obesità, evitando discriminazioni e pregiudizi sulle persone che vivono con l'obesità. Oggi 800 milioni di persone nel mondo convivono con l'obesità, ed il loro numero è destinato a crescere, già nel 2035, fino a 1,9 miliardi (una persona su quattro) con un impatto economico stimato di 4.32 mila miliardi di dollari. E la prospettiva futura è preoccupante. Si stima infatti che entro il 2050 il 60% degli adulti (3.8 miliardi) ed un terzo dei bambini e degli adolescenti (circa 740 milioni) saranno in sovrappeso o obesi, rappresentando una grave minaccia in termini di malattie e morti premature. L'obesità prevale sul sovrappeso. L'analisi globale condotta in 204 paesi dal Global Burden of Disease Study (1, 2, 10) pubblicata su *The Lancet* in occasione del World Obesity Day, stima che sovrappeso e obesità sono più che raddoppiati negli ultimi tre decenni (1990-2021), sia negli uomini adulti (dal 5,8% al 14,8%) che nelle donne (dal 10,2% al 20,8%) e nei bambini, interessando 2,11 miliardi di adulti e 493 milioni di giovani nel 2021 contro i 731 milioni e 198 milioni rispettivamente nel 1990. Nel 1997 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto l'obesità come malattia e nel 2021 l'ha ridefinita come malattia cronica progressiva e recidivante. Anche l'American Medical Association l'ha classificata come una malattia nel 2013. La diffusione dell'obesità è aumentata nel tempo, raggiungendo dimen-

sioni epidemiche, e costituisce ormai uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale. I tassi di obesità stanno aumentando in tutto il mondo.

Il rapporto 2022 dell'OMS Europa (4) evidenzia che il 59% degli adulti europei e quasi un bambino su 3 è in sovrappeso o è affetto dall'obesità, e sovrappeso e obesità sono tra le principali cause di morte (1.2 milioni di decessi l'anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale). In Italia il World Obesity Atlas 2025 riporta che il 53% degli adulti presenta un BMI tra 25 e 35 o più, e di questi il 20% sono francamenti obesi, con un incremento progressivo negli ultimi 10 anni.

L'obesità è responsabile, inoltre, di 600.000 casi/anno di Malattie non Trasmissibili (Non Communicable Disease). Questa condizione è ancora più grave nei bambini. L'Istituto Superiore di Sanità riporta che nel nostro paese nel 2023 i bambini e le bambine di 8-9 anni in sovrappeso erano il 19%, e con obesità il 9.8%, collocandosi al quarto posto in Europa per prevalenza di sovrappeso e obesità infantile, superato solo da Cipro, Grecia e Spagna. Se si considera la prevalenza della sola obesità (escluso il sovrappeso), nella stessa fascia di età, il nostro paese è al secondo posto, con una tendenza in peggioramento specie nelle regioni meridionali e nelle regioni economicamente più svantaggiate.

I dati UNICEF nel 2024 documentano che l'incidenza dell'obesità e del sovrappeso è diventata una delle principali preoccupazioni all'interno della Unione Europea. L'Italia è al quarto posto con una percentuale intorno al 36% per le ragazze e al 43% per i ragazzi.

L'obesità è uno dei principali problemi di salute negli Stati Uniti con livelli quasi triplicati dagli anni Sessanta (9). Nel 2017-2021, il 43% degli uomini e il 46% delle donne di età pari o superiore a 20 anni era obeso (5). Nel 2025 il 75% degli adulti hanno un BMI elevato, e il 44% sono obesi (6). L'obesità provoca circa 300.000 decessi in eccesso l'anno. L'incidenza dell'obesità varia anche a seconda della geografia. Il Sud America è stato definito "cintura dell'ictus", "cintura dell'obesità" o "cintura del diabete", per riflettere il fatto che i residenti della regione hanno alti tassi di queste tre condizioni, rispetto alle persone della stessa razza/etnia altrove nel paese. In America Latina e Caraibi l'obesità è triplicata dal 1975 (una persona su quattro è obesa). L'aumento più significativo è stato osservato nei Caraibi dove la percentuale è quadruplicata, passando dal 6% nel 1975 al 25% di oggi. Questo aumento dell'obesità che colpisce il 24% della popolazione della regione, ha enormi costi economici e sanitari. Ogni anno in America Latina e nei Caraibi muoiono 600.000 persone in seguito a patologie come il diabete, l'ipertensione e le cardiopatie. Trinidad e Tobago hanno il tasso di obesità più alto nei Caraibi, con oltre il 30% della popolazione adulta in sovrappeso. L'aumento del sovrappeso e dell'obesità è particolarmente grave nei bambini. Nei bambini di età inferiore ai 5 anni, la prevalenza del sovrappeso è aumentata dal 6,8% (3,9 milioni) nel 2000 all'8,6% (4,2 milioni) nel 2022. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 5 e i 19 anni, la prevalenza del sovrappeso è passata dal 21,5% (35 milioni) nel 2000 al 30,6% (49 milioni) nel 2016 (con una media globale del 18,2%). Anche le Bahamas hanno una grave epidemia di obesità: il 48,6% delle persone tra i 15 e i 64 anni è obeso. Nel 2025 il 79% degli adulti presentano un BMI elevato, ed il 50% di questi presentano obesità (6). In Australia il 66% degli adulti di età pari o superiore a 18 anni risulta sovrappeso o obeso, e di questi il 32% è considerato obeso (il 13% con obesità grave) (6). Per quanto riguarda i bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni il 26% è in sovrappeso o obeso (circa 1.3 milioni di bambini

Figura 1 ◆ Giornata mondiale dell'obesità



Lo studio prevede un aumento sostanziale del 121% dell'obesità tra i giovani a livello globale, con un numero totale di bambini e adolescenti obesi che dovrebbe raggiungere i 360 milioni entro il 2050 (186 milioni in più rispetto al 2021)

e adolescenti), e di questi l'8,1% è obeso. In India l'obesità ha raggiunto proporzioni epidemiche, con l'obesità patologica che colpisce il 5% della popolazione. Anche la classe socioeconomica ha avuto un effetto sul tasso di obesità. Le donne di classe socioeconomica elevata hanno avuto tassi del 10,4% rispetto allo 0,9% nelle donne di classe socioeconomica bassa (6-8). Con le persone che si trasferiscono nei centri urbani e la ricchezza in aumento, le preoccupazioni per un'epidemia di obesità in India stanno crescendo. Anche la Cina si trova ad affrontare le sfide dell'obesità e delle malattie croniche. Si ritiene che ciò sia dovuto principalmente al rapido declino dell'attività fisica e al cambiamento delle abitudini alimentari che si sono verificati tra gli anni Ottanta e 2000. Il declino dell'attività fisica è attribuito all'aumento della tecnologia sul posto di lavoro e al cambiamento delle attività ricreative, con un aumento significativo delle calorie disponibili. I tassi di adulti sovrappeso e obesi sono aumentati del 12,9% nel 1991 al 27,3% nel 2004 e al 41% nel 2025, con marcato incremento di soggetti con malattie non trasmissibili (8.465.000) dovute al BMI elevato (6).

In Giappone, poiché le popolazioni asiatiche sono particolarmente suscettibili ai rischi per la salute derivanti dall'eccesso di tessuto adiposo, i giapponesi hanno ridefinito l'obesità come qualsiasi BMI superiore a 25. Utilizzando questo valore limite, la prevalenza dell'obesità sarebbe del 20%, un aumento di tre volte rispetto al 2002. Un rapporto del 2008 riporta che il 28,6% degli uomini e il 20,6% delle donne erano considerati obesi. I dati dell'Atlante riportano nel 2025 una percentuale del 56% di adulti con elevato BMI e 30% di adulti con obesità (6). In Canada, il tasso di obesità è triplicato negli ultimi 30 anni (un canadese su quattro è obeso) specie per quanto riguarda l'obesità di classe III, e le persone di origine aborigena hanno un tasso di obesità significativamente più alto (37,6%) rispetto alla media nazionale (6). Il Messico ha uno dei tassi di obesità più alti tra i paesi OCSE, superiore agli Stati Uniti. Circa il 70% della popolazione messicana è sovrappeso ed il 30% è obesa, e una persona su sei è affetta da diabete (6). Ad accelerare il fenomeno sono stati l'invasione dei fast food originata oltreconfine, la sempre maggiore disponibilità di "cibo spazzatura" a costi bassi, e la diffusione delle colture industrializzate, con l'aggravante che il 50% della popolazione messicana vive in uno stato di povertà. Per combattere l'epidemia il Messico ha implementato nuove tasse applicate agli alimenti con un contenuto energetico eccessivo e alle bevande zuccherate. Livelli particolarmente elevati sono già stati raggiunti negli Emirati Arabi con il 73% della popolazione adulta in sovrappeso e il 35% di obesi (6). Nell'Isola di Nauru e nelle isole Tonga (Oceania) il 90% della popolazione adulta ha un BMI elevato, con il 72% di obesi (6). Nelle Isole Cook e Samoa nel 2025 il 90% degli adulti hanno un BMI elevato, con il 70% affetti da obesità importante (6).

Molti paesi stanno vivendo un rapido aumento dell'obesità tra i neonati e i bambini sotto i 5 anni di età. E la prospettiva futura è preoccupante. Si stima infatti che nel mondo più della metà degli adulti, ovvero circa il 60% e un terzo dei bambini e degli adolescenti (il 31%) saranno in sovrappeso o obesi entro il 2050, rappresentando una minaccia senza precedenti in termini di malattie e morti premature.

L'OBESITÀ È UNA SFIDA SANITARIA ED ECONOMICA

L'obesità è definita come un eccessivo accumulo di grasso corporeo in relazione alla massa magra, in termini sia di quantità assoluta, sia di distribuzione in punti precisi del corpo. La classificazione della popolazione in base al peso viene fatta utilizzando l'indice di massa corporea (BMI), che rappresenta il parametro quantitativo con cui si definisce la patologia. Recentemente, per un possibile e più ampio approccio diagnostico dell'obesità, una Commissione globale rappresentata da 58 esperti mondiali ha elaborato alcune proposte, contenute in un articolo pubblicato sulla rivista scientifica *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (11), con l'approvazione di 75 Associazioni mediche internazionali, che oltre a tener conto del BMI, individuano anche la distribuzione del grasso corporeo in eccesso, allo scopo di personalizzare al massimo le cure. Il nuovo approccio affiancherebbe alla valutazione del BMI ulteriori parametri, come:

- la misurazione della circonferenza dell'addome,
- il rapporto fra giro vita e addome,
- il rapporto fra giro vita e altezza e la percentuale di massa grassa.

La commissione propone 18 criteri clinici diagnostici per l'obesità dell'adulto (presenza di affanno, dolori alle ginocchia e alle anche, scompenso cardiaco, difficoltà nei gesti quotidiani, ecc.) e 13 criteri diagnostici per l'obesità del

bambino e dell'adolescente. Inoltre, ai fini di un approccio multidisciplinare, è fondamentale riconoscere l'obesità come una patologia cronica, progressiva, non trasmissibile, recidivante, risultante dell'interazione tra componenti comportamentali, sociali e metaboliche, alcune geneticamente determinate, altre riconducibili a fattori ambientali. Molti aspetti dell'ambiente in cui oggi vivono e lavorano le persone incoraggiano abitudini alimentari scorrette e/o una ridotta attività fisica che aumentano il rischio di obesità. L'Atlante mondiale dell'obesità 2025 rafforza il legame critico tra obesità e varie Malattie non Trasmissibili (NCD). Oltre 17 milioni di soggetti di età inferiore a 70 anni nel 2021 sono morti a causa di NCD, e 11 milioni di queste morti sono state attribuite a fattori di rischio prevenibili come il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari (3, 7), l'ipertensione e l'ictus, e varie forme di cancro, malattie respiratorie, digestive, neurologiche e muscolo-scheletriche (12). Si evidenzia come i paesi con il più alto tasso di obesità tendono anche a sperimentare tassi più elevati di malattie cardiovascolari. L'infiammazione sistemica e l'aumento dei lipidi nel sangue associati all'obesità accelerano l'aterosclerosi, portando a cardiopatie ischemiche, infarto e ictus. L'eccesso di peso aggrava condizioni di insufficienza cardiaca come ipertrofia ventricolare sinistra e sistemica. Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte a livello globale, responsabile di quasi un terzo di tutti i decessi e di oltre 400 milioni di anni di vita persi (DALY: un DALY rappresenta la perdita di un anno di vita in buona salute a causa di morte prematura o disabilità causata da malattie o infortuni) annualmente. L'obesità contribuisce al 65-78% dei casi di ipertensione. Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) è strettamente correlato all'obesità, con circa l'80% dei pazienti affetti da DMT2 che vivono con l'obesità. Il legame tra l'obesità e DMT2 è particolarmente preoccupante nei paesi con scarsa disponibilità sanitaria: più di 67 paesi non dispongono di un indicatore chiave della disponibilità del sistema sanitario o ne hanno solo uno. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto per almeno 13 tipi di cancro, contribuendo al 4-8% di tutti i nuovi casi di cancro a livello globale. I dati dell'Atlante forniscono un forte avvertimento: le regioni con le più alte proiezioni di obesità sono suscettibili di sperimentare un aumento dei tumori correlati all'obesità, compresi i tumori del colon, dell'endometrio e della mammella, con un significativo aumento dell'onere economico e sanitario e delle perdite di produttività. L'obesità aggrava le malattie respiratorie croniche, tra cui l'asma e l'apnea ostruttiva del sonno. I paesi con tassi crescenti di obesità dovranno affrontare maggiori sfide nella gestione delle malattie respiratorie, in particolare in regioni come l'Africa e il Sud-Est asiatico, dove i sistemi sanitari sono già sotto pressione. L'obesità è un fattore causale importante nelle malattie digestive, tra cui: disfunzione metabolica associata a steatosi epatica (fino al 90% dei soggetti con grave obesità); pancreatiti e malattia infiammatoria dell'intestino. L'obesità contribuisce al declino cognitivo e ad un aumento del rischio di malattie neurodegenerative: morbo di Alzheimer, specialmente nelle regioni con popolazioni in invecchiamento e tassi crescenti di obesità, sclerosi multipla (SM). Un forte legame esiste tra obesità e disturbi della salute mentale, compresa la depressione e l'ansia. Le persone obese vengono costantemente umiliate e biasimate a causa del loro aspetto e la stigmatizzazione e la discriminazione dell'obesità contribuiscono in modo significativo a risultati negativi per la salute mentale. Il carico meccanico legato all'eccesso di peso aggrava anche i disturbi muscolo-scheletrici. L'aumento previsto dell'obesità porterà probabilmente a un aumento dei casi di osteoartrite. Sovrappeso e obesità sono peraltro al quarto posto come fattore di rischio di morte, dopo l'ipertensione, i rischi alimentari e il tabacco e, per alcuni paesi in Europa, si prevede che nei prossimi decenni l'obesità supererà il fumo come principale fattore di rischio prevenibile per il cancro. Sovrappeso e obesità sono anche il principale fattore di rischio di disabilità.

Alla luce di questi dati bisogna mettere in atto approcci sanitari integrati che affrontino l'obesità come fattore critico nella prevenzione e gestione di queste patologie. Sono necessari cambiamenti sistemici negli ambienti alimentari e nelle politiche sanitarie per ridurre questi rischi, in particolare nei paesi in cui i sistemi sanitari non sono preparati ad offrire cure olistiche e senza stigma per l'obesità.

COSA FARE

L'impatto dell'obesità e delle sue conseguenze in termini sociali giustifica la necessità di intraprendere interventi urgenti ed incisivi per contrastare la diffusione del fenomeno. Oggi, grazie a ricerca e innovazione, per una patologia

cronica così diffusa ed impattante esistono delle efficaci opzioni terapeutiche. La perdita di peso può essere ottenuta attraverso diversi approcci (13, 14), che vanno dal cambiamento dello stile di vita come primo e fondamentale passo, attraverso dieta adeguata e regolare attività fisica (15), fino alla terapia farmacologica o, nei casi più complicati, alla chirurgia. Per agire efficacemente è necessario anche il coinvolgimento attivo di settori della società esterni al sistema sanitario.

Per troppo tempo le risposte alla crisi dell'obesità si sono concentrate sugli individui. L'edizione di quest'anno della Giornata Mondiale dell'Obesità si focalizza sull'importanza di attuare un cambiamento di prospettiva, da un'ottica incentrata sulla persona, ad uno sguardo più allargato all'insieme dei sistemi (sanitari, alimentari, normativi, governativi, urbanistici, media e ambienti in cui viviamo e lavoriamo) sia istituzionali che della società civile che influenzano gli ambienti in cui viviamo, il cibo che mangiamo per condurre una vita più sana, così come raccomandato dall'Unione Europea e dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (16) attraverso strategie e piani d'azione, secondo un approccio intersettoriale. Gli sforzi per prevenire l'obesità devono considerare i determinanti più ampi della malattia, e le opzioni politiche dovrebbero allontanarsi da approcci incentrati solo sugli individui e affrontare i fattori strutturali dell'obesità.

Tutti devono agire per costruire un futuro più sano per le persone di tutto il mondo. Particolarmente importante è anche la prevenzione della obesità infantile, perché un peso corporeo inadeguato nei primi anni di vita può influenzare la tendenza futura a sviluppare l'obesità. L'Italia è tra le regioni con le percentuali più alte di bambini di età compresa tra 6 e 9 anni (43%) che trascorrono almeno una media di due ore al giorno davanti alla televisione o utilizzando dispositivi elettronici. Nei fine settimana, più di tre quarti dei bambini (76%) trascorrono davanti allo schermo due o più ore al giorno.

Affrontare l'obesità infantile ora rappresenta un'importante opportunità per ridurre l'impatto delle malattie cardiache, del diabete e di altre gravi malattie in futuro, migliorando immediatamente la salute dei bambini. Sforzi per migliorare la dieta e l'attività fisica nel corso della vita, compresi il periodo prima del concepimento e la gravidanza, la promozione dell'allattamento al seno, gli interventi a scuola e gli interventi per creare ambienti che migliorino l'accessibilità e la convenienza dei cibi sani, nonché le opportunità per lo svolgimento dell'attività fisica devono diventare obiettivi prioritari.

Il rapporto dell'OMS enuncia alcune politiche specifiche che si stanno dimostrando promettenti nel ridurre i livelli di obesità e sovrappeso:

- l'attuazione di interventi fiscali (come la tassazione delle bevande zuccherate o i sussidi per cibi sani),
- restrizioni alla commercializzazione di alimenti malsani per i bambini,
- miglioramento dell'accesso ai servizi di gestione dell'obesità e del sovrappeso nell'assistenza sanitaria di base, nell'ambito della copertura sanitaria universale.

Il rapporto delinea inoltre come gli interventi politici, che si concentrano sui determinanti ambientali e commerciali della scorretta alimentazione, possano probabilmente essere più efficaci nell'invertire l'epidemia di obesità, affrontare le disuguaglianze e raggiungere sistemi alimentari sostenibili. Non è troppo tardi per impedire alla maggior parte dei bambini e degli adolescenti del mondo di passare dal sovrappeso all'obesità. Per i decisori, i prossimi 5 anni (2025-2030) saranno particolarmente cruciali per affrontare questa epidemia.

L'Italia ha stanziato un fondo mirato per gli anni 2025, 2026 e 2027. Inoltre, oltre a questo fondo, potrebbe diventare il primo paese europeo a varare una legge dedicata alla prevenzione e cura dell'obesità. Questa legge mira a riconoscere l'obesità come malattia e inserirla nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e nel Piano Nazionale delle Cronicità; promuovere stili di vita sani a livello locale partendo dai comuni; garantire un accesso equo alle cure specialistiche aumentando il numero di centri dedicati alla gestione dell'obesità su tutto il territorio nazionale, incluse terapie nutrizionali, farmacologiche e chirurgiche; potenziare la prevenzione attraverso campagne educative nelle scuole, promozione di una corretta alimentazione e incentivazione dell'attività fisica. È anche importante regolamentare la pubblicità e il consumo di alimenti non salutari specie nei bambini e sostenere la ricerca scientifica per sviluppare nuove strategie di trattamento. Occorre portare avanti un lavoro comune tra società scientifiche, istituzioni, e pazienti e la

Società Italiana di Diabetologia è in prima linea nell'affrontare questa emergenza sanitaria che impatta fortemente sulla qualità di vita delle persone e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari.

BIBLIOGRAFIA

1. Global, regional, and national progress towards the 2030 global nutrition targets and forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Global Nutrition Target Collaboration. *Lancet*. 2024; 404:2543-2583.
2. GBD (2024). Global Burden of Disease database, Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
3. Lara-Castor L, O'Hearn M., Cudhea F, Miller V, Shi P, Zhang J, Sharib JR, Cash SB, Barquera S, Micha R, Mozaffarian D. Burdens of type 2 diabetes and cardiovascular disease attributable to sugar-sweetened beverages in 184 countries. *Nature Medicine*. 2025; 31(2):1-13.
4. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020; 360:1-8.
6. Institute for Health Metrics 2024, WHO Global Health Observatory 2024, NCD Risk Factor Collaboration 2024, UN Population Division. 2024.
7. Lara-Castor L, Micha R, Cudhea F. et al. Sugar-sweetened beverage intakes among adults between 1990 and 2018 in 185 countries. *Nat Commun*. 2023; 14(5957). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41269-8>.
8. Agrawal PK. Emerging Obesity in Northern Indian States: A Serious threat for Health Conferenza IUSSP, Bangkok, 10/6/2002.
9. Stokes A, Ni Y, Preston SH. Prevalence and Trends in Lifetime Obesity in the U.S., 1988-2014. *Am J Prev Med*. 2017; 53(5):567-575. doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.008.
10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024; 403(10431):1027-1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2. Data available online at <https://ncdrisc.org/>.
11. Rubino F, Cummings DE, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025; 13(3):221-262.
12. Zhou XD, Chen QF, Yang W, Zuluaga M, Targher G, Byrne CD, Valenti L, Luo F, Katsouras CS, Thaher O, Misra A. Burden of disease attributable to high body mass index: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study. 2024.
13. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2024 – Financing to end hunger, food insecurity and malnutrition in all its forms. 2024. Rome. <https://doi.org/10.4060/cd1254en>.
14. NICE. Obesity Management (revised August 2024). London: UK National Institute for Health and Care Excellence. 2024. <https://cks.nice.org.uk/topics/obesity/management/m>.
15. World Health Organization. Physical Activity. [online] World Health Organization. 2024. https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1.
16. World Health Organization. WHO Technical Package to Stop Obesity. Geneva: WHO; 2025. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

A partire da questo primo numero del 2025 le Rubriche “Journal Club” e “Aggiornamento dalla letteratura” saranno sostituite da una nuova Rubrica, intitolata “Aggiornamenti dal mondo della ricerca”. In questa nuova Rubrica, i redattori dei Journal Club, che la SID pubblicherà da ora in poi con cadenza settimanale condivideranno i loro interessi di ricerca e selezioneranno il JC per loro più interessante pubblicato nei due mesi precedenti all’uscita del numero.

In questo primo numero, troverete i contributi di tre ricercatori che hanno svolto il loro servizio di redattori nel quadriennio 2020-2024 e che terminano ora il loro incarico. A loro e agli altri Redattori uscenti (Maria Pompea Antonia Baldassarre, Cristina Bianchi, Francesca Cinti, Giuseppe Defeudis, Ilaria Dicembrini, Sergio Di Molfetta, Gloria Formoso, Georgia Fousteri, Carla Greco, Alessandro Mattina, Rossella Menghini, Mario Luca Morieri, Roberto Perilli, Massimiliano Petrelli, Elisabetta Torlone, Domenico Tricò) vanno i ringraziamenti di tutta la SID.



FEDERICO BOSCARI

e-mail: federico.boscari@unipd.it; federico.boscari@gmail.com

Luogo di lavoro: UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università di Padova

Campo di ricerca: tecnologia nella gestione del diabete di tipo 1, in particolare modo riguardo sistemi automatizzati per la somministrazione di insulina (AID), sistemi per monitoraggio in continuo del glucosio, patient reported outcomes legati alla tecnologia. Gestione clinica della persona affetta da diabete mellito di tipo 1, educazione alla terapia insulinica, istruzione all'applicazione e follow-up di sistemi AID.

Redattore JC nel quadriennio 2020-2024

Topic "Automonitoraggio glicemico e microinfusori"

Per me essere "medico/ricercatore" vuol dire...

Da appassionato di montagna vedo la mia professione di clinico e ricercatore come l'escursione in montagna. Simile all'escursione, magari lungo vie ferrate, anche la nostra professione può essere faticosa, e talvolta può portarci a riflettere sulle motivazioni della partenza e sugli ostacoli del percorso intrapreso ma quando arrivi in vetta, la soddisfazione e la visione che ti si pone davanti ti ripaga di tutti gli sforzi fatti e ti fa sempre ricordare il perché hai iniziato tale strada. La visione privilegiata che hai dall'alto, che riflette i risultati clinici o di ricerca ottenuti, ti permette di cogliere fino in fondo il tuo ruolo e quello che puoi fare per migliorare la gestione del diabete. Inoltre, come la scalata in montagna non si affronta mai da soli ma sempre in gruppo, allo stesso modo la nostra attività viene sempre svolta assieme ai colleghi ma anche alle persone affette da diabete, con le quali ci deve essere una condivisione di esperienze e non solo un passaggio di competenze, perché solo la comprensione del vissuto della persona affetta da diabete ci permette di comprendere quale è il ruolo della nostra missione.



Journal club selezionato

Open Source AID: impatto duraturo sull'outcome glicemico e sugli esiti riferiti dal paziente

Liarakos AL, Crabtree TSJ et al. Long-Term Improvements in Glycemia and User-Reported Outcomes Associated with Open-Source Automated Insulin Delivery Systems in Adults with Type 1 Diabetes in the United Kingdom: A Real-World Observational Study. *Diabetes Technol Ther.* 2025 Jan 27; doi: 10.1089/dia.2024.0556

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=711>



DANILA CAPOCCIA

e-mail: danila.capoccia@uniroma1.it

Luogo di lavoro: Sapienza Università di Roma, Polo Pontino - UOC Diabetologia Universitaria Ospedale SM Goretti, Latina

Campo di ricerca: attività di ricerca clinica nel campo dell'obesità, dell'insulino-resistenza, del diabete mellito di tipo 2 e delle malattie metaboliche in pazienti trattati con terapia farmacologica e chirurgia bariatrica. Interesse da sempre rivolto ai meccanismi fisiopatologici legati alla remissione del diabete mellito di tipo 2 dopo chirurgia metabolica e, più recentemente, allo studio della correlazione tra grasso epatico e rischio cardiovascolare. Attività assistenziale come Dirigente Medico Universitario svolta presso gli ambulatori di diabetologia e obesità.

Redattore JC nel quadriennio 2020-2024

Topic "Obesità e tessuto adiposo"

Per me la SID è...

Passaggio del testimone della cultura diabetologica di generazione in generazione.



*Essere SID è responsabilità,
è impegno, per disegnare
il futuro della lotta
contro il diabete*

Journal club selezionato

Iniziamo l'anno nuovo con una buona notizia: il trend dell'obesità è in riduzione (almeno negli USA)

a cura di Gian Pio Sorice

Rader B, Hazan R, Brownstein JS. Changes in Adult Obesity Trends in the US. JAMA Health Forum. 2024; 5(12):e243685.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=711>



MARTINA VITALE

e-mail: martina.vitale@uniroma1.it

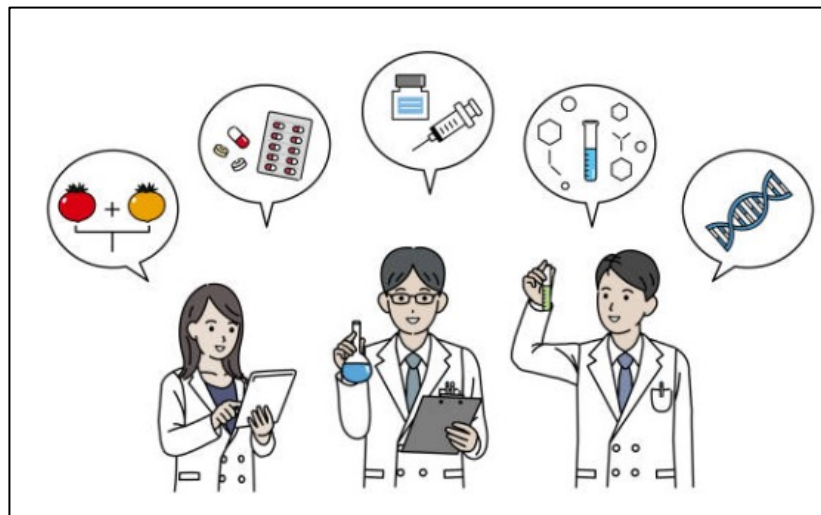
Luogo di lavoro: Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma

Campo di ricerca: attività assistenziale in ambulatorio e in day hospital (diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e obesità). La mia attività di ricerca clinica è rivolta alle complicanze del diabete e in particolare alla nefropatia diabetica. Collaboro con il mio gruppo a una linea di ricerca sul ruolo dell'attività fisica nel diabete. Mi occupo inoltre di ricerca di base sui meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi delle complicanze del diabete e in particolare della nefropatia diabetica.

Redattore JC nel quadriennio 2020-2024

Topic "Nefropatia diabetica"

L'immagine che rappresenta la mia professione è



Journal club selezionato

Effetti renali di finerenone in pazienti con scompenso cardiaco: cuore e rene vanno sempre insieme?

Mc Causland FR, Vaduganathan M et al. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure: The FINE-ARTS-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Jan 21; 85(2):159-168. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.091.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=749>

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Intolleranza allo sforzo nel diabete di tipo 2: diagnosi, rilevanza clinica, fisiopatologia e sviluppi futuri di un sintomo “trascurato” ♦

Effort intolerance in type 2 diabetes: diagnosis, clinical relevance, pathophysiology, and future developments of an overlooked symptom

Lorenzo Nesti^{1,2,3}, Lorenza Santoni^{1,2}, Luca Sacchetta², Martina Chiriaco², Noemi Cimbalo², Simone Gallo², Giulia Nesti², Nicola Riccardo Pugliese⁴, Domenico Tricò², Andrea Natali^{1,2}

¹Laboratorio Cardiopolmonare, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²Laboratorio di Metabolismo, Nutrizione e Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³UO Cardiologia, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore; ⁴Laboratorio di Scopenso Cardiaco, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501e>

ABSTRACT

Effort intolerance is common among patients with type 2 diabetes, wherein it predicts the development of heart failure. Difficult to assess subjectively, it can be confirmed and quantified with cardiopulmonary exercise testing (CPET), in which oxygen consumption (VO₂) and a multi-organ study of exercise physiology can identify the determinants of effort intolerance and estimate the risk of progression to overt heart failure. Diabetes is independently associated with an early reduction in VO₂, which is further worsened by obesity and diabetes-related complications, with a complex and still unclear pathophysiology. Despite its diagnostic and prognostic value, current guidelines do not recognize effort intolerance as a condition to be identified and treated in patients with diabetes, thus leaving a diagnostic and preventive gap. Identifying patients with reduced VO₂ and a higher cardiovascular risk is crucial in current diabetology, where the latest medications have been shown to slow the progression toward heart failure. In this article, we will explore the CPET methodology and the main indices of exercise capacity, focusing on the practical utility of this method in patients with type 2 diabetes for cardiovascular prevention, particularly heart failure. Additionally, we will provide updates on current and future research applications to prevent heart failure in patients with diabetes.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, cardiopulmonary exercise test, effort intolerance, heart failure, exercise physiology.

INTRODUZIONE

L'intolleranza allo sforzo (in inglese Effort Intolerance, EI), definita come l'incapacità di compiere un esercizio fisico all'intensità prevista in base a età, sesso e struttura fisica (1), rappresenta un importante indicatore di compromissione dello stato di salute globale, di sviluppo di malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause (2). L'EI è il sintomo cardine dello scompenso cardiaco in quanto strettamente legato alla sua fisiopatologia e di cui rimane il pilastro della diagnosi e della gravità di malattia (classe NYHA) (Tab. 1), oltre che di progressione verso stadi più avanzati (3, 4).

Tabella 1 ♦ **Classificazione funzionale New York Heart Association (NYHA) dello scompenso cardiaco. NYHA functional classification of HF. Vengono riconosciuti quattro stadi progressivi basati sulla tolleranza allo sforzo ad intensità di esercizio/attività progressivamente minori. Viene identificata la classe funzionale in base all'intensità di sforzo che non viene tollerata, ovvero che determina sintomi (solitamente difficoltà respiratoria) e che costringe il paziente ad interrompere lo sforzo.**

I	Nessuna limitazione all'attività fisica. L'esercizio regolare non causa sintomi.
II	Limitazione lieve all'attività fisica. Asintomatico a riposo, ma le attività quotidiane causano sintomi.
III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Asintomatico a riposo, intensità anche minori delle attività quotidiane causano sintomi.
IV	Incapace di eseguire qualunque sforzo/attività senza sintomi oppure sintomi anche a riposo.

I pazienti con diabete, anche in assenza di scompenso cardiaco, lamentano spesso una ridotta capacità di esercizio (5) che predice il successivo sviluppo di scompenso (6). È interessante sottolineare che la presenza di diabete tra i pazienti con scompenso cardiaco è associata a sintomi più marcati, ridotta risposta alle terapie, e peggiore prognosi (7). Questi dati, quindi, supportano l'idea che il diabete (sia il tipo 2, sia il tipo 1) possa anticipare la storia naturale dello scompenso cardiaco, come infatti osservato dai grandi registri epidemiologici (8), tramite un'azione diretta e indipendente sui meccanismi fisiopatologici di base della capacità di fare sforzi. In parole povere, l'EI è l'anticamera dello scompenso cardiaco. Nonostante ciò, la presenza di EI in pazienti con diabete ma senza scompenso cardiaco non trova spazio nelle attuali linee guida della gestione del diabete, né di prevenzione cardiovascolare, e rimane di fatto una condizione patologica "dimenticata" e poco caratterizzata. È importante essere a conoscenza dell'esistenza dell'EI come entità nosologica a sé stante, sapere quali esami richiedere per diagnosticarla e quantificarla, e quali conseguenze ha per l'individuo con diabete. L'obiettivo principale è quello di individuare i pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppare scompenso cardiaco e quindi agire in tempo con i farmaci che hanno dimostrata capacità di prevenzione (inibitori del sodium-glucose cotransporter 2 -SGLT2i, agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 -GLP1-R agonisti).

L'EI può essere difficile da valutare e quantificare, in quanto sensazione soggettiva. Spesso i pazienti, inconsapevolmente, riducono le attività quotidiane per evitare i sintomi – specialmente le persone anziane e sedentarie. Per ovviare a questo problema, sono stati sviluppati alcuni questionari come il Veterans Specific Activity Questionnaire (VSAQ), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) e il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (9) che forniscono una valutazione semi-quantitativa dell'EI (10). Tuttavia, essendo un sintomo che compare durante sforzo, appare evidente che il metodo migliore per valutarlo rimane l'osservazione del paziente durante uno sforzo. Il test cardiopolmonare (CPET), dotato di elevata precisione e riproducibilità, permette di quantificare la capacità di esercizio fornendo dati multiparametrici che permettono di individuare le cause di una eventuale riduzione della capacità cardiopolmonare per distinguere il contributo di cuore, polmoni e muscolo scheletrico (1). Attualmente il diabete non complicato non è una indicazione ad eseguire il CPET e la sua applicazione allo studio dell'EI nel diabete è limitata ad ambiti di ricerca e per motivi di disponibilità e di costi.

In questo articolo approfondiremo la metodica del CPET ed i principali indici di capacità di esercizio, concentrandoci sull'utilità di questa metodica nel paziente con Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) in un'ottica pratica di prevenzione cardiovascolare e in particolare dello scompenso cardiaco – che rimane una delle principali cause di disabilità e morte in questa popolazione. Forniremo inoltre delle ipotesi fisiopatologiche che possano spiegare le cause della ridotta capacità di esercizio nei pazienti con DMT2, offrendo infine degli aggiornamenti sulle applicazioni di ricerca clinica attuali e future, oltre che consigli pratici per la gestione di pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco.

IL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

Aggiungendo la misurazione della ventilazione e dello scambio gassoso a un classico test cardiovascolare da sforzo su cicloergometro, il CPET è un protocollo non invasivo che fornisce una valutazione multiorgano degli adattamenti ad

uno sforzo progressivo – idealmente massimale (1). La misura del consumo di ossigeno (VO_2) e di produzione di anidride carbonica (VCO_2) tramite una maschera che copre naso e bocca (Fig. 1) permette di indagare i processi metabolici/energetici di tutto l'organismo. Durante l'esercizio la maggior parte dell'ossigeno consumato viene utilizzato dai muscoli attivi, ove viene utilizzato per massimizzare la produzione di energia dall'ossidazione di lipidi e carboidrati, liberando anidride carbonica. Di conseguenza la maggior parte dell'ossigeno consumato dall'intero organismo durante sforzo riflette soprattutto la funzione muscolare, ma anche dagli apparati che permettono l'assunzione di ossigeno dall'atmosfera (apparato respiratorio) e il suo trasporto ai muscoli (apparato circolatorio). La quantità di ossigeno trasportata dal sangue dipende da tre componenti: il volume di sangue circolante (portata cardiaca, Q), la concentrazione di emoglobina e l'estrazione muscolare periferica. Considerando l'emoglobina stabile durante il test, l'estrazione periferica viene misurata tramite la differenza artero-venosa di ossigeno ($AVO_2\text{diff}$) oppure stimata matematicamente sapendo O_2 e Q tramite l'equazione di Fick:

$$VO_2 [L/min] = Q \cdot AVO_2\text{diff}$$

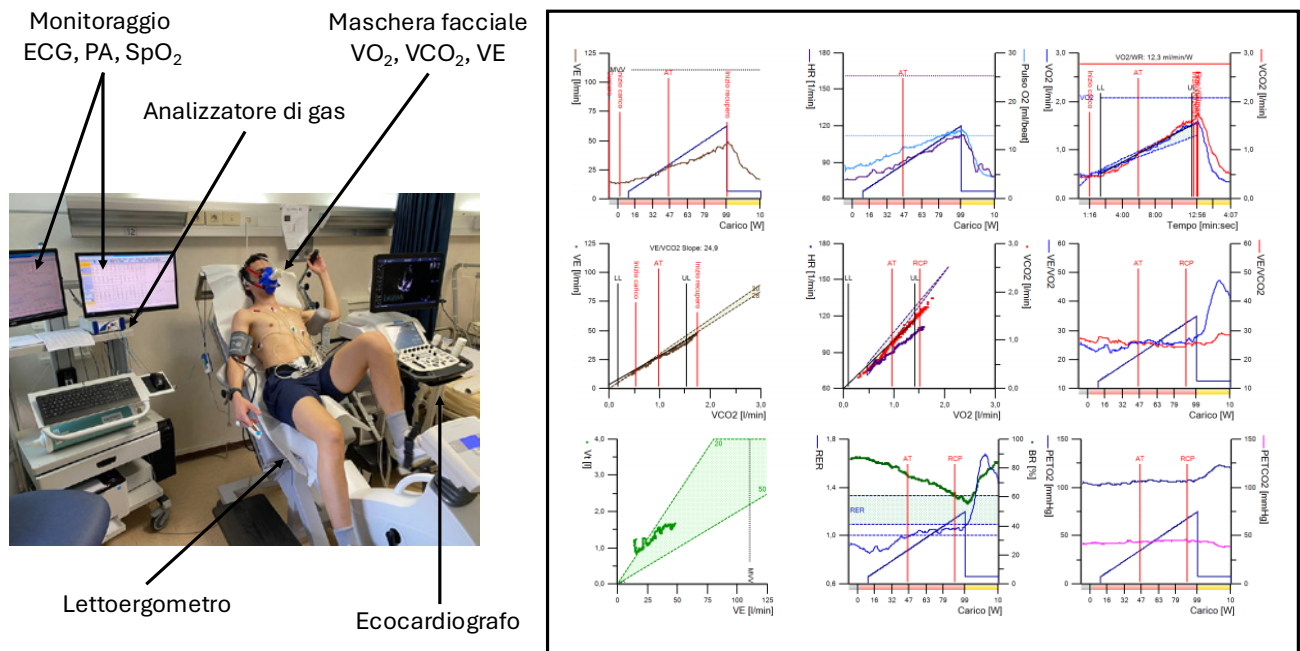
Grazie a queste misurazioni e a calcoli da essi derivati, è possibile distinguere il contributo dell'apparato respiratorio, dell'apparato cardiovascolare e del sistema muscolare alla capacità fisica globale. In particolare, l'aggiunta del monitoraggio ecocardiografico durante sforzo può fornire non solo la misura diretta della portata cardiaca, ma anche ulteriori informazioni sugli aspetti della funzione sistole-diastolica durante l'esercizio e il loro contributo all'EI – ad esempio ipertensione polmonare da sforzo o peggioramento di valvulopatia (11). Per questo motivo le principali indicazioni ad eseguire un CPET sono la valutazione diagnostica e prognostica dello scompenso cardiaco (soprattutto per valutare le indicazioni a trapianto), l'intolleranza allo sforzo da causa ignota, e le malattie polmonari, oltre alla prescrizione dell'esercizio fisico, la valutazione funzionale preoperatoria, la riabilitazione cardiaca (1).

Il CPET viene eseguito su cicloergometro oppure, per permettere la contemporanea ecocardiografia da sforzo, in posizione semi-supina su un lettoergometro, con monitoraggio continuo elettrocardiografico a 12 derivazioni, saturazione arteriosa non invasiva e pressione arteriosa (BP) sul lato destro del paziente, mentre sul lato sinistro l'operatore può eseguire l'ecocardiografia durante sforzo per valutare la funzione cardiaca (Fig. 1). La ventilazione polmonare (E), CO_2 e O_2 (i puntini sopra la V indicano una velocità, ad esempio millilitri al minuto) vengono misurati respiro per respiro utilizzando un filtro con dispositivo dedicato e sono utilizzati per calcolare il quoziente respiratorio (Respiratory Exchange Ratio, RER) e altre variabili derivate. Il test è standardizzato secondo le raccomandazioni internazionali utilizzando un protocollo a rampa con un aumento continuo del carico di lavoro per raggiungere il VO_2 massimo previsto (VO_{2max}) in 10-12 minuti. L'apparecchiatura necessita di calibrazione dei gas e dei volumi prima dell'esame ed ha poche controindicazioni, tra cui l'incapacità a pedalare per problemi ortopedici, grave insufficienza respiratoria e valvulopatie di entità severa in cui lo sforzo è controindicato (ad esempio: la stenosi valvolare aortica severa sintomatica).

L'interpretazione del test esige una visione comprensiva della risposta integrata rispetto ai valori di riferimento e alle note alterazioni specifiche di determinate condizioni, basata sul “grafico a nove pannelli” proposto da Wassermann (1). Un esempio del grafico di Wassermann relativo a un paziente con DMT2 è riportato nella figura 1 che riporta i principali risultati forniti durante un CPET. La tabella 2 sintetizza le principali variabili fornite dal CPET e il loro significato clinico. Il principale indice ottenuto dal CPET è il VO_2 di picco (VO_{2peak}), indice di capacità totale dell'organismo di generare energia al picco dell'esercizio (l'intensità di esercizio più alta raggiunta durante CPET) e quindi importante indicatore di salute globale. Normalmente ci si aspetta che un individuo sano raggiunga al picco del test almeno l'85% del VO_{2max} atteso; valori inferiori sono già compatibili con la diagnosi di EI, la cui causa sarà da ricercare in decondizionamento fisico oppure in specifiche patologie cardiopolmonari. Infatti, numerosi indici cardiopolmonari aiutano a identificare le cause di eventuali riduzioni del VO_2 , come la pendenza di incremento del VO_2 ($VO_2\text{slope}$) che è indice di efficienza dell'apparato cardiovascolare, il polso di ossigeno che è un indice di gittata sistolica cardiaca, oppure l'estrazione periferica che è indice di funzionalità muscolare. La rapidità con cui la ventilazione polmonare (VE) aumenta in relazione alla produzione di anidride carbonica (VCO_2) durante l'esercizio progressivo, conosciuta come equivalente ventilatorio per la CO_2 o, più impropriamente “efficienza ventilatoria”, è l'indice più utilizzato per valutare la funzione

polmonare misurata durante il CPET. La pendenza della relazione tra ventilazione e produzione di CO_2 (pendenza VE/VCO_2) è lineare su un ampio intervallo durante l'esercizio e risulta aumentata in diverse malattie polmonari e cardiache, evidenziando una risposta (iper)ventilatoria inappropriata alla VCO_2 . È importante notare che una pendenza VE/VCO_2 aumentata è associata a una prognosi sfavorevole (4), così come $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ha un solido valore prognostico negativo, con una forte associazione con la mortalità per tutte le cause sia nella popolazione generale (15) sia nei pazienti con DMT2 (16, 17).

Figura 1 ♦ Esempio di un test cardiopolmonare. Sulla sinistra foto del nostro Laboratorio Cardiopolmonare all'Università di Pisa, in cui sono indicati i vari componenti fisici necessari per il test. Sulla destra è rappresentato il pannello a 9 quadranti di Wasserman per l'interpretazione dei risultati di un paziente con diabete mellito di tipo 2 ed intolleranza all'esercizio. Il soggetto che appare in fotografia ha dato il proprio consenso scritto alla pubblicazione della fotografia



RILEVANZA CLINICA DELL'INTOLLERANZA ALLO SFORZO

Nonostante i sostanziali progressi nella gestione clinica sia del diabete che delle malattie cardiovascolari, lo scompenso cardiaco rimane tra le principali cause della ridotta aspettativa di vita osservata nei soggetti con DMT2 (8, 12). Indipendentemente dal fenotipo dello scompenso cardiaco, definito in base al valore della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) – ridotta (HF_rEF: LVEF <50%) o preservata (HF_pEF: LVEF >50%) – la presenza di DMT2 è correlata a una prognosi peggiore e a tassi aumentati di mortalità per tutte le cause (11,6 vs 7,3%/anno) e per cause cardiovascolari (9,4 vs 5,8%/anno), ospedalizzazione per tutte le cause (47,3 vs 32,7%/anno) e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (13,9 vs 7,8%/anno). L'aspetto più sorprendente è che il DMT2 comporta un rischio di sviluppare scompenso mediamente 10 anni prima rispetto alla popolazione generale (8). Tale rischio appare indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e si verifica prevalentemente in assenza di coronaropatia (13). Di conseguenza, è stata ipotizzata, ma mai effettivamente dimostrata, una predisposizione specifica associata al diabete, sotto forma di disfunzione miocardica primitiva definita “cardiomiopatia diabetica”.

La misurazione della capacità di esercizio tramite CPET mantiene un valore diagnostico e prognostico inestimabile sia in condizioni di salute che di malattia indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (1). È importante notare che una riduzione del $\text{VO}_{2\text{peak}}$ nei pazienti con DMT2 senza malattia cardiovascolare e che non soddisfano i criteri di

diagnosi di scompenso cardiaco è un potente predittore dello sviluppo di scompenso: essa si manifesta subdolamente prima dell'insorgenza di sintomi di allarme e predice accuratamente la progressione verso lo scompenso cardiaco manifesto in maniera dose-risposta (6). Tuttavia, pochissimi studi hanno tentato di quantificare la prevalenza e il grado di EI in pazienti con DMT2 senza scompenso cardiaco. Tra i pazienti con DMT2 senza complicanze, afferenti presso il nostro Laboratorio Cardiopolmonare all'Università di Pisa, fino al 50% mostrava una riduzione del VO_{2peak} (18). Diversi studi hanno confermato in modo coerente una riduzione della performance cardiopolmonare nei pazienti con DMT2 senza malattia cardiaca conclamata, con VO_{2peak} ridotto del 20-30%, sia negli adulti che negli adolescenti (5, 18-20). Al contrario, valori normali di VO_{2peak} sono stati osservati in soggetti giovani con DMT2 ben controllato, con breve durata di malattia (meno di cinque anni) e senza complicanze o comorbilità cliniche (21). Tuttavia, un difetto di consumo di ossigeno è stato osservato già in pazienti a rischio di diabete (familiari di pazienti con DMT2 con normale tolleranza glucidica) (22). Queste osservazioni suggeriscono che una riduzione asintomatica dell'utilizzo di ossigeno per la produzione di energia si riveli relativamente presto nel corso naturale della malattia, ben prima della comparsa di una EI manifesta (19). Il primo effetto del diabete potrebbe essere evidenziato da una lieve riduzione dell'efficienza di estrazione di ossigeno dall'atmosfera e/o di trasporto alle cellule e/o di ossidazione mitocondriale, ma per il momento non è chiaro dove risieda il difetto maggiore (5). Infatti, il contributo del DMT2 di per sé sulla riduzione dell'assorbimento di ossigeno rimane difficile da dimostrare a causa della frequente coesistenza di comorbilità - come l'obesità - e complicanze che compromettono ulteriormente la funzione cardiopolmonare. D'altra parte, la relazione osservata tra VO_{2peak} ridotto e scarso controllo metabolico (23-25) e la presenza di complicanze microvascolari (26) punta verso un ruolo fisiopatologico dell'iperglicemia cronica. Una riduzione della differenza artero-venosa (estrazione periferica dell'ossigeno) (18), così come diverse combinazioni di difetti cardiovascolari, muscolari e ventilatori, sono stati riportati, ma il loro contributo all'EI non è mai stato quantificato (5).

In conclusione, il diabete si associa ad una precoce e significativa riduzione dell'utilizzo di ossigeno per la produzione di energia con associata riduzione della capacità di esercizio, forse in relazione all'iperglicemia cronica ma con fisiopatologia ancora poco chiara. Il ridotto VO_2 predice precisamente la progressione a scompenso cardiaco anche in assenza di sintomi riferiti, individuando i pazienti più a rischio.

FISIOPATOLOGIA

Perché i pazienti con DMT2 sviluppano spesso una riduzione del VO_2 ? Il VO_2 durante esercizio è il risultato della delicata interazione tra organi e sistemi che collaborano all'assorbimento del gas dall'aria (apparato respiratorio), alla sua distribuzione agli organi (apparato circolatorio) e alla sua estrazione dal sangue per essere utilizzato per la produzione di energia e generare movimento (sistema muscolare). Questi organi sono finemente coordinati da stimoli endocrini (in primis: catecolamine) e dal sistema nervoso per garantire un aggiustamento ottimale del trasporto di ossigeno fino ai muscoli in attività per ottimizzare la produzione di energia in base alle richieste (27). La riduzione del VO_{2peak} può essere conseguenza di alterazioni in ognuno di questi organi e apparati; il CPET permette di distinguere le cause di eventuali anomalie, suggerendo una causa cardiovascolare, respiratoria o muscolare. Qualsiasi difetto nella ventilazione polmonare e/o nello scambio gassoso, nella gittata cardiaca, nella distribuzione del flusso sanguigno a livello muscolare e nella sua diffusione ai tessuti può ridurre il VO_2 , incluse le capacità di accumulare e ossidare nutrienti all'interno del muscolo. Nel DMT2, oltre ai disordini specifici del metabolismo del glucosio e dei lipidi, è stata riportata una vasta gamma di compromissioni a livello di organi e tessuti, molte delle quali possono contribuire a ridurre significativamente l'assorbimento di ossigeno a livello sistemico. Cinque determinanti fisiopatologici possono spiegare le alterazioni cardiopolmonari osservate, ovvero:

1. **Respiratori** (ventilazione ridotta e/o diffusione gassosa compromessa). Nel DMT2 è stata descritta da alcuni studi una compromissione della funzione polmonare, e un effetto negativo diretto del DMT2 è stato riconosciuto e definito "polmone diabetico" (28). È stata descritta un'associazione non lineare tra i parametri spirometrici e l'emo-

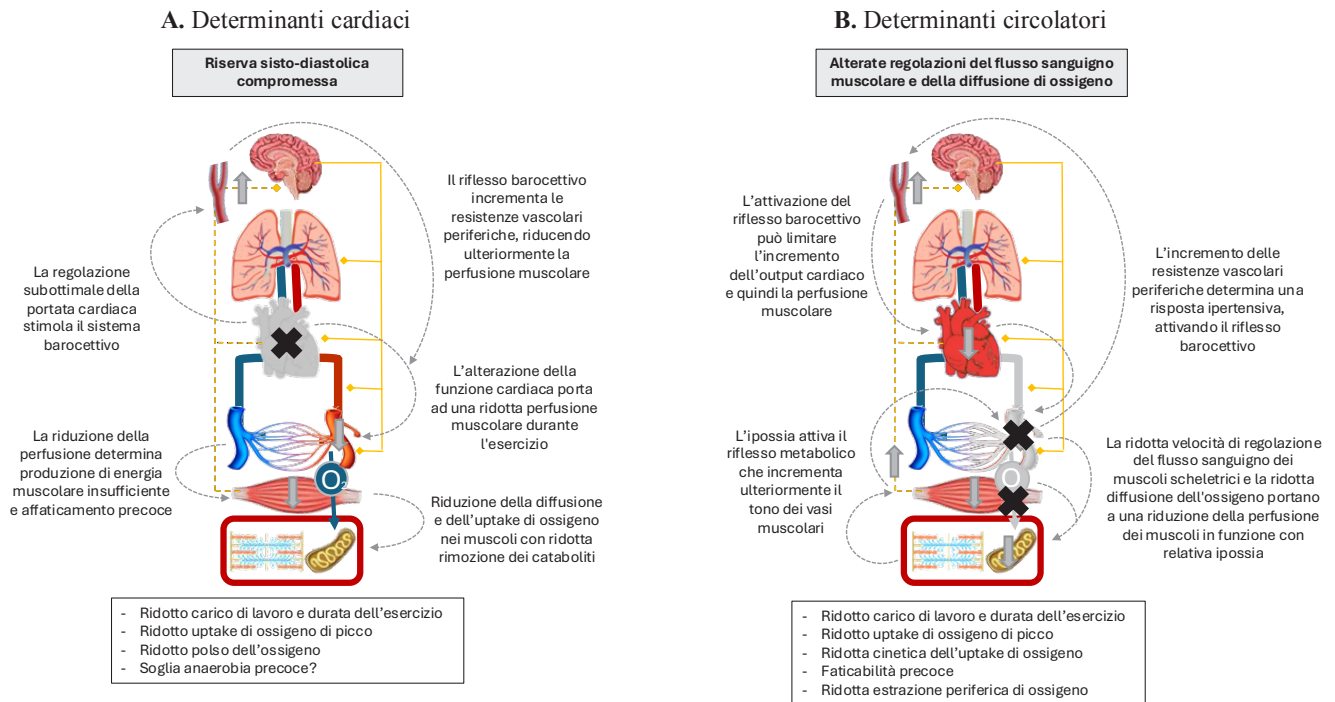
globina glicata nei pazienti con DMT2 e scarso controllo glicemico, mentre non è stata dimostrata alcuna relazione diretta nel diabete ben controllato, anche in caso di malattia di lunga durata (29). Un contributo della neuropatia autonoma polmonare potrebbe in parte spiegare le alterazioni nella ventilazione e nei gas respiratori descritte. Una pendenza VE/VCO_2 aumentata è stata riscontrata nel DMT2 non complicato e in misura più pronunciata nel DMT2 con disfunzione autonoma (30). Tuttavia, alterazioni primariamente polmonari porterebbero a sintomi respiratori più marcati, che solitamente non sono una complicanza tipica del DMT2 e che quindi da sole non spiegherebbero l'EI tipica del DMT2.

2. **Cardiaci** (ridotta funzione sisto-diastolica e riserva contrattile e/o cronotropa, Fig. 2, pannello A). L'accoppiamento tra la respirazione polmonare e la respirazione cellulare è ottenuto attraverso il sangue, che trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti tramite l'emoglobina. Poiché non esiste alcuna riserva di ossigeno all'interno del corpo, un aumento della richiesta di ossigeno deve essere soddisfatto da un incremento del flusso sanguigno e, quindi, dalla gittata cardiaca (Q). È naturale quindi che la Q sia una funzione (quasi) lineare del VO_2 durante l'esercizio progressivo con un'intercetta positiva. L'incremento della Q è ottenuto da una combinazione di un aumento iniziale del volume di eiezione (millilitri di sangue messi in circolo per battito cardiaco), che si stabilizza approssimativamente al 50% del VO_{2max} per limiti dimensionali del cuore, e un aumento continuo della frequenza cardiaca (FC). Il CPET fornisce una stima indiretta del volume di eiezione grazie al parametro del polso d'ossigeno. Come derivato dall'equazione di Fick, il polso d'ossigeno, calcolato come VO_2 diviso per la frequenza cardiaca (VO_2/HR , vedi anche Tab. 2), riflette la capacità di estrazione di ossigeno per battito cardiaco. I pochi studi che analizzano questa variabile concordano in una lieve riduzione del polso d'ossigeno al picco nei pazienti con diabete (21, 31), anche in assenza di malattia cardiaca o disfunzione autonoma, suggerendo quindi una limitazione cardiaca primaria all'esercizio fisico. Misure più precise della gittata cardiaca – come l'ecocardiografia – hanno confermato una lieve disfunzione sistolica subclinica che, tuttavia, non appare sufficiente a ridurre la gittata cardiaca (18, 19). L'altra componente fisiologica del Q è la FC, il cui delicato controllo durante l'esercizio coinvolge anticipazione psicogena, bilanciamento simpatico-vagale cardiaco, catecolamine sistemiche, barorecettori e chemorecettori. L'incompetenza cronotropa è l'incapacità di aumentare sufficientemente la FC in relazione all'intensità dell'esercizio. In quanto tale, è un noto determinante principale dell'EI sia nella popolazione generale (32) che nei pazienti con DMT2 (33). L'incompetenza cronotropa è altamente frequente nello scompenso con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (33, 34), ed è associata a una ridotta qualità di vita e mortalità cardiovascolare (72). Nel DMT2 senza scompenso questa condizione ha una prevalenza fino al 40%, mentre è intorno al 10% nella popolazione generale (35). È verosimile che una cardiopatia autonoma subclinica possa spiegare l'alterata risposta cronotropa nel DMT2 che tuttavia è difficile da dimostrare. L'allenamento fisico può migliorare sia la risposta cronotropa che il VO_2 nel diabete, con una forte associazione tra le due variabili (36), suggerendo che il decondizionamento fisico possa giocare un ruolo importante. In conclusione, difetti cardiaci sono frequenti nel DMT2 e potrebbero contribuire a ridurre il VO_2 , anche se da soli non giustificherebbero l'entità dell'EI in pazienti senza malattia cardiaca.
3. **Circolatori** (perfusione e ossigenazione muscolare subottimali per difetti strutturali e funzionali, Fig. 2, pannello B). Abbiamo detto come VO_2 e Q siano linearmente correlate durante esercizio progressivo. Tuttavia, dal riposo all'esercizio massimale, la Q può aumentare fino a quattro volte, mentre il VO_2 aumenta oltre dieci volte. Questa discrepanza è dovuta all'aumento concomitante dell'estrazione periferica di ossigeno da parte dei muscoli. Premesso che l'estrazione di ossigeno sia massimale nel muscolo attivo, l'unico modo per soddisfare l'aumento della domanda è incrementare la perfusione muscolare. Durante l'esercizio fisico, ciò viene raggiunto attraverso un aumento della Q accoppiato a una vasodilatazione del letto vascolare muscolare e a una redistribuzione del sangue da tessuti meno attivi (come la pelle e i territori splancnici). È necessaria una attenta redistribuzione del flusso, poiché anche una minima riduzione della pressione parziale di ossigeno nelle cellule muscolari determina una ridotta produzione di forza (37). La vasodilatazione dipende dal rilascio di mediatori locali, dalla funzione

Tabella 2 ◆ **Principali indici forniti dal test cardiopolmonare, valori di normalità e loro significato clinico**

Variabile	Descrizione	Valore normale	Organo/apparato	Utilità clinica
Consumo di ossigeno di picco (VO_{2peak})	Massimo valore di VO_2 raggiunto durante l'esercizio. Sono utilizzate diverse formule per prevedere il valore normale in base a diversi fattori, quali l'età, il sesso, il peso, l'altezza e l'attività fisica, il valore che se ne deriva può essere espresso in valore assoluto o come percentuale rispetto all'atteso. Riflette il livello di fitness, la capacità cardiovascolare e la salute generale.	>20 mL/min/kg $>85\%$ del predetto VO_{2max}	Respiratorio Cardiovascolare Muscolo scheletrico	Valore cardine della gravità e della prognosi di numerose patologie, tra cui quelle cardiovascolari e respiratorie, oltre che indicatore di salute globale, rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. È tra le principali variabili che guidano le tempistiche di trapianto cardiaco. Per la prescrizione dell'esercizio fisico.
Soglia anaerobia (AT)	Intensità di esercizio che induce rapido incremento del metabolismo anaerobico del glucosio che viene identificata tramite cambiamenti nella relazione lineare tra VE, VCO_2 e VO_2 .	$\approx 40-65\%$ della VO_{2peak}	Cardiovascolare Muscolo Metabolismo	Utile per la diagnosi e valutazione di malattie cardiovascolari e miopatie. Per la prescrizione dell'esercizio fisico.
Polso di ossigeno (O_2 pulse)	Rapporto tra VO_2 e frequenza cardiaca. Rappresenta il volume di O_2 estratto per battito cardiaco ed è un indicatore di gittata sistolica (volume di sangue messo in circolo per battito cardiaco).	>11 mL/battito (o $>80\%$ del valore predetto)	Cuore (capacità contrattile)	Ha valore diagnostico in pazienti con ischemia miocardica da sforzo e/o disfunzione contrattile.
Rapporto VO_2 - work rate ($VO_2/work$ slope)	Rapporto tra VO_2 (L/min) e carico di lavoro (W). Il VO_2 presenta un incremento lineare rispetto al carico di lavoro, la cui pendenza indica l'efficienza dell'apparato cardiovascolare.	>9 ml/min/W	Cardiovascolare	Ha valore diagnostico per le cause di limitazione cardiovascolare all'esercizio e per la sospetta ischemia miocardica da stress con disfunzione ventricolare sinistra.
Estrazione periferica o differenza artero-venosa di ossigeno (AVO_2 diff)	Differenza tra il contenuto di O_2 arterioso e venoso; riflette la capacità dei muscoli di estrarre O_2 dal flusso sanguigno durante esercizio. Si deriva da VO_2 e dalla portata cardiaca attraverso l'equazione di Fick.	>10 mL/dL	Cardiovascolare Muscolo scheletrico	Parametro diagnostico per la funzione muscolare scheletrica; risulta alterata nelle miopatie, nell'arteriopatia periferica ed in alcuni fenotipi di insufficienza cardiaca avanzata.
Efficienza ventilatoria (VE/ VCO_2 slope)	Pendenza della relazione lineare tra la ventilazione per minuto e la produzione di CO_2 . Riflette l'adeguatezza della risposta ventilatoria alle richieste metaboliche. Un incremento della pendenza VE/ VCO_2 è dovuto ad un alterato rapporto ventilazione-perfusione.	<34	Respiratorio Cardiovascolare	Parametro chiave per la valutazione della congestione polmonare nello scompenso cardiaco correlato alla dispnea nelle patologie respiratorie.

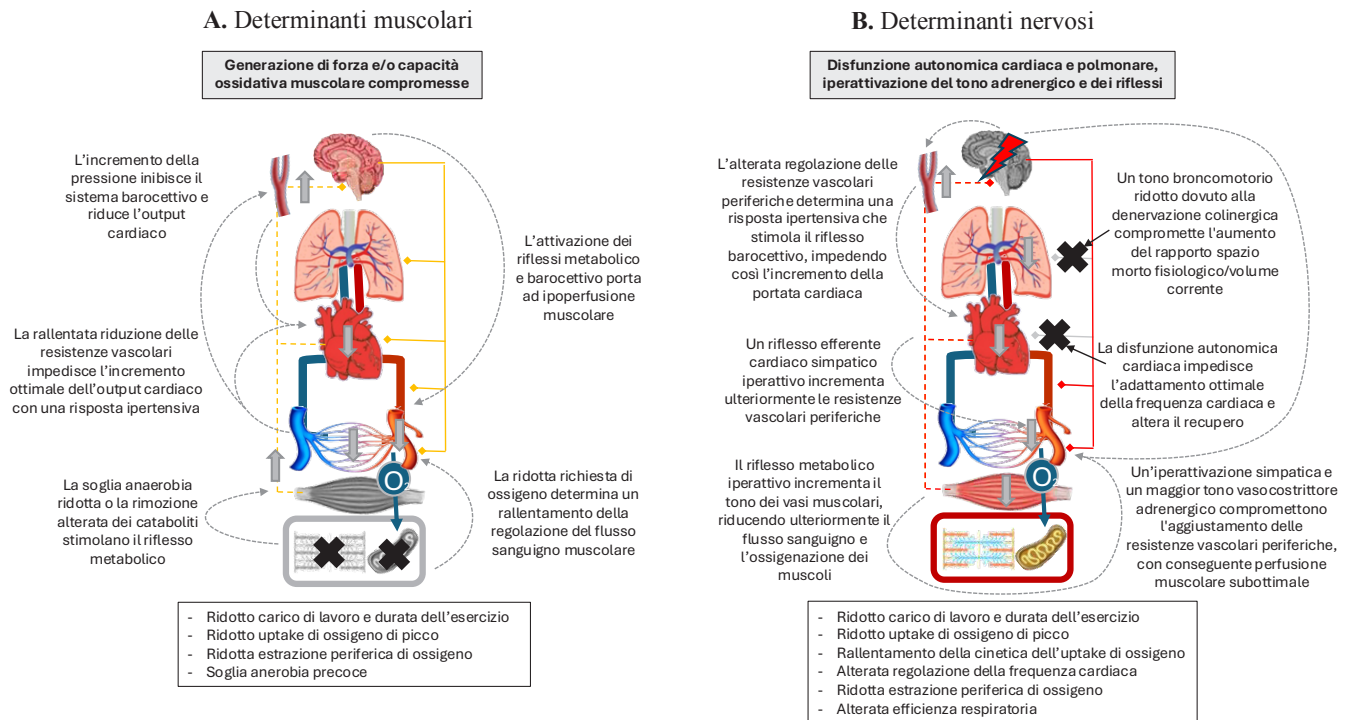
Figura 2 ♦ Possibili cause e fisiopatologia dell'intolleranza a sforzi nei pazienti con diabete di tipo 2. **Pannello A:** determinanti cardiaci. **Pannello B:** determinanti muscolari. La disfunzione d'organo principale è indicata con una colorazione grigia ed una croce nera; disfunzioni secondarie sono indicate da frecce grige verticali; le linee tratteggiate rappresentano rapporti fisiopatologici interorgano. Mod da (5)



endoteliale e dal controllo nervoso, che sono stati tutti descritti come alterati nel DMT2. In soggetti con DMT2 (39) queste anomalie associano ad una riduzione del flusso sanguigno muscolare durante l'esercizio (40) e con un aumento della resistenza vascolare periferica (41) con un rallentamento della cinetica del flusso sanguigno microvascolare muscolare (42, 43). Una riduzione più lenta della resistenza vascolare periferica potrebbe anche produrre un aumento della pressione sanguigna sistemica (come frequentemente osservato nel DMT2), portando a una limitazione della gittata cardiaca mediata dal baroriflesso (44). Oltre al danno alla perfusione muscolare, nel DMT2 si può ipotizzare un'alterazione nella diffusione dell'ossigeno dai capillari alle cellule muscolari. Sia l'aumento dell'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina glicosilata (che mostra uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione (46)) sia la rarefazione strutturale e funzionale dei capillari osservata nei muscoli dei pazienti con DMT2 (47) potrebbero rallentare la diffusione dell'ossigeno dai capillari alle cellule muscolari. Per aggiungere ulteriore complessità allo scenario, va notato che le alterazioni nella perfusione muscolare possono anche influire sulle performance muscolari inducendo una fatica precoce, indipendentemente dalla consegna di ossigeno, a causa di una rimozione inefficace dei cataboliti (48). Tuttavia, il peso globale dei determinanti circolatori muscolari sulla riduzione del VO_2 non è mai stato quantificato in maniera indipendente.

4. **Muscolari** (ridotta capacità di generare forza ed energia, Fig. 3, pannello A). Durante l'esercizio, fino all'80% del volume cardiaco (Q) e dell'ossigeno trasportato nel sangue vengono utilizzati dai muscoli in attività (49). Pertanto, una ridotta capacità ossidativa muscolare avrà un effetto significativo sull'utilizzo di ossigeno totale. Risulta complicato dimostrare una riduzione isolata della capacità ossidativa muscolare nel DMT2, poiché questi pazienti, oltre a raggiungere un carico massimo di lavoro ridotto, sviluppano una fatica precoce. Questa è una limitazione percepita della capacità di generare forza che richiede un'intensità maggiore di sforzo, riducendo così la durata

Figura 3 ♦ Possibili cause e fisiopatologia dell'intolleranza a sforzi nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. **Pannello A:** determinanti circolatori. **Pannello B:** determinanti nervosi. La disfunzione d'organo principale è indicata con una colorazione grigia ed una croce nera; disfunzioni secondarie sono indicate da frecce grige verticali; le linee tratteggiate rappresentano rapporti fisiopatologici interorgano. Mod da (5)



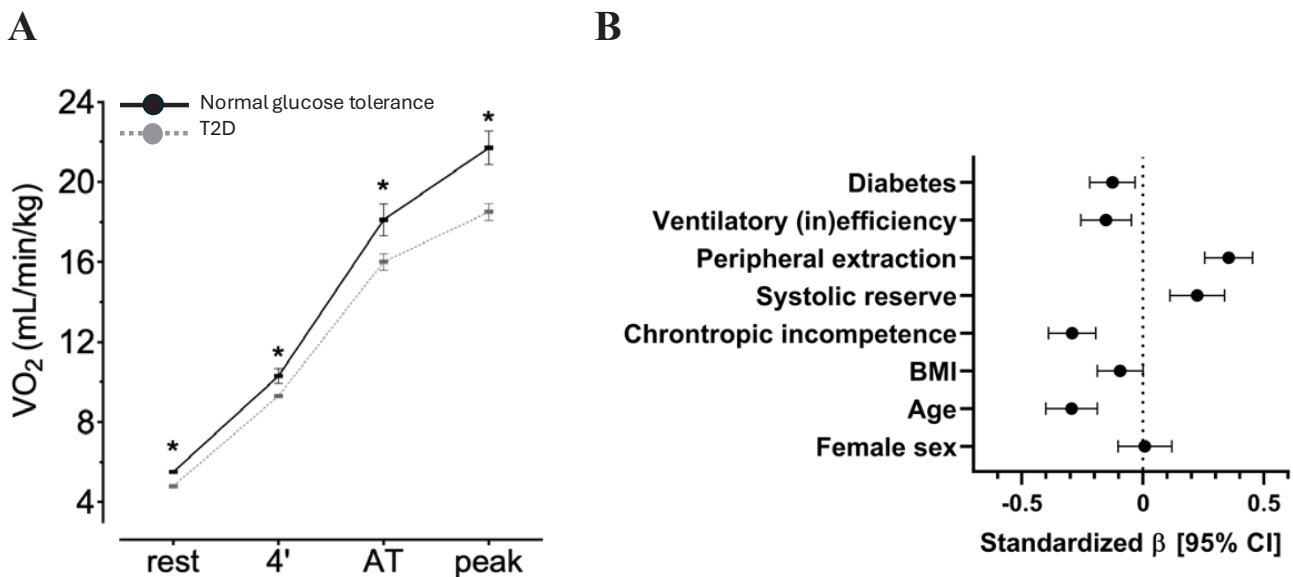
dell'esercizio (soprattutto quando vi è decondizionamento fisico, in cui non si è abituati a mantenere uno sforzo). Infatti, i pazienti con DMT2 presentano esaurimento precoce rispetto ai soggetti di controllo a qualsiasi carico di lavoro dato, anche quando si aggiusta per il ridotto VO_{2peak} (50, 51). Tuttavia, le ragioni della ridotta capacità muscolare sono tutt'altro che chiare. Un piccolo studio (52) ha trovato che la resistenza all'insulina e la ridotta densità delle fibre muscolari di tipo 1 contribuiscono alla capacità di esercizio limitata nei pazienti con DMT2. Inoltre, è stata riportata una compromissione della funzione mitocondriale del muscolo scheletrico (misurata come recupero della fosfocreatina dopo l'esercizio) nel DMT2, così come negli individui obesi (53). È importante notare che nel DMT2 questo sembra essere più pronunciato e correlato con l'emoglobina glicata (54), suggerendo che la tossicità del glucosio, oltre alla resistenza insulinica, possa causare disfunzione muscolare/mitocondriale. Sfortunatamente, nessuno studio ha misurato simultaneamente la funzione mitocondriale e la capacità di esercizio nel DMT2. Più di uno studio ha dimostrato come nel DMT2 vi sia un difetto di estrazione periferica di ossigeno, che da solo giustifica il ridotto VO_{2peak} (18). Tuttavia, resta da dimostrare quali siano i determinanti fisiopatologici di questo dato, siano essi dovuti a rallentata diffusione all'interno delle miocellule o dei mitocondri oppure rallentata/ridotta ossidazione mitocondriale. (5). L'ossidazione dei lipidi sostiene la maggior parte della richiesta energetica durante esercizio di intensità lieve-moderata, mentre per esercizio più intenso viene ossidato del glucosio, che nonostante sia più "rapido" in termini energetici, tuttavia, si basa su riserve limitate (glicogeno muscolare). Nei pazienti diabetici si osserva una ridotta ossidazione dei lipidi rispetto ai soggetti sani con precoce mobilitazione delle riserve di glicogeno ed esaurimento muscolare (55). È interessante notare come questa alterazione sia già presente nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (56). La massima ossidazione lipidica durante esercizio è considerato uno dei metodi migliori per valutare la capacità ossidativa mitocondriale ed è stato dimostrato essere

uno dei principali determinanti della capacità totale di esercizio (si veda anche il paragrafo “sviluppi futuri”) (57). Questi dati suggeriscono che un difetto primitivamente muscolare possa contribuire all’EI nel DMT2.

5. **Nervosi** (alterato controllo nervoso cardiovascolare e polmonare, Fig. 3, pannello B). Quando un impulso nervoso viene inviato a un muscolo scheletrico, contemporaneamente vengono stimolati i centri cardiovascolari del tronco encefalico per aumentare la Q e la pressione arteriosa principalmente tramite l’attivazione simpatica. Inoltre, il metabocettore muscolare, stimolato dall’attività meccanica e metabolica del muscolo, contribuisce all’attivazione simpatica sistemica. Questi due sistemi sono ulteriormente modulati dai barocettori arteriosi e cardiopolmonari, che coordinano l’aggiustamento ottimale dei parametri cardiovascolari sistemici, battito dopo battito, per rispondere alle richieste metaboliche regionali del muscolo. Durante l’esercizio, il letto vascolare periferico sistemico subisce normalmente una vasocostrizione adrenergica simpatica, conosciuta come “restrizione simpatica”, che serve a ridurre il flusso sanguigno verso i tessuti non in esercizio. Nei muscoli in attività, questo è controbilanciato da meccanismi vasodilatatori locali (simpatolisi funzionale) che permettono al flusso sanguigno muscolare di adattarsi rapidamente alle richieste metaboliche locali. Nel DMT2, sono stati osservati diversi difetti nel controllo neurale delle risposte cardiovascolari all’esercizio. Una ridotta innervazione simpatica del cuore, come osservato in maniera più pronunciata nella cardiopatia autonoma, può ridurre la risposta del cuore agli stimoli simpatici e quindi gli aggiustamenti di FC e Q (58). I pochi studi disponibili che indagano la cinetica della frequenza cardiaca nella DMT2 durante i test di esercizio forniscono evidenze che la risposta cronotropa è peggiore in funzione della durata del diabete e del controllo metabolico (59, 21). In questo contesto, insieme alla frequenza cardiaca di picco durante il test di esercizio, l’incompetenza cronotropa e il compromesso recupero della frequenza cardiaca dopo lo sforzo hanno un’importanza fisiologica e clinica fondamentale, riflettendo l’equilibrio dinamico tra i sistemi nervosi simpatico e parasimpatico. Inoltre, una risposta simpatico-adrenergica iperattiva può sopraffare le capacità vasodilatatorie dei muscoli in esercizio, determinando una riduzione del flusso sanguigno muscolare (60), con conseguente ridotta prestazione muscolare. Inoltre, ciò aumenta la resistenza periferica limitando così l’incremento della Q a causa della sovrastimolazione del baroriflesso, e infine riducendo il VO_2 . Esistono prove di una maggiore attivazione del sistema adrenergico e di una maggiore risposta vasocostrittiva a riposo nei soggetti con DMT2 (61), che potrebbero giustificare la ridotta simpatolisi funzionale nei vasi dei muscoli scheletrici e quindi una distribuzione subottimale di flusso ematico ai muscoli in esercizio. È interessante notare che le alterazioni circadiane della frequenza cardiaca predicono la prognosi a lungo termine nei pazienti con diabete (62) e che i parametri ottenuti durante l’esame CPET consentono di rilevare fasi precoci di disfunzione autonoma cardiaca rispetto alla valutazione a riposo (63). Gli stimoli meccanici e metabolici prodotti dai muscoli in contrazione stimolano recettori e canali sulle terminazioni periferiche delle afferenze muscolari scheletriche che sono sensibili agli stimoli meccanici e metabolici (acido lattico, bradichinina, acido arachidonico, ATP) generati dai muscoli in esercizio. Le afferenze muscolari vengono integrate nel tronco encefalico e determinano l’attivazione delle risposte simpatiche che aumentano la Q e modulano le resistenze vascolari. Questo arco riflesso, noto come metaborefflesso muscolare, è iperattivo nel DMT2 (64), contribuendo probabilmente ad una risposta ipertensiva all’esercizio e una prestazione muscolare compromessa a causa del subottimale adattamento del flusso sanguigno muscolare. L’iperattivazione degli efferenti del metaborefflesso muscolare sembra essere correlata con la durata e il controllo metabolico del diabete (64), suggerendo ancora una volta un ruolo fisiopatologico dell’iperglicemia sostenuta. Sebbene ciascuna ipotesi possa spiegare gran parte delle alterazioni osservate nel CPET, nei soggetti con DMT2 sembrano esistere diverse combinazioni di questi fattori, dipendenti dalla durata del diabete e dal grado di controllo glicemico. Tuttavia, anche dopo aver considerato le alterazioni multiorgano tipiche del diabete, i pazienti con DMT2 mantengono un ridotto VO_2 che non è giustificato da alcun difetto specifico (19). Infatti, il DMT2 si associa ad una riduzione del VO_2 circa del 20% (19) che rimane tale anche dopo aggiustamento sia per tutti i noti fattori confondenti (età, sesso, BMI) sia per l’insieme di alterazioni subcliniche dei vari organi ed apparati coinvolti (Fig. 4). Le motivazioni di questo difetto rimangono poco chiare.

È possibile che il *primum movens* sia nella capacità ossidativa mitocondriale, anche se il normale rapporto VO_2 /work solitamente osservato nei pazienti con diabete senza scompenso cardiaco lo rende meno probabile; la spiegazione più verosimile risiede in un difetto metabolico/mitocondriale muscolare che contribuisce ad un adattamento subottimale della vasodilatazione capillare muscolare dovuto ad una combinazione di disfunzione endoteliale e degli adattamenti metabolici e nervosi allo sforzo. Tuttavia, la dimostrazione di ciò richiederebbe la misura della capacità ossidativa muscolare e della perfusione muscolare durante un CPET, che ancora mancano in letteratura. Nel paragrafo “Sviluppi futuri” affronteremo le metodiche sperimentali che permetterebbero la stima dell’ossidazione di substrati e della perfusione muscolare durante il CPET, i quali potrebbero aiutare a chiarire la fisiopatologia ancora incompleta dell’EI nel DMT2.

Figura 4 ♦ **Effetto del diabete e dell’obesità sul consumo di ossigeno.** **Pannello A:** i pazienti con diabete mellito di tipo 2 presentano ridotto consumo di ossigeno a tutte le intensità di esercizio. **Pannello B:** analisi multivariata dei determinanti del consumo di ossigeno normalizzato per massa magra in una coorte di 206 pazienti di cui 109 con diabete di tipo 2 e 97 controlli con normale tolleranza glucidica che dimostrano come il diabete abbia un effetto negativo indipendente sul consumo di ossigeno, mentre l’effetto del body mass index sia spiegato dalla presenza di multiple disfunzioni d’organo subcliniche. AT, anaerobic threshold; BMI, body mass index; T2D, type 2 diabetes. Mod da (19)



L’EFFETTO DELL’OBESITÀ

A complicare ulteriormente il quadro di EI nei pazienti con DMT2 vi è la frequente associazione con l’obesità che contribuisce alla riduzione del VO_2 . In molti studi l’effetto del diabete è stato probabilmente sovrastimato in quanto non si è tenuto conto dell’effetto del BMI. Infatti, normalizzando per il peso corporeo, si introduce una sottostima del VO_2 in quanto solo il muscolo utilizza ossigeno per produrre energia, mentre il tessuto adiposo risulta inerte. Di conseguenza, una maggiore adiposità tende a sottostimare il consumo di ossigeno per kg di peso corporeo e quindi a sovrastimare il grado di EI. Ciononostante, l’obesità è comunque associata ad EI. Considerando che il VO_2 è linearmente correlato con la massa muscolare (68), sarebbe corretto dividere il VO_2 per kg di massa magra anziché di peso corporeo totale. Così facendo si dimostra che l’effetto negativo del BMI sul VO_2 è decisamente minore rispetto a quello del DMT2 e giustificato dall’insieme di alterazioni subcliniche multiorgano associate (Fig. 3, pannello B) (19). Quantitativamente, l’effetto negativo del DMT2 equivale alla riduzione di VO_2 dovuta a tre punti di BMI in più. Ovviamente i due effetti di diabete ed obesità sono additivi (19), per cui i pazienti diabetici che soffrono di sovrappeso o obesità vedono incrementare in maniera sinergica

il loro EI e quindi il rischio di scompenso cardiaco. Una riduzione di peso dovrebbe associarsi ad un miglioramento del VO_2 – ammesso che si perda più massa grassa che massa magra. Questo giustificherebbe infatti l'imponente effetto che gli agonisti del recettore del GLP_1 (così come i doppi agonisti GLP_1 -GIP) hanno sui sintomi dello scompenso – cioè sulla tolleranza a sforzi – così come in parte anche sulla progressione e la prognosi di questi pazienti (69-71).

SVILUPPI FUTURI

Come l'ecocardiogramma, è possibile aggiungere al CPET altre metodiche diagnostiche con l'obiettivo di espandere lo studio della fisiologia e della fisiopatologia dell'esercizio. Visti i principali difetti fisiopatologici che contribuiscono a spiegare il ridotto VO_2 nel DMT2, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulle metodiche volte ad indagare la perfusione muscolare e la funzione ossidativa mitocondriale. Poiché il test fornisce la misura diretta di VO_2 e VCO_2 , si può ipotizzare di utilizzare la calorimetria indiretta durante il test per analizzare l'ossidazione dei substrati durante esercizio. Lo studio delle alterazioni microcircolatorie muscolari potrebbe invece essere ottenuto tramite dispositivi che permettono di valutare la perfusione muscolare durante esercizio con spettroscopia infrarossa transcutanea. In questo paragrafo esporremo una breve panoramica su queste due metodiche che al momento restano esclusivamente di ricerca.

Calorimetria indiretta durante CPET: il test "cardiometabolico"

La contrazione muscolare richiede dispendio energetico ricavato dall'ossidazione dei nutrienti nei mitocondri. La capacità di ossidare i substrati per la produzione di energia dipende da diverse variabili, tra cui sesso, età e grado di allenamento, con una notevole variabilità interindividuale (57, 72). La velocità massima di ossidazione di lipidi durante l'esercizio (Maximal Fat Oxidation, MFO) è un determinante fondamentale della capacità di esercizio, nonché uno dei metodi migliori per stimare la funzione mitocondriale ed un indicatore emergente di salute metabolica (73, 74). Poiché intensità crescenti di esercizio richiedono maggiore e più rapida produzione di energia e glucosio ed acidi grassi utilizzano vie metaboliche diverse che convergono nel ciclo di Krebs, il contributo relativo dei lipidi e dei carboidrati cambia a seconda dell'intensità dello sforzo. Durante l'esercizio a bassa-moderata intensità (al di sotto della soglia anaerobica), gli acidi grassi sono preferiti ai carboidrati per la loro maggiore (sebbene più "lenta") produzione di energia rispetto al glucosio (9 vs 4 Kcal per molecola). Sopra la soglia anaerobica, l'ossidazione dei substrati si sposta dai lipidi ai carboidrati a causa della loro ossidazione più "rapida" e prontamente disponibile, affidandosi anche al catabolismo anaerobico del glucosio (glicolisi) con accumulo di acido lattico.

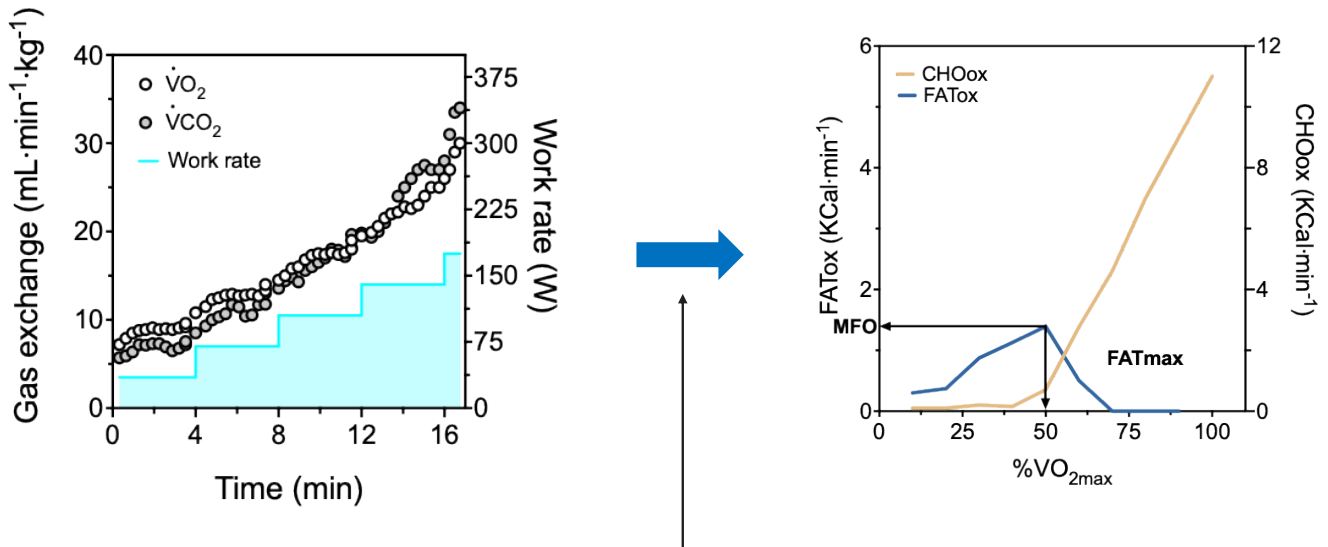
La calorimetria indiretta consente una stima precisa del dispendio energetico e dell'ossidazione dei substrati mediante l'analisi dei gas inspirati ed espirati, ed è ampiamente utilizzata per lo studio del metabolismo a riposo e della risposta metabolica all'esercizio (75). Poiché tutti i macronutrienti devono essere completamente ossidati ad acqua e CO_2 , è possibile derivare la composizione dei substrati dalla misurazione dell' O_2 consumato e della CO_2 prodotta. Il quoziente respiratorio (RQ) è il rapporto tra CO_2 liberato e O_2 consumato; quando misurato durante l'esercizio è chiamato rapporto di scambio respiratorio (RER). Tramite semplici modellizzazioni matematiche delle equazioni stechiometriche delle reazioni di ossidazione di acidi grassi e glucosio, è possibile derivare il contributo relativo di ciascun substrato al dispendio energetico dalla misurazione di CO_2 e O_2 e dall'escrezione di azoto urinario. Ciò ha portato alla validazione di diverse equazioni, essenzialmente equivalenti, che forniscono una stima affidabile di ossidazione di acidi grassi (FATox) e di glucosio (CHOox) durante l'esercizio (76):

$$\text{FATox} = 1,695 \cdot \text{VO}_2 - 1,701 \cdot \text{VCO}_2 - 1,77 \cdot n$$

$$\text{CHOox} = 4,344 \cdot \text{VCO}_2 - 3,061 \cdot \text{VO}_2 - 2,37 \cdot n$$

La calorimetria indiretta è affidabile per la quantificazione dell'ossidazione dei substrati durante un ampio intervallo di intensità dell'esercizio, fino a un RER di 1.00, poiché il rilascio significativo di acido lattico da parte del metabolismo anaerobico modifica il sistema tampone plasmatico inducendo iperpernea e quindi liberazione eccessiva di CO_2 rispetto all'assorbimento di O_2 (75, 76). Questo genererà invariabilmente una sovrastima dell'ossidazione dei carboidrati

Figura 5 ♦ **Sviluppi futuri.** Utilizzando i dati generate dal test cardiopolmonare di consumo di ossigeno e di anidride carbonica è possibile ricavare l'ossidazione di acidi grassi e di glucosio durante esercizio progressivo grazie alla calorimetria indiretta. Il metodo attuale prevede un test a gradini (step) di intensità crescente per disegnare le traiettorie di ossidazione dei due macronutrienti: il consumo di lipidi incrementa fino ad un valore massimo chiamato Maximal Fat Oxidation (MFO) all'intensità di esercizio chiamata FATmax; per intensità di esercizio superiori l'ossidazione del glucosio incrementa mentre l'ossidazione dei lipidi viene ridotta fino ad essere nulla



$$FATox = 1.695 \cdot \dot{V}O_2 - 1.701 \cdot \dot{V}CO_2 - 1.77 \cdot n$$

$$CHOox = 4.344 \cdot \dot{V}CO_2 - 3.061 \cdot \dot{V}O_2 - 2.37 \cdot n$$

rispetto ai lipidi, ostacolando l'affidabilità della calorimetria indiretta nel riflettere i processi metabolici cellulari oltre lo stato massimo di lattato. Tipicamente, con l'aumento dell'intensità dell'esercizio, FATox raggiunge un picco chiamato ossidazione massima dei grassi (Maximal Fat Oxidation, MFO) durante l'esercizio a bassa-moderata intensità, che è chiamata FATmax, solitamente compresa tra il 30 e il 65% del VO_{2max} (76) (Fig. 5). Per intensità di esercizio oltre la MFO, la FATox diminuisce fino a raggiungere zero a causa dell'aumento dell'ossidazione dei carboidrati in modo quasi lineare ed il RER raggiunge 1.00 (Fig. 5).

L'analisi dell'ossidazione dei substrati durante l'esercizio è un argomento di crescente interesse poiché la capacità di ossidare i lipidi è di interesse sia sportivo che medico (74, 77). Infatti, è noto che i pazienti con DMT2 e obesità presentano tassi ridotti di FATox strettamente correlati alla resistenza all'insulina (78, 79). Considerando che la MFO è uno dei principali determinanti di capacità di esercizio (80), sarebbe estremamente interessante poter correlare la MFO dei pazienti con DMT2 con lo sviluppo di EI e di scompenso cardiaco. Gli - sfortunatamente - famosi indiani Pima, che presentano un rischio aumentato di obesità e DMT2 quando esposti alla dieta occidentale, sono caratterizzati da una bassa capacità di FATox (81). Il metodo di riferimento per la determinazione quantitativa di FATox e MFO (82) richiede un protocollo a step con numerosi stati stazionari di intensità crescente per rilevare la cinetica dell'ossidazione dei grassi attraverso il carico di lavoro crescente. Tuttavia, questo approccio è anche relativamente complesso e decisamente più lungo e pesante rispetto ad un normale CPET, spesso portando ad affaticamento precoce e quindi a sottovalutare la capacità funzionale. Un metodo più semplice per valutare in modo affidabile le risposte metaboliche durante CPET sarebbe di grande valore sia per la ricerca clinica sia fisiopatologica.

Spettroscopia infrarossa per valutare la perfusione muscolare

La luce dello spettro infrarosso può penetrare nei tessuti biologici con una dispersione e un assorbimento significativamente inferiori rispetto alla luce visibile, consentendo l'analisi dell'onda rifratta dopo l'interazione con il tessuto biologico (83). I dispositivi Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) consistono in un dispositivo che può essere applicato ad una superficie relativamente piatta, solitamente la coscia, per lo studio del microcircolo muscolare. Dal lato emittente si trova una sorgente luminosa che diffonde due o più lunghezze d'onda di luce nelle frequenze del "quasi" infrarosso (650-1000 nm) e lo convoglia attraverso il tessuto di interesse, mentre dal lato ricevente si trova un rivelatore. Le modifiche di lunghezza d'onda dopo interazione con i tessuti biologici sono utilizzate per stimare e quantificare la presenza di sostanze di interesse. I principali determinanti del segnale NIRS ricevuto dopo l'interazione con i tessuti biologici sono molecole che assorbono la luce: all'interno del muscolo si tratta dei gruppi eme contenenti ferro delle proteine che trasportano ossigeno, l'emoglobina (Hb) e la mioglobina (Mb), rispettivamente presenti nel sangue e nei miociti. Il gruppo eme varia l'assorbimento della luce nella gamma NIRS a seconda del legame all'ossigeno, consentendo la dissamina della presenza relativa di gruppi ossigenati e non ossigenati (Hb+Mb) (83). Poiché i vasi sanguigni di maggiori dimensioni trasportano una grande quantità di Hb che assorbe completamente la luce NIRS, il segnale di Hb rilevato da questa tecnologia deve sondare i vasi sanguigni di diametro inferiore a 1 mm (83), riflettendo quindi la circolazione capillare muscolare. È importante notare che è proprio in questa zona che avviene la diffusione dell'ossigeno nei miociti, che ricevono l'incremento di volume sanguigno osservato nel muscolo in attività. La lunghezza d'onda riflessa dipende dalla concentrazione totale di Hb+Mb nei muscoli scheletrici esaminati, ovvero dalla (Hb) all'interno dei capillari muscolari e dalla (Mb) del muscolo; dato che durante l'esercizio il contenuto muscolare di Mb rimane invariato, le modifiche osservate devono essere attribuite al cambiamento della Hb muscolare e, quindi, del flusso attraverso il letto capillare muscolare.

Durante l'esercizio, il volume sanguigno dei muscoli scheletrici aumenta linearmente con il carico di lavoro attraverso una riduzione della resistenza vascolare sistemica e muscolare e un reclutamento dei capillari muscolari che a riposo sono in gran parte funzionalmente chiusi (47). Per questi motivi la NIRS è uno strumento utile per la valutazione non invasiva del metabolismo e dell'ossigenazione muscolare durante l'esercizio (84, 85). La stima del flusso capillare muscolare con NIRS durante sforzo progressivo dimostra un plateau durante l'esercizio submassimale-massimale, mentre il volume totale di sangue nelle estremità aumenta indipendentemente dal volume sanguigno capillare (86). Pertanto, per la valutazione del flusso muscolare durante l'esercizio intenso, la NIRS è più affidabile e più precisa rispetto alla valutazione Doppler delle arterie distributive per quanto riguarda l'effettiva iperemia attiva (87). Se abbinata al CPET, la valutazione NIRS della cinetica di deossiemoglobina durante l'esercizio incrementale consente una stima della cinetica del flusso sanguigno capillare o microvascolare e può essere utilizzata per analizzare l'estrazione di ossigeno da parte del muscolo (88), la soglia anaerobica (89), la perfusione muscolare segmentaria (90) e il contributo muscolare al consumo di ossigeno dell'intero corpo (91). Grazie all'equazione di Fick è possibile calcolare il volume sanguigno capillare muscolare (92), se la concentrazione di Hb deossigenata ((HHb)) misurata da NIRS viene considerata come riflesso della frazione di estrazione di ossigeno nei capillari muscolari (93) e la cinetica del VO_2 dell'intero corpo segue la cinetica del VO_2 muscolare (92). Questa metodica potrebbe quindi essere utilizzata per confermare o escludere una causa circolatoria o muscolare del ridotto VO_2 caratteristico dei pazienti con DMT2.

CONCLUSIONI

Le persone con DMT2 spesso sviluppano precocemente EI che può essere difficile da riconoscere, poiché spesso mascherata da uno stile di vita sedentario che ne maschera i sintomi. È importante identificare questa entità clinica che anche le linee guida tendono a sottovalutare, in quanto predice in maniera dose-risposta lo sviluppo di scompenso cardiaco, una delle cause di morte più frequenti nei pazienti con diabete e per i quali esistono oggi terapie farmacologiche efficaci. Bisogna quindi sempre ricercare attivamente l'intolleranza allo sforzo tra i nostri pazienti, ad esempio semplicemente chiedendo ad ogni visita se hanno difficoltà a fare sforzi (come, ad esempio, quanti scalini riescono a fare

prima di doversi fermare) ed eventualmente prescrivendo un esame diagnostico di conferma quale il CPET. In questo modo è possibile identificare coloro che sono a maggior rischio di scompenso cardiaco, in cui è nostro compito iniziare le terapie che hanno dimostrato beneficio per guadagnare anni e qualità di vita. L'utilizzo di metodiche sperimentali durante CPET potrebbe inoltre fare luce sulla fisiopatologia ancora non chiara di questa entità frequente e disabilitante che merita maggiore attenzione da parte dei clinici e dei ricercatori.

BIBLIOGRAFIA

1. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 167(2):211-277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
2. Pandey A, et al. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index With Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis From the Look AHEAD Trial. *Circulation.* 2020; 141(16):1295-1306. doi: 10.1161/circulationaha.119.044865.
3. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991; 83(3):778-786. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778.
4. Corrà U, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979.
5. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: A review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1). doi: 10.1186/s12933-020-01109-1.
6. Khan H, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(2):180-188. doi: 10.1111/ejhf.37.
7. Arnold SV, et al. Type 2 diabetes and heart failure: insights from the global DISCOVER study. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2):171-176. doi: 10.1002/ehf2.13235.
8. McAllister DA, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018; 138(24):2774-2786. doi: 10.1161/circulationaha.118.034986.
9. McAuley P, Myers J, Abella J, Froelicher V. Evaluation of a specific activity questionnaire to predict mortality in men referred for exercise testing. *Am Heart J.* 2006; 151(4):890.e1-890.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.017.
10. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V. Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. *Am Heart J.* 2001; 142(6):1041-1046. doi: 10.1067/mhj.2001.118740.
11. Pugliese NR, et al. Characterization of hemodynamic and metabolic abnormalities in the heart failure spectrum: the role of combined cardiopulmonary and exercise echocardiography stress test. *Minerva Cardiology and Angiology.* 2022; 70(3):370-384. doi: 10.23736/S2724-5683.21.05743-4.
12. WB Kannel, DL McGee. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241(19):2035-2038. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
13. McHugh K, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5):602-611. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.
14. Nauman J, et al. Prediction of Cardiovascular Mortality by Estimated Cardiorespiratory Fitness Independent of Traditional Risk Factors: The HUNT Study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(2):218-227. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.007.
15. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger Jr RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons W. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989; 262(17):2395-2401. doi: 10.1001/jama.262.17.2395.
16. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med.* 2005; 165(18):2114-2120. doi: 10.1001/archinte.165.18.2114.
17. Ross R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134(24):e653-e699. doi: 10.1161/cir.000000000000461.

18. Nesti L, et al. Mechanisms of reduced peak oxygen consumption in subjects with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1):124. doi: 10.1186/s12933-021-01314-6.
19. Nesti L, et al. Distinct effects of type 2 diabetes and obesity on cardiopulmonary performance. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 26(1):351-361. doi: 10.1111/dom.15324.
20. Pugliese NR, et al. Impact of diabetes on cardiopulmonary function: the added value of a combined cardiopulmonary and echocardiography stress test. *Heart Fail Rev*. 2023; 28(3). doi: 10.1007/s10741-021-10194-7.
21. Caron J, et al. Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep*. 2017; 5(4):e13145. doi: 10.14814/phy2.13145.
22. Thamer C, et al. Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced beta-cell function: two early abnormalities in normal glucose-tolerant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(7):2126-2132. doi: 10.2337/diacare.26.7.2126.
23. Demir I, Ermiş C, Altunbaş H, Balci MK. Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. *Jpn Heart J*. 2001; 42(5):607-616. doi: 10.1536/jhj.42.607.
24. Moxley EW, Smith D, Quinn L, Park C. Relationships Between Glycemic Control and Cardiovascular Fitness. *Biol Res Nurs*. 2018; 20(4):422-428. doi: 10.1177/1099800418767572.
25. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006; 55(11):1532-1537. doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.025.
26. Kremser CB, et al. Oxygen uptake kinetics during exercise in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol* (1985). 1988; 65(6):2665-2671. doi: 10.1152/jappl.1988.65.6.2665.
27. Sietsema KE, Rossiter HB. Exercise Physiology and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023; 44(5). doi: 10.1055/S-0043-1770362.
28. Kantroo V, Atreja A, Bhattacharya S, Shaikh S, Kalra S. The diabetic lung. *J Pak Med Assoc*. 2023; 73(1):191-192. doi: 10.47391/jpma.03-23.
29. Bin Maan H, Meo SA, Alkhalifah JM, Al Rouq F, Meo IMU, Gacuan ME. Effect of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Duration of Disease on Lung Functions in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(13). doi: 10.3390/ijerph18136970.
30. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2001; 322(3):127-132. doi: 10.1097/00000441-200109000-00003.
31. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1998; 21(2):291-295. doi: 10.2337/diacare.21.2.291.
32. Laforgia P, Bandera F, Alfonzetti E, Guazzi M. Exercise chronotropic incompetence phenotypes the level of cardiovascular risk and exercise gas exchange impairment in the general population. An analysis of the Euro-EX prevention trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(5):526-535. doi: 10.1177/2047487319863506.
33. Hansen D, Dendale P. Modifiable predictors of chronotropic incompetence in male patients with type 2 diabetes. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014; 34(3):202-207. doi: 10.1097/hcr.000000000000039.
34. Yuasa N, et al. Characterization and prognostic importance of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2023; 83(2):113-120. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.06.014.
35. Keysman C, Dendale P, Hansen D. Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med*. 2015; 45(7):985-995. doi: 10.1007/s40279-015-0328-5.
36. Jin L, Min G, Wei C, Min H, Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2017; 13(3):899-904. doi: 10.3892/etm.2017.4084.
37. Wright JR, McCloskey DI, Fitzpatrick RC. Effects of systemic arterial blood pressure on the contractile force of a human hand muscle. *J Appl Physiol*. 2000; 88(4):1390-1396. doi: 10.1152/Jappl.2000.88.4.1390.
38. Westerblad H, Allen DG. Cellular mechanisms of skeletal muscle fatigue. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 538:563-571. doi: 10.1007/978-1-4419-9029-7_50.

39. Montero D. The association of cardiorespiratory fitness with endothelial or smooth muscle vasodilator function. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(9):1200-1211. doi: 10.1177/2047487314553780.
40. Lalande S, Gusso S, Hofman PL, Baldi JC. Reduced leg blood flow during submaximal exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(4):612-617. doi: 10.1249/mss.0bo13e318161aa99.
41. O'Connor E, Green S, Kiely C, O'Shea D, Egaña M. Differential effects of age and type 2 diabetes on dynamic vs. peak response of pulmonary oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol.* 2015; 118(8):1031-1039. doi: 10.1152/jappphysiol.01040.2014.
42. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JC. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(11):2880-2885. doi: 10.2337/dco7-0843.
43. Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. Type 2 diabetic individuals have impaired leg blood flow responses to exercise: role of endothelium-dependent vasodilation. *Diabetes Care.* 2003; 26(3):899-904. doi: 10.2337/diacare.26.3.899.
44. De Moura-Tonello SCG, et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. *PLoS One.* 2016; 11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0148903.
45. Sprague RS, Stephenson AH, Bowles EA, Stumpf MS, Lonigro AJ. Reduced expression of G(i) in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release. *Diabetes.* 2006; 55(12):3588-3593. doi: 10.2337/db06-0555.
46. De Rosa MC, et al. Glycated human hemoglobin (HbA1c): functional characteristics and molecular modeling studies. *Biophys Chem.* 1998; 72(3):323-335. doi: 10.1016/S0301-4622(98)00117-3.
47. Padilla DJ, et al. Effects of Type II diabetes on capillary hemodynamics in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291(5). doi: 10.1152/ajpheart.00290.2006.
48. Barclay JK. A delivery-independent blood flow effect on skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 1986; 61(3):1084-1090. doi: 10.1152/jappl.1986.61.3.1084.
49. Ferretti G, Fagoni N, Taboni A, Vinetti G, Di Prampero PE. A century of exercise physiology: key concepts on coupling respiratory oxygen flow to muscle energy demand during exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122(6):1317-1365. doi: 10.1007/S00421-022-04901-X.
50. Huebschmann AG, et al. Women with type 2 diabetes perceive harder effort during exercise than nondiabetic women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(5):851-857. doi: 10.1139/H09-074.
51. Kim YS, et al. Impaired cerebral blood flow and oxygenation during exercise in type 2 diabetic patients. *Physiol Rep.* 2015; 3(6). doi: 10.14814/phy2.12430.
52. Segerström ÅB, Elgzryi T, Eriksson KF, Groop L, Thorsson O, Wollmer P. Exercise capacity in relation to body fat distribution and muscle fibre distribution in elderly male subjects with impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and matched controls. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(1):57-63. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.022.
53. Koliaki C, Roden M. Alterations of Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Human Obesity and Diabetes Mellitus. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36:337-367. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050656.
54. Schrauwen-Hinderling VB, et al. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia.* 2007; 50(1):113-120. doi: 10.1007/S00125-006-0475-1.
55. Blaak EE, Van Aggel-Leijssen, Wagenmakers AJM, Saris WHM, Van Baak MA. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. *Diabetes.* 2000; 49(12):2102-2107. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2102.
56. Mensink M, Blaak EE, Van Baak MA, Wagenmakers AJM, Saris WHM. Plasma free Fatty Acid uptake and oxidation are already diminished in subjects at high risk for developing type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001; 50(11):2548-2554. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2548.
57. Maunder E, Plews DJ, Kilding AE. Contextualising Maximal Fat Oxidation During Exercise: Determinants and Normative Values. *Front Physiol.* 2018; 23(9):599. doi: 10.3389/fphys.2018.00599.

58. Roy TM, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med.* 1989; 87(4):382-388. doi: 10.1016/S0002-9343(89)80818-6.
59. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egaña M. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 303(1). doi: 10.1152/ajpregu.00012.2012.
60. Keller DM, et al. Carotid baroreflex control of leg vasculature in exercising and non-exercising skeletal muscle in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):283-293. doi: 10.1113/jphysiol.2004.071944.
61. Hogikyan RV, Galecki AT, Halter JB, Supiano MA. Heightened norepinephrine-mediated vasoconstriction in type 2 diabetes. *Metabolism.* 1999; 48(12):1536-1541. doi: 10.1016/S0026-0495(99)90242-1.
62. Nesti L, et al. Circadian heart rate fluctuations predict cardiovascular and all-cause mortality in type 2 and type 1 diabetes: a 21-year retrospective longitudinal study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; zwae305. doi: 10.1093/eurjpc/zwae305.
63. Peçanha T, Silva-Júnior ND, de M. Forjaz CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014; 34(5):327-339. doi: 10.1111/cpf.12102.
64. Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, Lastra G, Fisher JP, Fadel PJ. Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310(2):H300-H309. doi: 10.1152/ajpheart.00636.2015.
65. Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940:74-95. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03668.x.
66. Zhang L, Xiong XQ, Fan ZD, Gan XB, Gao XY, Zhu GQ. Involvement of enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in sympathetic activation in early stage of diabetes. *J Appl Physiol.* 2012; 113(1):47-55. doi: 10.1152/jappphysiol.01228.2011.
67. Young JL, Pendergast DR, Steinbach J. Oxygen transport and peripheral microcirculation in long-term diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med.* 196(1):61-68, 1991. doi: 10.3181/00379727-196-43164.
68. Krachler B, Savonen K, Komulainen P, Hassinen M, Lakka TA, Rauramaa R. Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: The DR's EXTRA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(9):1171-1179. doi: 10.1177/2047487314557962.
69. Nesti L, Trico D. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in heart failure: Myth or truth?. *World J Diabetes.* 2024; 15(5):818-822. doi: 10.4239/wjd.v15.i5.818.
70. Packer M, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2024; 392(5):427-437. doi: 10.1056/nejmoa2410027.
71. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389(12):1069-1084. doi: 10.1056/nejmoa2306963.
72. Croci I, Hickman IJ, Wood RE, Borrani F, Macdonald GA, Byrne NM. Fat oxidation over a range of exercise intensities: Fitness versus fatness. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* 2014; 39(12):1352-1359. doi: 10.1139/apnm-2014-0144.
73. Galgani JE, Fernández-Verdejo R. Pathophysiological role of metabolic flexibility on metabolic health. *Obes Rev.* 2021; 22(2). doi: 10.1111/OBR.13131.
74. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab.* 2017; 25(5):1027-1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.
75. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism.* 1988; 37(3):287-301. doi: 10.1016/0026-0495(88)90110-2.
76. Jeukendrup AE, Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med.* 2005; 26(Suppl 1):S28-37. doi: 10.1055/S-2004-830512.
77. Chávez-Guevara IA, Hernández-Torres RP, González-Rodríguez E, Ramos-Jiménez A, Amaro-Gahete FJ. Biomarkers and genetic polymorphisms associated with maximal fat oxidation during physical exercise: implications for metabolic health and sports performance. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122(8):1773-1795. doi: 10.1007/S00421-022-04936-0.
78. Gilbert M. Role of skeletal muscle lipids in the pathogenesis of insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(11):1934-1941. doi: 10.1111/jdi.13614.

79. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2006; 86(1):205-243. doi: 10.1152/physrev.00023.2004.
80. Sahlin K, Mogensen M, Bagger M, Fernström M, Pedersen PK. The potential for mitochondrial fat oxidation in human skeletal muscle influences whole body fat oxidation during low-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292(1). doi: 10.1152/ajpendo.00266.2006.
81. Bian L, et al. Variants in ACAD10 are associated with type 2 diabetes, insulin resistance and lipid oxidation in Pima Indians. *Diabetologia.* 2010; 53(7):1349-1353. doi: 10.1007/S00125-010-1695-Y.
82. Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(1):92-97. doi: 10.1097/00005768-200201000-00015.
83. Barstow TJ. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol.* 2019; 126(5):1360-1376. doi: 10.1152/jappphysiol.00166.2018.
84. Perrey S, Ferrari M. Muscle Oximetry in Sports Science: A Systematic Review. *Sports Med.* 2018; 48(3):597-616. doi: 10.1007/S40279-017-0820-1.
85. Quaresima V, et al. Diffuse correlation spectroscopy and frequency-domain near-infrared spectroscopy for measuring microvascular blood flow in dynamically exercising human muscles. *J Appl Physiol.* 2019; 127(5):1328-1337. doi: 10.1152/jappphysiol.00324.2019.
86. Hammer SM, et al. The noninvasive simultaneous measurement of tissue oxygenation and microvascular hemodynamics during incremental handgrip exercise. *J Appl Physiol.* 2018; 124(3):604-614. doi: 10.1152/jappphysiol.00815.2017.
87. Bangalore-Yogananda C-G, Rosenberry R, Soni S, Liu H, Nelson MD, Tian F. Concurrent measurement of skeletal muscle blood flow during exercise with diffuse correlation spectroscopy and Doppler ultrasound. *Biomed Opt Express.* 2017; 9(1):131-141. doi: 10.1364/boe.9.000131.
88. Belardinelli R, Barstow TY, Porszasz J, Wasserman K. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995; 70(6):487-492. doi: 10.1007/BF00634377.
89. Bhambhani YN, Buckley SM, Susaki T. Detection of ventilatory threshold using near infrared spectroscopy in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29(3):402-409. doi: 10.1097/00005768-199703000-00017.
90. Ihsan M, Abbiss CR, Lipski M, Buchheit M, Watson G. Muscle oxygenation and blood volume reliability during continuous and intermittent running. *Int J Sports Med.* 2013; 34(7):637-645. doi: 10.1055/S-0032-1331771.
91. Grassi B, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 95(1):149-158. doi: 10.1152/jappphysiol.00695.2002.
92. Ferreira LF, Harper AJ, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ. Kinetics of estimated human muscle capillary blood flow during recovery from exercise. *Exp Physiol.* 2005; 90(5):715-726. doi: 10.1113/expphysiol.2005.030189.
93. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol.* 2003; 95(1):113-120. doi: 10.1152/jappphysiol.00956.2002.

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): quando sospettarlo e come trattarlo? ◆ Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): when to suspect it and how to treat it?

Stefano Boni¹, Eleonora Zanni¹, Carla Greco^{1,2}

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501f>

ABSTRACT

We report the clinical case of a patient with obesity and an initial diagnosis of type 2 diabetes with poor beta-cell reserve, hospitalized for diabetic ketoacidosis. The evaluation of diabetic autoimmunity during the hospitalization led to the diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), with a subsequent adjustment of pharmacological therapy by initiating insulin with a basal-bolus regimen. During outpatient visits in the following months, the introduction of Metformin and the use of flash glucose monitoring (FSG) led to a progressive improvement in glycemic control. However, the almost replacement insulin therapy was associated with a significant weight gain. Consequently, an incretin-based drug was introduced in combination with basal insulin, which allowed for the maintenance of glycemic control within target range and a reversal of the weight gain trend up to the most recent visit. The previous suspension of insulin therapy, likely the precipitating event of the diabetic ketoacidosis, highlights the importance of an early diagnosis of LADA for a correct pharmacological management of the disease. The diagnosis itself may be often challenging and concomitant factors, such as obesity, may be misleading in the correct assessment of this pathology. Moreover, the phenotyping of the patient with LADA through the measurement of autoantibodies and the weight management have a key role to ensure a good management of the disease.

KEYWORDS

Autoimmune diabetes, LADA, pancreatic reserve, ketoacidosis.

INTRODUZIONE

In data 12 ottobre 2024 si è tenuto a Bologna il Congresso Interassociativo SID-AMD della Regione Emilia-Romagna dal titolo “Prevenzione e cura: un ponte fra presente e futuro” con la coordinazione scientifica delle dottoresse Alessandra Sforza e Francesca Pellicano. Il programma congressuale ha previsto una sessione interattiva in collaborazione con il gruppo giovani della SID (YoSID) che aveva lo scopo di partire da esperienze e casi clinici per stimolare una discussione interattiva e partecipata con l'audience in sala su temi caldi della pratica clinica. Parte di questa sessione è stata dedicata al tema del LADA. Pertanto, di seguito illustreremo il caso clinico presentato in sede di Congresso e discuteremo i diversi aspetti relativi a diagnosi e terapia del LADA che sono stati oggetto di discussione nella sessione interattiva.

CASO CLINICO

Il caso clinico risale a novembre 2021 ed inizia da una richiesta di consulenza diabetologica per un uomo di 53 anni ricoverato nel reparto di Medicina d'urgenza con diagnosi di chetoacidosi diabetica. All'ingresso in reparto il paziente si presentava tachicardico e tachipnoico, sensorio integro; inoltre, riferiva plurimi episodi di vomito ed epigastralgia nelle ultime ore al domicilio. I pri-

mi esami laboratoristici evidenziavano iperglicemia (400 mg/dl), aumento della creatinina (2.48 mg/dl) e un quadro di leucocitosi neutrofila. Inoltre, gli enzimi pancreatici risultavano nella norma e all'esame chimico-fisico delle urine si osservava glicosuria e chetonuria. L'emogasanalisi mostrava una condizione di severa acidosi (pH 6.95) con eccesso basi (-28 mmol/L) e aumento di anion gap (39 mmol/L); per il resto iperpotassiemia (6 mEq/l) e rialzo della concentrazione dei lattati (3.4 mmol/L). Al completamento dell'inquadramento diagnostico iniziale, il paziente era stato sottoposto ad esecuzione di tracciato elettrocardiografico che documentava tachicardia sinusale e rilievo dei principali parametri antropometrici con riscontro di peso 101 Kg, altezza 1.75 m, body mass index (BMI) 33 Kg/m².

Diagnosi. Si procedeva quindi a raccogliere un'adeguata anamnesi familiare (familiarità positiva per malattia diabetica, negativa per patologie autoimmuni), fisiologica (ex forte fumatore, astemio) e patologica. Il paziente risultava affetto da Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) con esordio all'età di 41 anni, dislipidemia e obesità di I grado. Riferiva inoltre, prima del ricovero, la seguente terapia diabetologica domiciliare: Dulaglutide 1.5 mg sottocute (s.c.) a settimana + Canagliflozin 300 mg 1 compressa (cp) al giorno + Metformina 1000 mg 1 cp due volte al giorno. Tale terapia era in atto da circa due settimane prima dell'evento acuto. In precedenza, il paziente era in trattamento con terapia insulinica a schema basal bolus e farmaco incretinico. La tabella 1 riporta le modifiche farmacologiche nel tempo, fino al ricovero.

Dalla cartella clinica informatizzata era possibile ricavare importanti dati della storia diabetologica pregressa. Gli esami bioumorali eseguiti precedentemente mostravano:

- (2014): C-peptide plasmatico basale 0.33 nmol/L, emoglobina glicata (HbA_{1c}) 66 mmol/mol, glicemia 106 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl, albumina urine 5 mg/g-creat;
- (2019): C-peptide plasmatico basale 0.31 nmol/L, HbA_{1c} 69 mmol/mol, glicemia 109 mg/dl, creatinina 1.08 mg/dl.

I precedenti esami di fondo dell'occhio, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e degli arti inferiori ed il test da sforzo risultavano nella norma.

Non risultava in passato valutazione dell'autoimmunità, pertanto, alla luce dei livelli di C-peptide ridotti e dell'episodio di chetoacidosi diabetica richiedevamo il dosaggio degli autoanticorpi diretti contro l'enzima de-

carbossilasi dell'acido glutammico (GADA). L'esito della ricerca dei GADA è risultato positivo (>2000 U/ml), pertanto ponevamo diagnosi di Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Richiedevamo inoltre il dosaggio della HbA_{1c}, che mostrava uno scompenso glicemico cronico (84 mmol/mol).

Trattamento. Per il trattamento della chetoacidosi diabetica veniva impostata terapia insulinica endovenosa (e.v.) in pompa-siringa ed idratazione e.v. con cristalloidi e cloruro di potassio. Nei giorni successivi si documentava miglioramento del quadro clinico e bioumorale e rapido svezzamento dalla somministrazione insulinica e.v., per cui in seguito a stabilizzazione delle condizioni cliniche, veniva posta indicazione a passaggio a terapia insulinica s.c. con schema basal-bolus, confermata per le dimissioni al domicilio.

Al controllo ambulatoriale diabetologico successivo al ricovero, a seguito della diagnosi di LADA, veniva proseguita terapia insulinica basal-bolus con insulina Glargine e insulina Lispro e veniva aggiunta metformina allo scopo di ridurre il fabbisogno insulinico giornaliero. Inoltre, veniva programmato addestramento all'utilizzo del FSG. A tre mesi dall'evento indice del ricovero (marzo 2022) i valori di HbA_{1c} risultavano significativamente migliorati (49 mmol/mol), a fronte, però, di una variabilità glicemica non a target (testimoniata dal rilevamento mediante sensore di alcuni episodi ipoglicemici) e di un incremento ponderale importante (+9 kg). Al fine di migliorare il profilo glicemico giornaliero e diminuire la variabilità, veniva pertanto introdotta insulina basale Degludec. Nel corso dei successivi mesi, ai vari controlli, si registrava un miglioramento della metrica all'AGP (Ambulatory Glucose Profile), ma un progressivo incremento del peso, fino a maggio 2023, quando il paziente raggiungeva un peso di 113,5 kg ed un BMI indicativo di obesità di II grado (37,9 kg/m²). Veniva di conseguenza implementata la terapia diabetologica con iDegLira e proseguite con adeguamento posologico insulina Lispro ai pasti e metformina. A seguito di tali modifiche, si rilevava un'inversione della tendenza del graduale incremento ponderale e si otteneva un buon controllo glicemico: a settembre 2024 il paziente aveva una HbA_{1c} di 52 mmol/mol con tutti i parametri della metrica dell'AGP a target ed un peso di 111,8 kg che, seppur solo lievemente diminuito, mostrava l'efficacia dell'introduzione dell'agonista del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1RA).

Tabella 1 ◆ Parametri antropometrici e bioumorali rilevati alle visite diabetologiche

Visita diabetologica	Peso (Kg)	BMI (Kg/m ²)	Circonferenza vita (cm)	HbA1c (mmol/mol)	Prescrizione farmacologica in corso di visita
01/2014	100	33,4		66	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide
03/2018	103	34,4		63	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide, Empagliflozin
08/2019	98	32,7		69	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide, Canagliflozin
03/2020	101	33,7		73	Insulina degludec/Liraglutide, Metformina, Gliclazide
10/2020	106	35,4		60	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina Lispro, Metformina
11/2021	101	33,7		84	Dulaglutide, Metformina, Canagliflozin
12/2021	101	33,7		84	Insulina glargine, Insulina lispro (dimissione ospedaliera)
02/2022	103,5	34,6	115		Insulina glargine, Insulina lispro, Metformina
03/2022	109	36,4	125	49	Insulina degludec, Insulina lispro, Metformina
09/2022	114,2	38,15	125,5	54	Insulina degludec, Insulina lispro, Metformina
05/2023	113,5	37,9	125,5	59	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
09/2023	114	38,1	125,5	55	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
02/2024	112,5	37,6	122	58	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
09/2024	111,8	37,1		52	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina

Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; HbA1c, emoglobina glicata.

La tabella 1 riporta i principali parametri antropometrici e bioumorali rilevati nel corso di alcune visite diabetologiche precedenti e successive al ricovero per chetoacidosi.

DISCUSSIONE

LADA: come sospettarlo e diagnosticarlo?

Ad oggi la diagnosi di LADA è basata sui criteri indicati dalla Immunology of Diabetes Society (1):

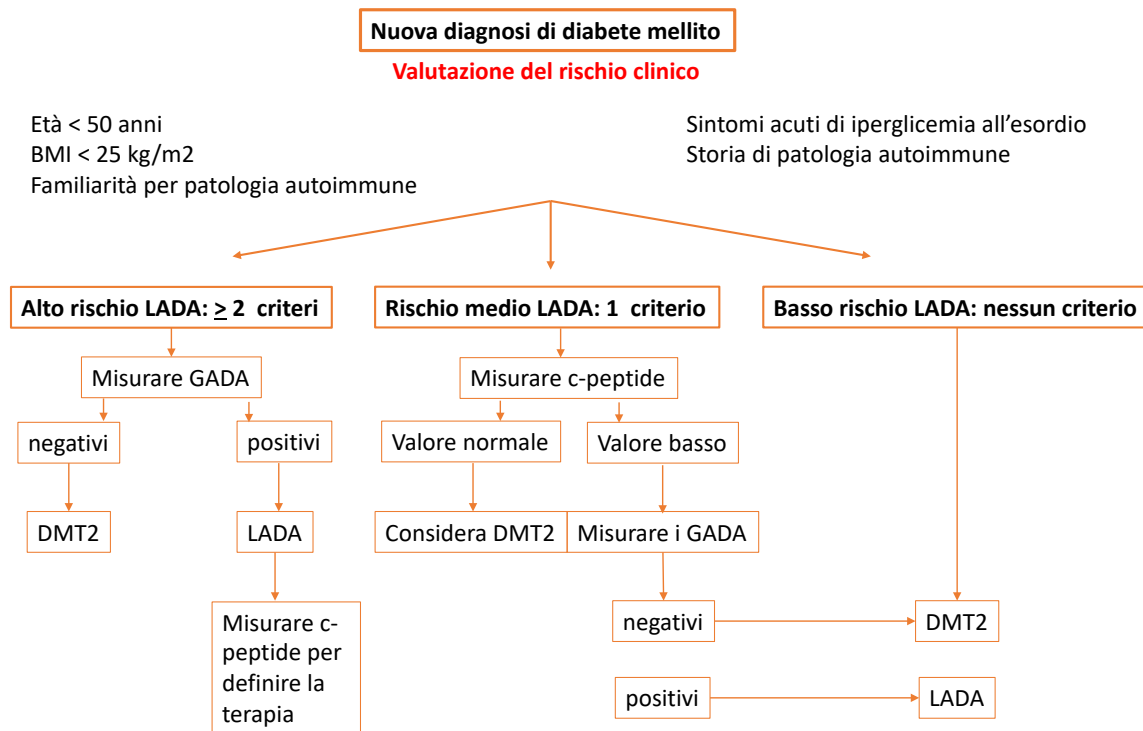
- Esordio in età adulta (>30 anni).
- Positività per almeno uno degli anticorpi comunemente presenti nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1): anticorpi anti-insula pancreatica (ICA), GADA, anticorpi anti-tirosina fosfatasi (IA-2), anticorpi anti-trasportatore 8 dello zinco (ZnT8), anticorpi anti insulina (IAA).
- Assenza di necessità di trattamento insulinico nei primi 6 mesi dalla diagnosi (2).

Nella pratica clinica questi criteri possono però presentare evidenti limiti, tra cui l'arbitrarietà del *cut-off* di età di esordio, la tempistica dell'avvio del trattamento insulinico (*bias* terapeutico-decisionale del medico curante, diagnosi precoce/tardiva) e la propensione a richiedere il

dosaggio anticorpale (3, 4). Nell'ACTION LADA, per esempio, che ha reclutato soggetti con diagnosi di LADA da diversi paesi europei, il tempo medio prima del ricorso alla terapia insulinica era di circa 16 mesi nei centri diabetologici in cui il test GADA veniva eseguito di routine e di circa 45 mesi nei centri in cui non avveniva di consueto la valutazione anticorpale (5). Tali limiti possono in parte giustificare la mancata diagnosi o il riconoscimento tardivo della condizione autoimmune alla base della malattia diabetica. Come dimostrato infatti dallo studio NIRAD, che ha coinvolto 83 centri uniformemente distribuiti su tutto il nostro territorio nazionale, in Italia il LADA interessa circa il 5% degli adulti con una precedente diagnosi di DMT2 (6).

In tale contesto, alcune caratteristiche anamnestiche e cliniche possono risultare suggestive e aiutare il clinico ad identificare possibili soggetti con LADA. Tra questi, età compresa tra 30 e 50 anni, storia familiare o personale di patologie autoimmuni, BMI <25 kg/m², scompenso metabolico all'esordio mediamente più rilevante e sintomi acuti all'esordio (polidipsia, poliuria, perdita di peso non intenzionale prima della diagnosi) (7). Il quadro cli-

Figura 1 ♦ **Algoritmo per identificare soggetti LADA. Mod da (3)**



Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults; GADA, autoanticorpi diretti contro l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico; DM2, Diabete Mellito di Tipo 2.

nico rimane comunque eterogeneo, spaziando da fenotipi simil DM1 a fenotipi simil DM2 (8). A tal proposito, Peralice e colleghi hanno sviluppato e proposto un algoritmo che può essere utile nella pratica clinica per andare a identificare i soggetti con verosimile LADA (Fig. 1) (3). Applicare questo genere di algoritmi risulta rilevante proprio perché l'errore diagnostico è piuttosto frequente. Per la diagnosi di LADA sono comunemente utilizzati i GADA, questo perché hanno maggiore sensibilità, tendono a positivizzarsi più precocemente nella storia naturale della malattia (assieme agli IAA), al contrario degli anti-IA2 e degli anti-ZnT8 ed infine non presentano una correlazione negativa con l'età di insorgenza della malattia (importante nel contesto del LADA) (9). Nell'ambito del dosaggio anticorpale assume rilevanza anche il titolo quantitativo dei GADA: i dati ricavati dal BOTNIA Study attestano come i soggetti appartenenti al gruppo con più alto titolo di GADA manifestino una riduzione della funzione beta-cellulare più marcata rispetto ai soggetti con titolo inferiore (10). Anche nei dati italiani dello studio NIRAD, i soggetti con elevato titolo GADA presentavano un fenotipo

simile al DM1, quindi con ridotta funzionalità cellulare beta-pancreatica e di conseguenza con necessità precoce di trattamento insulinico e con un BMI inferiore rispetto ai soggetti con basso titolo GADA, che invece risultavano più simili fenotipicamente al DM2 (6). Inoltre, anche la positività a tre autoanticorpi sembra identificare un gruppo di soggetti LADA più simili come fenotipo al DM1 (6). Tornando al nostro caso clinico, il paziente mostrava una obesità di primo grado, dato che potrebbe portare a pensare ad un caratteristico DM2; tuttavia, il BMI non è considerato ad oggi un criterio affidabile, alla luce dell'aumento della prevalenza di obesità nel mondo in generale e anche per i soggetti LADA. Infatti, in letteratura molti studi indicano come spesso il BMI dei soggetti con LADA sia compatibile con sovrappeso oppure con franca obesità (11, 12). Inoltre, sembra che sia l'autoimmunità sia l'insulino-resistenza legata all'aspetto ponderale siano fattori determinanti lo sviluppo di LADA (6). I dati disponibili sono eterogenei: la frequenza della positività agli anticorpi rivolti verso l'epitopo IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ aumenta

con l'aumentare del BMI, mentre la frequenza della positività dei GADA e/o degli anticorpi anti-IA-2ic diminuisce con l'aumentare del BMI (13). Infine, bisogna ricordare che ci possono essere falsi positivi nel dosaggio dei GADA, soprattutto nei soggetti che non hanno caratteristiche simili al diabete autoimmune e che quindi dovrebbero essere comunque classificati come DMT2 (14).

LADA: qual è il trattamento?

Una diagnosi precoce di LADA è fondamentale per una corretta gestione terapeutica. I valori del C-peptide del caso clinico evidenziano come la riserva beta-cellulare pancreaticata del paziente fosse già scarsa pochi anni dopo la diagnosi di malattia diabetica. Il *consensus statement* sul trattamento del LADA del 2020 raccomanda in caso di valori di C-peptide <0.3 nmol/l l'avvio del trattamento insulinico (basale o secondo schema basal-bolus) (8). Nel caso descritto, infatti, la sospensione della terapia insulinica potrebbe aver rappresentato l'evento precipitante che ha condotto allo sviluppo della chetoacidosi diabetica. Non è possibile escludere un ruolo svolto anche dalla terapia con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2-i), sebbene questa fosse stata già eseguita in un periodo precedente (2018-2019) ma in associazione alla terapia insulinica.

L'altro elemento peculiare del caso clinico è il titolo del dosaggio anticorpale dei GADA (>2000 UI/ml). Secondo i risultati derivati dallo studio NIRAD, come già detto in precedenza, i soggetti con LADA possono essere stratificati in base ai livelli di GADA in soggetti con basso o alto titolo anticorpale: tale dato ha una implicazione clinica diretta, poiché pazienti con elevato titolo GADA mostrano un fenotipo clinico più simile al DMT1 ed un depauperamento più rapido della riserva insulinica pancreaticata (6). Da ciò ne deriva una necessità più precoce di terapia insulinica. La significatività della stratificazione della popolazione con LADA secondo il titolo anticorpale è stata confermata anche in studi successivi. Recentemente, Wei e colleghi hanno evidenziato come nei pazienti con LADA con alto titolo GADA il raggiungimento del target di HbA1c sia più complicato che nel gruppo con basso titolo GADA, mostrando un comportamento del primo gruppo simile a quello dei pazienti con DMT1 e del secondo gruppo a quello dei soggetti con DMT2 (15).

Come per il DMT1 e il DMT2, il corretto approccio terapeutico e la diagnosi precoce nel LADA permettono di otte-

nere benefici anche sulla prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari. I dati presenti in letteratura, infatti, mostrano che la prevalenza delle complicanze nel LADA è simile a quella nel DMT2, ad eccezione della nefropatia diabetica (4, 15). Per tale motivo, nella gestione terapeutica del LADA anche i farmaci tradizionalmente impiegati nel trattamento del DMT2 rivestono un ruolo fondamentale. Nei pazienti con C-peptide conservato (>0.7 nmol/l) l'approccio terapeutico dovrebbe essere basato sull'algoritmo indicato dalle linee guida italiane del DMT2 (16), prendendo in considerazione eventuali pregressi eventi cardiovascolari, la presenza di scompenso cardiaco o malattia renale cronica (8, 17). Allo stesso modo, nei soggetti con valori di C-peptide in "zona grigia", tra 0.3 e 0.7 nmol/l, seppur in prima linea dovrebbe essere avviata la terapia con insulina basale con o senza metformina, si dovrebbe successivamente seguire un iter simile a quello indicato nel DMT2 (8, 17). In maniera peculiare nel diabete su base autoimmunitaria come il LADA, gli obiettivi terapeutici potrebbero non riguardare esclusivamente il raggiungimento del target di HbA1c e il beneficio nella prevenzione delle complicanze ma anche possibilmente la modulazione dell'immunità e sicuramente la preservazione della funzione beta-cellulare residua.

Gli interessanti dati sul miglioramento dei livelli di HbA1c e della funzionalità beta-cellulare nei soggetti con LADA in terapia con Sitagliptin (18) ha portato ad ipotizzarne un ruolo nel modulare la risposta immunitaria in questi soggetti: un recente studio cinese ha messo in evidenza come Sitagliptin sembri regolare l'espressione di alcuni fattori di trascrizione, determinando un incremento dei linfociti T-helper 2 protettivi e una riduzione dei linfociti T-helper 17 "patogenetici" negli individui con LADA (19).

Anche gli SGLT2-i in soggetti con riserva insulinica pancreaticata conservata hanno un ruolo nel trattamento del LADA. Oltre alle note indicazioni di protezione cardiovascolare e del danno renale, uno studio condotto su modello murino ha evidenziato dati interessanti sulla protezione beta-cellulare esercitata da Empagliflozin: nei topi con DMT1 streptozocino-indotto trattati con tale molecola, infatti, l'analisi immunoistochimica delle isole pancreatiche ha mostrato una proliferazione ed una popolazione beta-cellulare significativamente incrementate, effetto probabilmente legato ad un meccanismo

protettivo dallo stress ossidativo indotto dalla glucotossicità (20). I promettenti risultati di protezione beta-cellulare dei dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-i) e degli SGLT2-i nel LADA sono stati recentemente confermati da uno studio clinico italiano di Maddaloni e colleghi, in cui la somministrazione di Saxagliptin associato a Dapagliflozin in soggetti con LADA con riserva insulinica conservata ha mostrato una non inferiorità in termini di preservazione della funzionalità beta-cellulare nei confronti di insulina Glargine (21).

Inoltre, l'effetto insulino-sensibilizzante di alcuni farmaci orali, come la metformina, e l'azione insulare dei DPP4-i, riveste un ruolo importante sia nella fase dove ancora è presente una riserva beta-cellulare conservata, sia nel momento in cui vi è necessità di avviare insulina, poiché consente di ridurre la posologia e, di conseguenza, limitare l'effetto di incremento ponderale dato dall'insulina stessa (22, 23).

Sull'utilizzo dei farmaci della classe dei GLP1-RA nei soggetti con LADA con riserva beta-cellulare conservata, dati significativi sul controllo glicemico derivano da un'analisi *post-hoc* degli studi AWARD in cui Dulaglutide ha mostrato un'efficacia sulla riduzione di HbA1c comparabile tra individui con GADA positivi e negativi (24). Considerato l'aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione generale nel corso degli anni e, di conseguenza, anche tra i soggetti con LADA, l'uso di GLP1-RA può essere un'arma importante anche nel controllo del peso, fattore metabolico centrale soprattutto nella fase di malattia in cui è richiesta terapia insulinica, che può contribuire all'incremento ponderale. Un'altra recente analisi *post-hoc* della serie di studi SURPASS, inoltre, ha mostrato i primi risultati anche sull'utilizzo di Tirzepatide, doppio agonista dei recettori polipeptidici insulinotropico glucosio dipendente (GIP) - peptide-1 simile al glucagone (GLP1), nei soggetti con LADA (25). Tirzepatide si è dimostrata in grado di indurre riduzione significativa dei livelli di HbA1c ed un robusto calo ponderale nei soggetti con LADA (25).

Studi di popolazione, come accennato precedentemente, hanno dimostrato un'associazione tra obesità e aumentato rischio di sviluppare LADA. Infatti, l'insulino-resistenza, combinata al progressivo deficit insulinico causato dal depauperamento della riserva beta-cellulare per la reazione autoimmunitaria, hanno un ruolo chiave nella patogenesi di questa forma di diabete (12, 26),

confermando l'importanza di terapie che vadano ad agire sia sulla sensibilità insulinica che sul peso corporeo. Nell'ambito del trattamento dell'obesità in paziente con LADA o DMT1, il *position statement* della IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders) del 2016 riporta come l'efficacia della chirurgia bariatrica sul calo ponderale nei soggetti con DMT1 porti benefici in termini di comorbidità obesità e diabete-relatede e di riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, anche in pazienti con esaurimento della funzione beta-cellulare (27), seppur una recente revisione sistematica della letteratura riveli che la chirurgia bariatrica di per sé non conduce ad un miglioramento dei livelli di HbA1c (28). Nello specifico ambito del LADA, esistono pochi studi e con campioni non molto numerosi. Tra questi, uno studio americano condotto su 10 soggetti con obesità e LADA sottoposti a *sleeve gastrectomy* o *Roux-en-Y gastric bypass* ha confermato l'efficacia degli interventi sulla riduzione del peso corporeo, con un sostanziale effetto neutro sul controllo glicemico (29).

Nel caso del nostro paziente è stata introdotta liraglutide come formulazione preconstituita degludec/liraglutide, con un vantaggio in termini di inversione di progressivo incremento ponderale. Tale scelta è avvenuta in accordo con il paziente con l'obiettivo di garantire la compliance, e inoltre è stata formulata in un periodo di carenza di disponibilità di ulteriori molecole della stessa classe che hanno dimostrato effetti maggiori di induzione di calo del peso corporeo. Le novità farmacologiche degli ultimi mesi relativamente al trattamento del diabete e dell'obesità rappresentano sicuramente opportunità interessanti da considerare.

In ultimo, dando uno sguardo al futuro, ulteriore campo di ricerca riguarda la terapia immunologica. Le prime sperimentazioni di terapie immunologiche nel LADA hanno mostrato risultati notevoli in termini di conservazione della riserva insulinica pancreatica. Un recente studio pilota ha valutato, infatti, l'efficacia della somministrazione intra-linfonodale di GAD-alum (aluminium-formulated recombinant human glutamic acid decarboxylase 65) in soggetti con LADA con alto titolo anticorpale GADA: il trattamento a 12 mesi ha determinato una risposta immunologica tale da risultare protettiva sulla funzionalità beta-cellulare, misurata mediante C-peptide dopo test con Glucagone, soprattutto in soggetti con aplotipo HLA-DR3DQ2 (30).

CONCLUSIONE

Diversi progressi rilevanti nella comprensione della fisiopatologia e nella clinica e trattamento del LADA sono stati compiuti negli ultimi anni. Tuttavia, ad oggi la corretta identificazione e quindi il trattamento adeguato di questa condizione pongono ancora i clinici dinanzi a delle sfide significative. L'eterogeneità del fenotipo clinico può rappresentare un limite per la corretta diagnosi di LADA. Tra i vari aspetti, il sovrappeso e/o l'obesità rappresentano problematiche emergenti con risvolti fisiopatologici e clinici. Infatti, l'obesità con l'insulino-resistenza può contribuire al rischio di comparsa di LADA e allo stesso tempo può complicare la gestione di malattia già in atto. Inoltre, anche uno dei criteri utilizzati per la diagnosi e cioè la rapidità di passaggio da terapia non-insulinica a terapia insulinica viene messo oggi in discussione. A questo contribuisce sicuramente la scelta del singolo clinico, la diagnosi tardiva ma anche le diverse possibilità terapeutiche a disposizione per il controllo glicemico. Il dosaggio tempestivo degli anticorpi nelle condizioni di sospetto clinico di LADA permette quindi una adeguata diagnosi e scelte farmacologiche mirate. In aggiunta, il titolo anticorpale consente di fenotipizzare più accuratamente il paziente. In ultimo, gli obiettivi della terapia ideale dovrebbero essere la preservazione delle cellule β -pancreatiche residue e la modulazione dell'autoimmunità oltre che il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico e la prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari. Pertanto, i progressi della ricerca di base e clinica sono rivolti a identificare possibilità terapeutiche su misura basate sulle caratteristiche dei singoli pazienti in modo da favorire un approccio individualizzato.

BIBLIOGRAFIA

- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsen O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005; 48(11):2206-2212.
- Naik RC, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12):4635-4644.
- Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(6):451-464.
- Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11):674-686.
- Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):439-441.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):932-938.
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006; 29(5):970-975.
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020; 69(10):2037-2047.
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010; 33(1):104-108.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999; 48(1):150-157.
- Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome-A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:913373.
- Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martiniell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018; 61(6):1333-1343.
- Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, et al. Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2(256-760) autoantibodies, the only marker of islet autoimmunity that increases by increasing the degree of BMI in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(3):513-520.
- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Au-

- toimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(6):1243-1251.
15. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, Andersson T, Nystrom T, Zhan Y, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2023; 46(10):1857-1865.
 16. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2. Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento 23 febbraio 2023.
 17. Maddaloni E, Buzzetti R. L'eterogeneità del diabete autoimmune. *Il Diabete*. 2023; 35(3):153-161.
 18. Lin T, Cai Y, Tang L, Lian Y, Liu M, Liu C. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022; 13(9):1506-1519.
 19. Wang X, Yang L, Cheng Y, Zheng P, Hu J, Huang G, et al. Altered T-cell subsets and transcription factors in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A 1-year open-label randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(2):375-382.
 20. Cheng ST, Chen L, Li SY, Mayoux E, Leung PS. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic beta-Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147391.
 21. Maddaloni E, Naciu AM, Mignogna C, Galiero R, Amendolara R, Fogolari M, et al. Saxagliptin/dapagliflozin is non-inferior to insulin glargine in terms of beta-cell function in subjects with latent autoimmune diabetes in adults: A 12-month, randomized, comparator-controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(5):1670-1677.
 22. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8):3265-3278.
 23. Yang L, Liang H, Liu X, Wang X, Cheng Y, Zhao Y, et al. Islet Function and Insulin Sensitivity in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Taking Sitagliptin: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(4):e1529-e41.
 24. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, 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 Obes Metab*. 2018; 20(6):1490-1498.
 25. Peters AL, Buzzetti R, Lee CJ, Pavo I, Liu M, Karanikas CA, et al. Improved HbA1c and body weight in GADA-positive individuals treated with tirzepatide: A post hoc analysis of SURPASS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024.
 26. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019; 10:320.
 27. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. 2016; 26(8):1659-1696.
 28. Parmar C, Appel S, Lee L, Ribeiro R, Sakran N, Pouwels S. Choice of Bariatric Surgery in Patients with Obesity and Type 1 Diabetes Mellitus? an Up-to-Date Systematic Review. *Obes Surg*. 2022; 32(12):3992-4006.
 29. Aminian A, Sharma G, Wilson RL, Kashyap SR, Lo Menzo E, Szomstein S, et al. Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Diabetes Care*. 2020; 43(5):e56-e7.
 30. Hals IK, Balasuriya C, Casas R, Ludvigsson J, Bjorklund A, Grill V. A 1-year pilot study of intralymphatic injections of GAD-alum in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) with signs of high immunity: No safety concerns and resemblance to juvenile type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(11):3400-3409.