

il Diabete

Vol. 37, N. 2, luglio 2025



– RASSEGNE

Diabete mellito e sarcopenia

– EDITORIALI

Linea Guida “La terapia del diabete mellito di tipo 1”: aggiornamento tecnologico e miglioramento della qualità assistenziale

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità monogenica: le attuali possibilità terapeutiche

– AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA

Antonio Citro

Francesca De Vito

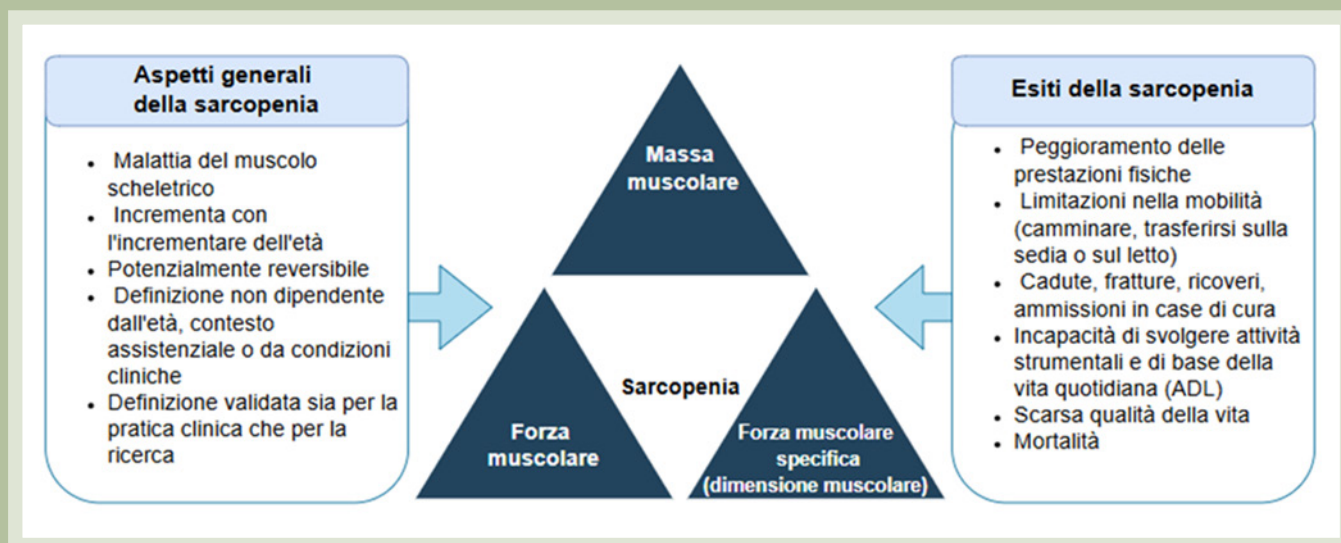
Laura Nigi

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Cellule staminali adipose: un nuovo approccio rigenerativo nelle malattie metaboliche e nel diabete

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Diabete mellito indotto da inibitori dei checkpoint immunitari: un approccio tecnologico



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)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

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)

Sommario

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

71 **Diabete mellito e sarcopenia**

Emanuela Orsi, Beatrice Arosio, Alessia Gaglio, Veronica Resi, Edoardo Locatelli, Stefano Volpato

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

Linea Guida “La terapia del diabete mellito di tipo 1”: aggiornamento tecnologico e miglioramento della qualità assistenziale

Basilio Pintaudi

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

Obesità monogenica: le attuali possibilità terapeutiche

Lavinia Palladino, Giovanni Ceccarini, Donatella Gilio, Silvia Magno, Caterina Pelosini, Melania Paoli, Maria Rita Sessa, Ferruccio Santini

110 – **AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Antonio Citro

Francesca De Vito

Laura Nigi

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

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

Cellule staminali adipose: un nuovo approccio rigenerativo nelle malattie metaboliche e nel diabete

Giuseppe Palma, Sebastio Perrini e Francesco Giorgino

127 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI MARIA POMPEA ANTONIA BALDASSARRE

Diabete mellito indotto da inibitori dei checkpoint immunitari: un approccio tecnologico

Federica Carrieri, Sara Coluzzi, Marco Mascitti, Giulia Di Dalmazi

il Diabete

Vol. 37, N. 2, luglio 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 979-12-5477-635-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2502

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.

Diabete mellito e sarcopenia

Diabetes mellitus and sarcopenia

Emanuela Orsi¹, Beatrice Arosio², Alessia Gaglio¹, Veronica Resi¹, Edoardo Locatelli³, Stefano Volpato³

¹SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; ³Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; Unità di Geriatria e Ortogeriatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502a>

ABSTRACT

Sarcopenia is a progressive and generalized condition characterized by the loss of skeletal muscle mass, reduced muscle strength, and the decline of physical performance. In recent years, it has emerged as an important topic in both clinical and research settings, particularly due to its implications for frailty, disability, risk of falls, and mortality in older population. Type 2 diabetes is the chronic conditions most strongly associated with the development of sarcopenia. This review examines the most updated diagnostic definitions of sarcopenia, explores the main scientific evidence describing the pathophysiological link between diabetes and sarcopenia and the clinical consequences of this association and the available strategies for prevention and treatment.

KEYWORDS

Sarcopenia, diabetes, frailty, functional decline.

INTRODUZIONE

Emanuela Orsi

La sarcopenia rappresenta un tema caldo e molto discusso negli ultimi anni e lo scopo di questa rassegna è quello di focalizzare i molteplici aspetti che la caratterizzano, considerando l'epidemiologia, la definizione e i meccanismi molecolari, l'associazione con le malattie metaboliche, fino alla sua prevenzione e al trattamento. L'invecchiamento rappresenta un periodo della vita correlato alla presenza della sarcopenia.

Negli ultimi decenni stiamo assistendo ad una drastica transizione demografica dovuta al fatto che l'aspettativa di vita media e il numero dei soggetti anziani e molto anziani è cresciuto rapidamente in tutto il mondo. Secondo il rapporto edito nel 2024 ad opera del Dipartimento degli Affari Economici e Sociali delle Nazioni Unite, il "World Population Prospects", l'aspettativa di vita media è ritornata a crescere dopo l'arresto avuto a causa della pandemia da Covid-19 (<https://population.un.org/wpp/>). Globalmente, l'aspettativa di vita alla nascita ha raggiunto i 73,3 anni nel 2024, con un aumento di 8,4 anni a partire dal 1995, e ulteriori riduzioni nel tasso di mortalità dovrebbero portare ad una longevità media di circa 77,4 anni nel 2054. Entro la metà del 2030, gli ultraottantenni supereranno i neonati (di età pari o inferiore ad un anno), raggiungendo i 265 milioni (<https://population.un.org/wpp/>).

Questa transizione demografica sta comportando un notevole incremento dell'incidenza delle principali patologie metaboliche e non, età correlate.

Di fatto l'invecchiamento è un processo dinamico necessario per adattarsi a tutti gli stimoli endogeni ed esogeni a cui ciascuno di noi è sottoposto durante l'arco dell'intera vita (1). Da questo ne deriva che le persone invecchiano in maniera differente e che lo stato di salute di persone della stessa età cronologica può variare drasticamente a causa della età biologica di queste stesse.

Infatti, come dimostrano le numerose evidenze epidemiologiche (2), pur essendoci alcuni fattori come ad esempio ipercolesterolemia, ipertensione, diabete mellito ed abitudine al fumo che aumentano il rischio di sviluppare le principali patologie correlate all'età, di fatto l'età dell'individuo e la sua biologia sono i fattori di rischio che influiscono in misura maggiore (3).

La sarcopenia però, è una condizione correlata non solo all'invecchiamento.

Recenti studi raccolti in una recente review, hanno dimostrato come il diabete mellito, in particolare di tipo 2 (DMT2), è sempre più riconosciuto come un fattore di rischio significativo per la perdita di massa e della funzione muscolare, tipiche della sarcopenia. D'altra parte, la presenza di sarcopenia nella persona con diabete, peggiora il controllo glicometabolico, innescando un circolo vizioso peggiorativo (4).

Anche negli individui obesi, sono comuni la perdita di massa e funzione muscolare a causa delle modifiche metaboliche legate allo stile di vita sedentario, all'eccesso di tessuto adiposo e alle patologie croniche associate.

L'unione di aspetti associati alla sarcopenia e all'obesità viene definita come obesità sarcopenica. Recentemente è stata pubblicato un Consensus Statement congiunta delle Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN) e dell'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) per definire i criteri per screening e diagnosi (5).

L'associazione della sarcopenia con il diabete e l'obesità rappresenta un elemento peggiorativo per la prognosi delle due malattie, in termini sia di complicanze che di qualità della vita.

DEFINIZIONE E DIAGNOSI

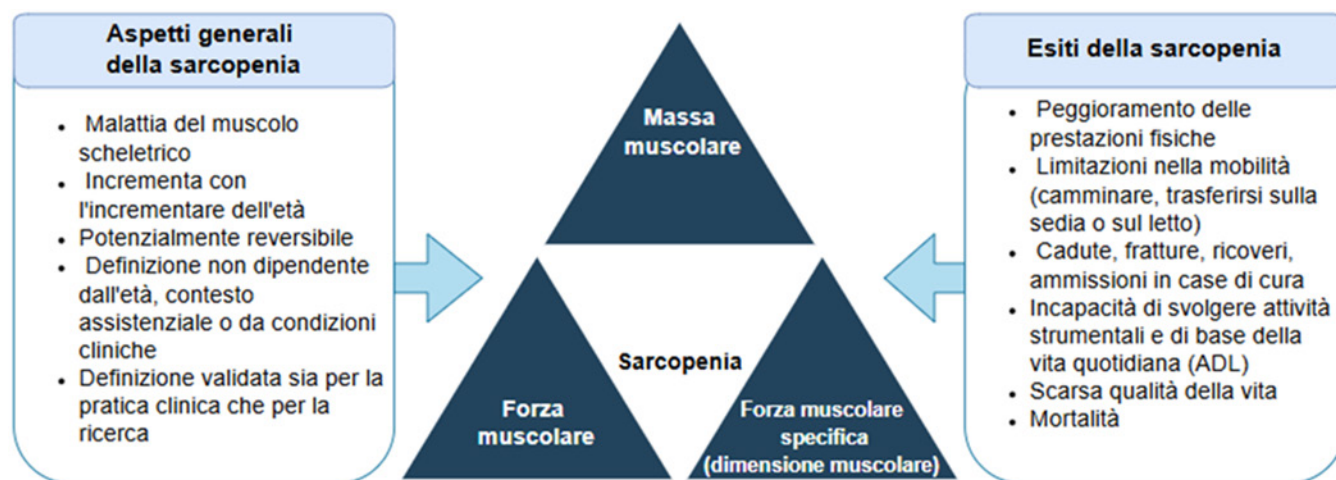
Veronica Resi

La sarcopenia è definita come “una condizione di progressiva e generalizzata perdita del muscolo scheletrico che comporta la perdita accelerata della massa e della funzione del muscolo scheletrico” (6) (Fig. 1). L'assegnazione di un codice ICD10-CM (International Classification of Diseases-10 clinical modification) alla sarcopenia nel 2016 (7) riflette il crescente riconoscimento dell'importanza clinica di questa condizione. La sarcopenia può precipitare il declino della funzione fisica e della mobilità, influire negativamente sulla qualità della vita e comportare un

aumento del rischio di esiti avversi, tra cui cadute, fratture e mortalità prematura. Dal momento in cui il termine sarcopenia è stato coniato per la prima volta alla fine degli anni Ottanta, la sua definizione si è evoluta sia dal punto di vista concettuale sia nella sua diagnosi (Fig. 2) arrivando ad incorporare una o più delle seguenti tre componenti: ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e ridotta performance fisica. È lecito attendersi, tuttavia, alcune differenze nei punti di interdizione raccomandati da organizzazioni di diverse regioni del mondo, date le variazioni globali dei componenti chiave della malattia e nelle cause sottostanti, come le dimensioni e la composizione corporea (8) (Fig. 3). L'istituzione della Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) rappresenta un promettente passo avanti verso il consenso globale (9). La GLIS ha definito esplicitamente i termini comunemente usati per garantirne la standardizzazione e ha creato la prima definizione concettuale globale di sarcopenia, intraprendendo così il lavoro di base necessario per sviluppare una definizione operativa globale che possa essere applicata in contesti clinici e di ricerca in tutto il mondo. Molti operatori sono poco consapevoli della sarcopenia come entità patologica e percepiscono il declino funzionale associato come una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento. I fattori di rischio per la sarcopenia includono la presenza di malattie croniche come ad esempio il diabete (10). Negli studi epidemiologici, la prevalenza della sarcopenia nel DMT2 varia dal 7% al 29,3% in diverse popolazioni (11). Attualmente, la sarcopenia è considerata una nuova complicanza del DMT2 che non solo riduce la qualità della vita, ma aumenta anche il rischio di disabilità e persino di morte (12, 13).

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici della sarcopenia fanno riferimento ai tools utilizzati e basati sul lavoro delle diverse organizzazioni e gruppi di consenso. Per esempio, l'utilizzo dei criteri proposti dal Gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (EWGSOP2), approvati dal Gruppo di consenso Australia/Nuova Zelanda (14, 15), la versione 2019 del Gruppo di lavoro asiatico per la sarcopenia (AWGS) (16) e quelli pubblicati dall'associazione Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) (17). Anche se non identici, i diversi gruppi raccomandano la misurazione di almeno uno dei tre parametri (massa muscolare, forza muscolare e performance

Figura 1 ♦ Aspetti della sarcopenia**Figura 2** ♦ Definizione di sarcopenia secondo le organizzazioni internazionali

Perdita progressiva e generalizzata della massa e forza muscolare scheletrica associata ad un aumentato rischio di eventi avversi quali disabilità, scarsa qualità di vita e morte

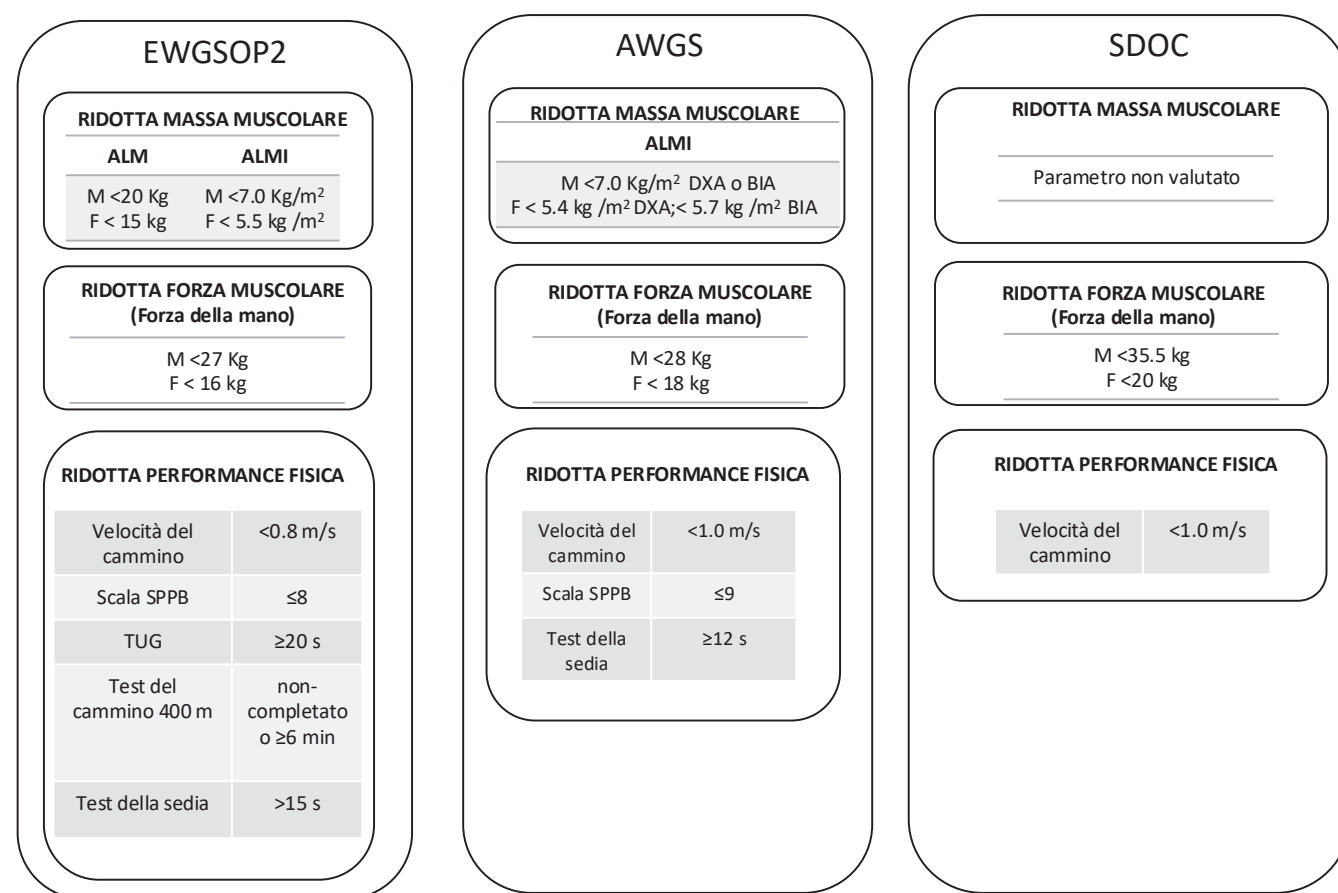
Inclusione dei cut-off raccomandati per la ridotta massa muscolare, la ridotta forza muscolare e la ridotta velocità del cammino

Definizione che include cut-off per la ridotta forza muscolare e la lentezza



fisica), ma con diversi punti di cut-off raccomandati per ciascun parametro e misurati con diversi approcci (Fig. 3). La diagnosi differenziale principale comprende altre cause di ridotta massa muscolare di conseguenza come per esempio la malnutrizione e la cachessia, pertanto quando si riscontra una ridotta massa muscolare, tutte e tre le condizioni (sarcopenia, malnutrizione e cachessia) devono essere prese in considerazione, in quanto possono coesistere. La forza muscolare, una misura diretta della funzione muscolare, è ora una componente comunemente accettata della sarcopenia (9), ed è parte di tutte e tre le definizioni di consenso, in base alle quali una persona può essere considerata affetta da sarcopenia quando si riscontra una ridotta forza muscolare (14). Una volta stabilita una diagnosi di sarcopenia, sia la EWGSOP2

che l'AWGS forniscono raccomandazioni per definirne il livello di gravità; tuttavia, altre definizioni di consenso non riconoscono diversi livelli di gravità. La sarcopenia è considerata grave quando sono compromesse sia la forza muscolare sia la performance fisica. L'EWGSOP2 classifica la sarcopenia anche in base all'eziologia, distinguendo tra sarcopenia primaria, legata all'età, e sarcopenia secondaria, legata a fattori come alimentazione scorretta, inattività o malattie, e considerando la durata, che può essere acuta, se si sviluppa in meno di 6 mesi, o cronica, altrimenti. La forza muscolare è un elemento fondamentale nella diagnosi di sarcopenia e viene solitamente misurata attraverso la forza di presa della mano, utilizzando un dinamometro portatile (generalmente un dispositivo idraulico o elettronico Jamar), ampiamente

Figura 3 ♦ Criteri per la diagnosi di sarcopenia secondo le principali organizzazioni internazionali

considerato un indicatore adeguato della forza complessiva dell'arto (18). È importante standardizzare il modo in cui viene misurata la forza di presa, utilizzando un protocollo convalidato (19). Alla persona da valutare viene chiesto di sedersi su una sedia con il gomito flesso a 90° e di misurare la forza massima di presa della mano dominante. Non esiste invece un metodo affidabile per misurare la massa muscolare. Attualmente, la tomografia computerizzata è una delle tecniche di riferimento per la quantificazione della massa muscolare nella sarcopenia (20). Nonostante fornisca dati affidabili, l'uso della tomografia computerizzata nella pratica quotidiana è limitato a causa del suo costo e del rischio di effetti avversi legati alle radiazioni. La densitometria ossea (DXA) e l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) sono metodi alternativi per stimare la quantità di massa muscolare. I punti di cut-off raccomandati per la ridotta massa magra, forniti nelle definizioni di consenso, di solito si riferiscono alla DXA e/o alla BIA (Fig. 3). Tuttavia, il loro uso è controverso a causa dell'accuratezza delle misure di massa

magra fornite e alla loro adeguata correlazione con la massa muscolare. La DXA fornisce una stima indiretta della massa muscolare scheletrica che può essere aggiustata in base alle dimensioni corporee (16, 17). La BIA è un metodo ampiamente utilizzato per stimare la composizione corporea senza esposizione alle radiazioni, tuttavia l'accuratezza di questo metodo è limitata, in quanto le misurazioni dipendono da diversi presupposti fisici e possono essere influenzate da parametri quali l'edema e la temperatura cutanea. Inoltre, non esiste una serie di equazioni standard per stimare la massa magra a partire dai parametri fisici di conduzione elettrica e le equazioni disponibili sono specifiche per particolari popolazioni e non sono generalizzabili. La ridotta performance fisica è una componente di alcune definizioni di sarcopenia e un metodo di assegnazione del grado di gravità in altre. Quattro misure della performance fisica sono ampiamente utilizzate per valutare la gravità della sarcopenia: Test di salita e discesa a tempo (TUG), la velocità del cammino (Gait Speed), la Short Physical Performance Battery

(SPPB, che è un punteggio composito basato su velocità dell'andatura, prestazione in piedi sulla sedia e equilibrio in piedi) (14, 21). Tra queste, la velocità del cammino è probabilmente la misura più utilizzata ed è raccomandata dalla SDOC perché fortemente correlata ai risultati funzionali. Anche il tempo di percorrenza di 400 m è stato utilizzato in alcuni studi sulla sarcopenia e l'incapacità di completarlo in meno di 15 minuti è considerata una disabilità deambulatoria. L'utilità del test di resistenza alla sedia è oggetto ancora di discussione.

I MECCANISMI MOLECOLARI

Beatrice Arosio

I meccanismi molecolari sottesi alla sarcopenia sono molto complessi ed evidenti nell'invecchiamento.

Ad esempio, nei cosiddetti "hallmarks of aging" rientrano alcuni processi biologici finemente interconnessi fra di loro e conservati nell'evoluzione, che rappresentano denominatori comuni di invecchiamento in differenti organismi (22). Tra questi meccanismi ci sono instabilità genomica, accorciamento telomerico, alterazioni epigenetiche, modifiche nei meccanismi di proteostasi e autofagia, alterata risposta ai nutrienti, disfunzioni mitocondriali, senescenza cellulare, esaurimento delle cellule staminali, alterazione della comunicazione intercellulare, infiammazione cronica e disbiosi (22).

Secondo il paradigma della "geroscience" l'alterazione in questa rete di processi biologici non solo influisce sulla velocità di invecchiamento, ma anche sulla maggiore suscettibilità alle malattie evidenziando la necessità di conservazione di questi meccanismi per preservare la salute (23). È noto come l'invecchiamento alteri l'omeostasi del muscolo scheletrico, perturbando l'equilibrio tra ipertrofia e rigenerazione attraverso meccanismi e vie complesse ancora in parte sconosciute. Di fatto la principale alterazione di cui è responsabile l'invecchiamento è uno squilibrio tra le vie anaboliche e cataboliche delle proteine muscolari che esita in una perdita complessiva del muscolo scheletrico. A livello cellulare si assiste ad una riduzione delle dimensioni e del numero di miofibre, che colpisce in particolare le fibre di tipo II. Ciò è in parte dovuto alla transizione, causata dall'invecchiamento, delle fibre muscolari dal tipo II al tipo I, dalla concomitante infiltrazione di grasso intramuscolare e intermuscolare e dalla diminuzione del numero di cellule satelliti (24).

Per quanto riguarda invece i processi che contribuiscono a queste alterazioni, un ruolo chiave sembrano rivestirle il rimodellamento dello stato ormonale, l'infiammazione cronica, l'alterato equilibrio nel bilancio ossidativo, la perdita di neuroni-motori, le disfunzioni mitocondriali, l'alterazione nei processi di autofagia, l'apoptosi accelerata dei mio nuclei e l'alterata funzione delle cellule satelliti (25). Alcuni di questi processi fanno parte degli "hallmarks of aging" ad indicare che la sarcopenia è una condizione che soddisfa il così detto paradigma della "geroscience" (26).

È interessante notare come esista una stretta relazione tra insorgenza di sarcopenia e rimodellamento degli assi ormonali durante l'invecchiamento, ed in particolare tra la riduzione dell'ormone della crescita, dell'Insulin-like growth factor I (IGF-1) e degli ormoni sessuali e i cambiamenti del tessuto muscolo scheletrico (27).

In effetti oltre all'età avanzata un altro fattore di rischio per la sarcopenia è l'appartenenza al sesso femminile (28), verosimilmente a causa della drastica riduzione dopo la menopausa delle concentrazioni di estrogeni ed in particolare dell'estradiolo (29).

Il muscolo scheletrico può rispondere al controllo ormonale estrogenico grazie alla presenza di recettori specifici per l'estradiolo a livello delle fibre muscolari, che una volta attivati possono promuovere la rigenerazione stimolando l'attività proliferativa delle cellule satelliti muscolari (24-31). A seguito di uno stress meccanico (ad esempio, esercizio fisico) o danno muscolare, queste cellule attivano la loro funzione rigenerativa, ricostruendo l'integrità e la funzione muscolare (32). Infine, l'estradiolo è coinvolto nella modulazione della risposta infiammatoria a livello locale e sistemico (33, 34).

Di fatto il muscolo scheletrico è in grado di produrre alcuni mediatori biologici denominati miochine, il cui ruolo è regolare l'omeostasi corporea e le riserve fisiologiche (35, 36). Nella fattispecie, le miochine sono un insieme eterogeneo di biomolecole, tra cui citochine infiammatorie (ad esempio, interleuchina-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-15), il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF), il fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21), le chemochine, l'irisina, la miostatina, il fattore inibitorio della leucemia (LIF) e la proteina secreta acida e ricca di cisteina (SPARC) (37-39).

Un altro meccanismo chiave dell'invecchiamento in generale e dell'invecchiamento del tessuto muscolo-scheletrico nello specifico è l'omeostasi mitocondriale. Esiste

infatti una marcata dipendenza delle cellule muscolari scheletriche dal metabolismo ossidativo, che le rende altamente suscettibili agli effetti dannosi della sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (40).

Ciò è particolarmente rilevante nei muscoli sarcopenici nei quali i mitocondri dismorfici che producono ROS vengono eliminati in modo inefficiente e si accumulano all'interno delle cellule (40). Inoltre, un incremento nella produzione di ROS nelle cellule muscolari accelera l'accorciamento telomerico e innesca la senescenza cellulare (41). Evidenze suggeriscono che contrastare la generazione di ROS a livello mitocondriale sia in grado di ridurre la velocità di accorciamento dei telomeri, prolungare la sopravvivenza delle cellule muscolari e ripristinare l'omeostasi muscolare (42, 43), ritardando in ultima analisi l'insorgenza della sarcopenia.

Non da ultimo, alcuni fattori neurologici sono coinvolti nella eziopatogenesi della sarcopenia. Infatti, l'attività contrattile del muscolo è regolata dal sistema nervoso centrale a livello delle giunzioni neuromuscolari (NMJ) che posseggono le stesse caratteristiche strutturali delle sinapsi chimiche e fungono da interfaccia tra il sistema nervoso e quello muscolo-scheletrico.

L'integrità delle NMJ è essenziale per il mantenimento delle fibre nervose e muscolari (44) come dimostrato dal fatto che elevati livelli nel siero del frammento C-terminale di agrina (CAF), che deriva dalla denervazione della NMJ, si associano a sarcopenia (45). Durante l'invecchiamento, le NMJ subiscono alterazioni morfologiche e funzionali, tra cui cambiamenti nella composizione e nell'organizzazione delle membrane pre- e post-sinaptiche, una riduzione del numero di vescicole sinaptiche contenenti neurotrasmettitori e un rallentamento del trasporto assonale (46).

A livello della NMJ, viene rilasciato il BDNF una neurotrofina che svolge un ruolo chiave nella neurogenesi e nella neuroprotezione (47, 48).

A livello di sistema nervoso centrale il BDNF viene prodotto dai neuroni maturi e rilasciato insieme alle altre neurotrofine, a livello muscolare viene prodotto, sotto forma di pro-BDNF, dai motoneuroni e dalle miofibre (49) e successivamente scisso nella sua forma matura dalle metalloproteasi extracellulari e dal sistema attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA)/plasmina (50).

Numerose evidenze indicano che le forme pro e mature di BDNF svolgono funzioni opposte nella regolazione della

NMJ (50). In particolare, il pro-BDNF si lega preferenzialmente ai motoneuroni e al recettore p75NR nel muscolo scheletrico favorendo la produzione di citochine infiammatorie da parte del muscolo (51) e l'apoptosi neuronale (50, 52) e influenzando negativamente la trasmissione sinaptica [BA: 89]. Al contrario la forma matura del BDNF è coinvolta nel potenziamento della trasmissione sinaptica legandosi preferenzialmente alle chinasi recettoriali legate alla tropomiosina (Trk) A e B (50).

SARCOPENIA, FRAGILITÀ E DECLINO FUNZIONALE NEL PAZIENTE ANZIANO CON DIABETE

Edoardo Locatelli, Stefano Volpato

Numerose evidenze scientifiche dimostrano una stretta correlazione tra sarcopenia e diabete mellito di tipo 2, configurando una condizione di reciproco aggravamento clinico che coinvolge aspetti metabolici, infiammatori e funzionali. La sarcopenia, è particolarmente prevalente nei pazienti con DMT2, con una stima che raggiunge il 18% negli adulti anziani affetti dalla patologia (53). Tale associazione è mediata da diversi meccanismi fisiopatologici condivisi. In primo luogo, l'insulino-resistenza, elemento cardine del DMT2, compromette la sintesi proteica muscolare, interferisce con il metabolismo mitocondriale e promuove uno stato catabolico cronico, favorendo la perdita muscolare (54). Contestualmente, l'infiammazione cronica di basso grado tipica del diabete, caratterizzata dall'aumento sistemico di citochine come TNF- α e IL-6, gioca un ruolo centrale nell'indurre apoptosi delle cellule muscolari e disfunzione miofibrillare (55). A ciò si aggiunge il danno ossidativo indotto dall'accumulo di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs), il quale contribuisce alla rigidità e alla degenerazione dei tessuti muscolari (56).

Dal punto di vista clinico, la presenza di sarcopenia nei soggetti con DMT2 è associata a un aumento del rischio di disabilità funzionale, cadute, ridotta qualità della vita e mortalità precoce (57). Alcuni fattori, come il controllo glicemico subottimale (HbA1c elevata), un indice di massa corporea basso, la sedentarietà e l'età avanzata, rappresentano determinanti fondamentali per l'insorgenza e la progressione della sarcopenia in questo gruppo di pazienti (54). È inoltre documentato come la presenza di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari (cardiopatia ischemica, ar-

teriopatia periferica) aggravi il quadro sarcopenico, principalmente attraverso la riduzione della mobilità e l'incremento dello stress ossidativo sistemico (58).

La glicazione avanzata delle proteine (AGEs) rappresenta una caratteristica distintiva del diabete di tipo 2 ed è implicata nelle sue complicanze macro- e microvascolari (59). Tuttavia, la formazione di AGEs si osserva anche con l'invecchiamento, indipendentemente dal diabete (60). Il muscolo scheletrico, che costituisce una quota significativa delle proteine corporee (61), è particolarmente vulnerabile alla glicazione (62). Studi su modelli animali hanno evidenziato un accumulo di AGEs nel muscolo scheletrico con l'età, coinvolgendo proteine come collagene, actina e creatina chinasi (63). Legandosi ai loro recettori (RAGE), gli AGEs alterano le proprietà strutturali delle macromolecole e attivano processi infiammatori cronici (64, 65), promuovendo senescenza cellulare, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale, meccanismi centrali nella sarcopenia (66).

Gli AGEs compromettono anche la miogenesi, ostacolando proliferazione e differenziamento delle cellule satelliti muscolari. L'interazione con RAGE attiva la via di segnalazione Akt, favorendo l'atrofia muscolare, suggerendo un ruolo diretto della glicazione nell'insorgenza della sarcopenia (64, 65).

La resistenza insulinica, comune nel DMT2, influisce negativamente sul metabolismo muscolare. Essa comporta iperinsulinemia compensatoria dovuta alla ridotta capacità dei muscoli di assorbire glucosio (67). La perdita di massa muscolare nella sarcopenia riduce ulteriormente questa capacità, aggravando l'insulino-resistenza (68). Studi su modelli animali hanno mostrato che l'aumento della massa muscolare migliora la sensibilità insulinica (69). Oltre a facilitare l'assorbimento del glucosio, l'insulina modula il turnover proteico muscolare, inibendo la degradazione e stimolando la sintesi in presenza di aminoacidi (70). Nei soggetti anziani, i muscoli mostrano una risposta anabolica ridotta all'insulina rispetto ai giovani, indipendentemente dall'assorbimento di glucosio (71, 72), e la resistenza insulinica sembra influenzare negativamente anche la funzione mitocondriale (73).

L'iperglicemia, tipica del DMT2, esercita effetti tossici diretti sul muscolo, ostacolando la proliferazione e la differenziazione delle cellule satelliti (69). Sebbene questo effetto sia più evidente nel diabete non controllato, il suo ruolo nella sarcopenia in soggetti senza diabete o

con glicemia ben controllata è meno definito (68, 69). L'iperglicemia può inoltre compromettere la funzione mitocondriale, sia attraverso effetti osmotici sia attivando vie metaboliche alternative (70).

Un ulteriore meccanismo condiviso da DMT2 e sarcopenia è l'accumulo di lipidi intramiocellulari. Sebbene tipico dell'obesità, è osservabile anche nella sarcopenia, dove la disfunzione mitocondriale ostacola l'ossidazione degli acidi grassi, favorendo infiammazione cronica (71-74). Lo stress ossidativo derivante peggiora ulteriormente la funzione mitocondriale, innescando un circolo vizioso pro-infiammatorio e pro-ossidante (75).

Infine, la disfunzione microvascolare accomuna entrambe le condizioni. Nel DMT2 si osservano ridotta capillarizzazione e alterazioni ultrastrutturali nei capillari muscolari (76-78). Anche nella sarcopenia, una bassa capillarizzazione può limitare la risposta all'esercizio di resistenza (79, 80). Questa disfunzione potrebbe derivare in parte dalla resistenza vascolare all'insulina, che compromette la risposta vascolare nei distretti sia macro- che microvascolari in condizioni di obesità e diabete (79, 80). In conclusione, resistenza insulinica e disfunzione microvascolare rappresentano meccanismi patogenetici comuni a DMT2 e sarcopenia, suggerendo una reciproca influenza e un potenziale ruolo sinergico nel declino della funzione muscolare (81).

Prospettive terapeutiche per la sarcopenia: il potenziale dei farmaci antidiabetici

Metformina

Nonostante il suo ampio impiego, i meccanismi d'azione della metformina restano parzialmente controversi. È noto che inibisce la gluconeogenesi epatica nei pazienti con DMT2, ma recenti evidenze indicano che, in assenza di diabete, potrebbe stimolare la produzione endogena di glucosio (82, 83). Alcuni dei suoi meccanismi farmacologici, rilevanti anche per il muscolo scheletrico, includono l'inibizione del complesso mitocondriale I, che riduce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (84, 85), e l'attivazione della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), coinvolta nella regolazione dell'autofagia, della resistenza allo stress e della biogenesi mitocondriale (86). La metformina inibisce inoltre il complesso mTOR, un regolatore chiave dell'autofagia e dei processi di invecchiamento (87). Sebbene la soppressione di mTOR possa favorire la massa

muscolare in modelli sarcopenici, un'inibizione prolungata potrebbe avere effetti avversi (88, 89).

Pur non agendo direttamente sui miociti, la metformina esercita effetti sistemici favorevoli per la funzione muscolare, come la riduzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF- α , NF-kB) e il miglioramento della senescenza cellulare (90-92). Ha inoltre mostrato di aumentare i livelli circolanti di irisine, una miochina con effetti benefici sul muscolo (93). Tuttavia, in alcuni modelli animali è stata osservata una riduzione della massa del muscolo gastrocnemio, potenzialmente mediata dall'induzione della miostatina (94).

Studi osservazionali, come il MrOS e il SOF, suggeriscono che la metformina possa rallentare la perdita muscolare nei pazienti con DMT2, sebbene manchino trial specifici di ampia scala sulla salute muscolare (95, 96). Alcuni studi randomizzati, ad esempio in soggetti pre-fragili, hanno evidenziato un miglioramento della velocità del cammino, ma non effetti rilevanti su forza, qualità di vita o livelli di miostatina (97). Altri, come il trial MASTERS, non hanno mostrato benefici sull'ipertrofia muscolare indotta da esercizio (98), suggerendo che l'efficacia della metformina possa dipendere da un'attenta selezione dei pazienti.

Sono attualmente in corso trial clinici (es. MET-Prevent) per valutare l'impatto della metformina sulla funzione muscolare in soggetti anziani con sarcopenia o con ridotta tolleranza glucidica (99, 100). I risultati di questi studi saranno cruciali per determinare se i potenziali benefici superino i rischi associati al suo impiego.

Sulfoniluree e secretagoghi dell'insulina

Le sulfoniluree, in uso da decenni nel trattamento del DMT2, e le glinidi, molecole caratterizzate da un'azione più rapida, agiscono entrambi chiudendo i canali K-ATP, simulando l'effetto dell'ATP endogeno. La chiusura dei canali induce la depolarizzazione della membrana, l'ingresso di calcio e il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche (101, 102). I canali K-ATP sono espressi in diversi tessuti, incluso il muscolo scheletrico (103), e le varie molecole si legano a questi sottotipi con affinità differenti, il che può determinare effetti extra pancreatici (104).

Oltre agli effetti mediati dall'insulina, alcune sulfoniluree (es. glibenclamide) potrebbero agire direttamente sui canali K-ATP del muscolo scheletrico. In condizioni

normali, questi canali proteggono il muscolo dalla deplezione energetica durante l'attività fisica, mentre la loro chiusura è associata ad atrofia muscolare in modelli animali (105, 106). Le sulfoniluree potrebbero inoltre aumentare l'espressione del trasportatore GLUT-4, favorendo l'uptake di glucosio (107).

A causa del rischio di ipoglicemia, mancano studi sugli effetti muscolari di queste classi in soggetti senza DMT2. I dati osservazionali nei pazienti diabetici sono difficili da interpretare, poiché spesso le sulfoniluree fungono da gruppo di confronto, rendendo complesso distinguere effetti negativi propri da effetti positivi di altri farmaci (94-96). Un recente studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di cadute nei pazienti trattati con sulfoniluree rispetto ad altri trattamenti (108), ma non è chiaro se ciò sia dovuto a disfunzione muscolare o ad episodi ipoglicemici (109). Attualmente, quindi, l'evidenza non supporta un ruolo positivo di questi farmaci sulla funzione muscolare, e il loro profilo di rischio ne limita l'utilizzo in studi dedicati.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I glitazoni attivano il recettore attivato dal proliferatore dei perossisomi gamma (PPAR- γ), innescando una serie complessa di modifiche metaboliche centrata sul metabolismo dei lipidi, principalmente negli adipociti, ma anche in una vasta gamma di altri tessuti, incluso il muscolo scheletrico (110). La riduzione degli acidi grassi liberi potrebbe ridurre il deposito di lipidi intra-miocellulari, migliorando la funzione mitocondriale e la sensibilità all'insulina, effetti potenzialmente benefici per la funzione muscolare scheletrica (111, 112). Studi su esseri umani hanno confermato una riduzione del deposito di lipidi intra-miocellulari in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con glitazoni (113). Tuttavia, i dati derivanti da studi di laboratorio sui glitazoni sono meno incoraggianti: in un modello murino giovane non diabetico, la pioglitazone non ha migliorato la funzione mitocondriale né la forza di presa, né da sola né come trattamento aggiuntivo all'allenamento fisico (114).

Dati osservazionali dallo studio MrOS indicano che i glitazoni rallentano la perdita di massa magra nei pazienti con DMT2 (96). Studi su biopsie muscolari, condotti su pazienti con DMT2, hanno mostrato che 12 settimane di pioglitazone 30 mg al giorno hanno migliorato la respirazione mitocondriale del muscolo scheletrico misurata

tramite respirometria ad alta risoluzione, mentre 12 settimane di rosiglitazone 4 mg al giorno hanno peggiorato la respirazione mitocondriale, nonostante entrambi i farmaci migliorassero la resistenza all'insulina (115). Un altro trial di 6 mesi con pioglitazone ha evidenziato un aumento dell'espressione genica mitocondriale e della fosforilazione di AMPK, nonostante effetti simili sulla glicemia rispetto alla sola dieta (116). Risultati coerenti sono stati osservati in uno studio controllato con placebo con pioglitazone a basse dosi (117), tuttavia un altro trial controllato con placebo e randomizzato, utilizzando dosi più alte di pioglitazone in pazienti con DMT2, non ha mostrato miglioramenti nella sintesi massimale di ATP nonostante una riduzione del contenuto lipidico muscolare nel braccio pioglitazone rispetto al placebo (118).

Sebbene nessuno studio clinico abbia ancora valutato l'effetto della terapia con glitazoni sulla massa muscolare scheletrica o sulla forza nei pazienti umani come terapia indipendente, il pioglitazone è stato testato come terapia aggiuntiva in persone anziane con funzionalità fisica compromessa sottoposte a un programma di perdita di peso. In questo studio, 30 mg al giorno di pioglitazone sono stati associati a una minore perdita di massa muscolare, misurata tramite tomografia computerizzata (TC) e osteodensitometria (DXA), durante un follow-up di 16 settimane, anche se la differenza rispetto al gruppo di controllo non ha raggiunto la significatività statistica (119). Un beneficio in termini di potenza muscolare è stato osservato nelle donne, ma non negli uomini (120). Oltre alla modulazione lipidica, i glitazoni potrebbero esercitare ulteriori effetti benefici sul muscolo scheletrico: ad esempio, il troglitazone ha migliorato la capillarizzazione muscolare e la gestione del glucosio in misura maggiore rispetto alla metformina in pazienti con DMT2 (120).

Tuttavia, l'uso dei glitazoni nella prevenzione o nel trattamento della sarcopenia è limitato dal profilo rischio-beneficio derivanti dalla terapia con questi farmaci. Sebbene i glitazoni possano ridurre eventi cardiovascolari in alcune popolazioni (121), il rischio aumentato di insufficienza cardiaca e fratture può compromettere la funzione fisica ed aggravare la sarcopenia (121, 122).

Agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide₁ (GLP-1)

Il GLP-1, peptide intestinale secreto dalle cellule dell'intestino in risposta a un pasto, stimola la secrezione insulinica e inibisce quella di glucagone in risposta ai livelli

circolanti di glucosio (123). I suoi recettori sono presenti anche in adipociti e cellule endoteliali (124, 125). Gli agonisti del recettore GLP-1, oltre a promuovere la secrezione insulinica, migliorano la funzione endoteliale, stimolando l'angiogenesi e proliferazione cellulare endoteliale, effetti osservati anche in pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) e obesità, potenzialmente mediati dal ripristino della sensibilità vascolare all'insulina (126-129). Inoltre, in modelli animali, gli agonisti del recettore del GLP-1 riducono l'espressione di miostatina e citochine pro-infiammatorie (130).

Nei pazienti con DMT2, questi agonisti inducono una significativa perdita di peso (131), spesso considerata benefica data l'associazione tra DMT2 ed obesità. Tuttavia, una recente revisione degli studi indica che fino al 50% di tale perdita di peso sia dovuta alla riduzione della massa magra (132). L'impatto sulla forza muscolare scheletrica rimane incerto; la diminuzione del peso totale potrebbe migliorare la mobilità, ma la perdita di massa magra potrebbe attenuare o annullare questo beneficio. Tre studi randomizzati con liraglutide forniscono dati rilevanti: nello studio FIGHT, 300 pazienti con insufficienza cardiaca cronica non hanno mostrato miglioramenti significativi nella distanza percorsa in 6 minuti dopo 6 mesi di trattamento con liraglutide 1,8 mg/die rispetto al placebo, senza valutazione della forza muscolare (133). Un piccolo trial su 24 pazienti con DMT2 ha confrontato liraglutide 1,8 mg/die con placebo, misurando l'endurance massima e sub-massima, senza osservare miglioramenti significativi dopo sei mesi (134). Lo studio SCALE, con 3731 pazienti obesi trattati con liraglutide 3,0 mg/die, ha evidenziato un miglioramento significativo della funzione fisica auto-riferita tramite il questionario SF-36, ma senza dati oggettivi sulle performance fisiche (135).

Per trattare efficacemente la sarcopenia, potrebbe essere necessario associare agli agonisti del recettore GLP-1 ad interventi adiuvanti mirati a preservare massa e forza muscolare, come esercizio di resistenza e adeguata assunzione proteica (136). La ricerca su questa classe di farmaci dovrebbe focalizzarsi su pazienti con obesità sarcopenica, condizione caratterizzata dalla coesistenza di obesità e sarcopenia, piuttosto che su quelli con un indice di massa corporea normale o ridotto. Al momento, non esistono studi che esaminano l'effetto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla massa muscolare scheletrica o sulla forza negli anziani affetti da sarcopenia.

Inibitori della Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP4)

Gli inibitori della DPP4 agiscono prevenendo l'inattivazione del GLP-1 da parte dell'enzima Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP4), condividendo parzialmente gli effetti degli agonisti del recettore GLP-1 (137). Studi su modelli animali suggeriscono che aumentano le concentrazioni circolanti di irisina e del co-attivatore 1-alfa del recettore attivato da perossisomi gamma (PGC-1 α), molecole chiave nella risposta muscolare all'esercizio (138). Due studi osservazionali su piccole coorti di pazienti anziani con DMT2 indicano una possibile associazione tra l'uso di inibitori DPP4 e il miglioramento di massa e forza muscolare. Un primo studio ha evidenziato miglioramenti nella velocità di cammino, nella forza muscolare, misurata con dinamometria della mano, e nella massa magra nei pazienti trattati con inibitori DPP4 rispetto a quelli con sulfoniluree, sebbene non sia chiaro se tali effetti siano attribuibili agli inibitori DPP4 o agli effetti negativi delle sulfoniluree (139). Un altro studio ha riscontrato una minore riduzione dell'indice muscolare scheletrico, valutato con DXA, nei pazienti trattati con inibitori DPP4 rispetto ai non trattati (140). Tuttavia, studi di farmacovigilanza hanno riportato un'incidenza più elevata di artralgia e mialgia, inclusi rari casi di rabdomiolisi, nei pazienti in trattamento con inibitori DPP4, specialmente in concomitanza con l'uso di statine. I meccanismi alla base di queste osservazioni rimangono poco chiari e definiti (141).

Inibitori del Co-trasportatore Sodio-Glucosio di Tipo 2 (SGLT2)

Gli inibitori SGLT2 bloccano parzialmente il riassorbimento del glucosio nel tubulo contorto prossimale renale, producendo effetti metabolici nei pazienti con DMT2 (142). Tra questi, riduzione del peso corporeo (probabilmente dovuta all'escrezione di glucosio e alla riduzione del volume plasmatico) e diminuzione della pressione sanguigna, legata alla deplezione di volume, escrezione di sodio, e riduzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (143, 144). A livello sistemico, gli inibitori SGLT2 influenzano processi che potrebbero impattare sulla funzione muscolare scheletrica, come l'aumento della lipolisi e della chetogenesi, la riduzione delle citochine infiammatorie epatiche e l'attivazione di AMPK tramite la via del sestrine, che inibisce mTOR nei miociti cardiaci (145-147). Sebbene il trasportatore SGLT2 non sia espresso nel muscolo scheletrico, il suo omologo SGLT3 è presente vicino alla giunzione neu-

romuscolare, dove potrebbe agire come sensore del glucosio, sebbene la sua funzione fisiologica non sia ancora ben compresa (148-150).

Studi preclinici mostrano che il canagliflozin riduce la concentrazione di citochine infiammatorie nel muscolo scheletrico e migliora la forza contrattile muscolare in modelli murini obesi (151). Effetti simili sono stati osservati con l'uso di luseogliflozin in altri modelli animali (152). Tuttavia, non esistono prove dirette sugli effetti degli inibitori SGLT2 sull'uomo. L'uso di questi farmaci è associato a una riduzione sia della massa grassa che della massa magra, con la perdita di massa magra che può costituire il 20-50% della perdita totale di peso (132). Sebbene la perdita preferenziale di massa grassa possa migliorare il rapporto forza/peso, non ci sono dati conclusivi sugli effetti degli inibitori SGLT2 sulla forza muscolare. Inoltre, sebbene possano migliorare la funzione cardiaca e, di conseguenza, la capacità di esercizio nei pazienti con insufficienza cardiaca, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questa ipotesi (153). Ad oggi, non sono stati condotti studi sull'uso degli inibitori SGLT2 come trattamento per la sarcopenia in pazienti senza DMT2.

Insulina

L'insulina è un ormone anabolizzante fondamentale che agisce principalmente attraverso il suo recettore, stimolando indirettamente il rilascio del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) (154, 155). Favorisce l'assorbimento del glucosio nei muscoli scheletrici (156), riducendo i livelli glicemici. Inoltre, inibisce la produzione di glucosio epatico, blocca la lipolisi e stimola la sintesi lipidica (157-158). Un aspetto particolarmente rilevante per la salute muscolare è che l'insulina stimola la sintesi proteica muscolare, riduce la degradazione proteica e inibisce l'autofagia (159). Inoltre, ha anche effetti diretti sulla componente microvascolare, favorendo la vasodilatazione e correggendo la disfunzione endoteliale spesso osservata nel DMT2 (70). Nei pazienti con DMT2, le concentrazioni di insulina sono frequentemente elevate, e il trattamento con insulina esogena non sembra incrementare la sintesi proteica, ridurre la degradazione proteica muscolare o migliorare la funzione mitocondriale (160-162). Tuttavia, in una coorte di pazienti giapponesi con DMT2, la riduzione dell'HbA1c indotta dalla terapia insulinica è stata correlata ad un aumento della massa muscolare scheletrica e della velocità di cammino (163). Questi risultati suggeriscono

Tabella 1 ♦ **Effetti delle principali classi di farmaci antidiabetici sulla muscolatura scheletrica**

CLASSE DI FARMACI	EFFETTI SULLA MASSA MUSCOLARE	EFFETTI SULLA FORZA MUSCOLARE	NOTE
Metformina	Effetti contrastanti: possibile protezione nei pazienti DMT2; in modelli animali può ridurre massa muscolare (es. gastrocnemio) tramite miostatina.	Miglioramento della velocità del cammino in soggetti pre-frailty; nessun effetto chiaro su forza di presa.	Effetti sistemici antinfiammatori e promozione autofagia. Inibizione mTOR può essere un'arma a doppio taglio. Trial clinici in corso (MET-Prevent).
Sulfoniluree e secretagoghi	Nessun dato conclusivo. Possibile atrofia muscolare in modelli animali per chiusura dei canali K-ATP muscolari.	Non dimostrati effetti benefici. Maggior rischio di cadute nei pazienti trattati.	Difficile isolare effetti muscolari a causa di confondimenti. Rischio ipoglicemico limita l'uso in trial specifici sulla sarcopenia.
Tiazolidinedioni (Glitazoni)	Possibile rallentamento della perdita di massa magra in DMT2. Miglioramento del metabolismo lipidico intramuscolare e biogenesi mitocondriale.	Beneficio sulla potenza muscolare osservato nelle donne. Effetti sulla forza variabili tra molecole.	Effetti diversi tra pioglitazone e rosiglitazone. Rischi cardiovascolari e fratture limitano l'uso clinico su larga scala.
Agonisti GLP-1R	Riduzione della massa magra (fino al 50% della perdita di peso totale).	Nessun effetto diretto dimostrato; dati limitati.	Effetti favorevoli se combinati con esercizio e dieta proteica. Studi dedicati in soggetti sarcopenici ancora assenti.
Inibitori DPP4	Possibile aumento della massa magra e riduzione della perdita muscolare in studi osservazionali.	Alcuni dati suggeriscono miglioramento di forza e performance fisica (es. velocità del cammino, forza di presa).	Benefici potenziali; eventi avversi muscolari rari ma segnalati. Necessari ulteriori studi clinici controllati.
Inibitori SGLT2	Riduzione della massa magra (20–50% della perdita di peso). Nei modelli animali aumento della dimensione muscolare e capacità aerobica.	Mancano dati specifici sull'uomo. Possibile miglioramento della funzionalità muscolare in base a studi preclinici.	Possibile effetto favorevole sul rapporto massa magra/grassa e sulla performance fisica. Evidenze limitate nella popolazione senza DMT2.
Insulina	Aumento della massa muscolare nei pazienti con DMT1 e DMT2, soprattutto grazie al controllo glicemico.	Nessun beneficio certo sulla forza muscolare.	L'effetto anabolico può dipendere dal miglioramento dell'omeostasi glicemica più che da un'azione diretta sul muscolo.

che, nei pazienti con DMT2, potrebbe essere la riduzione dell'iperglicemia, piuttosto che un effetto anabolico diretto dell'insulina esogena, a determinare i benefici osservati. Un'associazione simile tra l'uso di insulina e una minor perdita di massa muscolare scheletrica è stata osservata in una coorte di anziani ad Augsburg, in Germania, nel corso di un follow-up triennale, anche se le misure della funzione muscolare (come la forza di presa e il test "timed up and go") non hanno mostrato benefici comparabili (164). Un piccolo studio su 40 pazienti non ha evidenziato cambiamenti nella forza di prensione della mano durante i primi sei mesi di terapia insulinica (165). I benefici della terapia insulinica sulla massa muscolare sembrano essere più evidenti nei pazienti con diabete di

tipo 1 (DMT1) (166). In questi pazienti, l'insulina inibisce la degradazione proteica muscolare, e diversi studi suggeriscono un aumento della massa muscolare nei primi mesi di trattamento, anche se non è ancora chiaro se ciò sia dovuto agli effetti anabolici diretti dell'insulina o alla riduzione dell'iperglicemia (167-168). L'effetto della terapia insulinica sulla forza muscolare non è stato ancora studiato nell'uomo. Inoltre, l'ipoglicemia grave causata dalla somministrazione di insulina nei pazienti senza diabete rende difficile studiare gli effetti dell'insulina sulla forza e sulla massa muscolare in individui sani (169). In tabella 1 vengono riassunti gli effetti delle principali classi di farmaci antidiabetici sulla muscolatura scheletrica.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Alessia Gaglio

Attualmente non esistono farmaci specifici approvati per il trattamento della sarcopenia. Gli approcci non farmacologici, come l'esercizio di resistenza e una corretta alimentazione sono le attuali opzioni di gestione (170) nonostante non vi siano modelli dietetici specifici per pazienti con sarcopenia e diabete.

Secondo le linee guida ESPEN per la popolazione geriatrica, l'apporto giornaliero dovrebbe essere superiore a 30 kcal/kg negli anziani per attenuare la malnutrizione e la conseguente sarcopenia (171) mentre le linee guida giapponesi per la pratica clinica del diabete consigliano di assumere 25-35 kcal/kg die, tenendo conto del livello di attività fisica (172). È importante notare che entrambe le linee guida prevedono l'individualizzazione delle raccomandazioni e gli aggiustamenti in base al peso corporeo, allo stato fisico e nutrizionale, nonché delle potenziali comorbidità. In accordo con queste linee guida, uno studio prospettico condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 ha dimostrato una correlazione negativa tra l'apporto energetico totale (kcal/kg di peso corporeo ideale die) e la sarcopenia (174). Dati derivati dallo studio INCHIANTI condotto su 802 persone di età pari o superiore a 65 anni hanno dimostrato che la fragilità è associata ad un apporto energetico giornaliero inferiore a 21 kcal/kg di peso corporeo (175). Nel quarto sondaggio nazionale sulla salute e l'alimentazione della Corea (KNHANES IV) per la sarcopenia è stato dimostrato che, in 940 uomini e in 1324 donne di età pari o superiore a 65 anni, l'assunzione di energia era significativamente inferiore nei partecipanti sarcopenici (176).

Nel contesto del DMT2, il controllo glicemico è un altro aspetto da tenere in considerazione durante la consulenza nutrizionale. È fondamentale notare che regimi dietetici restrittivi per raggiungere un rigoroso range glicemico devono essere evitati, in quanto aumenta la possibilità di rischi strettamente legati alla sarcopenia, come le cadute, che superano i rischi di complicanze a lungo termine dell'iperglicemia (171). Pertanto, nell'anziano, le raccomandazioni generali sono applicabili anche per la popolazione con DMT2 e comprendono una distribuzione equilibrata dei macronutrienti, con il 50-55% di carboidrati, un adeguato apporto di fibre (25-38 g die) ed un maggior consumo di acidi grassi mono e polinsatu-

ri rispetto ad altre fonti di grassi (171). La terapia medica nutrizionale in questa particolare popolazione ha come obiettivo quello di garantire tutti i fabbisogni nutrizionali e di favorire, insieme alla terapia farmacologica, il raggiungimento di un compenso glicometabolico, in termini di emoglobina glicata, ancora più stringenti, per ridurre lo sviluppo di sarcopenia (10).

Un apporto proteico adeguato è fondamentale per mantenere e stimolare la sintesi di massa muscolare. L'ESPEN raccomanda almeno 1-1.2 g di proteine/kg di peso corporeo al giorno per gli anziani e un apporto ancora più alto a seconda delle comorbidità associate (171). Queste linee guida possono essere tranquillamente applicate nel DMT2, con l'eccezione dei soggetti con nefropatia diabetica, che dovrebbero limitare il loro consumo a 0.8 g di proteine/kg di peso corporeo/die (177). È stato infatti dimostrato che un'assunzione di 0.9 g di proteine/kg di peso corporeo negli anziani porta ad una maggiore perdita di massa, soprattutto muscolare, rispetto ad un'assunzione di 1.1 g di proteine/kg di peso corporeo nell'anziano. Uno studio olandese ha valutato i tassi di sintesi proteica muscolare post-prandiale tra 35 uomini giovani sani (età 22±1 anni) e 40 uomini più anziani (età 74±1 anni). I tassi erano inferiori del 16% negli uomini più anziani rispetto ai giovani, dimostrando che l'invecchiamento è associato allo sviluppo di rigidità anabolica muscolare che rappresenta un meccanismo fisiologico chiave alla base della sarcopenia (178). Anche le proteine del siero di latte sono state ampiamente valutate nell'uomo con risultati promettenti (179). È interessante notare che l'integrazione con le proteine del siero del latte mostra un miglioramento significativo della massa muscolare e della funzione fisica in individui fragili (180). Gli studi hanno dimostrato che l'integrazione di leucina e degli altri aminoacidi ramificati (BCAA) è fortemente associata all'anabolismo muscolare e può determinare un miglioramento della massa, della forza o della funzione muscolare. In particolare, la maggior parte degli studi ha dimostrato un effetto significativo se l'assunzione di BCAA era associata all'allenamento (181). Oltre all'apporto giornaliero complessivo, è importante la distribuzione delle proteine sulla giornata. Soprattutto nella popolazione anziana, sono necessari 0.4 g di proteine/kg di massa corporea per pasto per stimolare la sintesi di massa muscolare, perciò una porzione di 30-40 g di proteine a pasto è necessaria per massimizzare questa risposta. È dunque opportuno

suddividere la quota proteica totale equamente in tutti i pasti, compresa la colazione, per ottenere una stimolazione massimale della sintesi proteica muscolare (182).

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono ampiamente consigliati come fonte di grassi in sostituzione degli acidi grassi saturi (SFA), per le loro intrinseche proprietà antinfiammatorie e cardioprotettive.

Per quanto riguarda la sarcopenia, la sostituzione isocalorica degli acidi grassi saturi con PUFA sembra portare ad una riduzione del punteggio di rischio di sarcopenia nei partecipanti con un'assunzione di proteine <1.1 g/peso corporeo (183).

Un altro aspetto rilevante per la prevenzione ed il trattamento della sarcopenia è l'attività fisica che, nel paziente diabetico, ha un ruolo centrale in quanto migliora il controllo glicemico, favorisce la perdita di peso e riduce il rischio di malattie cardiovascolari (184). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggerisce di svolgere almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica moderata/intensa di tipo aerobico, oppure almeno 75 minuti/settimana di esercizio fisico vigoroso. L'attività fisica deve essere ripartita in almeno 3 giorni alla settimana (185). L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia tramite esercizi gradualmente contro resistenza, può consentire l'avvio di attività aerobiche, favorendo il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale. Esercizi di flessibilità e per migliorare l'equilibrio sono raccomandati 2-3 volte alla settimana negli anziani con diabete (184). Pertanto, è raccomandata una combinazione di entrambi i tipi di esercizio in quanto migliorano l'insulinoresistenza (IR) e l'emoglobina glicata. L'esercizio aerobico migliora lo stato infiammatorio agendo sulle citochine, mentre l'esercizio di resistenza migliora la massa magra e quindi l'insulinoresistenza.

Per quanto riguarda la sarcopenia, è fortemente consigliato fare attività fisica per il mantenimento della forza e della funzionalità muscolare (185, 186). In particolare, è stato dimostrato che l'esercizio anaerobico di resistenza è efficace nel migliorare la massa muscolare, la forza e la performance. Anche la combinazione di esercizi di resistenza ed esercizio aerobico, come la camminata, portano a miglioramenti nella forza muscolare. È quindi consigliato di includere l'attività fisica nella routine settimanale per almeno 3 volte alla settimana, raggiungendo i 150 minuti consigliati dall'OMS.

Il DMT2 e la sarcopenia sono condizioni comuni e interrelate che esistono in una relazione bidirezionale. I soggetti affetti da diabete presentano un rischio maggiore di sviluppare di sarcopenia. Questa, a sua volta, aggrava l'insulinoresistenza riducendo la responsività dei tessuti all'insulina. L'aumento dell'IR porta all'iperglicemia, contribuendo ulteriormente al DMT2. La combinazione di esercizio fisico e strategie nutrizionali su misura offre un potenziale significativo per migliorare la salute e il benessere degli anziani. Ciononostante, sono necessari ulteriori studi clinici per chiarire meglio gli effetti di interventi nutrizionali specifici in combinazione con programmi di esercizio fisico mirati.

CONCLUSIONI

In conclusione, la sarcopenia rappresenta una delle principali sfide cliniche ed epidemiologiche, in particolare tra gli anziani e i pazienti con diabete di tipo 2. La stretta connessione tra queste due condizioni, mediata da meccanismi complessi come l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo, evidenzia l'importanza di una diagnosi precoce e di interventi terapeutici mirati. Le strategie preventive, che comprendono un'alimentazione equilibrata, programmi di attività fisica regolare e una gestione medica integrata, sono essenziali per rallentare o prevenire la progressione della sarcopenia nei pazienti diabetici.

Un approccio integrato guidato dalla valutazione multidimensionale geriatrica è fondamentale nella gestione della sarcopenia nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. La valutazione geriatrica, che include la fragilità, lo stato nutrizionale e le capacità funzionali, permette di identificare precocemente i soggetti a rischio e di personalizzare le strategie terapeutiche in base alle necessità individuali. L'intervento precoce, che combina il controllo glicemico personalizzato, il supporto nutrizionale adeguato e un programma di esercizi fisici mirati, può migliorare significativamente la qualità della vita e ridurre la disabilità. Inoltre, la gestione geriatrica deve considerare le comorbidità, la polifarmacoterapia e le problematiche psicologiche e sociali, che sono frequentemente associate a questa fascia di età e che possono compromettere la salute muscolare e l'aderenza ai trattamenti.

In questo contesto, il coinvolgimento di un team multidisciplinare, che includa geriatri, nutrizionisti, fisio-

rapisti e infermieri specializzati, è essenziale per ottimizzare la cura e promuovere un invecchiamento sano e attivo. Un approccio integrato e centrato sulla persona, che tenga conto delle specifiche condizioni dell'anziano, è quindi fondamentale per contrastare efficacemente la sarcopenia e le sue complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Lissek T. Aging as a Consequence of the Adaptation-Maladaptation Dilemma. *Adv Biol (Weinh)*. 2024 Apr; 8(4):e2300654. doi: 10.1002/adbi.202300654.
2. Meirelles O, Arnette A, Guðnason V, Launer LJ. The magnitude and direction of the relationship between risk factor and cognition depends on age: a pooled analysis of 5 community-based studies. *Eur J Epidemiol*. 2024 Feb; 39(2):161-169. doi: 10.1007/s10654-023-01087-0.
3. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012 Sep 11; 22(17):R741-52. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
4. Liu Z, Guo Y and Zheng C. Type 2 diabetes mellitus related sarcopenia: a type of muscle loss distinct from sarcopenia and disuse muscle atrophy. *Front Endocrinol*. 2024; 15:1375610. doi: 10.3389/fendo.2024.1375610
5. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Bal- lesteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15(3):321-335. doi: 10.1159/000521241.
6. Sayer AA, Cooper R, Arai H, Cawthon PM, Essomba M-J N, Fielding RA, Grounds MD, Witham MD, Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10(1):68. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00550-w>.
7. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(5):512-514.
8. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age Ageing*. 2016; 45:209-216.
9. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, Binder EF, Bruyere O, Cederholm T, Chen L-K, Cooper C, Duque G, Fielding RA, Guralnik J, Kiel DP, Landi F, Reginster JY, Sayer AA, Visser M, von Haehling S, Woo J, Cruz-Jentoft AJ. Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) groupThe conceptual definition of sarcopenia: Delphi consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*. 2024; 53(3):afae052.
10. Gaglio A, Grancini V, Giacchetti F, Mirani M, Orsi E, Resi V. Role of Medical Nutrition Therapy as Treatment of Sarcopenia in Older People with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2025 Jan 2; 17(1):172. doi: 10.3390/nu17010172.
11. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021 Jan 9; 13(1):183. doi: 10.3390/nu13010183.
12. Trombetti A, Reid KF, Hars M, Herrmann FR, Pasha E, Phillips EM, Fielding RA. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int*. 2016 Feb; 27(2):463-471. doi: 10.1007/s00198-015-3236-5.
13. Casals-Vázquez C, Suárez-Cadenas E, Estébanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez MÁ. Relación entre calidad de vida, actividad física, alimentación y control glucémico con la sarcopenia de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 [Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus]. *Nutr Hosp*. 2017 Oct 24; 34(5):1198-1204. Spanish. doi: 10.20960/nh.1070. PMID: 29130720.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWG-SOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jul 1; 48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046. Erratum for: *Age Ageing*. 2019 Jan 1; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
15. Zanker J, Sim M, Anderson K, Balogun S, Brennan-Olsen SL, Dent E, Duque G, Girgis CM, Grossmann M, Hayes A, Henwood T, Hirani V, Inderjeeth C, Iuliano S, Keogh J, Lewis JR, Lynch GS, Pasco JA, Phu S, Reijnierse

- EM, Russell N, Vlietstra L, Visvanathan R, Walker T, Waters DL, Yu S, Maier AB, Daly RM, Scott D. Consensus guidelines for sarcopenia prevention, diagnosis and management in Australia and New Zealand. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb; 14(1):142-156. doi: 10.1002/jcsm.13115.
16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar; 21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
 17. Bhasin S, Travison TC, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, Magaziner JM, Newman AB, Kiel DP, Cooper C, Guralnik JM, Cauley JA, Arai H, Clark BC, Landi F, Schaap LA, Pereira SL, Rooks D, Woo J, Woodhouse LJ, Binder E, Brown T, Shardell M, Xue QL, D'Agostino RB Sr, Orwig D, Gorsicki G, Correa-De-Araujo R, Cawthon PM. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Jul; 68(7):1410-1418. doi: 10.1111/jgs.16372.
 18. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve*. 2012 Oct; 46(4):555-558. doi: 10.1002/mus.23350.
 19. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul; 40(4):423-429. doi: 10.1093/ageing/afro51.
 20. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Mar; 23(2):127-132. doi: 10.1097/MCO.0000000000000621.
 21. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R, Bruyère O, Cesari M, Cherubini A, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Kaufman JM, Landi F, Maggi S, McCloskey E, Petermans J, Rodriguez Mañas L, Reginster JY, Roller-Wirnsberger R, Schaap LA, Uebelhart D, Rizzoli R, Fielding RA. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. 2019 Jul; 105(1):1-14. doi: 10.1007/s00223-019-00545-w.
 22. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19; 186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
 23. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020 Feb; 19(2):e13080. doi: 10.1111/acer.13080.
 24. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29; 393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31465-5.
 25. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 4; 4:167. doi: 10.3389/fmed.2017.00167.
 26. Sierra F. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Apr 1; 6(4):a025163. doi: 10.1101/cshperspect.a025163.
 27. Priego T, Martín AI, González-Hedström D, Granda M, López-Calderón A. Role of hormones in sarcopenia. *Vitam Horm*. 2021; 115:535-570. doi: 10.1016/bs.vh.2020.12.021.
 28. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015 Sep; 82(1):56-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.03.014.
 29. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 19; 12:682012. doi: 10.3389/fendo.2021.682012.
 30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul; 39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
 31. La Colla A, Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A. 17β-Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of

- satellite cells. *Ageing Res Rev.* 2015 Nov; 24(Pt B):166-177. doi: 10.1016/j.arr.2015.07.011.
32. Forcina L, Miano C, Pelosi L, Musarò A. An Overview about the Biology of Skeletal Muscle Satellite Cells. *Curr Genomics.* 2019 Jan; 20(1):24-37. doi: 10.2174/1389202920666190116094736.
33. Collins BC, Arpke RW, Larson AA, Baumann CW, Xie N, Cabelka CA, Nash NL, Juppi HK, Laakkonen EK, Sipilä S, Kovanen V, Spangenburg EE, Kyba M, Lowe DA. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep.* 2019 Jul 9; 28(2):368-381.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.025.
34. Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, Karvinen S, Karppinen JE, Tammelin TH, Aukee P, Kovanen V, Kujala UM, Laakkonen EK. Role of Menopausal Transition and Physical Activity in Loss of Lean and Muscle Mass: A Follow-Up Study in Middle-Aged Finnish Women. *J Clin Med.* 2020 May 23; 9(5):1588. doi: 10.3390/jcm9051588.
35. Coelho-Junior HJ, Picca A, Calvani R, Uchida MC, Marzetti E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Exp Gerontol.* 2019 Nov; 127:110715. doi: 10.1016/j.exger.2019.110715.
36. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, Miller RR, Bernabei R, Landi F, Marzetti E; SPRINTT consortium. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 Dec; 6(4):278-286. doi: 10.1002/jcsm.12051.
37. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Apr 3; 8(8):457-465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
38. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Oct; 15(10):719-729. doi: 10.1038/nrd.2016.153.
39. Ojima K, Oe M, Nakajima I, Shibata M, Muroya S, Chikuni K, Hattori A, Nishimura T. The importance of subfragment 2 and C-terminus of myosin heavy chain for thick filament assembly in skeletal muscle cells. *Anim Sci J.* 2015 Apr; 86(4):459-467. doi: 10.1111/asj.12310.
40. Nemes R, Koltai E, Taylor AW, Suzuki K, Gyori F, Radak Z. Reactive Oxygen and Nitrogen Species Regulate Key Metabolic, Anabolic, and Catabolic Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel).* 2018 Jul 5; 7(7):85. doi: 10.3390/antiox7070085.
41. von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jan 1; 28(1):64-74. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00207-5.
42. Kang HT, Lee HI, Hwang ES. Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells. *Aging Cell.* 2006 Oct; 5(5):423-436. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00234.x.
43. Saretzki G, Murphy MP, von Zglinicki T. MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress. *Aging Cell.* 2003 Apr; 2(2):141-143. doi: 10.1046/j.1474-9728.2003.00040.x.
44. Shigemoto K, Kubo S, Mori S, Yamada S, Akiyoshi T, Miyazaki T. Muscle weakness and neuromuscular junctions in aging and disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2010 Jul; 10(Suppl 1):S137-47. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00608.x.
45. Landi F, Calvani R, Lorenzi M, Martone AM, Tosato M, Drey M, D'Angelo E, Capoluongo E, Russo A, Bernabei R, Onder G, Marzetti E. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: Results from the il-SIRENTE study. *Exp Gerontol.* 2016 Jun 15; 79:31-36. doi: 10.1016/j.exger.2016.03.012.
46. Pratt J, De Vito G, Narici M, Boreham C. Neuromuscular Junction Aging: A Role for Biomarkers and Exercise. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Mar 31; 76(4):576-585. doi: 10.1093/gerona/glaa207.
47. Ibáñez CF. Neurotrophic factors: from structure-function studies to designing effective therapeutics. *Trends Biotechnol.* 1995 Jun; 13(6):217-227. doi: 10.1016/S0167-7799(00)88949-0. Erratum in: *Trends Biotechnol* 1995 Aug; 13(8):310.
48. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec; 14(Suppl 5):S503-10. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.09.001.
49. Lessmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci Res.* 2009 Sep; 65(1):11-22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004.
50. Lu B. Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. *Neuron.* 2003 Aug 28; 39(5):735-738. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00538-5.
51. Aby K, Antony R, Eichholz M, Srinivasan R, Li Y. Enhanced pro-BDNF-p75NTR pathway activity in denervated skeletal muscle. *Life Sci.* 2021 Dec 1; 286:120067. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120067.

52. Diniz CRAE, Casarotto PC, Resstel L, Joca SRL. Beyond good and evil: A putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jul; 90:70-83. doi: 10.1016/j.neubior-ev.2018.04.001.
53. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2021; 386(9990):266-273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6).
54. Zhang Y, Zhang K, Huang S, Li W, & He P. A review on associated factors and management measures for sarcopenia in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(16):e37666. doi: 10.1097/MD.00000000000037666.
55. Kalyani RR, Corriere M, & Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 2(10):819-829. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
56. Tieland M, Trouwborst I, & Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(1):3-19. doi: 10.1002/jcsm.12238.
57. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of sarcopenia in the risk of hospitalization and death in patients with type 2 diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022; 77(1):43-50. doi: 10.1093/gerona/glabo58.
58. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care.* 2020; 33(7):1497-1499. doi: 10.2337/dco9-2310.
59. Friedman E. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1999; 22(Suppl 2): B51-B71
60. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. *Cell Metab.* 2018; 28:337-352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014.
61. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH. Report of the task group on reference man. Oxford: Pergamon Press; 1975.
62. Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. Collagen, cross-linking and advanced glycation endproducts in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2007; 103:2068-2076. doi: 10.1152/jappphysiol.00670.2007.
63. Snow LM, Fugere NA, Thompson LV. Advanced glycation end-product accumulation and associated protein modification in type II skeletal muscle with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:1204-1210. doi: 10.1093/gerona/62.11.1204.
64. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol.* 2021; 146:111247. doi: 10.1016/j.exger.2021.111247.
65. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, Chan DC, Yang TH, Tsai KS, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol.* 2016; 238:470-482. doi: 10.1002/path.4674.
66. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15:505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
67. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl 2):S157-S163. doi: 10.2337/dco9-S302.
68. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, et al. Health ABC Study. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged ≥ 70 years. *Diabetes Care.* 2009; 32:736-738. doi: 10.2337/dco8-1781.
69. Camporez JPG, Petersen MC, Abudukadier A, Shulman GI. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2016; 113:2212-2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
70. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015; 59:4-55. doi: 10.1007/s00125-015-3751-0.
71. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.* 2006; 20:768-769. doi: 10.1096/fj.05-4607fje.
72. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291:E745-754. doi: 10.1152/ajpendo.00271.2005.

73. Dela F, Helge JW. Insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45:11-15. doi: 10.1016/j.biocel.2012.09.019.
74. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:143-159. doi: 10.1042/CS20050025.
75. Mathieu-Costello O, Kong A, Ciaraldi TP, Cui L, Ju Y, Chu N, et al. Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: relationship to glucose disposal. *Metabolism.* 2003; 52:540-546. doi: 10.1053/meta.2002.50108.
76. Baum O, Bigler M. Pericapillary basement membrane thickening in human skeletal muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 311:H654-H666. doi: 10.1152/ajpheart.00048.2016.
77. Prior SJ, Ryan AS, Blumenthal JB, Watson JM, Katzell LI, Goldberg AP. Sarcopenia is associated with lower skeletal muscle capillarization and exercise capacity in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71:1096-1101. doi: 10.1093/gerona/glw017.
78. Moro T, Brightwell CR, Phalen DE, McKenna CF, Lane SJ, Porter C, et al. Low skeletal muscle capillarization limits muscle adaptation to resistance exercise training in older adults. *Exp Gerontol.* 2019; 127:110723. doi: 10.1016/j.exger.2019.110723.
79. Clerk LH, Vincent MA, Jahn LA, Liu Z, Lindner JR, Barrett EJ. Obesity blunts insulin-mediated microvascular recruitment in human forearm muscle. *Diabetes.* 2006; 55:1436-1442. doi: 10.2337/db05-1373.
80. Clerk LH, Vincent MA, Barrett EJ, Lankford ME, Lindner JR. Skeletal muscle capillary responses to insulin are abnormal in late-stage diabetes and are restored by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293:E1804-E1809. doi: 10.1152/ajpendo.00498.2007.
81. Liu S, Zhang L, Li S. Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management. *Front Nutr.* 2023 Jul 10; 10:1189522. doi: 10.3389/fnut.2023.1189522.
82. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(10):569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.
83. McCreight LJ, Mari A, Coppin L, Jackson N, Umpleby AM, Pearson ER. Metformin increases fasting glucose clearance and endogenous glucose production in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2020; 63(2):444-447.
84. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(Pt 1):1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.
85. Kane DA, Anderson EJ, Price JW, Woodlief TL, Lin CT, Bikman BT, et al. Metformin selectively attenuates mitochondrial H₂O₂ emission without affecting respiratory capacity in skeletal muscle of obese rats. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49(6):1082-1087. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.022.
86. Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol.* 2015; 33:1-7. doi: 10.1016/j.ceb.2014.09.004.
87. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell.* 2017; 168(6):960-976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
88. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001; 3(11):1014-1019. doi: 10.1038/ncb1101-1014.
89. Joseph GA, Wang SX, Jacobs CE, Zhou W, Kimble GC, Tse HW, et al. Partial inhibition of mTORC1 in aged rats counteracts the decline in muscle mass and reverses molecular signaling associated with sarcopenia. *Mol Cell Biol.* 2019; 39(19):e00141-e219. doi: 10.1128/MCB.00141-19.
90. Kim SA, Choi HC. Metformin inhibits inflammatory response via AMPK-PTEN pathway in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 425(49):866-872. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.165.
91. Gu J, Ye S, Wang S, Sun W, Hu Y. Metformin inhibits nuclear factor- κ B activation and inflammatory cytokines expression induced by high glucose via adenosine monophosphate-activated protein kinase activation in rat glomerular mesangial cells in vitro. *Chin Med J.* 2014; 127(9):1755-1760.
92. Andrews M, Soto N, Arredondo M. Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor- α , toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients. *Rev Med Chil.* 2012; 140(11):1377-1382. doi: 10.4067/S0034-98872012001100001.
93. Li DJ, Huang F, Lu WJ, Jiang GJ, Deng YP, Shen FM. Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 213(3):711-721. doi: 10.1111/apha.12421.
94. Kang MJ, Moon JW, Lee JO, Kim JH, Jung EJ, Kim SJ, et al. Metformin induces muscle atrophy by transcrip-

- tional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1):605-620. doi: 10.1002/jcsm.12833.
95. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(11):2381-2386. doi: 10.2337/dc11-1032.
 96. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(11):1872-1878. doi: 10.1111/jgs.12502.
 97. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(5):743-749. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x.
 98. Walton RG, Dungan CM, Long DE, Tuggle SC, Kosmac K, Peck BD, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial. *Aging Cell*. 2019; 18: e13039. doi: 10.1111/acer.13039.
 99. Espinoza SE, Musi N, Wang CP, Michalek J, Orsak B, Romo T, et al. Rationale and study design of a randomized clinical trial of metformin to prevent frailty in older adults with prediabetes. *J Gerontol A Med Sci Biol Sci*. 2020; 75(1):102-109. doi: 10.1093/gerona/glz078.
 100. Rennie KJ, Witham M, Bradley P, Clegg A, Connolly S, Hancock HC, et al. MET-PREVENT: metformin to improve physical performance in older people with sarcopenia and physical prefrailty/frailty – protocol for a double-blind, randomised controlled proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 2022; 12(7): e061823. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061823.
 101. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H. β -Cell signalling and insulin secretagogues: a path for improved diabetes therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(Suppl 1):22-29. doi: 10.1111/dom.12995.
 102. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 3):S368-76. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s368.
 103. Nichols CG. Personalised therapeutics for KATP-dependent pathologies. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2023; 63:541-563. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-123023.
 104. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, et al. Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Therap*. 2000; 293(2):444-452.
 105. Tricarico D, Selvaggi M, Passantino G, De Palo P, Dario C, Centoducati P, et al. ATP sensitive potassium channels in the skeletal muscle function: involvement of the KCNJ11(Kir6.2) gene in the determination of mechanical Warner Bratzler shear force. *Front Physiol*. 2016; 7:167. doi: 10.3389/fphys.2016.00167.
 106. Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II. *Curr Diabetes Rev*. 2014; 10:231-237. doi: 10.2174/1573399810666140918121022.
 107. Pulido N, Romero R, Suarez AI, Rodriguez E, Casanova B, Rovira A. Sulfonylureas stimulate glucose uptake through GLUT4 transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 228:499-504. doi: 10.1006/bbrc.1996.1689.
 108. Mesinovic J, Scott D, Seibel MJ, Cumming RG, Nagathan V, Blyth FM, et al. Risk factors for incident falls and fractures in older men with and without type 2 diabetes mellitus: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 76(6):1090-1100. doi: 10.1093/gerona/glabo62.
 109. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(7):1121-1129. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52310.x.
 110. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet*. 2000; 355(9208):1008-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(00)90002-3.
 111. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J Endocrinol*. 2017; 233(1):R15-42. doi: 10.1530/JOE-16-0598.
 112. Meex RC, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2019; 20(9):1205-1217. doi: 10.1111/obr.12862.
 113. Bajaj M, Baig R, Suraamornkul S, Hardies LJ, Coletta DK, Cline GW, et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1916-1923. doi: 10.1210/jc.2009-0911.

114. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Martinez-Bello VE. PPAR-gamma agonist pioglitazone does not enhance performance in mice. *Drug Test Anal.* 2014; 6(9):922-929. doi: 10.1002/dta.1587.
115. Rabol R, Boushel R, Almdal T, Hansen CN, Ploug T, Haugegaard SB, et al. Opposite effects of pioglitazone and rosiglitazone on mitochondrial respiration in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(9):806-814. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01237.x.
116. Coletta DK, Sriwijitkamol A, Wajcberg E, Tantiwong P, Li M, Prentki M, et al. Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia.* 2009; 52(4):723-732. doi: 10.1007/s00125-008-1256-9.
117. Fiorentino TV, Monroy A, Kamath S, Sotero R, Cas MD, Daniele G, et al. Pioglitazone corrects dysregulation of skeletal muscle mitochondrial proteins involved in ATP synthesis in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021; 114:154416. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154416.
118. Bajpeyi S, Pasarica M, Conley KE, Newcomer BR, Jubraisa SA, Gamboa C, et al. Pioglitazone-induced improvements in insulin sensitivity occur without concomitant changes in muscle mitochondrial function. *Metabolism.* 2017; 69:24-32. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.016.
119. Shea MK, Nicklas BJ, Marsh AP, Houston DK, Miller GD, Isom S, et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19(8):1636-1646. doi: 10.1038/oby.2010.327.
120. Marsh AP, Shea MK, Vance Locke RM, Miller ME, Isom S, Miller GD, et al. Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(7):828-836. doi: 10.1093/gerona/gls258.
121. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(1): e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
122. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3):914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237.
123. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(Suppl 1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
124. Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A, Nystrom T, Zhang Q. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 325(1-2):26-35. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.022.
125. Egan JM, Montrose-Rafizadeh C, Wang Y, Bernier M, Roth J. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide (GLP-1) enhances insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes: one of several potential extrapancreatic sites of GLP-1 action. *Endocrinology.* 1994; 135(5):2070-2075. doi: 10.1210/endo.135.5.7956929.
126. Sjöberg KA, Holst JJ, Rattigan S, Richter EA, Kiens B. GLP-1 increases microvascular recruitment but not glucose uptake in human and rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306(4):E355-62. doi: 10.1152/ajpendo.00283.2013.
127. Wang N, Tan AWK, Jahn LA, et al. Vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 are preserved in skeletal and cardiac muscle microvasculature but not in conduit artery in obese humans with vascular insulin resistance. *Diabetes Care.* 2019; 43(3):634-642. doi: 10.2337/dc19-1465.
128. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagonlike peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(6):E1209-15. doi: 10.1152/ajpendo.00237.2004.
129. Chai W, Fu Z, Aylor KW, Barrett EJ, Liu Z. Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311(3):E640-8. doi: 10.1152/ajpendo.00205.2016.
130. Khin PP, Hong Y, Yeon MH, Lee DH, Lee JH, Jun HS. Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(18):21962-21974. doi: 10.18632/aging.203546.
131. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10(6): e0126769. doi: 10.1371/journal.pone.0126769.

132. Sargeant JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. *Endocrinol Metab.* 2019; 34(3):247-262. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.247.
133. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA.* 2016; 216(5):500-508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.
134. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving healthy muscle during weight loss. *Adv Nutr.* 2017; 8(3):511-519. doi: 10.3945/an.116.014506.
135. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 30 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
136. Wagner AM, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui MA, Marrero-Santiago H, Suarez-Castellano L, Lopez-Madrado MJ, et al. Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). *Diabetes Metab.* 2019; 45(3):268-275. doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.010.
137. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998; 47(11):1663-1670. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1663.
138. Liu Y, Xu F, Jiang P. Effect of sitagliptin on expression of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α and irisin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2020; 48:300060519885569. doi: 10.1177/0300060519885569.
139. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, Paolisso G. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(10):896-901. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.016.
140. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(2):e2957. doi: 10.1002/dmrr.2957.
141. Tarapues M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(10):1115-1118. doi: 10.1002/pds.3503.
142. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011; 300:C14-21. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010.
143. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(1):73-79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
144. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee E-M, Yoo Y-H, Kim J-W, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2016; 11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
145. El Mahdy MK, Helal MG, Ebrahim TM. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet-induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- α , IL-1 β , and IL-18 in rat liver. *Int Immunopharmacol.* 2020; 86:106730. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106730.
146. Sun X, Han F, Lu Q, Li X, Ren D, Zhang J, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2020; 69(6):1292-1305. doi: 10.2337/db19-0991.
147. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J.* 2021; 42(48):4947-4960. doi: 10.1093/eurheartj/ehab420.
148. Castaneda F, Layne JE, Castaneda C. Skeletal muscle sodium glucose co-transporters in older adults with type 2 diabetes undergoing resistance training. *Int J Med Sci.* 2006; 3(3):84-91. doi: 10.7150/ijms.3.84.
149. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: functional properties and pharmaceutical potential. *J Diabetes Investig.* 2020; 11(4):770-782. doi: 10.1111/jdi.13255.
150. Diez-Sampedro A, Hirayama BA, Osswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, et al. A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(20):11753-11758. doi: 10.1073/pnas.1733027100.
151. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TM, Arakawa K, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol.* 2017; 794:37-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028.

152. Bamba R, Okamura T, Hashimoto Y, Majima S, Senmaru T, Ushigome E, et al. Extracellular lipidome change by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, contributes to prevent skeletal muscle atrophy in db/db mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1):574-588. doi: 10.1002/jcsm.12814.
153. Guo Z, Wang L, Yu J, Wang Y, Yang Z, Zhou C. The role of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life, exercise capacity, and volume depletion in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2023; 45(3):547-555. doi: 10.1007/s11096-022-01504-6.
154. Böni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol*. 1991; 260(6 Pt 1):E846-51. doi: 10.1152/ajpendo.1991.260.6.E846.
155. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(3):872-878. doi: 10.1210/jcem.79.3.7521354.
156. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 274(4):E692-9. doi: 10.1152/ajpendo.1998.274.4.E692.
157. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435.
158. Froesch ER. The physiology and pharmacology of adipose tissue lipolysis: its inhibition and implications for the treatment of diabetes. *Diabetologia*. 1967; 3:475-487.
159. Keske MA, Premilovac D, Bradley EA, Dwyer RM, Richards SM, Rattigan S. Muscle microvascular blood flow responses in insulin resistance and ageing. *J Physiol*. 2016; 594(8):2223-2231. doi: 10.1113/jphysiol.2014.283549.
160. Boirie Y. Insulin regulation of mitochondrial proteins and oxidative phosphorylation in human muscle. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14(9):393-394. doi: 10.1016/j.tem.2003.09.002.
161. Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(1):56-63. doi: 10.2337/db07-0887.
162. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, Liechty EA, Baron AD. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(8):2371-2377. doi: 10.1210/jcem.80.8.7629232.
163. Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, Katsuya T, Fukuda M, Akasaka H, et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes: the MUSCLES-DM study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(4):834-838. e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.003.
164. Ferrari U, Then C, Rottenkolber M, Selte C, Seissler J, Conzade R, et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta Diabetol*. 2020; 57(9):1057-1063. doi: 10.1007/s00592-020-01523-7.
165. Gin H, Rigalleau V, Perlemoine C. Insulin therapy and body weight, body composition and muscular strength in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab*. 2010; 2010:340570. doi: 10.1155/2010/340570.
166. Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24(3):395-405. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.005.
167. Rosenfalck AM, Almdal T, Hilsted J, Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med*. 2002; 19(5):417-423. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00702.x.
168. Sinha A, Formica C, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Hendrich E, DeLuise M, et al. Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*. 1996; 13(1):40-46.
169. Witham MD, Granic A, Pearson E, et al. Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia – A Narrative Review. *Drugs Aging*. 2023; 40(8):703-719. doi: 10.1007/s40266-023-01042-4.
170. Montalcini T, Pujia A, Donini LM, Frittitta L, Galvano F, Natali A, Pironi L, Porrini M, Riso P, Rivellese AA, Russo D, Scapagnini G, Serafini M, Tagliabue A, De Lorenzo A. A Call to Action: Now Is the Time to Screen Elderly and Treat Osteosarcopenia, a Position Paper of the Italian College of Academic Nutritionists MED/49 (ICAN-49). *Nutrients*. 2020 Aug 31; 12(9):2662. doi: 10.3390/nu12092662.
171. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition and

- hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019 Feb; 38(1):10-47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
172. Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, Osawa H, Taguchi A, Tanizawa Y, Tobe K, Yoshioka N. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020 Jul; 11(4):1020-1076. doi: 10.1111/jdi.13306.
 173. Kawano R, Takahashi F, Hashimoto Y, Okamura T, Miki A, Kaji A, Sakai R, Kitagawa N, Senmaru T, Majima S, Okada H, Nakanishi N, Ushigome E, Hamaguchi M, Yamazaki M, Fukui M. Short energy intake is associated with muscle mass loss in older patients with type 2 diabetes: A prospective study of the KAMOGAWA-DM cohort. *Clin Nutr.* 2021 Apr; 40(4):1613-1620. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.049.
 174. Kim JE, Lee YH, Huh JH, Kang DR, Rhee Y, Lim SK. Early-stage chronic kidney disease, insulin resistance, and osteoporosis as risk factors of sarcopenia in aged population: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2008-2009. *Osteoporos Int.* 2014 Sep; 25(9):2189-2198. doi: 10.1007/s00198-014-2745-y.
 175. Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, Johnson MA, Jensen GL, Morley JE, Wolfe RR. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Jun; 68(6):677-681. doi: 10.1093/gerona/gls229.
 176. Shalit A, Paschou SA, Psaltopoulou T. A roadmap to medical nutrition therapy in type 2 diabetes. *Hormones (Athens).* 2023 Dec; 22(4):633-635. doi: 10.1007/s42000-023-00483-1.
 177. Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, Koopman R, Groen BB, Verdijk LB, van Loon LJ. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS One.* 2015 Nov 4; 10(11):e0140903. doi: 10.1371/journal.pone.0140903.
 178. Gilmartin S, O'Brien N, Giblin L. Whey for Sarcopenia; Can Whey Peptides, Hydrolysates or Proteins Play a Beneficial Role? *Foods.* 2020 Jun 5; 9(6):750. doi: 10.3390/foods9060750.
 179. Nasimi N, Sohrabi Z, Nunes EA, Sadeghi E, Jamshidi S, Gholami Z, Akbarzadeh M, Faghhi S, Akhlaghi M, Phillips SM. Whey Protein Supplementation with or without Vitamin D on Sarcopenia-Related Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2023 Jul; 14(4):762-773. doi: 10.1016/j.advnut.2023.05.011.
 180. Ispoglou T, Witard OC, Duckworth LC, Lees MJ. The efficacy of essential amino acid supplementation for augmenting dietary protein intake in older adults: implications for skeletal muscle mass, strength and function. *Proc Nutr Soc.* 2021 May; 80(2):230-242. doi: 10.1017/S0029665120008010.
 181. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance? *Adv Nutr.* 2018 May 1; 9(3):171-182. doi: 10.1093/advances/nmy003.
 182. Montiel-Rojas D, Santoro A, Nilsson A, Franceschi C, Capri M, Bazzocchi A, Battista G, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Berendsen AAM, Bialecka-Debek A, Surala O, Pietruszka B, Fairweather-Tait S, Jennings A, Capel F, Kadi F. Beneficial Role of Replacing Dietary Saturated Fatty Acids with Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention of Sarcopenia: Findings from the NU-AGE Cohort. *Nutrients.* 2020 Oct 9; 12(10):3079. doi: 10.3390/nu12103079.
 183. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
 184. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec; 54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
 185. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, Baert V, Beaudart C, Bruyere O, de Saint-Hubert M, Bautmans I. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging.* 2019; 23(6):494-502. doi: 10.1007/s12603-019-1196-8.
 186. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, Reginster JY, Chapurlat R, Chan DC, Bruyère O, Rizzoli R, Cooper C, Dennison EM; IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017 Jun; 28(6):1817-1833. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9.

a cura di Sebastiano Squatrito

Linea Guida “La terapia del diabete mellito di tipo 1”: aggiornamento tecnologico e miglioramento della qualità assistenziale *Guideline “The treatment of type 1 diabetes mellitus”: technological update and improvement of quality of care*

Basilio Pintaudi

SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502b>

ABSTRACT

The national guideline ‘The treatment of type 1 diabetes mellitus’ was developed in accordance with the GRADE method. It comprises 17 recommendations on the most relevant clinical topics. The most significant update of the guideline concerns the recommendations on glucose monitoring. It is recommended that all persons with type 1 diabetes use a continuous glucose monitoring system and that persons with a history of severe hypoglycaemia, unawareness hypoglycaemia or with frequent episodes of hypoglycaemia should use continuous glucose monitoring systems with predictive alerts.

KEYWORDS

Clinical guidelines, type 1 diabetes, continuous glucose monitoring, technology.

Nel giugno 2024 viene pubblicata dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) l’aggiornamento della Linea Guida (LG) “La terapia del diabete mellito di tipo 1” (1). Tale documento deriva dall’impegno congiunto di tre Società scientifiche: Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). Essa rappresenta un importante punto di riferimento clinico con notevoli risvolti organizzativi e medico-legali. Il fattore determinante la sua origine si può inizialmente ricondurre alla pubblicazione della Legge Bianco-Gelli risalente al marzo 2017 (2). Tale Legge introduceva le LG quale fondamentale strumento normativo utile a sostenere la non punibilità del professionista sanitario nei casi di contenzioso medico-legale. In particolare, l’articolo 5 della suddetta Legge stabilisce la non punibilità dell’operatore sanitario qualora nel verificarsi di un evento avverso di salute a causa di imperizia si sia agito in accordo a Linee Guida o, in assenza di queste, a raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale. La LG è stata sviluppata in accordo alle indicazioni metodologiche e procedurali stabilite

dall'ISS ed in particolare seguendo le procedure previste dal metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (3, 4). Tale metodo, seppur ampiamente riconosciuto a livello internazionale come il più robusto, non è stato storicamente applicato per l'elaborazione di LG nazionali né internazionali, almeno in ambito diabetologico. I documenti internazionali di riferimento sono infatti nella quasi totalità dei casi elaborati sotto forma di documenti di consenso o position papers. Tali documenti, pur rappresentando un valido supporto all'indirizzo clinico in assenza di più valide alternative, sono talvolta carenti di almeno due aspetti fondamentali che il GRADE ritiene invece mandatori: l'interpretazione oggettiva della sintesi delle evidenze, che deve essere sistematica, e la totale imparzialità nell'elaborazione delle raccomandazioni garantita da accurato rilevamento e gestione dei conflitti di interesse dei partecipanti al Panel delle LG. Tutti questi aspetti sono stati accuratamente considerati dal Panel multidisciplinare e multiprofessionale che ha lavorato alla produzione e all'aggiornamento delle LG italiane e sono stati oggetto di valutazione qualitativa mediante un referaggio esterno operato da reviewers indipendenti e dallo stesso ISS anche mediante uno strumento internazionalmente riconosciuto quale l'AGREE 2 (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) (5).

L'attuale versione delle LG comprende pertanto 17 raccomandazioni (Tab. 1) sui più rilevanti temi clinici diabetologici: terapia farmacologica, comprendente anche la parte di infusione insulinica mediante pompe insuliniche; monitoraggio del glucosio; attività fisica; terapia nutrizionale; obiettivi del trattamento; trapianto di isole pancreatiche; terapia educativa, comprendente anche aspetti legati al processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

Tutte le raccomandazioni sono il risultato della valutazione basata sia su aspetti clinici che economici, essendo indispensabile per la quasi totalità dei temi trattati l'analisi di costo-efficacia operata da un economista sanitario incluso nel Panel. Un'altra figura fondamentale presente nel Panel è il rappresentante dei pazienti, il cui ruolo è quello di interpretare, dal punto di vista di persona affetta da diabete o suo caregiver, in che misura l'applicazione pratica delle raccomandazioni contenute all'interno delle LG possa andare ad impattare nel percorso di cura della persona con diabete valutandone la sua diretta percezione.

L'aggiornamento più significativo della LG riguarda le raccomandazioni relative al monitoraggio del glucosio. In questo contesto le raccomandazioni sono due. La prima deriva dal quesito clinico se in persone con diabete mellito di tipo 1 sia preferibile l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio o di automonitoraggio glicemico capillare (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose). Dopo sistematica valutazione della letteratura disponibile e delle prove di costo-efficacia viene raccomandato di utilizzare per tutte le persone affette da diabete di tipo 1 un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. Diversi trials clinici randomizzati hanno infatti evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di emoglobina glicata, sul Time In Range e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare (6). L'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo è risultato inoltre essere costo-efficace (7-11). Tale raccomandazione conferma dunque come i dispositivi CGM (Continuous Glucose Monitoring) e isCGM (intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring) siano in grado di consentire una gestione più efficace della malattia e della terapia. Inoltre, l'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo le persone affette da diabete nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione. L'altra raccomandazione relativa al monitoraggio del glucosio affronta il quesito se in persone affette da diabete mellito di tipo 1 sia preferibile l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi o di sistemi privi di avvisi predittivi. Tutti i sistemi disponibili sono dotati di allarmi soglia, personalizzabili sulla base delle necessità cliniche dei pazienti, in grado di allarmare il paziente al raggiungimento di un determinato valore di glucosio alto e basso. Tra i sistemi disponibili, alcuni sono in grado di offrire all'utilizzatore la possibilità di attivare, oltre agli allarmi soglia, anche gli avvisi. In particolare, si tratta di avvisi predittivi che scattano quando i valori di glucosio stanno per avvicinarsi alla soglia predefinita di iperglicemia o di ipoglicemia. Tali avvisi permettono al paziente di intervenire preventivamente,

Tabella 1 ♦ **Sintesi delle raccomandazioni**

TERAPIA FARMACOLOGICA
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare schemi insulinici basal-bolus rispetto a schemi con insuline pre-miscelate.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal-bolus si raccomanda di utilizzare come insulina basale un analogo lento dell'insulina rispetto a insulina umana NPH.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva si raccomanda di usare come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia multiiniettiva si suggerisce di utilizzare un ago per insulina non più lungo di 4 mm.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato si raccomanda di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda l'utilizzo di sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo.
MONITORAGGIO DEL GLUCOSIO
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di utilizzare un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 con storia di ipoglicemia severa o ipoglicemie inavvertite o con frequenti episodi di ipoglicemia si raccomanda di utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi.
ATTIVITÀ FISICA
In soggetti affetti da diabete di tipo 1, non esistono evidenze per preferire un tipo specifico di attività fisica (esclusivamente aerobico o contro resistenza).
TERAPIA NUTRIZIONALE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati per valutare l'esatto quantitativo di insulina da somministrare in occasione dei pasti.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare una dieta non esclusivamente a basso indice glicemico.
OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda un controllo glicemico intensivo, con obiettivo di emoglobina glicata compresa tra 48 e 53 mmol/mol (6.5%-7.0%), al fine di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di avere come obiettivo il raggiungimento di un tempo in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl) pari o superiore al 70% per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, il grado di variabilità glicemica, l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche.
TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile, nonostante la migliore terapia insulinica ottimizzata possibile, si suggerisce di avviare la valutazione per trapianto di isole pancreatiche.
TERAPIA EDUCAZIONALE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non controllato si consiglia l'utilizzo di programmi di educazione strutturata rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 seguiti in un setting di cura pediatrico si suggerisce di effettuare un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

assumendo ad esempio carboidrati, prima che i valori di glucosio raggiungano le soglie di ipoglicemia, oppure effettuando adeguate correzioni insuliniche prima che i valori di glucosio raggiungano le soglie di iperglicemia. Le evidenze disponibili hanno rilevato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di Time In Range e di Time Below Range quando venivano utilizzati sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi. L'utilizzo di sistemi dotati di avvisi predittivi è risultato inoltre essere value for money (12). Con un livello di raccomandazione forte a favore dell'intervento e qualità delle prove moderata viene dunque raccomandato che persone affette da diabete mellito di tipo 1 con storia di ipoglicemia severa, con ipoglicemie inavvertite o con frequenti episodi di ipoglicemia debbano utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi. Nelle considerazioni sull'implementazione della raccomandazione viene esplicitato che i sanitari debbano essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi e che per questo scopo siano utili programmi educazionali specifici.

Attre raccomandazioni contenute nella LG affrontano rilevanti temi clinici che riguardano l'utilizzo della tecnologia nel processo di cura rivolto alle persone con diabete di tipo 1. Tuttavia, i dati real-world dell'assistenza specialistica in Italia (6) ci fanno osservare che siamo purtroppo ben lontani dall'essere aderenti a tali raccomandazioni e soprattutto ad offrire ai soggetti interessati l'opzione terapeutica che garantisca il migliore compromesso tra vantaggi e svantaggi tra quelle disponibili. Ad esempio, se guardiamo alla modalità di somministrazione insulinica, le LG ci raccomandano di offrire a soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento. Anche nel caso di diabete non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento. Inoltre diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, sul Time In Range e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo. L'impiego dell'automatismo è peraltro risultato essere costo-efficace. Per tali motivi, con una specifica raccomandazione, le LG sostengono l'utilizzo di sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo. A fronte di tali raccomandazioni, per cui ci si aspetterebbe di trovare un riscontro nella pratica clinica corrente, la più recente edizione degli Annali AMD (13) ci consente di evidenziare come la prevalenza di utilizzo di microinfusori di insulina riguardi solamente circa un quinto della popolazione assistita. Questo dato permette di misurare la reale applicazione pratica delle LG e autorizza a formulare alcune considerazioni. La prima riflessione riguarda la persona affetta da diabete che allo stato attuale non sta ricevendo nella maggior parte dei casi la terapia migliore con importanti risvolti negativi sui principali parametri (emoglobina glicata, glucometria, ma anche qualità di vita) che determinano gli esiti di salute. La seconda riguarda i professionisti sanitari, i quali, se non aderenti alle LG, sono potenzialmente a rischio di contenziosi medico-legali. La terza riguarda il risvolto che l'applicazione o la non applicazione delle LG può avere sugli stakeholder. Se i professionisti sanitari non sono aderenti alle LG rimane difficile esplicitare ai gestori della spesa pubblica che gli strumenti tecnologici sono molto preziosi nella cura del diabete e che occorre sostenerne la prescrivibilità.

In conclusione, le LG costituiscono uno strumento adatto ad offrire alla persona affetta da una determinata patologia la migliore opzione disponibile al fine di garantire i migliori esiti di salute. Uno dei principi su cui si fondano è la necessaria omogeneizzazione delle cure, utile a garantire equità di accesso e sostenibilità nel contesto di un Sistema Sanitario purtroppo oggi sempre più regionalizzato. Gli aggiornamenti delle LG che nel corso del tempo si susseguiranno avranno lo scopo di attualizzare le evidenze disponibili sulla cui base verranno definite le raccomandazioni utili a tutti gli attori coinvolti a migliorare la qualità assistenziale e, di riflesso, la salute delle persone assistite.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.iss.it/-/snlg-diabete-mellito-tip01>. Ultima consultazione: 15 giugno 2025.
2. Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. (17G00041) (GU Serie Generale n. 64 del 17-03-2017).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008; 336: 924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 353: i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.
5. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(1):18-23. doi: 10.1136/qhc.12.1.18.
6. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2021; 58(4):401-410. doi: 10.1007/s00592-020-01589-3.
7. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodríguez I, García-Pérez S, GarcíaPérez L, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract* 2018; 24(4):772-781. doi: 10.1111/jep.12987.
8. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, O'Grady M, Huang ES. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(6):1227-1234. doi: 10.2337/dc17-1821.
9. Bilir SP, Hellmund R, Wehler B, Li H, Munakata J, Lamotte M. Cost-effectiveness Analysis of a Flash Glucose Monitoring System for Patients with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol*. 2018; 14(2):73-79. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.73.
10. Isitt JJ, Roze S, Tilden D, Arora N, Palmer AJ, Jones T, Rentoul D, Lynch P. Long-term cost effectiveness of Dexcom G6 real-time continuous glucose monitoring system in people with type 1 diabetes in Australia. *Diabet Med*. 2022; 39(7):e14831. doi: 10.1111/dme.14831.
11. Roze S, Isitt JJ, Smith-Palmer J, Lynch P, Klinkenbijn B, Zammit G, Benhamou PY. Long-Term Cost Effectiveness the Dexcom G6 Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Compared with Self Monitoring of Blood Glucose in People with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Ther*. 2021; 12(1):235-246. doi: 10.1007/s13300-020-00959-y.
12. Alshannaq H, Cogswell G, Pollock RF, Ahmed W, Norman GJ, Lynch PM, Roze S. Cost-utility of real time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose and intermittently scanned continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes receiving multiple daily insulin injections in Denmark. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(9):2704-2713. doi: 10.1111/dom.15158.
13. Russo GT, De Cosmo S, Nicolucci A, Manicardi V, Rocca A, Lucisano G, Rossi MC, Di Bartolo P, Di Cianni G, Candido R; AMD Annals Study Group. Type 2 diabetes specialist care in Italy in the AMD Annals initiative 2024: The path is traced. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025; 225:112273. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112074.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Obesità monogenica: le attuali possibilità terapeutiche *Monogenic obesity: Current therapeutic options*

Lavinia Palladino¹, Giovanni Ceccarini¹, Donatella Gilio¹, Silvia Magno¹,
Caterina Pelosini², Melania Paoli², Maria Rita Sessa², Ferruccio Santini¹

¹Centro Obesità e Lipodistrofie - UO Endocrinologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

²Laboratorio Chimica e Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502c>

ABSTRACT

Monogenic forms of obesity are rare, early-onset disorders caused by single-gene mutations disrupting central pathways regulating energy homeostasis. Typically associated with hyperphagia and severe weight gain in infancy or childhood, they often involve the leptin-melanocortin pathway. Diagnosis may be challenging due to phenotypic overlap with common obesity. Management includes genetic testing and, in selected cases, targeted therapies such as leptin or MC4R agonists.

KEYWORDS

Monogenic obesity, hyperphagia, leptin, MC4R.

INTRODUZIONE

L'obesità è una patologia cronica e multifattoriale, risultato dell'interazione tra fattori genetici, ambientali e comportamentali. Negli ultimi anni, le ricerche nel campo della biologia molecolare hanno portato alla scoperta di forme rare di obesità causate da mutazioni in un singolo gene. Queste condizioni, note come obesità monogeniche, si caratterizzano per un esordio precoce, iperfagia grave e frequenti comorbidità di tipo neuroendocrino e metabolico (1, 2).

Tra i meccanismi patogenetici più rilevanti si annovera la disfunzione della via leptina-melanocortinica, che regola la sazietà e l'assunzione alimentare attraverso l'attivazione del recettore melanocortinico di tipo 4 (MC4R), localizzato nell'ipotalamo (1). Mutazioni che interferiscono con questo asse determinano alterazioni profonde nel controllo dell'appetito, portando a obesità grave fin dai primi anni di vita.

Tradizionalmente si stimava che l'obesità monogenica interessasse circa il 5% dei soggetti obesi di origine europea (2), ma l'avvento dei pannelli di sequenziamento genetico di nuova generazione (NGS) ha evidenziato che la prevalenza

reale potrebbe essere significativamente più alta. In uno studio recente condotto su bambini affetti da obesità nei Caraibi, è stata identificata una mutazione monogenica in oltre il 15% dei casi (3).

Il riconoscimento precoce delle forme genetiche di obesità è fondamentale non solo per ottenere una diagnosi definitiva, ma anche per evitare interventi terapeutici inutili o inefficaci, come diete estreme, farmaci non specifici o chirurgia bariatrica, che in questi pazienti risulta spesso deludente (2). Inoltre, recenti sviluppi terapeutici, come l'impiego di agonisti del recettore MC4R, offrono opzioni di trattamento personalizzate, migliorando il controllo dell'iperfagia e del peso corporeo nei pazienti con mutazioni specifiche.

Oltre alle forme monogeniche classiche, esistono anche condizioni genetiche sindromiche, in cui l'obesità rappresenta solo una delle manifestazioni cliniche all'interno di un quadro multisistemico complesso. Il riconoscimento di queste sindromi è cruciale per una corretta diagnosi differenziale e per l'impostazione di un adeguato follow-up specialistico. Pertanto, in presenza di obesità grave a esordio precoce, associata a iperfagia marcata e/o segni di disfunzione neuroendocrina, si raccomanda la valutazione in un contesto clinico specialistico (2).

FISIOPATOLOGIA DELLA VIA MELANOCORTINICA

L'omeostasi energetica e il controllo della sazietà dipendono da un articolato sistema neuroendocrino, il cui centro principale di regolazione è rappresentato dalla via leptina-melanocortinica, attiva a livello dell'ipotalamo. Questo circuito svolge un ruolo chiave soprattutto in età pediatrica, periodo critico per la programmazione di un "set point" del peso (4). Nel contesto ipotalamico, i nuclei arcuato (ARC) e del tratto solitario (NTS) nel tronco encefalico ospitano neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC). Questo precursore molecolare viene convertito in diversi peptidi funzionalmente attivi, tra cui l' α -MSH, principale agonista endogeno di MC4R (5-7).

Il segnale anoressizzante mediato da MC4R è fondamentale per regolare l'assunzione di cibo e promuovere la sazietà. Il recettore è espresso in numerose regioni ipotalamiche (come i nuclei paraventricolare e ventromediale), ma anche in aree extratalamiche coinvolte nella modulazione del comportamento alimentare, nella regolazione della funzione autonoma e del tono cardiovascolare (7). Studi sperimentali condotti su modelli animali privi di MC4R hanno confermato la sua funzione essenziale nel bilancio energetico, evidenziando una marcata predisposizione all'obesità e all'iperfagia (8).

Le vie neuronali MC4R-dipendenti integrano segnali ormonali e metabolici, trasmettendo informazioni ai centri cerebrali che regolano la termogenesi, l'attività simpatica e il comportamento alimentare.

A questa rete di controllo si contrappongono meccanismi oreogeni endogeni, tra cui neuropeptide Y (NPY) e agouti-related protein (AgRP), sintetizzati da neuroni situati nella stessa area ipotalamica. Un'eccessiva espressione di AgRP, dimostrata in modelli murini geneticamente modificati, determina una spinta iperfagica significativa e lo sviluppo di obesità grave (9).

L'equilibrio tra i segnali POMC/ α -MSH e AgRP/NPY rappresenta dunque il fulcro della regolazione dell'appetito. Mutazioni genetiche che alterano uno qualsiasi dei componenti di questa rete interrompono la trasduzione del segnale anoressizzante, determinando comportamenti alimentari disinibiti, alterazioni metaboliche complesse e una progressiva tendenza all'accumulo ponderale fin dall'infanzia.

QUANDO SOSPETTARE UN'OBESITÀ MOGENICA

L'identificazione precoce di un sospetto clinico di obesità monogenica è cruciale per una gestione diagnostico-terapeutica adeguata, soprattutto in età pediatrica. Nella pratica clinica, la presenza di obesità grave a esordio precoce, definita come Indice di Massa Corporea (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, z-score IMC ≥ 2 , oppure IMC $\geq 120\%$ del 95° percentile per età e sesso prima dei 5 anni, rappresenta uno dei criteri principali per l'invio a valutazione genetica (10).

Tale condizione è frequentemente accompagnata da iperfagia marcata, descritta come un comportamento alimentare patologico, caratterizzato da fame insaziabile, ridotta percezione della sazietà e compulsività verso il cibo. Clinica-

Tabella 1 ♦ Segni clinici suggestivi di obesità monogenica. Mod da (1)

RED FLAGS	
Esordio dell'obesità <5 anni	Obesità grave precoce (<5 anni) con z-score >2 o IMC >120% del 95° percentile
Iperfagia persistente e severa	Fame costante, comportamento alimentare compulsivo
Crescita staturale accelerata	Frequente in soggetti con mutazioni <i>MC4R</i>
Consanguineità familiare nota	Suggerisce trasmissione autosomica recessiva
Presenza di casi familiari gravi di obesità precoce	Possibile ereditarietà mendeliana
Alterazioni ormonali/endocrinopatie	Ipogonadismo e ipotiroidismo centrali, deficit ACTH, iperinsulinemia
Anomalie pigmentarie	Pelle chiara, capelli rossi (<i>POMC</i>)
Disabilità cognitiva o segni dismorfici	Sospetto di obesità sindromica (es. Bardet-Biedl, Alström)
Disturbi gastrointestinali neonatali	Diarrea cronica o malassorbimento (<i>PCSK1</i>)
Comportamenti alimentari disfunzionali marcati	Furti di cibo, ingestione notturna, ruminazione, binge eating

mente, si manifesta con episodi di alimentazione notturna, tendenza a sottrarre cibo e ingestione continuativa anche in assenza di stimoli fisiologici. Sebbene il termine iperfagia non abbia una definizione univoca, sono stati sviluppati strumenti standardizzati per la valutazione clinica, tra cui il questionario di Dykens (originariamente utilizzato per la sindrome di Prader-Willi) e il Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) (11, 12).

La compresenza di disturbi neurologici dello sviluppo, alterazioni endocrine e disfunzioni metaboliche (insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, steatosi epatica e ipertensione) rafforza il sospetto di una causa genetica sottostante (1).

In questi casi, è raccomandato il coinvolgimento di un team multidisciplinare esperto in obesità pediatrica, comprensivo di endocrinologo, nutrizionista, genetista e psicologo clinico. Ruolo fondamentale è anche quello della scelta del pannello genetico appropriato, dell'interpretazione delle varianti e del counseling familiare (13, 14).

Un ulteriore supporto diagnostico può essere fornito da un'analisi sistematica di segni e sintomi specifici, spesso ricorrenti nelle principali forme di obesità monogenica, come riassunto nella tabella 1.

PRINCIPALI FORME MONOGENICHE DI OBESITÀ

Le forme monogeniche di obesità costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni rare, ma clinicamente rilevanti, soprattutto in ambito pediatrico. Sebbene condividano caratteristiche comuni come l'esordio precoce e l'iperfagia marcata, ciascuna di esse presenta caratteristiche genetiche e fenotipiche peculiari. Di seguito vengono descritte le principali entità nosologiche, classificate in base al difetto molecolare identificato (Tab. 2).

1. Carenza congenita di leptina

Il deficit congenito di leptina è una rara forma di obesità monogenica a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene *LEP*. L'ormone leptina, prodotto dal tessuto adiposo sottocutaneo, regola un'ampia gamma di processi fisiologici tra cui la funzione immunitaria e il bilancio energetico, segnalando la disponibilità di riserve energetiche al sistema nervoso centrale attraverso l'attivazione del suo recettore (*LEPR*) (15).

Clinicamente si manifesta con iperfagia marcata fin dai primissimi mesi di vita, rapido aumento di peso dopo la nascita con conseguente obesità grave a esordio precoce. Si caratterizza inoltre per ipogonadismo ipogonadotropo, sviluppo puberale ritardato, iperinsulinemia, dislipidemia e steatosi epatica. In alcuni casi possono essere presenti infezioni ricorrenti. I livelli circolanti di leptina sono estremamente bassi o indosabili (16, 17). Sono state descritte almeno

Tabella 2 ♦ **Principali forme monogeniche di obesità**

GENE	MODALITÀ DI TRASMISSIONE	CARATTERISTICHE CLINICHE PRINCIPALI	PECULIARITÀ DISTINTIVE
LEPTINA	Autosomica recessiva	Iperfagia severa, obesità precoce, ipogonadismo ipogonadotropo, infezioni ricorrenti	Livelli di leptina sierica non rilevabili
RECETTORE LEPTINA (LEPR)	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, ipogonadismo ipogonadotropo	Livelli di leptina elevati, ma resistenza all'ormone
PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, insufficienza surrenalica centrale, pelle pallida o capelli rossi	Deficit di ACTH, pigmentazione anomala
PROCONVERTASI 1/3 (PCSK1)	Autosomica recessiva	Diarrea neonatale, ipoglicemia postprandiale, diabete insipido, obesità precoce	Difetti nel processamento degli ormoni propeptidici
RECETTORE MELANOCORTINICO 4 (MC4R)	Autosomica dominante o recessiva	Iperfagia, obesità precoce, iperinsulinemia, crescita lineare accelerata	Forma più comune di obesità monogenica
SH2B1	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, resistenza insulinica marcata, comportamenti maladattivi	Coinvolgimento nella segnalazione di leptina e insulina

18 varianti patogenetiche in oltre 60 pazienti nel mondo, con particolare prevalenza in contesti di consanguineità. Esistono anche forme di disfunzione leptinica con leptina presente ma non attiva biologicamente (16).

Il trattamento sostitutivo con metreleptina (leptina umana ricombinante) è efficace nel ridurre l'assunzione calorica e migliorare il profilo endocrino e metabolico (18-19).

2. Deficit congenito del recettore della leptina

Il deficit del recettore della leptina è una forma recessiva di obesità monogenica, causata da mutazioni bialleliche nel gene *LEPR* che codifica per la forma funzionale del recettore.

Il fenotipo è simile a quello del deficit di leptina, ma con livelli sierici elevati dell'ormone e resistenza al segnale leptinico (9).

Il quadro clinico comprende peso normale alla nascita, iperfagia precoce, rapido aumento di peso, obesità grave associata a iperinsulinemia, dislipidemia e steatosi epatica. Sono stati riportati anche deficit ormonali ipofisari in un terzo dei pazienti (20). L'ipogonadismo ipogonadotropo è una caratteristica costante di questi pazienti. Infezioni gravi ricorrenti possono essere presenti. La prevalenza stimata è di 1,34 casi per milione, ma il numero di pazienti effettivamente diagnosticati è nettamente inferiore, ad indicare una sottodiagnosi. Sono state descritte oltre 45 varianti patogenetiche in almeno 88 pazienti; comprendono mutazioni missenso, non senso, delezioni e inserzioni (21, 22).

3. Deficit di POMC

Il gene *POMC* codifica un precursore proteico che, attraverso il clivaggio mediato da *PCSK1*, genera diversi peptidi attivi, tra cui l' α -MSH, essenziale per la soppressione dell'appetito tramite l'attivazione del recettore melanocortinico *MC4R* (23). Il deficit congenito di *POMC* è una rara condizione autosomica recessiva, descritta per la prima volta nel 1998, caratterizzata da iperfagia precoce, obesità grave, insufficienza surrenalica secondaria e alterazioni della pigmentazione (pelle pallida e capelli rossi), dovute al deficit di MSH (24). Sono state identificate almeno 14 varianti patogenetiche in 17 pazienti; alcune si associano a forme cliniche più lievi, mentre altre causano fenotipi completi (25).

4. Deficit di PCSK1

PCSK1 codifica per la proconvertasi 1/3, enzima chiave nella maturazione di numerosi ormoni e neuropeptidi, incluso l' α -MSH (26). Le mutazioni bialleliche patogene in questo gene causano una sindrome con obesità monogenica a esordio precoce, diarrea grave nei primi anni di vita, e disfunzioni neuroendocrine multiple: ipogonadismo, deficit di ACTH, anomalie nella secrezione di insulina e GLP-1, diabete insipido (solitamente transitorio) (27). Nel mondo, sono stati segnalati almeno 26 pazienti con mutazioni PCSK1 patogenetiche (28). L'eterogeneità fenotipica può variare: alcune mutazioni causano un fenotipo sindromico, altre sono state associate a forme di obesità comune (29).

5. Deficit di MC4R

La carenza di MC4R rappresenta la forma più comune di obesità monogenica, con una prevalenza stimata tra il 2% e il 5% nei pazienti con obesità grave, sia in età pediatrica che adulta (30, 31). Questa prevalenza relativamente alta è giustificata dal fatto che queste mutazioni hanno un effetto dominante.

Il recettore MC4R è un GPCR espresso a livello ipotalamico che media la soppressione dell'appetito in risposta all' α -MSH. Le mutazioni loss-of-function determinano una compromissione della via leptina-POMC-MC4R, portando a iperfagia precoce, aumento rapido di peso, iperinsulinemia marcata, aumento della massa magra e talvolta accrescimento staturale accelerato (32-34).

Sono state descritte oltre 150 varianti, tra cui forme omozigoti, eterozigoti composte ed eterozigoti semplici, con diversa penetranza fenotipica (35).

Esistono anche varianti gain-of-function, come *V103I*, associate a protezione da obesità e comorbidità metaboliche, grazie a una segnalazione MC4R potenziata via Gq/11 e β -arrestina (36).

La caratterizzazione funzionale delle mutazioni potrebbe essere utile per la prognosi e la terapia.

6. Deficit di SH2B1

Il gene *SH2B1* codifica una proteina adattatrice essenziale per la trasduzione del segnale mediato da leptina e insulina. Essa potenzia la segnalazione a valle del recettore LEPR anche tramite vie alternative a JAK/STAT (37).

Mutazioni loss-of-function in *SH2B1* causano una forma di obesità monogenica a esordio precoce, associata a iperfagia, obesità e resistenza insulinica gravi con alterazioni comportamentali (38).

La resistenza insulinica è spesso marcata anche in assenza di iperglicemia, riflettendo un effetto centrale e periferico del gene sul metabolismo (39).

Poiché *SH2B1* agisce a valle del pathway melanocortinico, è stato ipotizzato (e confermato in studi clinici preliminari) che alcuni pazienti possono beneficiare di agonisti MC4R. Tuttavia, le risposte cliniche risultano eterogenee, probabilmente in relazione al tipo di mutazione o alla presenza di delezione 16p11.2 (40).

FORME SINDROMICHE DI OBESITÀ

L'obesità sindromica è caratterizzata dalla presenza di obesità associata ad altre manifestazioni cliniche sistemiche, quali dismorfismi, deficit cognitivi, disfunzioni endocrino-metaboliche e malformazioni organo-specifiche. Queste condizioni si manifestano solitamente nei primi anni di vita e, pur essendo rare, rivestono grande importanza clinica per la complessità della loro gestione e l'elevato rischio di comorbidità (41).

Ad oggi sono state descritte oltre 80 sindromi associate all'obesità infantile. Alcune di esse derivano da alterazioni cromosomiche strutturali, altre da mutazioni in geni che svolgono un ruolo nello sviluppo neuronale, nel metabolismo o nel funzionamento delle ciglia primarie. Le sindromi più frequentemente associate all'obesità sono:

- **Sindrome di Prader-Willi (PWS).** Una malattia genetica complessa con esordio neonatale, dovuta alla perdita dell'espressione dei geni paterni nella regione 15q11.2-q13, per delezione, disomia uniparentale materna o difetto del centro di imprinting (42).

È caratterizzata da ipotonia marcata alla nascita, difficoltà di alimentazione nella prima infanzia, seguita da iperfagia progressiva e obesità grave. Il quadro clinico include anche ipogonadismo, bassa statura, ritardo cognitivo, disturbi comportamentali e disfunzione ipotalamica (43). L'alterazione dei circuiti ipotalamici del senso di sazietà è alla base della persistente spinta alimentare. L'obesità nella PWS è spesso refrattaria e si associa a un rischio aumentato di diabete mellito di tipo 2, apnee notturne e morbidità cardiovascolare (44).

- **Sindrome di Bardet-Biedl (BBS).** Una ciliopatia autosomica recessiva causata da mutazioni in almeno 26 geni noti (principalmente *BBS1*, *BBS10*) che regolano la funzione delle ciglia primarie (45). Queste alterazioni causano, tra gli altri aspetti, una alterata espressione di *LEPR* a livello ipotalamico dovuta ad un ridotto *trafficking* del recettore verso la membrana cellulare neuronale. Il quadro clinico comprende obesità ad esordio infantile, polidattilia, retinopatia pigmentosa, ipogonadismo, anomalie renali, ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio. L'obesità è precoce, grave e resistente agli approcci comportamentali e dietetici tradizionali (46).
- **Sindrome di Alström.** Malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene *ALMS1*, la sindrome di Alström è una ciliopatia sistemica caratterizzata da obesità infantile, ipoacusia neurosensoriale, cardiomiopatia dilatativa, retinopatia progressiva e diabete di tipo 2 ad esordio precoce. La diagnosi precoce è complessa per la variabilità del fenotipo, ma l'obesità rappresenta spesso una delle prime manifestazioni cliniche osservabili (47, 48).

TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ MONOGENICA

Il trattamento dell'obesità monogenica richiede un approccio mirato, diverso da quello utilizzato per la forma multifattoriale. Nei soggetti con mutazioni che alterano i meccanismi centrali di regolazione dell'appetito e della sazietà, gli interventi convenzionali basati su restrizione calorica, esercizio fisico e terapia comportamentale risultano nella maggior parte dei casi inefficaci, a causa della persistente spinta ipotalamica all'assunzione alimentare (1).

1. Terapia sostitutiva con metreleptina

Il deficit congenito di leptina è una condizione estremamente rara in cui i pazienti affetti presentano assenza completa di leptina circolante. In questi soggetti, la somministrazione sottocutanea di leptina ricombinante umana (metreleptina) alla dose di 0,03 mg/kg al giorno determina una drastica riduzione dell'appetito, una perdita di peso sostenuta, miglioramenti immunitari e metabolici come riduzione di iperinsulinemia, iperlipidemia e steatosi epatica. In questi soggetti si verifica anche risoluzione dell'ipogonadismo centrale con inizio della pubertà (19, 49).

In presenza di resistenza alla leptina, come nelle mutazioni *LEPR*, la terapia è del tutto inefficace. La tollerabilità è generalmente buona, anche se in alcuni casi si è osservata la formazione di anticorpi neutralizzanti (50).

2. Agonisti del recettore MC4R: setmelanotide

La via leptina-melanocortinica converge sull'attivazione del recettore MC4R. Mutazioni nei geni *POMC*, *PCSK1* e *LEPR* determinano una ridotta stimolazione di questo recettore. Setmelanotide, agonista selettivo del recettore MC4R, è stato sviluppato per bypassare il blocco a monte della via e ristabilire il segnale di sazietà centrale (51), la cui introduzione ha segnato un punto di svolta nel trattamento di alcune forme di obesità monogenica.

Gli studi di fase III hanno mostrato una perdita ponderale $\geq 10\%$ in 52 settimane nell'80% dei pazienti con mutazioni in *POMC* o *PCSK1*, e nel 45% con mutazioni in *LEPR*, accompagnata da una significativa riduzione della fame soggettiva. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inizialmente approvato setmelanotide nel 2022 per il trattamento cronico dell'obesità nei pazienti ≥ 6 anni con queste mutazioni (52, 53).

Il profilo di sicurezza è favorevole, con effetti collaterali lievi e gestibili: reazioni locali nel sito di iniezione, iperpigmentazione cutanea, incremento delle erezioni peniene, disturbi gastrointestinali.

Setmelanotide è stato anche testato anche in pazienti con BBS e Sindrome di Alström. In uno studio di fase II condotto su 10 pazienti con BBS, il farmaco ha prodotto una riduzione del peso corporeo del 16,3% e una riduzione della polifagia dopo un anno di trattamento (54). Un successivo studio di fase III condotto su 38 pazienti con BBS ha riportato che il

34% di essi ha avuto una perdita di peso superiore al 10% dopo 52 settimane di terapia (55). Il trattamento dei pazienti con sindrome di Alström non ha invece dato risultati conclusivi (54).

Nel 2022, setmelanotide è stato approvato dalla FDA anche per il trattamento dell'obesità nei pazienti con BBS (56). Un recente trial di fase 3 ha permesso l'estensione della indicazione terapeutica per BBS, mutazioni inattivanti di POMC, PCSK1, LEPR, sia in Italia che in Europa, a partire dai due anni di età.

Uno studio qualitativo di Wabitsch et al (2022) ha documentato il miglioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da deficit di POMC e LEPR trattati con setmelanotide, con riduzione della compulsività alimentare, miglior controllo corporeo e un impatto positivo sul benessere psicologico (57).

3. Chirurgia bariatrica

Nei pazienti con obesità grave multifattoriale, la chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione terapeutica efficace. Nei soggetti con obesità monogenica, i risultati sono molto meno incoraggianti. In particolare, pazienti con mutazioni in MC4R o LEPR mostrano una risposta iniziale attenuata e un'altissima probabilità di ripresa del peso corporeo, talora associata a peggioramento dell'iperfagia (58).

La chirurgia, in questi casi, non corregge il difetto neuroendocrino sottostante e può comportare rischi nutrizionali e psicologici. È, pertanto, opportuno escludere una causa genetica prima proporre questo approccio in soggetti giovani con obesità grave, che devono essere valutati in un contesto multidisciplinare di grande esperienza (59).

Nelle forme sindromiche come la PWS, la chirurgia può essere considerata in assenza di alternative terapeutiche valide, anche se resta necessaria un'attenta selezione dei pazienti (60).

4. Analoghi del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1, come liraglutide e semaglutide, hanno dimostrato una notevole efficacia nel trattamento dell'obesità comune, promuovendo sazietà, riducendo l'appetito e rallentando lo svuotamento gastrico. Tuttavia, l'efficacia di questi farmaci nelle forme monogeniche di obesità rimane un ambito di studio in evoluzione.

Dati preliminari hanno mostrato che pazienti con mutazioni eterozigoti nel gene MC4R possono rispondere positivamente al trattamento con liraglutide, con una perdita di peso simile a quella osservata nei soggetti con obesità poligenica e una significativa riduzione della fame soggettiva (61).

Più recentemente, uno studio osservazionale, ha valutato l'efficacia di liraglutide e della combinazione naltrexone-bupropione in pazienti con obesità genetica, incluse forme sindromiche e non sindromiche. Dopo 6 mesi di trattamento, il 44% dei pazienti ha ottenuto una riduzione clinicamente rilevante dell'IMC. La risposta è risultata più favorevole nei soggetti con mutazioni a effetto parziale o ad attività residua, rispetto a quelli con mutazioni a perdita di funzione completa (62).

Gli agonisti del GLP-1 possono, pertanto, rappresentare un'opzione terapeutica sintomatica per specifici sottogruppi di pazienti con obesità monogenica, in particolare in presenza di attività residua nella via leptina-melanocortinica.

PROSPETTIVE FUTURE

L'introduzione di setmelanotide ha inaugurato la medicina di precisione nell'ambito dell'obesità genetica. Studi in corso stanno valutando l'efficacia del farmaco in pazienti eterozigoti per mutazioni nei geni POMC, LEPR, PCSK1, SH2B1, SRC1, con l'obiettivo di estendere le indicazioni terapeutiche.

Recentemente, alcuni approcci farmacologici basati su agonisti multipli hanno mostrato risultati promettenti anche nei soggetti con obesità grave non sindromica. Sebbene al momento manchino dati specifici nella popolazione con obesità monogenica, questi sviluppi potrebbero rappresentare un'opzione futura per sottogruppi selezionati non candidabili al trattamento con setmelanotide (1).

Oltre ai trattamenti farmacologici attualmente disponibili, numerose strategie innovative sono in fase di sviluppo per il trattamento dell'obesità monogenica e sindromica, grazie ai progressi nelle biotecnologie e nella medicina rigenerativa.

Una delle linee di ricerca più promettenti riguarda l'utilizzo delle cellule staminali pluripotenti indotte umane. Queste cellule potrebbero rappresentare una fonte illimitata per trapianti o screening farmacologici e offrire modelli in vitro per studiare le conseguenze molecolari delle mutazioni genetiche (1, 63).

Questi approcci, ancora sperimentali, rappresentano la nuova frontiera della terapia personalizzata dell'obesità genetica grave e resistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(10):623-637. doi: 10.1038/s41574-022-00716-0.
2. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev*. 2007; 8(Suppl 1):37-40. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00315.x.
3. Fourcan L, Larifla L, Durand E, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese Guadeloupean Afro-Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 539-545. doi: 10.1210/jc.2017-01956.
4. González-Jiménez E, Aguilar Cordero M, Padilla López C, García García I. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar*. 2012; 35(2):285-293. doi: 10.4321/s1137-66272012000200010.
5. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8):4633-4641. doi: 10.1210/jc.2003-030502.
6. Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(1):15-22. doi: 10.1016/s1043-2760(99)00213-1.
7. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392(6674):398-401. doi: 10.1038/32911.
8. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes Rev*. 2011; 12(35):e315-e323.
9. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356(3):237-247. doi: 10.1056/NEJMoao63988.
10. Kohlsdorf K, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes*. 2018; 42:1602-1609. doi: 10.1038/s41366-018-0049-6.
11. Heymsfield SB, et al. Hyperphagia: Current Concepts and Future Directions. *Proceedings of the 2nd International Conference on Hyperphagia. Obesity*. 2014; 22:S1-S17. doi: 10.1002/oby.20646.
12. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003; 348(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoao22050.
13. Gibbons C, Hopkins M, Beaulieu K, Oustric P & Blundell JE. Issues in measuring and interpreting human appetite (satiety/satiation) and its contribution to obesity. *Curr Obes Rep*. 2019; 8(2):77-87. doi: 10.1007/s13679-019-00340-6.
14. Styne DM, et al. Pediatric obesity- assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
15. Wauman J, Zabeau L & Tavernier J. The leptin receptor complex: heavier than expected? *Front Endocrinol*. 2017; 8:30. doi: 10.3389/fendo.2017.00030.
16. Antunes H, Santos C & Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr*. 2008; 101(8):1262-1266. doi: 10.1017/S0007114508055682.
17. Funcke J-B, et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr*. 2014; 1(1):3. doi: 10.1186/s40348-014-0003-1.
18. Wabitsch M, et al. Biologically inactive leptin and early- onset extreme obesity. *N Engl J Med*. 2015; 372(1):48-54. doi: 10.1056/NEJMoao1406653.
19. Farooqi IS, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341(12): 879-884. doi: 10.1056/NEJM199909163411204.

20. Farooqi IS, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the Leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007; 356(3):237-247. doi: 10.1056/NEJMoa063988.
21. Nunziata A, et al. Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. *J Endocr Soc.* 2018; 3(1):27-41. doi: 10.1210/js.2018-00123.
22. Kleinendorst L, et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol.* 2019; 182(1):47-56. doi: 10.1530/EJE-19-0678.
23. Yeo GSH, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101206.
24. Krude H, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998; 19(2):155-157. doi: 10.1038/509.
25. Graves LE, Khouri JM, Kristidis P & Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Paediatr Child Health.* 2021; 57(4):484-490. doi: 10.1111/jpc.15407.
26. O'Rahilly S, et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med.* 1995; 333:386-391. doi: 10.1056/NEJM199511233332104.
27. Farooqi IS, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3369-3373. doi: 10.1210/jc.2007-0687.
28. Pépin L, et al. A new case of PCSK1 pathogenic variant with congenital proprotein convertase 1/3 deficiency and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(4):985-993. doi: 10.1210/jc.2018-01854.
29. Löffler D, et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Mol Metab.* 2017; 6(3):295-305. doi: 10.1016/j.molmet.2016.12.002.
30. Yeo GSH, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101206.
31. Hinney A, Volckmar A-L & Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013; 114:147-191. doi: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00005-4.
32. Dempfle A, et al. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet.* 2004; 41(10):795-800. doi: 10.1136/jmg.2004.018614.
33. Santini F, Maffei M, Ceccarini G, Pelosini C, Scartabelli G, Rosellini V, Chiellini C, Marsili A, Lisi S, Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, Mammoli C, Vitti P, Pinchera A. Genetic screening for melanocortin-4 receptor mutations in a cohort of Italian obese patients: description and functional characterization of a novel mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):904-8. doi:10.1210/jc.2003-031175.
34. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem.* 2009; 48:95-109.
35. Kühnen P, Krude H, & Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med.* 2019; 25:136-148. doi: 10.1016/j.molmed.2018.12.002.
36. Geller F, et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(3):572-581. doi: 10.1086/382490.
37. Li Z, Zhou Y, Carter-Su C, Myers MG, & Rui L. SH2B1 enhances leptin signaling by both Janus kinase 2 Tyr813 phosphorylation-dependent and -independent mechanism. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:2270-2281.
38. Bochukova EG, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature.* 2010; 463:666-670.
39. Doche ME, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest.* 2012; 122:4732-4736.
40. Argente J, et al. Efficacy and safety results of a phase 2 trial of setmelanotide in obesity due to SH2B1 variants and 16p11.2 deletion syndrome [abstract]. *ESPE 2021; Abstr; 94, FC2.1.*
41. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19(3):359-374. doi: 10.1016/j.beem.2005.04.004.

42. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7(14):1-20. doi: 10.1017/S1462399405009531.
43. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet. EJHG*. 2009; 14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.obo13e-31822beado.
44. Brambilla P, Crino A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: The effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. NMCD*. 2011; 21(4): 269-276. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.004.
45. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(19):11005. doi: 10.3390/ijms231911005.
46. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl Syndrome-Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes*. 2021; 12(9):1353. doi: 10.3390/genes12091353.
47. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, Wu H, Hong NA, Glynne R. A role for Alstrom syndrome protein, *alms1*, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet*. 2007; 3(1):e8. doi: 10.1371/journal.pgen.0030008.
48. Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, Islam N, Gadaga C. A review of Alstrom syndrome: A rare monogenic ciliopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2021; 10(4):257-262. doi: 10.5582/irdr.2021.01113.
49. Farooqi IS, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110:1093-1103. doi: 10.1172/JCI15693.
50. de Candia P, et al. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer. *J Exp Med*. 2021; 218:e20191593. doi: 10.1084/jem.20191593.
51. Kühnen P, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*. 2016; 375:240-246. doi: 10.1056/NEJMoa1512693.
52. Clément K, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single- arm, open- label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
53. Markham A. Setmelanotide: first approval. *Drugs*. 2021; 81:397-403. doi: 10.1007/s40265-021-01470-9.
54. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, Stewart M, Yanovski J. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(11):2133-2140. doi: 10.1111/dom.14133.
55. Forsythe E, Haws RM, Argente J, Beales P, Martos-Moreno GA, Dollfus A, Chirila C, Gnanasakthy A, Buckley B, Mallya U, et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: Phase 3 trial results. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 11(2):153. doi: 10.3390/children11020153.
56. Dubern B, Faccioli N, Poitou C, Clément K. Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. *Pharmacol Res*. 2023; 191:106763. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106763.
57. Wabitsch M, Fehnel S, Mallya UG, Sluga-O'Callaghan M, Richardson D, Price M, Kühnen P. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther*. 2022; 39(4):1772-1783. doi: 10.1007/s12325-022-02059-8.
58. Gantz M, Driscoll D, Miller J, et al. Critical review of bariatric surgical outcomes in patients with Prader Willi syndrome and other hyperphagic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30(5):973-981. doi: 10.1002/oby.23385.
59. Campos A, Cifuentes L, Hashem A, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-control study. *Obes Surg*. 2022; 32(8):2632-2640. doi: 10.1007/s11695-022-06122-9.
60. Wolfe G, Salehi V, Browne A, Riddle R, Hall E, Fam J, Tichansky D, Myers S. Metabolic and bariatric surgery for obesity in Prader Willi syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2023; 19(8):907-915. doi: 10.1016/j.soard.2023.01.017.
61. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, Hansen T, Holst JJ, Holm JC, Torekov SS. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab*. 2018; 28(1):23-32.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.008.

62. Welling MS, de Groot CJ, Mohseni M, Meeusen REH, Boon MR, van Haelst MM, van den Akker ELT, van Rossum EFC. Treatment with liraglutide or naltrexone-bupropion in patients with genetic obesity: a real-world study. *EClinicalMedicine*. 2024; 74:102709. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102709.
63. Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131(5):861-872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

Proseguiamo in questo secondo numero del 2025 con la nuova Rubrica “Aggiornamenti dal mondo della ricerca” nella quale troverete i profili di tre redattori dei Journal Club.

Come preannunciato, la Rubrica JC della SID è stata riorganizzata ed è ora possibile seguire i commenti, oltre che tramite social, anche grazie ai podcast registrati dai redattori.

A nome di tutta la SID ringraziamo i redattori che hanno svolto il loro ruolo nel biennio 2022-24, terminando il loro incarico con la riorganizzazione della cadenza di pubblicazione dei JC (Donatella Bloise, Stefano Ciardullo, Emanuele Fraticelli, Raffaele Galiero, Alessandro Mengozzi, Raffaele Napoli, Lorenzo Nesti, Silvia Pellegrini) e diamo il benvenuto ai nuovi redattori, i cui profili saranno presentati nei prossimi numeri.



ANTONIO CITRO

e-mail: citro.antonio@hsr.it; **profilo X:** @Citro_Lab

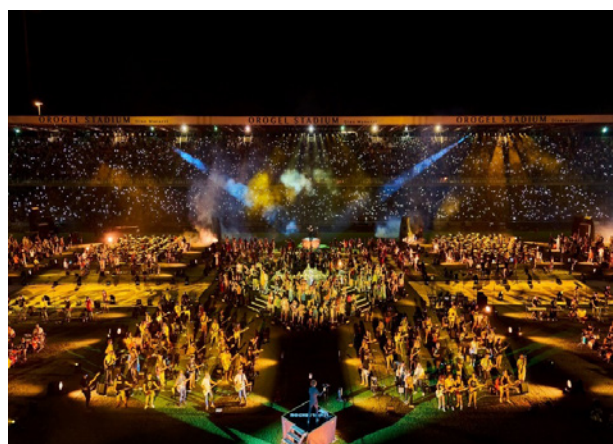
Luogo di lavoro: Laboratorio di Pancreas Bioengineering al Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano.

Campo di ricerca: il Pancreas Bioengineering Lab, da me diretto, conduce ricerca traslazionale nel campo della medicina rigenerativa, con l'obiettivo di sviluppare strategie bioingegneristiche innovative per la sostituzione delle cellule beta nel diabete di tipo 1. Il laboratorio progetta scaffold e dispositivi prevascolarizzati utilizzando tecnologie avanzate di ingegneria d'organo e biostampa 3D, integrando biomateriali immunomodulanti per ricostruire ex vivo la nicchia endocrina pancreatica. Le attività mirano a migliorare l'engraftment, la funzione a lungo termine delle cellule trapiantate e la trasferibilità clinica delle terapie cellulari.

Redattore JC dal 2023–in corso

Topic "Trapianti e terapia innovativa nel diabete tipo 1".

Per me la ricerca scientifica è...



Un progetto musicale, Rockin' 1000 dal 2015 ad oggi, che ha unito oltre 1.000 musicisti di vari strumenti, tra cui chitarristi, batteristi, bassisti e cantanti, per esibirsi in concerti collettivi su larga scala. Come Rockin'1000 unisce un gran numero di musicisti per creare una performance coesa, la ricerca scientifica spesso implica team di scienziati che collaborano, ciascuno con competenze specializzate, per raggiungere un obiettivo comune, come la cura di malattie o l'avanzamento delle conoscenze. Ogni membro della band scientifica, come ogni musicista, gioca un ruolo essenziale nel successo finale.

Journal club selezionato

Il fragile equilibrio tra rischi e benefici del trapianto di isole

a cura di Alessandro Mattina, Antonio Citro e Rossana Caldara

Rickels MR, Ballou CM et al. Islet Transplantation Versus Standard of Care for Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia From the Collaborative Islet Transplant Registry and the T1D Exchange Registry. *Diabetes Care*. 2025; 48(00):1-8.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=792>



FRANCESCA DE VITO

e-mail: devito@unicz.it

Luogo di lavoro: Università Magna Graecia di Catanzaro, Laboratorio Medicina Interna.

Campo di ricerca: sono una biologa impegnata in attività di ricerca traslazionale e di base nell'ambito del diabete di tipo 2 e delle patologie ad esso correlate, quali obesità, steatosi epatica non-alcolica e malattie cardiovascolari. In particolare, il mio lavoro verte sullo studio dei meccanismi molecolari coinvolti nell'alterazione morfo-funzionale della barriera intestinale e degli effetti indotti dall'esposizione cronica ad elevate concentrazioni di glucosio sui pathway intracellulari coinvolti nel mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale.

Redattore JC nel biennio 2022-2024

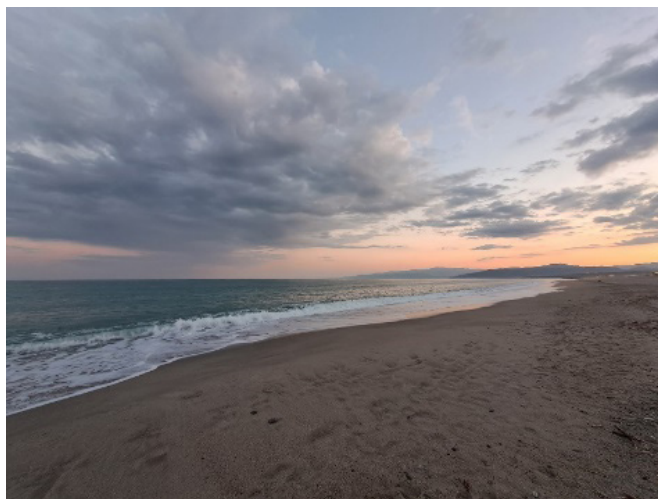
Topic: Nutrizione, lipidi e diabete.

Redattore JC nel periodo 2025-in corso

Topic: Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete di tipo 2.

Per me la ricerca scientifica è...

... come il mare. Se devo pensare ad una immagine che sia rappresentativa di cosa significhi per me la ricerca scientifica, non posso scegliere altro che il mare. Un'immensa distesa di cui non si vede la fine, che cela sotto la sua superficie un mondo affascinante e che, per quanto ampiamente esplorato, rimane ancora in parte sconosciuto. È mutevole ed imprevedibile, nel suo alternarsi tra quiete e tempesta, e si lascia attraversare solo da un abile navigatore. Nello stesso modo, il mondo della ricerca scientifica non ha confini, ogni scoperta costituisce un passo in avanti e apre nuove strade mai esplorate prima che, similmente al moto ondoso del mare, si alternano in percorsi lineari e tortuosi che richiedono le capacità di un ricercatore attento, consapevole ed appassionato per essere attraversate. Così come il mare mi evoca una sensazione di serenità e forza, la ricerca scientifica ma, soprattutto, fare ricerca, contribuire al progresso scientifico con nuove conoscenze per risolvere problemi complessi, mi rende felice e appagata.



Journal club selezionato

Obesità: una questione di alterata comunicazione?

a cura di Chiara Maria Assunta Cefalo

Lin Y, Pan Y, et al. Blocking the SIRPα-CD47 axis promotes macrophage phagocytosis of exosomes derived from visceral adipose tissue and improves inflammation and metabolism in mice. *J Biomed Sci.* 2025; 32(1):31. doi: 10.1186/s12929-025-01124-y.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=779>



LAURA NIGI

e-mail: laura.nigi@unisi.it

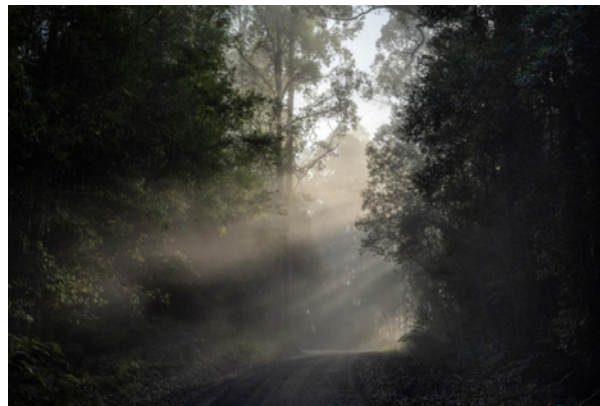
Luogo di lavoro: UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena. Gruppo di Ricerca Professor Francesco Dotta.

Campo di ricerca: svolgo attività assistenziale in ambito ambulatoriale e di Day Hospital (con particolare focus su diabete di tipo 1 e tecnologia). Svolgo attività di ricerca clinica, in particolare su: screening diabete di tipo 1, nuove terapie del diabete e tecnologia. Svolgo attività di ricerca di base sul diabete di tipo 1, con particolare interesse rivolto alla caratterizzazione dei fenomeni infiammatori ed immuno-mediati nel pancreas e nelle isole pancreatiche e al contributo dei virus nella patogenesi della malattia.

Redattore JC da gennaio 2023–in corso

Topic Immunologia e patogenesi del diabete tipo 1.

La ricerca scientifica per me è...



...la strada per giungere alla conoscenza può sembrare talvolta insidiosa, oscura, incerta... la ricerca, tuttavia, rappresenta e rappresenterà sempre la luce che possiamo intravedere all'orizzonte!

Journal club selezionato

Una forma solubile di HLA-I è rilasciata dalle β cellule in risposta alla presenza degli interferoni
a cura di Rocco Amendolara, Francesca D'addio, Laura Nigi

Akhbari P, Perez-Hernandez J, et al. Soluble HLA class I is released from human β -cells following exposure to interferons. *Diabetes*. 74(6):956-968. doi: 10.2337/db24-0827.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=806>

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

Cellule staminali adipose: un nuovo approccio rigenerativo nelle malattie metaboliche e nel diabete ♦

Adipose stem cells: A new regenerative approach in metabolic diseases and diabetes

Giuseppe Palma¹, Sebastio Perrini² e Francesco Giorgino¹

¹Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRE-J), Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"; ²Libera Università Mediterranea "Giuseppe Degennaro", Casamassima (BA)

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502d>

ABSTRACT

In recent decades, metabolic diseases have reached epidemic proportions, significantly impacting quality of life and healthcare costs and highlighting the urgent need for new therapeutic strategies. Adipose-derived stem cells (ASC) offer promise for regenerative medicine due to their differentiation potential and paracrine activity. Preclinical and clinical studies suggest their therapeutic potential in diabetes and its complications. This work reviews ASC properties, molecular mechanisms, and recent clinical applications, addressing key challenges for their widespread use.

KEYWORDS

Adipose stem cells, regenerative medicine, metabolic diseases, diabetes.

1. INTRODUZIONE

Le malattie metaboliche rappresentano oggi una delle emergenze sanitarie più pressanti a livello globale, con un impatto significativo sulla qualità della vita e sui costi sanitari. L'incremento dei casi di obesità e diabete, strettamente legati a stili di vita moderni e a fattori ambientali, evidenzia la necessità di strategie terapeutiche innovative e integrate per fronteggiare questa crisi. La medicina rigenerativa sta rivoluzionando l'approccio terapeutico a diverse patologie croniche; in questo contesto, le malattie metaboliche rappresentano un potenziale campo di applicazione ancora inesplorato (1).

Le cellule staminali adipose (ASC) sono cellule mesenchimali derivate dal tessuto adiposo, caratterizzate da una notevole plasticità e da proprietà immunomodulatorie. Queste cellule, infatti, sono in grado di differenziarsi in numerosi tipi cellulari, tra cui adipociti, osteociti, condrociti e miociti, e rilasciano una varietà di mediatori che influenzano la rigenerazione tissutale e la modulazione dell'infiammazione (2).

Studi preclinici e clinici hanno evidenziato come le ASC possano contribuire al ripristino dell'omeostasi cellulare e alla rigenerazione dei tessuti danneggiati, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche che integrano approcci cellulari e farmacologici (1).

L'obiettivo di questo paper è fornire una panoramica esaustiva del ruolo delle ASC nella terapia delle malattie metaboliche, analizzando in dettaglio il loro impatto sul metabolismo, sulle complicanze del diabete di tipo 2 e sull'applicazione nel diabete di tipo 1.

2. IL RUOLO DELLE ASC NEL METABOLISMO E NEL TESSUTO ADIPOSO

La funzione del tessuto adiposo non si limita all'immagazzinamento dell'energia; esso svolge un ruolo attivo nella secrezione di numerosi fattori solubili, note come adipochine, che agiscono in modalità autocrina e paracrina per regolare la funzione stessa del tessuto adiposo, e in modalità endocrina influenzando organi bersaglio quali cuore, polmoni, pancreas (3-6). Inoltre, le adipochine sono in grado di modulare la secrezione di fattori in altri tessuti, determinando effetti pro- o anti-infiammatori in base al contesto biologico. Come dimostrato dal nostro gruppo di ricerca, sebbene appartengano ad un compartimento staminale indifferenziato, anche le ASC sono in grado di secernere fattori solubili e adipochine, con un profilo secretorio specifico a seconda del tessuto di provenienza (7).

Un altro ruolo fondamentale delle ASC è quello del controllo dei processi di adipogenesi e lipogenesi. L'equilibrio fra questi due processi è essenziale per il corretto funzionamento del tessuto adiposo e per l'omeostasi metabolica dell'organismo. L'adipogenesi avviene mediante l'attivazione di una serie di fattori di trascrizione come PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) e C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha), che predispongono le ASC alla maturazione (8). La lipogenesi invece è un processo di accumulo lipidico intracellulare che si verifica prevalentemente a livello degli adipociti maturi, in quanto il compartimento staminale non possiede questa capacità; nonostante questo, le ASC sono in grado di esercitare un controllo indiretto attivando programmi trascrizionali che modulano la predisposizione dei futuri adipociti alla sintesi lipidica e, parallelamente, secernono fattori paracrini in grado di influenzare l'espressione dei geni chiave della lipogenesi nelle cellule in fase di differenziazione (9).

Questi meccanismi congiunti assicurano un bilanciamento ottimale tra la formazione di nuovi adipociti e la loro attività lipogenica, contribuendo così a mantenere l'omeostasi energetica e metabolica dell'organismo.

3. ASC E RINNOVAMENTO TISSUTALE

In relazione al loro potenziale rigenerativo, le ASC contribuiscono fisiologicamente al mantenimento dell'omeostasi tissutale. Questo avviene sia grazie alla capacità delle ASC di differenziare nel tessuto danneggiato/senescente, sia attraverso meccanismi paracrini e interazioni con le cellule residenti, stimolando la proliferazione, la differenziazione e la sostituzione delle cellule danneggiate mediante la secrezione di molecole bioattive (miRNA e citochine) (10). È ampiamente riconosciuto e consolidato che il meccanismo di rigenerazione mediato dalle ASC operi a livello adiposo, cutaneo, vascolare e nei tessuti connettivi e riempitivi che conferiscono forma, supporto e tonicità alla pelle (11, 12); tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che questo processo rigenerativo si estenda anche ad altri tessuti. Il muscolo scheletrico riveste un ruolo fondamentale per la sensibilità insulinica, essendo direttamente coinvolto nella captazione del glucosio; studi su modelli murini hanno dimostrato che le ASC possono infiltrarsi nel muscolo attraverso un meccanismo piastrine-dipendente, riparando le fibre danneggiate (13). A livello cardiaco invece, studi in vivo hanno dimostrato che ASC residenti nel tessuto adiposo epicardico sono in grado di differenziarsi in cardiomiociti maturi, contribuendo al recupero e al mantenimento della funzione del miocardio (13). Altri studi hanno indicato che il tessuto adiposo avrebbe un potenziale rigenerativo anche nei compartimenti epatici e pancreatici, sebbene ulteriori ricerche siano necessarie per confermare il coinvolgimento diretto delle ASC (14, 15).

Complessivamente, le ASC si configurano come un elemento chiave del sistema di rigenerazione naturale, operando in sinergia con altri meccanismi endogeni per preservare l'integrità e la funzionalità di tessuti e organi.

Funzioni fisiologiche e patogenesi

In condizioni fisiologiche, le ASC supportano il rinnovamento cellulare, contribuendo a mantenere un equilibrio tra la formazione e la degradazione delle cellule adipose. Tuttavia, con l'invecchiamento, il compartimento staminale subisce un progressivo declino sia nella quantità che nella funzionalità cellulare. Questo fenomeno compromette la capacità rigenerativa delle ASC, rendendo i tessuti meno capaci di mantenere l'omeostasi e favorendo l'insorgere di patologie legate all'invecchiamento, come il diabete di tipo 2 (1). Numerosi studi hanno dimostrato che l'età avanzata

è associata alla senescenza delle ASC, un meccanismo che riduce la capacità di queste cellule di rispondere a stimoli rigenerativi e di modulare il microambiente tissutale (16-18). Questi meccanismi sono innescati da una aumentata attività della β -galattosidasi, dei regolatori del ciclo cellulare p16 e p21, e dall'accumulo di prelamina A a livello nucleare. Inoltre, si innesca uno switch funzionale che promuove un fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) tramite il rilascio di citochine fibrotiche (TGF-alfa e beta) e metalloproteasi, che possono influenzare l'ambiente circostante e promuovere l'infiammazione (18). La combinazione di un numero ridotto di ASC e l'accumulo di cellule senescenti nel tessuto adiposo contribuisce ad una perdita di insulino-sensibilità e alla progressiva disfunzione del metabolismo lipidico, fattori che sono noti per favorire l'insorgenza del diabete di tipo 2 (19). Il deterioramento del tessuto adiposo, in particolare attraverso la senescenza delle ASC, compromette la capacità di immagazzinare energia e di regolare il metabolismo, generando un ambiente infiammatorio cronico che aggrava la resistenza insulinica. In parallelo, la perdita di insulino-sensibilità è una delle caratteristiche distintive della malattia metabolica, in particolare del diabete, e l'accumulo di adiposità viscerale, che aumenta con l'età, è strettamente correlata a questa condizione.

Il legame fra ASC e metabolismo nella patogenesi del diabete è in realtà ambivalente, in quanto non solo la senescenza delle ASC contribuisce ad una ridotta sensibilità insulinica, ma l'infiammazione sistemica di basso grado nei soggetti con disfunzioni metaboliche aggrava ulteriormente il deterioramento del compartimento staminale. Infatti, l'esposizione cronica a citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IFN-gamma e RANTES, innescano uno stress ossidativo che riduce ulteriormente la capacità del compartimento staminale di rispondere efficacemente al danno tissutale (20). In questo modo, i disturbi metabolici diventano più pronunciati, facilitando il peggioramento della condizione clinica e aumentando la vulnerabilità al diabete di tipo 2.

Recenti evidenze suggeriscono che SIRT1, una deacetilasi dipendente dal NAD⁺ coinvolta nei meccanismi di regolazione dello stress cellulare e dell'invecchiamento, svolga un ruolo cruciale nel modulare la senescenza delle ASC (21, 22). Studi in vitro hanno evidenziato che una riduzione dell'espressione di SIRT1 nelle ASC è associata a un aumento dei marcatori di senescenza, come l'attività della β -galattosidasi e l'espressione degli inibitori del ciclo cellulare p16 e p21 (21). Al contrario, l'attivazione farmacologica di SIRT1 tramite composti come il resveratrolo è in grado di attenuare i processi senescenti, migliorando la capacità proliferativa e il potenziale rigenerativo delle ASC (23, 24). Queste evidenze supportano l'ipotesi che SIRT1 agisca come un regolatore chiave della senescenza nelle ASC, contribuendo a preservare la funzionalità cellulare durante il processo di invecchiamento.

Il ruolo di SIRT1 è stato valutato in maniera approfondita anche nel nostro Laboratorio di Ricerca. I nostri studi hanno dimostrato che le ASC del tessuto addominale viscerale di soggetti obesi presentano un aumento intrinseco dell'adipogenesi e dell'accumulo lipidico rispetto a quelle provenienti da soggetti non obesi, fenomeno correlato a una riduzione significativa dei livelli di SIRT1 e SIRT2. In particolare, mediante esperimenti in vitro abbiamo evidenziato che l'overespressione di SIRT1 e SIRT2 in ASC viscerali di soggetti obesi inibisce la differenziazione adipocitaria, mentre la downregolazione nelle ASC di soggetti non obesi ne promuove il processo. Questi risultati suggeriscono che SIRT1 e SIRT2 regolano l'espansione del tessuto adiposo viscerale nell'obesità, rappresentando un meccanismo chiave nella patogenesi delle disfunzioni metaboliche associate, come il diabete di tipo 2 (25).

4. ASC E POTENZIALE NELLA MEDICINA RIGENERATIVA

L'avvento della medicina rigenerativa, basata sull'impiego delle cellule staminali, ebbe inizio negli anni Sessanta grazie all'uso pionieristico delle cellule staminali del midollo osseo (Bone Marrow Stem Cells, BMSC) (26). Sebbene le BMSC siano state ampiamente studiate per il loro potenziale rigenerativo, l'utilizzo clinico di questa fonte staminale presenta alcuni limiti dovuti principalmente a:

- scarsa numerosità cellulare: è stato stimato che in 1ml di tessuto midollare sono presenti circa 6×10^6 cellule nucleate, di cui solamente lo 0.001-0.01% sono staminali (27). Inoltre, il loro numero si riduce all'avanzare dell'età del soggetto donatore (28);
- procedura di prelievo a livello della cresta iliaca relativamente invasiva (29).

Al contrario, il tessuto adiposo si è rilevato una fonte abbondante e facilmente accessibile di cellule staminali adipose (ASC), caratterizzato da una maggiore capacità proliferativa ed una abbondanza significativamente maggiore (27, 30, 31). Sebbene una ridotta disponibilità cellulare possa essere compensata ricorrendo a donatori allogenici, la necessità di trattamenti immunosoppressivi e i potenziali rischi di rigetto ne riducono l'efficacia. Al contrario, il prelievo di ASC consente di ottenere quantitativi idonei per trapianti autologhi, sufficienti per terapie rigenerative su porzioni tissutali relativamente più estese. Inoltre, la procedura di prelievo delle ASC mediante lipoaspirazione è più semplice e meno invasiva rispetto alle BMSC midollari, dal momento che il tessuto adiposo si presta maggiormente all'agoaspirazione rispetto alla matrice dura e compatta del tessuto osseo.

Nonostante i vantaggi del trattamento autologo, alcuni dubbi sorgerebbero nei pazienti più anziani, che potrebbero presentare una incrementata senescenza del compartimento staminale. A tal proposito, uno studio in vitro ha valutato le capacità rigenerative di ASC provenienti da soggetti anziani confrontandole con quelle di soggetti più giovani, dimostrando che nonostante i processi di senescenza dovuti all'invecchiamento queste cellule potrebbero essere ugualmente efficaci per applicazioni cliniche, grazie alla capacità di preservare le proprietà clonogeniche e differenziative con l'avanzare dell'età (32).

5. ASC E TRATTAMENTO DELLE MALATTIE METABOLICHE

In considerazione del loro potere rigenerativo, le ASC potrebbero essere un candidato promettente per il trattamento delle malattie metaboliche (33). La possibilità di differenziarsi in diverse linee cellulari e di secernere fattori paracrini coinvolti nel rinnovamento tissutale rende le ASC idonee all'utilizzo per una vasta gamma di applicazioni cliniche. Queste proprietà sono particolarmente rilevanti nel contesto del diabete di tipo 2, in cui l'infiammazione cronica e la senescenza cellulare contribuiscono allo sviluppo dell'insulino-resistenza con effetti deleteri su diversi organi target (18).

Di seguito verranno discussi studi preclinici che hanno esplorato l'uso delle ASC nel diabete e altre patologie correlate.

ASC e diabete di tipo 2

Studi in vitro su ASC isolate da topi con diabete di tipo 2 hanno evidenziato che, sebbene queste cellule conservino una marcatura cellulare e una capacità differenziativa equivalente ai controlli, il tasso di proliferazione risultava significativamente ridotto. Ciononostante, una singola infusione endovenosa di queste ASC nel modello in vivo di topo diabetico portava a un miglioramento della sensibilità insulinica, a una riduzione dell'infiammazione e dell'accumulo lipidico nel tessuto adiposo e nel fegato, e a un incremento della massa delle cellule β -pancreatiche, effetto che è durato fino ad almeno 5 settimane dopo l'infusione. Questi dati suggeriscono che, nonostante il tessuto adiposo vada incontro a disfunzione nei soggetti diabetici, le ASC conservino un'efficace capacità di promuovere la sensibilizzazione insulinica e di proteggere il pancreas nei trattamenti autologhi (34).

Un approccio interessante per migliorare l'efficacia di queste terapie potrebbe includere interventi mirati a potenziarne ulteriormente le capacità rigenerative. Zuo et al hanno evidenziato che il recettore adrenergico α_2 (Adra2 α) regola le funzioni rigenerative delle ASC nel diabete di tipo 2: mentre l'attivazione del recettore riduce la proliferazione, la migrazione e la secrezione di fattori di crescita, il knockdown di Adra2 α potenzia queste proprietà, incrementandone i potenziali effetti benefici (35). Un grosso limite insito negli approcci di editing genetico, tuttavia, risiede nel potenziale rischio neoplastico e alle problematiche di ordine etico e normativo, rivelandosi poco praticabili in ambito clinico allo stato attuale. Più fattibili invece sembrerebbero i trattamenti in vitro attraverso molecole o fattori di crescita in grado di potenziare l'effetto rigenerativo delle ASC. In particolare, studi in vitro su cellule umane suggeriscono che il trattamento delle ASC con resveratrolo è in grado di ridurre i marcatori di senescenza e stress ossidativo attraverso l'attivazione di vie di segnale mediate da SIRT1 (36). Il nostro Gruppo di Ricerca ha inoltre dimostrato che questo signalling sembrerebbe avere un impatto positivo anche sull'obesità, dal momento che una maggiore espressione di SIRT1 da parte delle ASC è in grado di inibire l'espansione patologica del compartimento viscerale, che è notoriamente associato ad effetti deleteri sulla salute (25). Pertanto, il targeting di SIRT1 in pazienti con obesità potrebbe mediare

effetti benefici multipli, inibendo non solo la senescenza cellulare ma anche i meccanismi che favoriscono l'accumulo di grasso ectopico.

Complicanze del diabete di tipo 2

Le complicanze del diabete di tipo 2 rappresentano una delle principali cause di morbidità dei pazienti diabetici (37); fra queste è possibile annoverare il piede diabetico, la nefropatia e la retinopatia. Queste condizioni derivano da danni progressivi ai vasi sanguigni e ai nervi periferici, causati principalmente da iperglicemia persistente, resistenza all'insulina e alterazioni metaboliche croniche. L'elevata concentrazione di glucosio nel sangue porta a processi infiammatori e stress ossidativo, che a loro volta danneggiano l'endotelio e favoriscono la formazione di specie reattive dell'ossigeno. Nel contesto della neuropatia diabetica, l'accumulo di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) e la disfunzione della microcircolazione nervosa compromettono l'integrità delle fibre nervose, causando perdita di sensibilità e dolore. Parallelamente, la vasculopatia diabetica, caratterizzata dall'infiammazione cronica e dall'ispessimento delle pareti dei vasi, riduce l'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti, favorendo il sorgere di complicanze quali il piede diabetico – con ulcere, infezioni e, in casi gravi, amputazioni – nonché la nefropatia, che porta a una progressiva perdita della funzione renale, e la retinopatia, che può culminare in cecità. Questi meccanismi patogenetici evidenziano l'importanza di sviluppare strategie terapeutiche che, oltre al controllo glicemico, mirino a proteggere la microcircolazione e la funzione nervosa, al fine di prevenire l'insorgenza e la progressione delle gravi complicanze associate al diabete di tipo 2 (38). Le ASC hanno dimostrato un notevole potenziale terapeutico non solo per migliorare il controllo glicemico, ma anche per trattare le complicanze croniche del diabete.

- **Nefropatia diabetica:** la nefropatia diabetica è una delle principali cause di insufficienza renale cronica. Studi preclinici hanno evidenziato che l'uso di ASC può ridurre la progressione della nefropatia tramite effetti anti-infiammatori e anti-fibrotici. Un recente studio ha valutato l'efficacia delle "ASC sheet", ovverosia sottili pellicole biologiche formate interamente da ASC. Questa tecnologia si basa sull'utilizzo di polimeri termosensibili nella piastra di coltura, che consentono il distacco delle cellule in maniera enzimatica-free, preservando i legami intercellulari che si formano durante la coltura in vitro. Il trapianto diretto di ASC sheet nei reni ha mostrato notevoli vantaggi rispetto ad altre modalità di somministrazione delle ASC, contribuendo alla riduzione significativa dei livelli di FABP e KIM-1, marker di danno urinario. Il vantaggio delle ASC sheet può essere attribuito alla conservazione dell'architettura cellulare e del microambiente locale che si genera attraverso i legami intercellulari. In questo modo si ottiene consentendo un potenziamento della risposta rigenerativa, migliorando la funzionalità del tessuto danneggiato e rallentando la progressione del danno (39).
- **Piede diabetico:** il piede diabetico è una complicanza del diabete caratterizzata da neuropatia periferica e microangiopatia, che compromettono sia la sensibilità che il rifornimento di sangue ai tessuti del piede. Questi processi portano a una riduzione della capacità di percepire lesioni, unita a un deteriorato processo di guarigione, rendendo il piede particolarmente vulnerabile a ulcere, infezioni e, nei casi più gravi, portando alla necessità di amputare l'arto. Un recente studio condotto su modelli diabetici di topo ha esaminato il meccanismo molecolare alla base dell'efficacia terapeutica della tecnologia ASC sheet caricato con esosomi contenenti l'Interferon Regulatory Factor 1 (IRF1). Attraverso un'analisi condotta sull'attività trascrizionale di questo fattore, è stato scoperto che IRF1 è in grado di modulare specifici miRNA coinvolti nella proliferazione dei fibroblasti, la migrazione cellulare e l'angiogenesi, elementi essenziali per la riparazione tissutale. Eseguendo il trapianto diretto di ASC sheet carichi di IRF1 sui topi con piede diabetico, è stato dimostrato che questa terapia rigenerativa è in grado di facilitare la riparazione delle ferite, e potrebbe pertanto rappresentare una potenziale strategia terapeutica innovativa per il trattamento delle ulcere (40).
- **Retinopatia diabetica:** la retinopatia diabetica è una complicanza microvascolare che può portare a cecità. In uno studio condotto da Mendel et al, topi con retinopatia indotta sono stati trattati con un'iniezione intravitteale di 10.000 ASC per studiarne le proprietà angiogeniche e neuroprotettive. I ricercatori hanno osservato che le ASC sono in grado di differenziarsi in periciti, cellule mesenchimali dall'attività contrattile che si trovano in prossimità dei capillari e che svolgono un ruolo fondamentale nel sostegno e nella stabilizzazione della microvascolarizzazione.

I periciti sono presenti sia nel tessuto adiposo che a livello dei vasi retinici, evidenziando un potenziale intrinseco delle ASC nell'integrare e rigenerare la rete vascolare. In condizioni sia di danno lieve che di retinopatia severa, il trapianto di ASC ha determinato una riduzione significativa dell'area avascolarizzata, mentre le cellule staminali BMSC non sono riuscite a ottenere effetti rigenerativi comparabili. Questi risultati suggeriscono che le ASC siano maggiormente competenti nel promuovere la rigenerazione vascolare rispetto ad altre fonti staminali, probabilmente perché, sotto stimoli adeguati, riescono ad esprimere in modo efficace i marker dei periciti, contribuendo così alla protezione e alla riparazione della retina (31).

Questi risultati supportano l'idea che l'impiego delle ASC nel diabete di tipo 2 possa offrire benefici sia diretti, grazie alla rigenerazione pancreatica, sia indiretti, tramite la prevenzione e il trattamento delle complicanze croniche.

ASC e diabete di tipo 1

Il diabete di tipo 1 è una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario distrugge progressivamente le cellule β -pancreatiche, portando a una carenza assoluta di insulina. In questo contesto, le ASC emergono come potenziali candidate per la terapia cellulare, grazie alla loro capacità di modulare l'infiammazione e stimolare la rigenerazione delle cellule β -pancreatiche. Un primo approccio è già stato effettuato in vivo in topi in cui il diabete di tipo 1 è stato indotto mediante somministrazione di anticorpi anti-PDL1, scatenando i meccanismi autoimmuni che inducono la patologia. Nello specifico si è osservato che, quando ai topi venivano somministrate ASC per via endovenosa, la funzione pancreatica veniva ripristinata (41). Questi dati suggeriscono che le ASC siano in grado di migrare spontaneamente verso l'area del danno, favorendo la rigenerazione pancreatica e, possibilmente, la differenziazione in cellule β .

Un altro approccio promettente è la realizzazione di beta cellule competenti nel secernere insulina in risposta al glucosio (GSIS-responsive), la cui funzionalità viene compromessa sia nel diabete di tipo 1 che nel tipo 2. Le ASC rappresentano un candidato ideale per la differenziazione in cellule β grazie alla loro elevata plasticità, capacità di self-renewal, disponibilità e facilità di isolamento. Un recente studio ha testato tre protocolli differenti per ottenere cellule produttrici di insulina (IPCs) a partire da ASC derivate dal tessuto adiposo umano. Il protocollo che ha ottenuto i risultati migliori ha utilizzato piastre rivestite con laminina, in combinazione con insulina-trasferrina-selenio, B27, N2 e nicotinamide, ottenendo un notevole aumento dell'espressione dei geni endocrini pancreatici e una risposta insulinica efficace al glucosio. Inoltre, in vivo, le IPC hanno mostrato un efficiente homing al pancreas e hanno migliorato i parametri metabolici nei topi diabetici, evidenziando il potenziale terapeutico di questo approccio per il trattamento del diabete (42). Nel contesto del diabete di tipo 1, un potenziale ostacolo a queste terapie è la necessità di immunosoppressione, a causa della sua patogenesi immunomediata. Una possibile soluzione può essere l'incapsulamento delle IPC in un materiale biocompatibile come l'alginato, che funge da barriera immuno-isolante, impedendo l'attacco del sistema immunitario ma consentendo al contempo il passaggio di nutrienti e molecole essenziali. Questo approccio ha il vantaggio di evitare le complicazioni derivanti dalle terapie immunosoppressive, che sono spesso necessarie nei trapianti di beta cellule in soggetti con diabete di tipo 1. Inoltre, è stato osservato che l'incapsulazione di ASC e IPC nello stesso sistema permette l'instaurarsi di un crosstalk cellulare in grado di migliorare significativamente i risultati terapeutici. Infatti, le ASC favoriscono il processo di vascolarizzazione, permettendo il passaggio di ossigeno e sostanze nutritive attraverso la barriera di incapsulazione e migliorando quindi la funzionalità e sopravvivenza delle cellule trapiantate (43).

6. ASC E MEDICINA RIGENERATIVA: APPLICAZIONI CLINICHE

Numerosi studi clinici hanno avviato sperimentazioni per valutare la sicurezza e l'efficacia delle ASC nel trattamento delle malattie metaboliche e del diabete, con risultati promettenti. Al momento, l'applicazione clinica delle ASC più investigata nel contesto delle patologie metaboliche è la cura delle ulcere del piede diabetico, in quanto rappresenta l'approccio più semplice e immediato da implementare nella pratica clinica. Una delle strategie più utilizzate consiste nell'utilizzo della tecnologia ASC sheet incorporata in un supporto idrogel, che viene applicato direttamente sul letto della ferita. In un trial clinico randomizzato condotto su 59 pazienti, questo tipo di trattamento è stato in grado di

favorire la chiusura completa della ferita con una percentuale di successo del 55% superiore rispetto al trattamento convenzionale, ed un tempo mediano per la guarigione significativamente inferiore (44).

Come discusso in precedenza, un'altra complicanza comune del diabete di tipo 2 è la nefropatia diabetica; in questo contesto è stato condotto uno studio clinico in fase 1 in cui ASC di provenienza allogenica sono state iniettate per via endovenosa in pazienti con patologia renale cronica dovuta a diverse cause, incluso il diabete (45). I risultati hanno mostrato che il trattamento è stato generalmente ben tollerato, con solo due pazienti che hanno manifestato lievi effetti avversi. Inoltre, un aumento dell'eGFR è stato osservato in 7 dei 12 pazienti (58%) alla settimana 24 e in 6 dei 12 pazienti (50%) alla settimana 48. Sebbene i risultati siano incoraggianti, la terapia è ancora lontana dal rappresentare una cura definitiva per la patologia e ulteriori ricerche sono necessarie per migliorarne l'efficacia e l'applicabilità clinica.

Altri studi condotti su un più basso numero di pazienti hanno invece investigato la possibilità di sfruttare il potenziale rigenerativo delle ASC per la cura del diabete di tipo 1. Dantas et al (46) hanno mostrato come una singola infusione endovenosa di ASC allogeniche in 6 pazienti con diabete di tipo 1 inducesse un significativo miglioramento nel controllo glicemico e un incremento dei livelli di C-peptide a 3 mesi dal trattamento, con effetti avversi lievi e transitori. Lo stesso gruppo di ricerca ha poi dimostrato, in uno studio successivo (47) che la terapia con ASC allogeniche era in grado non solo di mediare benefici metabolici ma di promuovere meccanismi immunomodulatori in grado di prevenire la risposta autoimmune e ridurre i livelli di citochine proinfiammatorie, proteggendo così le cellule β -pancreatiche dalla distruzione. In un altro trial clinico prospettico e open-label realizzato su un totale di 10 pazienti, un approccio più avanzato è stato messo a punto tramite la co-infusione di cellule staminali ematopoietiche e cellule IPC ottenute attraverso la differenziazione in vitro di ASC autologhe. L'approccio combinato è stato studiato per sfruttare sinergicamente due meccanismi complementari: mentre le IPC fungono da sostituto diretto delle cellule β -pancreatiche distrutte dall'autoimmunità, le staminali ematopoietiche possiedono proprietà immunomodulatorie in grado di ridurre l'attività autoreattiva del diabete di tipo 1. I risultati hanno mostrato che, nel corso di un follow-up medio di circa 31,7 mesi, si è ottenuta una riduzione dei livelli medi di C-peptide, del fabbisogno di insulina, dei livelli di emoglobina glicata e di anticorpi GAD, senza registrare nessun effetto avverso alla terapia (48). Uno studio simile su ASC differenziate in vitro in IPC e staminali ematopoietiche è stato condotto da Thakkar et al (49), mettendo però a diretto confronto l'approccio autologo con quello allogenico. I pazienti trattati con l'approccio autologo hanno mostrato miglioramenti più marcati: una riduzione significativa del fabbisogno insulinico, diminuzione dei livelli di HbA_{1c} e un incremento sostenuto dei livelli di C-peptide, suggerendo un controllo dell'iperglicemia più stabile rispetto al gruppo allogenico.

In sintesi, la letteratura attuale suggerisce che la scelta tra cellule autologhe e allogeniche sia cruciale per ottimizzare l'equilibrio tra efficacia clinica e sicurezza nel trattamento; nello specifico, sebbene le ASC di provenienza allogenica consentano di selezionare donatori con caratteristiche ottimali e possano essere prelevate in anticipo, consentendo un intervento tempestivo, la fonte autologa presenterebbe maggiori vantaggi in termini di compatibilità immunologica, riducendo gli effetti collaterali ed il rischio di rigetto.

7. TECNOLOGIE ATTUALI

Attualmente, le strategie più comuni per sfruttare le capacità rigenerative del tessuto adiposo sono (i) la micronizzazione del tessuto adiposo e (ii) l'isolamento manuale delle ASC.

La micronizzazione consiste nella frammentazione meccanica del tessuto adiposo; a seconda del livello di frammentazione e delle procedure specifiche del protocollo è possibile ottenere diversi tipi di emulsione lipidica, quali "microfat", "nanofat" e "SVF-gel". Differentemente dall'isolamento manuale, la micronizzazione del tessuto adiposo si presta maggiormente all'automatizzazione, riducendo la necessità di personale qualificato, facilitando la realizzazione di dispositivi completamente chiusi ed aderenti alle linee guida per le "good manufacturing practices" (GMP) e semplificando le procedure cliniche. Uno dei concorrenti più all'avanguardia in questo campo è Lipogems® (50), azienda che ha sviluppato un dispositivo completamente chiuso in grado di frammentare il tessuto adiposo attraverso metodiche semi-automatiche. Tuttavia, la micronizzazione del tessuto adiposo presenta alcuni limiti importanti, quali:

- una ridotta capacità rigenerativa dovuta alla composizione eterogenea e non nota del tessuto adiposo micronizzato, che oltre alle ASC contiene cellule endoteliali, cellule immunitarie e fattori infiammatori.
- Ridotta applicabilità ad un numero limitato di contesti, come a terapie anti-aging, estetiche, per la cura dell'osteoartrite e per il trattamento del piede diabetico (50, 51). Tale limite è dettato nuovamente dall'eterogeneità e viscosità del preparato, che non è possibile somministrare endovena.
- La necessità di elevate quantità di tessuto adiposo per il processo di micronizzazione (>50g), che riduce la possibilità di applicazione nelle persone magre con ridotta adiposità.

A differenza della micronizzazione, l'isolamento manuale delle ASC consente di ottenere una popolazione pura ed omogenea di cellule staminali. In questo modo, è possibile concepire trattamenti in vitro per migliorare le potenzialità rigenerative delle cellule o adattare alle necessità cliniche, ad esempio differenziandole nel citotipo di interesse, come le IPC per la rigenerazione della popolazione beta-cellulare pancreatica. Inoltre, le ASC possono essere messe in coltura e amplificate in vitro, consentendo così di partire da una quantità inferiore di tessuto adiposo. Diverse metodiche di isolamento sono disponibili in letteratura per l'isolamento delle ASC, con efficienza e versatilità variabile a seconda del protocollo. Nello specifico, il nostro Laboratorio di Ricerca ha messo a punto un protocollo estremamente efficiente e versatile (25) in grado di adattarsi all'occorrenza per l'isolamento da tessuto adiposo di altre componenti staminali di rilevanza clinica quali i progenitori endoteliali (52). Nonostante i vantaggi delle metodiche di isolamento manuale delle ASC, anche questo approccio presenta diversi limiti, tra cui:

- la necessità di personale altamente qualificato per l'intera procedura di isolamento e amplificazione in vitro, che potrebbe richiedere diverse settimane/mesi.
- Alto rischio di contaminazione per via delle procedure manuali, che è possibile prevenire solo attraverso l'utilizzo di camere bianche e appositi presidi, costosi e poco pratici.
- Risultati variabili dipendenti dall'operatore.

Considerando i limiti delle strategie attuali, la soluzione vincente potrebbe consistere nello sviluppo di un macchinario in grado di automatizzare completamente l'isolamento delle ASC, combinando i vantaggi della micronizzazione con quelli dell'isolamento manuale. Un dispositivo di questo tipo permetterebbe di superare le problematiche legate alla variabilità del prodotto finale, garantendo una popolazione omogenea e standardizzata di ASC mediante un sistema chiuso e sterile, conforme agli standard GMP. L'automazione consentirebbe inoltre di ottenere risultati altamente riproducibili e di ridurre i costi di produzione, minimizzando la necessità di personale altamente specializzato ed evitando l'impiego di camere bianche. In questo contesto, il nostro Laboratorio di Ricerca ha sviluppato una tecnologia innovativa per l'isolamento automatizzato delle ASC, depositando un brevetto europeo (53) relativo a una macchina robotizzata per l'isolamento automatizzato delle ASC e che è attualmente in fase di perfezionamento per garantire l'aderenza alle linee guida GMP.

8. LIMITI E SFIDE FUTURE

Una sfida significativa riguarda l'ingegnerizzazione delle ASC in vitro, un aspetto cruciale per migliorarne il potenziale terapeutico. Sebbene siano state sviluppate diverse strategie per modificarne le proprietà biologiche e il destino differenziativo (42), vi sono ancora difficoltà tecniche e regolatorie che ne limitano l'applicazione clinica (54). L'introduzione di modificazioni genetiche mediante vettori virali o sistemi di editing genomico, come CRISPR-Cas9, può potenziare le capacità rigenerative e immunomodulatorie delle ASC, ma solleva questioni relative alla sicurezza, alla stabilità genetica e al rischio di trasformazione oncogenica (55). Inoltre, l'ottimizzazione delle condizioni di coltura per mantenere la vitalità e la funzionalità delle ASC ingegnerizzate è un fattore determinante, poiché variazioni ambientali possono influenzarne il profilo secretorio e differenziativo.

A questi ostacoli si aggiunge la difficoltà di mantenere l'identità cellulare delle ASC dopo manipolazioni prolungate in vitro, in quanto il numero di passaggi, l'uso di specifici fattori nel mezzo di coltura e la stessa aderenza alla piastra possono col tempo promuovere alterazioni fenotipiche potenzialmente rischiose, sollevando un potenziale rischio tu-

Tabella 1 ♦ Studi preclinici e clinici sull'utilizzo delle ASC nel campo della medicina rigenerativa per le malattie metaboliche e complicanze correlate

MODELLO DI STUDIO	INTERVENTO	OUTCOME PRINCIPALE	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
ASC murine in coltura	Knockdown del recettore Adraza	Aumento della proliferazione e secrezione di fattori di crescita	Zuo et al. Stem Cell Res Ther. 2025, 10.1186/s13287-025-04192-x
ASC umane in coltura	Trattamento delle ASC con Resveratrolo	Riduzione dello stress ossidativo e dei marcatori di senescenza	Ali et al. Bone. 2020, 10.1016/j.bone.2020.115252
Modello murino diabetico	Infusione endovenosa di ASC	Miglioramento della sensibilità insulinica e protezione delle cellule β -pancreatiche	Wang et al. Mol Ther. 2018, 10.1016/j.ymthe.2018.06.013
Modello murino di nefropatia diabetica	Trattamento con ASC sheet	Riduzione dei marker di danno renale e migliorata rigenerazione tissutale	Takemura et al. J Diabetes Investig. 2020, 10.1111/jdi.13164
Modello murino di retinopatia diabetica	Iniezione intravitreale di ASC	Riduzione dell'area avascolarizzata e promozione della rigenerazione vascolare	Mendel et al. Plos One. 2013, 10.1371/journal.pone.0065691
Pazienti con piede diabetico	Trattamento con ASC sheet	Accelerazione della chiusura delle ulcere e miglioramento della rigenerazione	Moon et al. Diabetes. 2019, 10.2337/db18-0699
Pazienti con nefropatia diabetica	Infusione di ASC allogeniche	Miglioramento della funzionalità renale (aumento eGFR)	Zheng et al. J Cell Mol Med. 2022, 10.1111/jcmm.17310
Pazienti con diabete di tipo 1	Infusione endovenosa di ASC allogeniche	Aumento dei livelli di C-peptide e miglior controllo glicemico	Dantas et al. Diabetes. 2018, 10.2337/db18-1112-P
Pazienti con diabete di tipo 1	Co-infusione ASC e staminali ematopoietiche	Riduzione del fabbisogno insulinico e miglioramento dei parametri metabolici	Dave et al. Clin Exp Med. 2013, 10.1007/s10238-013-0266-1
Pazienti con diabete di tipo 1	Infusione di ASC autologhe vs allogeniche	Maggiore efficacia dell'approccio autologo nel controllo dell'iperglicemia	Thakker et al. Cytotherapy. 2015, 10.1016/j.jcyt.2015.03.608

morigenico in caso di reimpianto. A tal riguardo, i regolamenti internazionali sulla manipolazione avanzata delle cellule staminali sono stringenti e potrebbero limitare l'impiego clinico su larga scala di ASC geneticamente modificate, richiedendo ulteriori studi preclinici e clinici per garantire sicurezza ed efficacia (56). In Europa, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), attraverso il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT), regola le terapie basate su cellule staminali, classificandole come Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) se sottoposte a sostanziale manipolazione, come l'espansione in coltura o la digestione enzimatica. Tali prodotti devono soddisfare rigorosi criteri GMP, che includono l'uso di materiali xeno-free, l'assenza di antibiotici e reagenti potenzialmente immunogenici, e test di sterilità microbiologica e di contaminazione da micoplasmi (57). Tuttavia, l'elevato costo dei reagenti conformi agli standard GMP e i lunghi tempi di validazione dei test di sicurezza rappresentano una sfida per la diffusione di queste terapie. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) supervisiona l'attuazione delle normative EMA, consentendo in alcuni casi l'impiego di ATMP al di fuori dell'iter regolatorio standard solo per sperimentazioni limitate all'uso non ripetitivo e non commerciale di terapie avanzate in strutture sanitarie autorizzate ("Hospital Exemption"). Sebbene questa dero-

ga faciliti l'accesso ai trattamenti innovativi in ambito di ricerca, la sua applicazione resta limitata e non sostituisce un'effettiva commercializzazione su larga scala (56).

Un altro limite rilevante riguarda la standardizzazione dei protocolli di isolamento e caratterizzazione delle ASC, che attualmente variano notevolmente tra diversi laboratori e centri di ricerca. Differenze nei metodi di digestione enzimatica e nelle modalità di coltura in vitro possono influenzare significativamente la qualità e la funzionalità delle ASC, ostacolando la riproducibilità dei risultati tra studi preclinici e clinici. A questo si aggiunge la variabilità interpaziente, che può influenzare la qualità e la quantità di ASC ottenute da ciascun donatore. Fattori come l'età, il sesso, l'indice di massa corporea e lo stato metabolico del paziente possono alterare il profilo biologico delle ASC, influenzandone la capacità proliferativa, differenziativa e secretoria (10). Questa eterogeneità rappresenta una sfida per l'applicazione clinica standardizzata, poiché il comportamento delle ASC potrebbe variare in modo imprevedibile da un paziente all'altro.

9. CONCLUSIONI

Le ASC rappresentano una delle innovazioni più promettenti nel campo della medicina rigenerativa, offrendo soluzioni terapeutiche avanzate per il trattamento delle malattie metaboliche e del diabete. I numerosi studi preclinici e clinici presentati in questo paper evidenziano che l'impiego delle ASC può migliorare la funzione pancreatica, aumentare la sensibilità insulinica e mitigare le complicanze croniche del diabete (Tab. 1). Inoltre, evidenze emergenti supportano l'utilizzo delle ASC anche per il trattamento del diabete di tipo 1, grazie alla loro capacità di modulare l'attività autoimmune e favorire la rigenerazione delle cellule β -pancreatiche.

Nonostante i risultati promettenti, permangono sfide importanti, quali la standardizzazione dei protocolli, l'ingegnerizzazione delle cellule e il monitoraggio a lungo termine della sicurezza terapeutica. La collaborazione multidisciplinare e lo sviluppo di approcci combinati rappresentano la chiave per tradurre le evidenze sperimentali in terapie concrete e personalizzate.

In conclusione, il panorama della ricerca sulle ASC è in rapida evoluzione, e le evidenze attuali lasciano intravedere un futuro in cui queste cellule diventeranno parte integrante delle strategie terapeutiche contro il diabete e le malattie metaboliche. L'integrazione di studi preclinici, sperimentazioni cliniche e innovazioni tecnologiche contribuirà a definire protocolli terapeutici standardizzati, capaci di migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Cignarelli A, Perrini S, Ficarella R, Pescechiera A, Nigro P, Giorgino F. Human Adipose Tissue Stem Cells: Relevance in the Pathophysiology of Obesity and Metabolic Diseases and Therapeutic Applications. *Expert Rev Mol Med*. 2012; 14:e19. doi: 10.1017/erm.2012.13.
2. Robert AW, Marcon BH, Dallagiovanna B, Shigunov P. Adipogenesis, Osteogenesis, and Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A Comparative Transcriptome Approach. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8:561. doi: 10.3389/fcell.2020.00561.
3. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, Caccioppoli C, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F, Perrini S. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12):6445. doi: 10.3390/ijms22126445.
4. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, Rella M, Palma G, Calderoni I, Siciliano E, Lops P, Giorgino F, Natalicchio A. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10):5522. doi: 10.3390/ijms23105522.
5. Palma G, Sorice GP, Genchi VA, Giordano F, Caccioppoli C, D'Oria R, Marrano N, Biondi G, Giorgino F, Perrini S. Adipose Tissue Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13):7349. doi: 10.3390/ijms23137349.
6. Genchi VA, Palma G, Sorice GP, D'Oria R, Caccioppoli C, Marrano N, Biondi G, Caruso I, Cignarelli A, Natalicchio A, et al. Pharmacological Modulation of Adaptive Thermogenesis: New Clues for Obesity Management? *J. Endocrinol Invest*; 2023(46):2213-2236. doi: 10.1007/s40618-023-02125-0.

7. Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, Melchiorre M, De Stefano F, Caccioppoli C, Natalicchio A, Orlando MR, Garruti G, De Fazio M, et al. Fat Depot-Related Differences in Gene Expression, Adiponectin Secretion, and Insulin Action and Signalling in Human Adipocytes Differentiated in Vitro from Precursor Stromal Cells. *Diabetologia*; 2008(51):155-164. doi: 10.1007/s00125-007-0841-7.
8. Jiang Y, Berry DC, Jo A, Tang W, Arpke RW, Kyba M, Graff JM. A PPAR γ Transcriptional Cascade Directs Adipose Progenitor Cell-Niche Interaction and Niche Expansion. *Nat Commun*. 2017; 8:15926. doi: 10.1038/ncomms15926.
9. Lea-Currie YR, Duffin DJ, Buehrer BM. Use of Adipose-Derived Stem Cells in High-Throughput Screening to Identify Modulators of Lipogenesis. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2011; 702:359-368. doi: 10.1007/978-1-61737-960-4_26.
10. Si Z, Wang X, Sun C, Kang Y, Xu J, Wang X, Hui Y. Adipose-Derived Stem Cells: Sources, Potency, and Implications for Regenerative Therapies. *Biomed. Pharmacother*. 2019; 114:108765. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108765.
11. Rivera-Gonzalez GC, Shook BA, Andrae J, Holtrup B, Bollag K, Betsholtz C, Rodeheffer MS, Horsley V. Skin Adipocyte Stem Cell Self-Renewal Is Regulated by a PDGFA/AKT-Signaling Axis. *Cell Stem Cell*. 2016; 19(6):738-751. doi: 10.1016/j.stem.2016.09.002.
12. Badr OI, Anter A, Magdy I, Chukueggu M, Khorshid M, Darwish M, Farrag M, Elsayed M, Amr Y, Amgad Y, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Epidermal Progenitor Cells Conditioned Media Ameliorate Skin Aging in Rats. *Tissue Eng Regen Med*. 2024; 21(6):915-927. doi: 10.1007/s13770-024-00643-3.
13. Adipose Tissue Is a Source of Regenerative Cells That Augment the Repair of Skeletal Muscle after Injury | Nature Communications. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35524-7> (accessed on 8 March 2025).
14. Chanclón B, Wu Y, Vujičić M, Bauzá-Thorbrügge M, Banke E, Micallef P, Kanerva J, Wilder B, Rorsman P, Wernstedt Asterholm I. Peripancreatic Adipose Tissue Protects against High-Fat-Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance in Mice. *Int J Obes*. 2020; 44(11):2323-2334. doi: 10.1038/s41366-020-00657-6.
15. Shteyer E, Liao Y, Muglia LJ, Hruz PW, Rudnick DA. Disruption of Hepatic Adipogenesis Is Associated with Impaired Liver Regeneration in Mice. *Hepatology*. 2004; 40(6):1322-1332. doi: 10.1002/hep.20462.
16. Liu M, Lei H, Dong P, Fu X, Yang Z, Yang Y, Ma J, Liu X, Cao Y, Xiao R. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from the Elderly Exhibit Decreased Migration and Differentiation Abilities with Senescent Properties. *Cell Transplant*. 2017; 26(9):1505-1519. doi: 10.1177/0963689717721221.
17. Wang T, Li Y, Zhu Y, Liu Z, Huang L, Zhao H, Zhou Z, Wu Q. Anti-Aging Mechanism of Different Age Donor-Matched Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cell Res Ther*. 2023; 14(1):192. doi:10.1186/s13287-023-03415-3.
18. Foti R, Storti G, Palmesano M, Scioli MG, Fiorelli E, Terriaca S, Cervelli G, Kim B, Orlandi A, Cervelli V. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15):8390. doi: 10.3390/ijms25158390.
19. Al-Sammarraie SHA, Ayaz-Güner Ş, Acar MB, Şimşek A, Sınıksaran BS, Bozalan HD, Özkan M, Saraymen R, Dündar M, Özcan S. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue Prone to Lose Their Stemness Associated Markers in Obesity Related Stress Conditions. *Sci Rep*. 2024; 14(1):19702. doi: 10.1038/s41598-024-70127-w.
20. Effect of Cell Seeding Density and Inflammatory Cytokines on Adipose Tissue-Derived Stem Cells: An in Vitro Study | Stem Cell Reviews and Reports. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-017-9719-3> (accessed on 8 March 2025).
21. RNAa-Mediated Epigenetic Attenuation of the Cell Senescence via Locus Specific Induction of Endogenous SIRT1 | Scientific Reports. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17972-9> (accessed on 8 March 2025).
22. Yu A, Yu R, Liu H, Ge C, Dang W. SIRT1 Safeguards Adipogenic Differentiation by Orchestrating Anti-Oxidative Responses and Suppressing Cellular Senescence. *GeroScience*. 2024; 46(1):1107-1127. doi: 10.1007/s11357-023-00863-w.
23. Keshavarz G, Jalili C, Pazhouhi M, Khazaei M. Resveratrol Effect on Adipose-Derived Stem Cells Differentiation to Chondrocyte in Three-Dimensional Culture. *Adv Pharm Bull*. 2020; 10(1):88-96. doi: 10.15171/apb.2020.011.
24. Zhang Z, Zhang M, Sun Y, Li M, Chang C, Liu W, Zhu X, Wei L, Wen F, Liu Y. Effects of Adipose Derived Stem Cells Pre-treated with Resveratrol on Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *Sci Rep*. 2023; 13(1):5812. doi: 10.1038/s41598-023-32906-9.
25. Perrini S, Porro S, Nigro P, Cignarelli A, Caccioppoli C, Genchi VA, Martines G, De Fazio M, Capuano P, Natalicchio A, et al. Reduced SIRT1 and SIRT2 Expression Promotes Adipogenesis of Human Visceral Adipose Stem Cells and Associates with Accumulation of Visceral Fat in Human Obesity. *Int J Obes*. 2020; 44:307-319. doi: 10.1038/s41366-019-0436-7.

26. Doss MX, Gaspar JA, Winkler J, Hescheler J, Schulz H, Sachinidis A. Specific Gene Signatures and Pathways in Mesodermal Cells and Their Derivatives Derived from Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2012; 8(1):43-54. doi: 10.1007/s12015-011-9263-5.
27. Osteogenic Potential: Comparison between Bone Marrow and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. <https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v6/i3/288.htm> (accessed on 8 March 2025).
28. Mueller SM, Glowacki J. Age-Related Decline in the Osteogenic Potential of Human Bone Marrow Cells Cultured in Three-Dimensional Collagen Sponges. *J Cell Biochem.* 2001; 82(4):583-590. doi: 10.1002/jcb.1174.
29. Morbidity and Mortality Associated with Performing Bone Marrow Aspiration and Biopsy. *Int Phys Med Rehabil J.* 2018, Vol. 3. doi:10.15406/ipmrj.2018.03.00077.
30. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Are Phenotypically Superior for Regeneration in the Setting of Osteonecrosis of the Femoral Head | Clinical Orthopaedics and Related Research®. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11999-015-4385-8> (accessed on 8 March 2025).
31. Pericytes Derived from Adipose-Derived Stem Cells Protect against Retinal Vasculopathy | PLOS One. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065691> (accessed on 8 March 2025).
32. Trotzier C, Bellanger C, Abdessadeq H, Delannoy P, Mojallal A, Auxenfans C. Deciphering Influence of Donor Age on Adipose-Derived Stem Cells: In Vitro Paracrine Function and Angiogenic Potential. *Sci Rep.* 2024; 14(1):27589. doi: 10.1038/s41598-024-73875-x.
33. Govender S, Kruger MJ, van de Vyver M. Counteracting Diabetes-Induced Adipose Tissue Derived-Stromal Cell Senescence. *Biochimie.* 2024; 220:11-21. doi: 10.1016/j.biochi.2023.12.001.
34. Wang M, Song L, Strange C, Dong X, Wang H. Therapeutic Effects of Adipose Stem Cells from Diabetic Mice for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Mol Ther.* 2018; 26(8):1921-1930. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.013.
35. Zuo X, Meng G, Song L, Dong X. Effects of Adra2 α Expression of Adipose Stem Cells on the Treatment of Type 2 Diabetic Mice. *Stem Cell Res. Ther.* 2025; 16(1):72. doi: 10.1186/s13287-025-04192-x.
36. Ali D, Chen L, Kowal JM, Okla M, Manikandan M, AlShehri M, AlMana Y, AlObaidan R, AlOtaibi N, Hamam R, et al. Resveratrol Inhibits Adipocyte Differentiation and Cellular Senescence of Human Bone Marrow Stromal Stem Cells. *Bone.* 2020; 133:115252. doi:10.1016/j.bone.2020.115252.
37. Kovács N, Mahrouseh N, Monasta L, Andreella A, Campostrini S, Varga O. The Diabetes Mellitus Comorbidity Index in European Union Member States Based on the 2019 European Health Interview Survey. *Sci Rep.* 2025; 15(1):512. doi:10.1038/s41598-024-84374-4.
38. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, Roh EJ, Elkamhawy A, Al-Karmalawy A. Diabetes Mellitus: Classification, Mediators, and Complications; A Gate to Identify Potential Targets for the Development of New Effective Treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023; 168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
39. Takemura S, Shimizu T, Oka M, Sekiya S, Babazono T. Transplantation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Sheets Directly into the Kidney Suppresses the Progression of Renal Injury in a Diabetic Nephropathy Rat Model. *J Diabetes Investig.* 2020; 11(3):545-553. doi:10.1111/jdi.13164.
40. Wu M, Tu J, Huang J, Wen H, Zeng Y, Lu Y. Exosomal IRF1-Loaded Rat Adipose-Derived Stem Cell Sheet Contributes to Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcers. *Mol Med.* 2023; 29(1):60. doi:10.1186/s10020-023-00617-6.
41. Kawada-Horitani E, Kita S, Okita T, Nakamura Y, Nishida H, Honma Y, Fukuda S, Tsugawa-Shimizu Y, Kozawa J, Sakaue T, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevent Type 1 Diabetes Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Diabetologia.* 2022; 65(7):1185-1197. doi:10.1007/s00125-022-05708-3.
42. Nour Eldeen G, Aglan HA, Mahmoud NS, Abdel Rasheed M, Azmy OM, Ahmed HH. Acquisition of Durable Insulin-Producing Cells from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells as a Foundation for Cell- Based Therapy of Diabetes Mellitus. *Sci Rep.* 2024; 14(1):24417. doi:10.1038/s41598-024-74527-w.
43. Mochizuki Y, Kogawa R, Takegami R, Nakamura K, Wakabayashi A, Ito T, Yoshioka Y. Co-Microencapsulation of Islets and MSC CellSaics, Mosaic-Like Aggregates of MSCs and Recombinant Peptide Pieces, and Therapeutic Effects of Their Subcutaneous Transplantation on Diabetes. *Biomedicines.* 2020; 8(9):318. doi: 10.3390/biomedicines8090318.

44. Moon K-C, Suh H-S, Kim K-B, Han S-K, Young K-W, Lee J-W, Kim M-H. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes*. 2019; 68(4):837-846. doi: 10.2337/db18-0699.
45. Zheng C-M, Chiu I-J, Chen Y-W, Hsu Y-H, Hung L-Y, Wu M-Y, Lin Y-F, Liao C-T, Hung Y-P, Tsai C-C, et al. Allogeneic Adipose Tissue-Derived Stem Cells ELIXCYTE® in Chronic Kidney Disease: A Phase I Study Assessing Safety and Clinical Feasibility. *J Cell Mol Med*. 2022; 26(10):2972-2980. doi: 10.1111/jcmm.17310.
46. Dantas JR, Cabral DA Sr, Pereira K, Pereira MF, Souto DL, Nolasco M, Soares MO, Gabbay M, Couri CE, Claudio-Da-Silva CS, et al. Heterologous Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients with Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus-Six Months Follow-Up. *Diabetes*. 2018; 67(Suppl 1):1112-P. doi: 10.2337/db18-1112-P.
47. Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira M de FC, Moreira JP, Luiz RR, Claudio-Da-Silva CS, Gabbay MAL, Dib SA, et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Front Immunol*. 2020; 11:993. doi: 10.3389/fimmu.2020.00993.
48. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL, Thakkar UG, Gopal SC, Chandra T. Novel Therapy for Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Infusion of in Vitro-Generated Insulin-Secreting Cells. *Clin Exp Med*. 2015; 15(1):41-45. doi: 10.1007/s10238-013-0266-1.
49. Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar AV, Dave SD. Insulin-Secreting Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells with Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cells from Autologous and Allogenic Sources for Type 1 Diabetes Mellitus. *Cytherapy*. 2015; 17(7):940-947. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.03.608.
50. Lonardi R, Leone N, Gennai S, Trevisi Borsari G, Covic T, Silingardi R. Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue for the Treatment of Diabetic Foot Minor Amputations: A Randomized Controlled Single-Center Clinical Trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1):223. doi: 10.1186/s13287-019-1328-4.
51. Surowiecka A, Strużyna J. Adipose-Derived Stem Cells for Facial Rejuvenation. *J Pers Med*. 2022; 12(1):117. doi: 10.3390/jpm12010117.
52. Caccioppoli C, Perrini S, Genchi VA, Doria R, Palma G, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. 1230-P: Isolation of Functional Endothelial Progenitor Cells from Human Adipose Tissue. *Diabetes*. 2021; 70(Suppl 1):1230-P. doi: 10.2337/db21-1230-P.
53. Perrini S. Isolation of Adipose Stem Cells With Robotic Procedures. Application No. 21 175 469.2 - 1111; Ref. E8701/21-EP. 27/10/2022.
54. Mazini L, Ezzoubi M, Malka G. Overview of Current Adipose-Derived Stem Cell (ADSCs) Processing Involved in Therapeutic Advancements: Flow Chart and Regulation Updates before and after COVID-19. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12(1):1. doi: 10.1186/s13287-020-02006-w.
55. Tsagkaraki E, Nicoloso SM, DeSouza T, Solivan-Rivera J, Desai A, Lifshitz LM, Shen Y, Kelly M, Guilherme A, Henriques F, et al. CRISPR-Enhanced Human Adipocyte Browning as Cell Therapy for Metabolic Disease. *Nat Commun*. 2021; 12(1):6931. doi: 10.1038/s41467-021-27190-y.
56. Non Repetitive Use of Advanced Therapies. AIFA; Italian Medicines Agency. <https://www.aifa.gov.it/en/uso-non-ripetitivo-di-terapie-avanzate>.
57. Gebo JET, Lau AF. Sterility Testing for Cellular Therapies: What Is the Role of the Clinical Microbiology Laboratory? *J Clin Microbiol*. 2020; 58(7):e01492-19. doi: 10.1128/jcm.01492-19.

a cura di Maria Pompea Antonia Baldassarre

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

Diabete mellito indotto da inibitori dei checkpoint immunitari: un approccio tecnologico • *Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus: A technological approach*

Federica Carrieri^{1,2,3}, Sara Coluzzi³, Marco Mascitti⁴, Giulia Di Dalmazi³

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; ²Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; ³UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Pescara; ⁴Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502e>

ABSTRACT

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) have improved cancer prognosis but may induce immune-related adverse events, including ICI-induced diabetes mellitus (ICI-DM), a rare yet severe form of autoimmune diabetes. This paper reviews ICI-DM pathogenesis, clinical features, and management, focusing on the potential of advanced technologies – such as CGM, smart MDI, and hybrid closed-loop systems – to optimize glycemic control and improve outcomes in this emerging patient population.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitor-induced Type 1 Diabetes (ICI-T1D), technology.

INTRODUZIONE

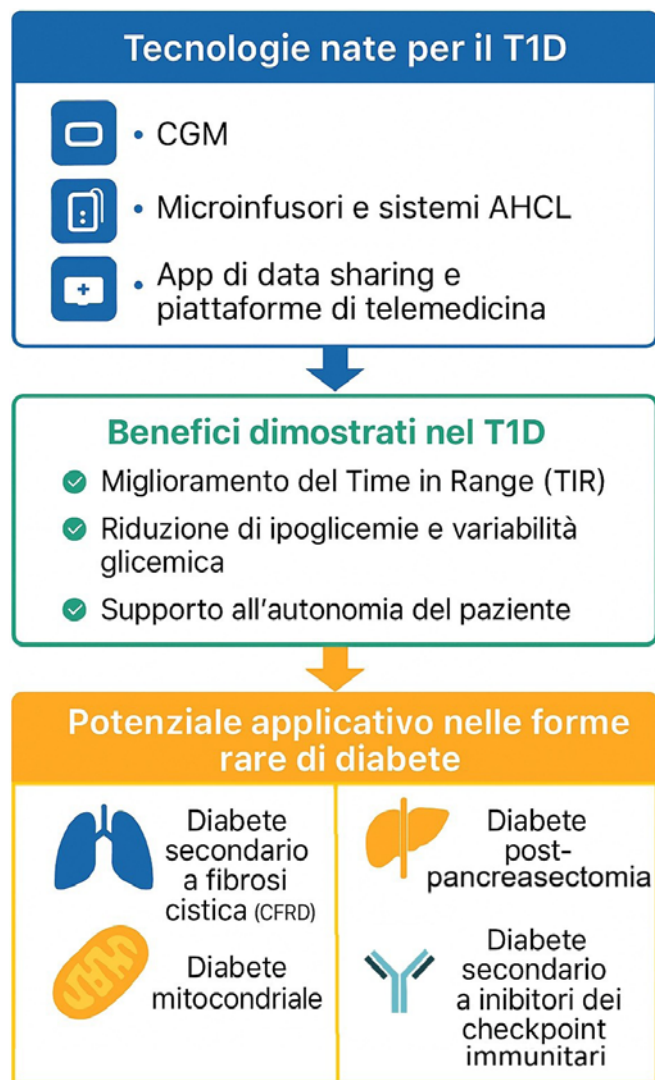
Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) ha rappresentato una svolta significativa nella terapia oncologica, migliorando in modo sostanziale la prognosi di numerose neoplasie. Tuttavia, l'attivazione prolungata del sistema immunitario indotta da questi farmaci espone i pazienti al rischio di sviluppare eventi avversi immuno-correlati (immune-related Adverse Events, irAE), che possono coinvolgere vari organi e apparati. Tra le manifestazioni endocrine emergenti, il

diabete mellito indotto da ICI (ICI-DM) costituisce un'entità clinica rara ma rilevante, con caratteristiche peculiari rispetto al diabete autoimmune classico (1). La comprensione dei meccanismi patogenetici, delle implicazioni prognostiche, delle caratteristiche cliniche e delle opzioni terapeutiche dell'ICI-DM è essenziale per una gestione ottimale di questa condizione. Inoltre, soprattutto nell'ottica di una medicina personalizzata, risulta doveroso valutare ed integrare l'impiego delle tecnologie avanzate, attualmente largamente utilizzate nella cura del Diabete Mellito di Tipo 1 (DMT1), anche in forme più rare di diabete (Fig. 1). In un contesto clinico in cui la gestione del ICI-DM è ancora priva di linee guida consolidate, l'integrazione delle tecnologie avanzate rappresenta un'opportunità concreta per migliorare la qualità delle cure e ridurre il rischio di complicanze.

PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO INDOTTO DA ICI

La patogenesi dell'ICI-DM resta tutt'ora da definire. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare l'insorgenza dell'ICI-DM, in particolare da inibizione del PD-1 o del suo ligando, il PD-L1, responsabile della quasi totalità dei casi di ICI-DM. Tali meccanismi sono riassunti in figura 1 e brevemente di seguito descritti.

Figura 1 ♦ Schema illustrativo del potenziale applicativo delle tecnologie di monitoraggio e gestione del diabete nelle forme rare, inclusi il diabete secondario a fibrosi cistica, post-pancreasectomia, mitocondriale e indotto dagli inibitori dei checkpoint immunitari



Il PD-1 e il PD-L1, infatti, svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della tolleranza immunitaria verso le cellule delle isole di Langerhans, come dimostrato da studi sui modelli murini NOD (Non-Obese Diabetic), in cui gli inibitori del PD-1/PD-L1 inducono rapidamente la comparsa di diabete autoimmune in topi adulti (2). L'inibizione del pathway PD-1/PD-L1 determina l'attivazione di cellule T autoreattive (CD4+ e CD8+) che infiltrano e distruggono le cellule β -pancreatiche mediante: a) rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF- α e INF- γ), b) attivazione dei macrofagi derivati dai monociti che producono specie reattive dell'ossigeno (3).

È stato inoltre ipotizzato che l'espressione del PD-L1 da parte delle cellule β -pancreatiche attenui la risposta T effettrice e che gli inibitori del PD-L1, interrompendo questo processo regolatorio, causino la comparsa di diabete (4). Secondo alcuni autori anche le cellule B potrebbero avere un ruolo patogenetico, indipendentemente dalle cellule T (5). Infatti, in pazienti affetti da melanoma, l'immunoterapia combinata (anti-CTLA4 e anti-PD-1) induceva un incremento dei plasmoblasti e di un particolare subset di cellule B, le cellule B CD21^{lo}, associate allo sviluppo di patologie autoimmuni e indicative di un'attivazione anormale del sistema immunitario con produzione di autoanticorpi (6). Tuttavia, questo meccanismo non spiegherebbe la comparsa di ICI-DM nei pazienti con autoanticorpi negativi, che rappresentano più del 50% dei casi di ICI-DM riportati.

In letteratura sono stati descritti pochi casi di ICI-DM da inibizione del CTLA-4 e al momento non ci sono dati che evidenzino l'espressione del CTLA-4 da parte delle cellule pancreatiche, a differenza di quanto accade nelle cellule ipofisarie che esprimono in maniera "ectopica" il CTLA-4, con conseguente citotossicità da attivazione della via classica del complemento dopo la somministrazione di CTLA-4 inibitori (7).

Fattori genetici, quali specifici genotipi HLA (DR3-DQ2 and DR4-DQ8) e polimorfismi dei geni CTLA-4 e PD-1, sono associati al rischio di sviluppare ICI-DM (8). Infine, la terapia con ICI potrebbe indurre un'inflammatione del pancreas esocrino con secondario coinvolgimento della componente endocrina e comparsa di diabete (9).

La comparsa di eventi avversi immuno-relati di tipo endocrino, quali ipofisite e tiroidite, è associata ad una migliore sopravvivenza globale in pazienti in trattamento con ICI (10-12). La relazione tra ICI-DM e prognosi è stata valutata principalmente mediante l'analisi di dati provenienti da database amministrativi e risulta, tuttora, controversa. Chen et al (13) hanno valutato l'associazione tra comparsa di ICI-DM e sopravvivenza usando un'ampia coorte di pazienti trattati con ICI (n=30,337), senza riscontrare un impatto significativo. Al contrario, un recente studio retrospettivo che ha incluso 21.121 pazienti trattati con ICI ha dimostrato che la comparsa di ICI-DM è associata ad una migliore sopravvivenza globale (14).

Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici potrà, in futuro, favorire lo sviluppo di approcci diagno-

stici e terapeutici mirati, potenzialmente supportati da strumenti tecnologici avanzati per il monitoraggio e l'intervento precoce.

EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE CLINICHE DEL DIABETE MELLITO INDOTTO DA ICI

L'incidenza dell'ICI-DM varia tra 0,2% e 1,4% negli studi osservazionali retrospettivi (8,15) e il 17% nei trial clinici, in particolare nei trattamenti di combinazione tra anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (16-19). Gli anti-PD-1 sono la classe di ICI più frequentemente associata all'insorgenza di ICI-DM: fino al 76% dei pazienti che sviluppano la patologia sono stati trattati con anti-PD-1, l'8% con anti-PD-L1 e solo il 4% con anti-CTLA-4 (16).

Una review sistematica pubblicata da Wu et al nel 2023 ha analizzato 146 studi per un totale di 192 pazienti al fine di caratterizzare la popolazione a rischio di sviluppare ICI-DM (20). Tra questi, il 99,5% era in trattamento con anti-PD-1 o anti-PD-L1, con un'età media di 63.4±12.4 anni e una prevalenza maschile del 62.3% (probabilmente legata alla maggiore incidenza del melanoma negli uomini). Il tempo mediano di insorgenza del diabete è stato di 12 settimane (range interquartile: 6-24 settimane), con un esordio più precoce nei pazienti trattati con pembrolizumab (mediana di 42 giorni) (5, 21).

Circa il 5% dei pazienti presentava una diagnosi pregressa di Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) e l'84% mostrava livelli di HbA1c > 6.5% al momento della diagnosi. La chetoacidosi diabetica (DKA) rappresentava la manifestazione iniziale nel 69.7% dei casi con un C-peptide basso all'esordio (< 0.4 nmol/L) nel 91,6% dei pazienti (20). Gli autoanticorpi per il DMT1 erano presenti nel 40.4% dei casi (92% positivo per gli anti-GAD) e risultavano significativamente associati allo sviluppo di DKA (OR 3.4, 95% CI 1.6-7.5, $p < 0,001$) e a un'insorgenza più precoce dell'ICI-DM (20). Inoltre, il 59.3% dei pazienti presentava aplotipi di suscettibilità per il DMT1 (20).

Al momento della diagnosi di ICI-DM, il 43.8% dei pazienti presentava già una concomitante irAE; la tiroidite autoimmune rappresentava la manifestazione più comune, seguita da disfunzioni ipofisarie (20).

Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno necessitato di terapia insulinica durante il follow-up. Tuttavia, solo 4 su 192 pazienti hanno avuto accesso a tecnologie avanzate come le pompe per infusione di insulina, nonostante

queste siano attualmente raccomandate per la gestione del diabete autoimmune (20, 22).

Per quanto riguarda le terapie aggiuntive, 8 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi per il trattamento delle irAE e 8 pazienti sono stati trattati con agonisti del recettore del GLP-1, ma in entrambi i casi i trattamenti sono stati interrotti per inefficacia (20).

Dal punto di vista clinico, l'ICI-DM si manifesta con caratteristiche sovrapponibili a quelle del T1D. Infatti, i pazienti con ICI-DM sviluppano una rapida distruzione delle cellule β -pancreatiche (23), con conseguente insorgenza di sintomi tipici del deficit insulinico quali poliuria, polidipsia, polifagia, astenia e perdita di peso (8, 24). Se non riconosciuto e trattato tempestivamente, il quadro clinico può rapidamente evolvere in DKA, che rappresenta la manifestazione iniziale nel 70% dei casi (20).

I livelli di C-peptide risultano frequentemente indosabili o molto bassi sin dall'esordio (8, 20), mentre i livelli di HbA1c variano tra il 6% e il 13%, rendendo questo parametro poco affidabile ai fini diagnostici (25).

Gli anticorpi classicamente positivi nel DMT1 risultano positivi solo nel 40% dei pazienti con ICI-DM; la loro presenza correla con un maggiore rischio di DKA (20).

Questi dati sottolineano l'urgenza di adottare tecnologie innovative per il monitoraggio e la gestione terapeutica dei pazienti trattati con ICI, al fine di riconoscere precocemente i segni del diabete e prevenire complicanze potenzialmente letali.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO INDOTTO DA ICI

Sebbene l'insorgenza dell'ICI-DM e il peggioramento del DMT2 in seguito a trattamento con ICI siano eventi relativamente poco documentati, la loro potenziale evoluzione in DKA, osservata in circa il 70% dei casi, sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce e di un monitoraggio regolare (20).

Negli ultimi anni, diverse società scientifiche oncologiche ed endocrinologiche hanno pubblicato linee guida per il monitoraggio della terapia con ICI, comprendenti raccomandazioni su screening, diagnosi e trattamento delle irAE, incluso l'ICI-DM. In alcuni casi, tali linee guida forniscono anche indicazioni sulla sospensione della terapia con ICI in presenza di eventi avversi metabolici. Nella tabella 1 sono riportate le principali raccomandazioni.

Nel 2023, un aggiornamento delle linee guida AIOM, in collaborazione con altre società scientifiche, ha suggerito il monitoraggio della glicemia a digiuno a ogni ciclo di trattamento e fino a sei mesi dopo la sospensione della terapia con ICI. In caso di sospetto ICI-DM, si raccomanda un approfondimento diagnostico mediante dosaggio di chetoni, elettroliti, GAP anionico, autoanticorpi anti-ICA e anti-GAD, oltre alla valutazione dei livelli di C-peptide (26). Inoltre, deve essere preso in considerazione il dosaggio degli enzimi pancreatici per escludere un coinvolgimento del pancreas esocrino (27).

La sospensione della terapia con ICI è indicata in caso di DKA (24) o di scompenso glicemico severo, fino alla stabilizzazione del quadro metabolico (28, 29).

Tutte le linee guida concordano sull'utilizzo della terapia insulinica per il controllo glicemico e, nella maggior parte dei casi, consigliano il riferimento del paziente a un centro specialistico endocrinologico/diabetologico per una gestione più mirata dell'iperglicemia e del follow-up (24). Tuttavia, solo due società scientifiche fanno riferimento all'utilizzo di tecnologie avanzate nella gestione dell'ICI-DM. In particolare, l'American Cancer Society suggerisce l'impiego di pompe per infusione di insulina (30), mentre il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda l'utilizzo del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) (31).

In letteratura, i dati sulla gestione clinica dell'iperglicemia nell'ICI-DM sono ancora limitati, così come le evidenze sulle sue eventuali differenze rispetto al DMT1. Liu e collaboratori hanno condotto uno studio retrospettivo confrontando le caratteristiche cliniche e i profili glicemici di 7 pazienti con ICI-DM e 14 con DMT1 (32). I pazienti sono stati appaiati per sesso, età, livelli di C-peptide a digiuno e durata della malattia. Due dei sette pazienti con ICI-DM presentavano una concomitante diagnosi di ipotiroidismo e insufficienza surrenalica autoimmune. L'analisi dei dati raccolti tramite CGM ha evidenziato una maggiore variabilità glicemica nei pazienti con ICI-DM rispetto ai soggetti con T1D, sia nell'arco delle 24 ore ($36.3 \pm 4.8\%$ vs $28.2 \pm 6.5\%$; $p=0.009$) sia durante le ore notturne ($37.4 \pm 8.4\%$ vs $23.4 \pm 7.3\%$; $p=0.001$) (32). Questo studio ha sottolineato come l'uso delle tecnologie avanzate, in particolare il CGM, permetta di identificare caratteristiche glicemiche peculiari nei pazienti con ICI-DM, suggerendo un profilo metabolico non completamente sovrapponibile a quello del DMT1 classico.

Attualmente, mancano studi comparativi su diversi regimi terapeutici insulinici per l'ICI-DM. L'unico lavoro disponibile in letteratura è un case report che descrive l'impiego di una Sensor-Augmented Pump (SAP) in una donna con ICI-DM che ha portato a termine una gravidanza in sicurezza dopo la sospensione dell'ICI per remissione della malattia (33). Ad oggi, quindi, le evidenze disponibili su quale sia il miglior schema terapeutico per questa popolazione sono ancora scarse, suggerendo la necessità di studi mirati.

UNA ESPERIENZA CLINICA NELLA GESTIONE DEL DIABETE INDOTTO DA ICI CON APPROCCIO TECNOLOGICO

Negli ultimi decenni, l'utilizzo della tecnologia ha consentito una gestione molto più agevole del diabete mellito, in particolare nel DMT1. Al momento, non ci sono dati in letteratura che analizzino l'impatto dell'utilizzo della tecnologia nei pazienti con ICI-DM.

Tuttavia, in considerazione delle caratteristiche cliniche di questa forma di diabete, l'utilizzo di supporti tecnologici può fornire un valido strumento per raggiungere rapidamente gli obiettivi glicemici.

Tra gli approcci tecnologici, il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) è estremamente utile nel fornire indicazioni sulla qualità del controllo glicemico degli ultimi 14 giorni attraverso il calcolo del tempo in range (TIR, tempo trascorso in valori glicemici compresi tra 70 e 180 mg/dl), il TBR (tempo trascorso in ipoglicemia, <70 mg/dl) e il TAR (tempo trascorso in iperglicemia, >180 mg/dl); lo scarico dati del CGM riporta, inoltre, il calcolo del coefficiente di variazione (CV) e della glicata stimata (GMI) (34). L'utilizzo del CGM può essere utile nel monitorare i soggetti con recente diagnosi di ICI-DM sia per la scarsa attendibilità dell'emoglobina glicata sia per ottenere informazioni circa la variabilità glicemica (35), che nei soggetti con ICI-DM sembra essere più elevata (32).

Oltre a garantire una migliore valutazione del controllo glicemico, l'approccio tecnologico fornisce un importante supporto nella gestione terapeutica del paziente in terapia insulinica multi-iniettiva tramite i sistemi SMART-MDI. Queste tecnologie integrano i dati provenienti dal CGM con quelli di una penna intelligente, ossia uno strumento riutilizzabile per la somministrazione di insulina ad azione rapida. Il sistema comunica con lo smartphone

Tabella 1 ♦ Linee guida per lo screening e la gestione del diabete indotto da inibitori dei checkpoint immunitari

Società	Linee guida per il trattamento
AIOM (26)	- monitoraggio clinico volto ad escludere segni/sintomi di esordio /peggioramento di diabete (poliuria, polidipsia, astenia) - monitoraggio della glicemia al basale e per ogni ciclo durante tutto il trattamento e nei successivi 6 mesi; - in caso di sospetto ICI-DM, gli esami di laboratorio devono includere il dosaggio dei chetoni urinari/sierici, il calcolo del GAP anionico e un pannello metabolico (elettroliti sierici, azotemia e creatinina, bicarbonati, osmolarità plasmatica), il dosaggio degli anticorpi ICA (anti-insulina pancreatica) e GAD (anti-decarbossilasi dell'acido glutammico), il dosaggio dei livelli di C-peptide - se glicemia ≥ 160 mg/dl o DKA la terapia insulinica dovrebbe essere presa in considerazione; - in caso di DKA la sospensione dell'immunoterapia fino ad adeguato controllo dei valori glicemici può essere presa in considerazione; - il trattamento con terapia steroidea non deve essere preso in considerazione; - il ripristino della terapia con ICI, una volta ottenuto il controllo della glicemia, dovrebbe essere preso in considerazione.
ESE (European Society of Endocrinology)(16)	- Utilizzare insulina endovenosa e rianimazione con fluidi per il trattamento della DKA; potrebbe essere necessaria l'ospedalizzazione. - Non utilizzare glucocorticoidi ad alte dosi per trattare l'ICI-DM. -Trattare il diabete persistente indotto da ICI con un regime di iniezioni multiple di insulina sottocutanea. - Non effettuare screening di routine per le complicanze nei primi anni di ICI-DM. - Fornire ai pazienti con ICI-DM la stessa educazione all'autogestione data ai pazienti con T1D.
ASCO (American Society of Clinical Oncology)(29)	- G1 (asintomatico o sintomi lievi, glicemia a digiuno > 126 mg/dL - 160 mg/dL): Continuare l'ICI con follow-up clinico e laboratoristico ravvicinato. Possibile avvio di terapia orale per T2D o intensificazione della terapia per chi ha T2D preesistente. - G2 (sintomi moderati, glicemia a digiuno > 160 - 250 mg/dL, nessuna chetoacidosi): Sospendere temporaneamente l'ICI finché la glicemia non è sotto controllo. Consulto endocrinologico urgente per i nuovi casi di ICI-DM. Iniziare terapia insulinica. Ospedalizzazione se impossibile gestire ambulatorialmente. - G3-4 (sintomi severi, glicemia > 250 mg/dL, chetoacidosi o altre alterazioni metaboliche): Sospendere l'ICI finché la glicemia è sotto controllo. Ospedalizzazione per gestione della DKA, rianimazione con fluidi ed elettroliti, avvio di terapia insulinica. Consulto endocrinologico.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (33)	- Seguire le linee guida per il T1D, inclusi monitoraggio regolare della glicemia, utilizzo di CGM, target di HbA1c, terapia insulinica, monitoraggio continuo della glicemia e gestione delle complicanze (neuropatia, problemi ai piedi, disfunzione erettile, ecc.).
American Cancer Society (31)	- I pazienti che sviluppano diabete autoimmune dovrebbero essere inviati a un endocrinologo per consulenza e gestione; - Una volta confermata la diagnosi di diabete autoimmune, il trattamento con insulina dovrebbe essere avviato tempestivamente. Il regime insulinico tipico include un'insulina basale (es. insulina detemir, insulina degludec o insulina glargine) in associazione con insulina prandiale (es. insulina lispro, insulina aspart o insulina glulisina). Considerare l'inizio della terapia con microinfusore di insulina in collaborazione con un diabetologo; - In caso di sospetto di DKA, è necessario prestare particolare attenzione alla gestione secondo le linee guida attuali; - Escludere la sepsi e sospendere temporaneamente la terapia con ICI fino a quando il paziente non si è ristabilito e ha raggiunto un controllo glicemico adeguato; - Si raccomanda un follow-up con il servizio di endocrinologia per la gestione a lungo termine del diabete.

del paziente tramite un'applicazione dedicata, che invia notifiche in caso di dosi dimenticate, segnala valori di glucosio elevati e calcola automaticamente le correzioni necessarie in caso di iperglicemia. Sull'app sono inoltre visualizzabili informazioni relative al trend della glicemia e allarmi predittivi in grado di preallertare il paziente prima del raggiungimento di una determinata soglia glicemica così da consentire una gestione più consapevole della terapia insulinica (36). Inoltre, tali sistemi possono essere integrati con altre app di *carbo-counting* che supportano il paziente nell'individuazione dei carboidrati e nel loro conteggio con conseguente corretto calcolo del bolo (37).

L'apice della piramide tecnologica a supporto del paziente in terapia insulinica intensiva è rappresentato dai sistemi ibridi ad ansa chiusa (AHCL). Questi sistemi sono dotati di algoritmi in grado di modulare in tempo reale la somministrazione di insulina attraverso il microinfusore, aumentandola o riducendola sulla base dei livelli di glucosio misurati dal sensore, con l'obiettivo di raggiungere un valore o un intervallo di valori di riferimento. Negli ultimi anni, i sistemi AHCL si sono affermati come uno strumento centrale nella gestione del DMT1 (22, 38), grazie alla loro capacità di aumentare il TIR, ridurre il rischio di ipoglicemia e alleviare il carico psicologico e sociale associato alla patologia, contribuendo al contempo a migliorare la soddisfazione della persona con diabete (39). Alla luce di questi benefici, si configurano le basi per una possibile applicazione anche nella gestione dell'ICI-DM, dove il controllo metabolico può risultare particolarmente complesso.

Nella UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche di Pescara, negli ultimi 24 mesi sono stati seguiti tre pazienti con ICI-DM secondario a terapia con nivolumab (anti PD1). Tutti e tre i pazienti sono stati gestiti con supporti tecnologici: in particolare, due pazienti sono stati trattati con terapia insulinica multiniettiva con sistema smart MDI e una paziente è stata avviata a terapia con microinfusore AHCL.

Di seguito è illustrato più nel dettaglio il caso della paziente a cui è stato prescritta terapia insulinica mediante microinfusore con tecnologia AHCL, che suggerisce come l'integrazione precoce di tecnologie avanzate possa rappresentare un'opzione promettente per ottimizzare la gestione metabolica e supportare la prosecuzione della terapia oncologica.

A luglio 2023, in seguito a comparsa di metastasi cutanea da melanoma (stadio IV NED), è stata avviata a terapia con nivolumab, 240 mg ogni 14 giorni. Dopo 5 settimane dall'inizio dell'immunoterapia (due cicli) è stata richiesta consulenza diabetologica per comparsa di iperglicemia a digiuno (400 mg/dl). Alla prima valutazione la paziente presentava una HbA1c di 7.8%, non concordante con i livelli di glicemia a digiuno 400 mg/dl, un c-peptide soppresso (0.1 ng/ml, range 0.78-1.89 ng/ml) e positività degli anticorpi anti-GAD e anti-IA-2 con un titolo rispettivamente di 2000 IU/ml e 583 IU/ml (range 1-17 IU/ml e 0-1,1 IU/ml). Veniva pertanto posta diagnosi di ICI-DM e avviata terapia insulinica multi-iniettiva (Degludec 12UI, Aspart 4UI a colazione, 6UI a pranzo e 4UI a cena) associata a CGM. Contestualmente si raccomandava sospensione dell'immunoterapia fino a stabilizzazione del quadro metabolico. A settembre 2023, nonostante l'ottimizzazione dello schema insulinico, lo scarico dati del CGM mostrava un controllo glicemico inadeguato con multiple ipoglicemie: nel dettaglio il TIR risultava del 31%, il TBR 8%, il TAR 61% (di cui il 28% del tempo passato oltre i 250 mg/dl) e CV del 40%. Pertanto, nell'ottica di migliorare rapidamente il controllo glicemico e consentire la ripresa del trattamento con Nivolumab, la paziente veniva avviata a terapia con microinfusore con sistema integrato AHCL Minimed 780G®. Tenendo conto dell'importante variabilità glicemica e della frequenza delle ipoglicemie, l'algoritmo Smartguard è stato settato per mantenere un target di 120 mg/dl con un tempo di insulina attiva di 3h. Sono state effettuate visite di controllo ogni 2 settimane da novembre 2023 a marzo 2024 per adeguamento delle impostazioni dell'algoritmo con progressivo miglioramento del controllo glicemico in assenza di ipoglicemie significative. In particolare, a marzo 2024 i dati del CGM mostravano: un TIR del 68%, TAR del 28%, TBR del 4% e un CV del 32% e una HbA1c del 7%. Nel caso specifico, l'utilizzo del sistema AHCL è stato di grande supporto nell'ottimizzare il quadro glicemico, in termini di raggiungimento di un TIR quasi ottimale e di un miglioramento significativo dell'ampia variabilità glicemica, proteggendo la paziente dal rischio ipoglicemico e migliorandone significativamente la qualità della vita. Appare quindi utile valutare l'impiego delle tecnologie avanzate già nelle prime fasi di insorgenza dell'ICI-DM, al fine di ottimizzare la gestione della malattia e favorire una ripresa sicura dell'immunoterapia.

CONCLUSIONI

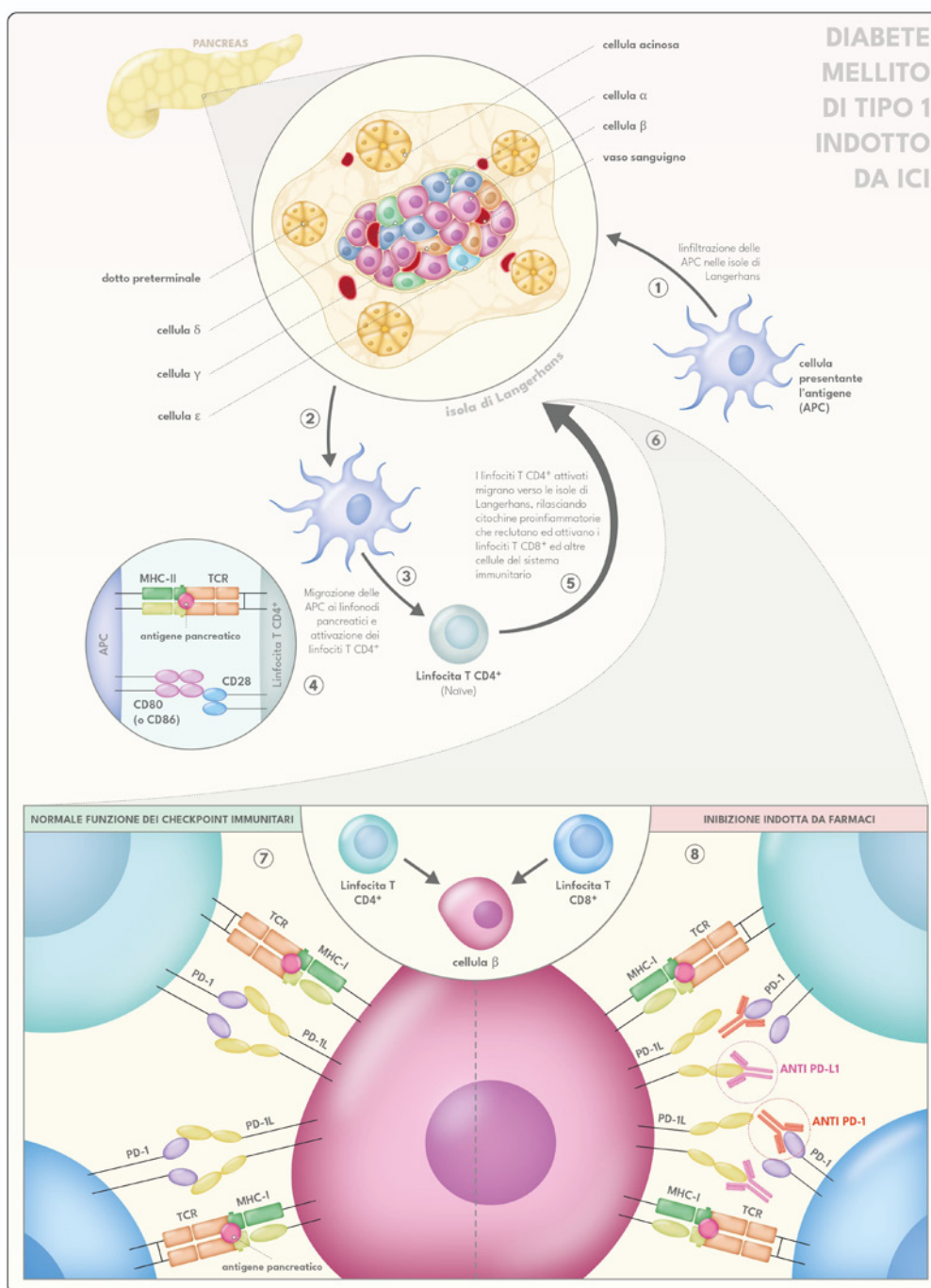
L'ICI-DM rappresenta una complicanza endocrina emergente dell'immunoterapia oncologica, caratterizzata da una distruzione rapida e irreversibile delle cellule β -pancreatiche, spesso in associazione ad altre endocrinopatie autoimmuni. Considerata l'aspettativa di vita potenzialmente lunga di molti pazienti trattati con ICI e la complessità del quadro clinico, è fondamentale adottare un approccio multidisciplinare, basato sulla stretta collaborazione tra oncologi, endocrinologi e diabetologi, per garantire una gestione personalizzata e tempestiva. In tale contesto, l'integrazione delle tecnologie avanzate per la gestione del diabete assume un ruolo sempre più centrale. Il CGM, i sistemi smart-MDI e i microinfusori con tecnologia AHCL rappresentano strumenti efficaci per migliorare il controllo glicemico, ridurre il rischio di complicanze acute e facilitare l'adattamento terapeutico, soprattutto nei pazienti con elevata variabilità glicemica. Alla luce delle evidenze disponibili, e dei vantaggi dimostrati nella cura della persona con DMT1 (39), l'impiego di queste tecnologie potrebbe risultare vantaggioso anche in altre forme rare di diabete (Fig. 2), come quello indotto dagli ICI, il diabete secondario a fibrosi cistica, post-pancreasectomia e mitocondriale, dove la gestione clinica risulta spesso complessa e priva di protocolli consolidati (40, 41).

L'obiettivo finale deve essere quello di migliorare la qualità di vita e gli outcome clinici dei pazienti, attraverso un controllo metabolico ottimale e un monitoraggio proattivo, in linea con i più recenti standard della medicina di precisione. Alla luce delle evidenze attuali, si rende auspicabile lo sviluppo di ulteriori studi volti a definire strategie terapeutiche dedicate e validare l'efficacia dell'approccio tecnologico in questa specifica popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 2023; 14:1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975.
2. Ansari MJI, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 198(1):63-69. doi: 10.1084/jem.20022125.
3. Hu H, Zakharov PN, Peterson OJ, Unanue ER. Cytocidal macrophages in symbiosis with CD4 and CD8 T cells cause acute diabetes following checkpoint blockade of PD-1 in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(49):31319-31330. doi: 10.1073/pnas.2019743117.
4. Osum KC, Burrack AL, Martinov T, Sahli NL, Mitchell JS, Tucker CG, et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet β cells to limit T cell function during autoimmune diabetes. *Sci Rep.* 2018; 8(1):8295. doi: 10.1038/s41598-018-26471-9.
5. Zheng Z, Liu Y, Yang J, Tan C, Zhou L, Wang X, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2021; 37(1):e3366. doi: 10.1002/dmrr.3366.
6. Das R, Bar N, Ferreira M, Newman AM, Zhang L, Bailor JK, et al. Early β cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *Journal of Clinical Investigation.* 2018; 128(2):715-720. doi: 10.1172/JCI96798.
7. Di Dalmazi G, Ippolito S, Lupi I, Caturegli P. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* 2019; 14(6):381-398. doi: 10.1080/17446651.2019.1701434.
8. Kani ER, Karaviti E, Karaviti D, Gerontiti E, Paschou IA, Saltiki K, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus. *Endocrine.* 2025; 87(3):875-890. doi: 10.1007/s12020-024-04050-5.
9. Ding JT, Yang KP, Lin KL, Cao YK, Zou F. Mechanisms and therapeutic strategies of immune checkpoint molecules and regulators in type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology.* 2023; 13:1090842. doi: 10.3389/fendo.2022.1090842.
10. Zhong L, Wu Q, Chen F, Liu J, Xie X. Immune-related adverse events: promising predictors for efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2021; 70(9):2559-2576. doi: 10.1007/s00262-020-02803-5.
11. Cheung YMM, Wang W, McGregor B, Hamnvik OPR. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2022; 71(8):1795-1812. doi: 10.1007/s00262-021-03128-7.
12. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, et al. Pituitary dysfunction induced by immune

Figura 2 ♦ Patogenesi del diabete indotto dagli inibitori dei checkpoint immunitari. Un insulto immunitario iniziale induce l'infiltrazione di cellule presentanti l'antigene (APC) nelle isole pancreatiche (1), che migrano ai linfonodi pancreatici (2) per attivare i linfociti T CD4+ naïve (3). L'attivazione (4) richiede un sistema a due segnali: le APC esprimono antigeni delle cellule β tramite il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II), che si lega al recettore dei linfociti T (TCR) sui linfociti T CD4+; contemporaneamente è necessaria la costimolazione tramite CD80 o CD86 (presenti sulle APC), che si legano a CD28 (espresso sulla cellula T). I CD4+ attivati migrano verso le isole di Langerhans e rilasciano citochine pro-infiammatorie che richiamano linfociti T CD8+ e altre cellule immunitarie (5, 6). In condizioni normali (7), i linfociti T riconoscono l'antigene espresso dalle cellule β attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC I) tramite il proprio TCR. L'interazione PD-1/PD-L1 mantiene la tolleranza immunitaria. L'inibizione immunoterapica di questi checkpoint (8) può rompere tale equilibrio, attivando una risposta autoimmune che porta alla distruzione delle cellule β e all'insorgenza del diabete di tipo 1



- checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: A prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2):e000779. doi: 10.1136/jitc-2020-000779.
13. Chen X, Affinati AH, Lee Y, Turcu AF, Henry NL, Schiopu E, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022; 45(5):1170-1176. doi: 10.2337/dc21-2213.
 14. Kamitani F, Nishioka Y, Koizumi M, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related type 1 diabetes incidence, risk, and survival association. *J Diabetes Investig*. 2025; 16(2):334-342. doi: 10.1111/jdi.14362.
 15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2018; 4(2):173-182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
 16. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022; 187(6):G1-G21. doi: 10.1530/EJE-22-0689.
 17. Rose TL, Harrison MR, Deal AM, Ramalingam S, Whang YE, Brower B, et al. Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(28):3140-3148. doi: 10.1200/JCO.21.01003.
 18. Enamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, Drakaki A, Percent IJ, Molina AM, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer*. 2022; 128(5):966-974. doi: 10.1002/cncr.34016.
 19. Nguyen VP, Campbell KM, Nowicki TS, Elumalai N, Medina E, Baselga-Carretero I, et al. A Pilot Study of Neoadjuvant Nivolumab, Ipilimumab, and Intralesional Oncolytic Virotherapy for HER2-negative Breast Cancer. *Cancer Research Communications*. 2023; 3(8):1628-1637. doi: 10.1158/2767-9764.
 20. Wu L, Tsang V, Menzies AM, Sasson SC, Carlino MS, Brown DA, et al. Risk Factors and Characteristics of Checkpoint Inhibitor-Associated Autoimmune Diabetes Mellitus (CIADM): A Systematic Review and Delineation From Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023; 46(6):1292-1299. doi: 10.2337/dc22-2202.
 21. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019; 36 (9):1075-108. doi: 10.1111/dme.14050.
 22. Committee ADAPP, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Suppl 1):S146-66. doi: 10.2337/dc25-S007.
 23. Popovic DS, Koufakis T, Kovacevic B, Rizzo M, Papanas N. Immune checkpoint inhibitors-induced diabetes mellitus: a growing clinical presentation requiring our attention. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022; 21(11):1337-1339. doi: 10.1080/14740338.2022.2134343.
 24. Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021; 22(2):337-349. doi: 10.1007/s11154-020-09618-w.
 25. Liao D, Liu C, Chen S, Liu F, Li W, Shangguan D, et al. Recent advances in immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *International Immunopharmacology*. 2023; 122:110414. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110414.
 26. Linee guida AIOM - Gestione della tossicità da immunoterapia. 2023.
 27. Silvestris N, Argentiero A, Beretta GD, Di Bartolo P, Montagnani M, Danesi R, et al. Management of metabolic adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 154:103066. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103066.
 28. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440.
 29. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Liontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. How we treat endo-

- crine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2021; 6(1):100011. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100011.
30. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*. 2018; 124(6):1111-1121. doi: 10.1002/cncr.31200.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. 2015:1-89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315808/>.
32. Liu W, Li C, Fang Y, Cai X, Zhu Y, Ren Q, et al. Clinical characteristics and unique presentations of immune checkpoint inhibitor induced type 1 diabetes in Chinese patients from a single institution. *Sci Rep*. 2025; 15(1):5339. doi: 10.1038/s41598-025-89668-9.
33. Sugai K, Miwa T, Kojima J, Ueda Y, Tsukahara K, Nishi H, et al. Pregnancy and delivery in an advanced cancer survivor with immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a case report. *Endocrine*. 2024; 85(2):593-597. doi: 10.1007/s12020-024-03780-w.
34. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
35. Dunn TC, Hayter GA, Doniger KJ, Wolpert HA. Development of the Likelihood of Low Glucose (LLG) algorithm for evaluating risk of hypoglycemia: a new approach for using continuous glucose data to guide therapeutic decision making. *J Diabetes Sci Technol*. 2014; 8(4):720-730. doi: 10.1177/1932296814532200.
36. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017; 1(12):1445-1460. doi: 10.1210/je.2017-00388.
37. Holt RIG, Devries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021; 44(11):2589-2625. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3.
38. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev*. 2023; 44(2): 254-280. doi: 10.1210/endrev/bnaco22.
39. Di Molfetta S, Di Gioia L, Caruso I, Cignarelli A, Green SC, Natale P, et al. Efficacy and Safety of Different Hybrid Closed Loop Systems for Automated Insulin Delivery in People With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024; 40(6):e3842. doi: 10.1002/dmrr.3842.
40. Scully KJ, Marks BE, Putman MS. Advances in diabetes technology to improve the lives of people with cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2024; 67(10):2143-2153. doi: 10.1007/s00125-024-06223-3.43.
41. Rizzi A, Tartaglione L, Di Leo M, Alfieri S, Pitocco D. Advanced hybrid closed-loop system: first successful clinical case after total pancreatectomy. *Acta Diabetol*. 2021; 58(7):967-969. doi: 10.1007/s00592-021-01715-9.