

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

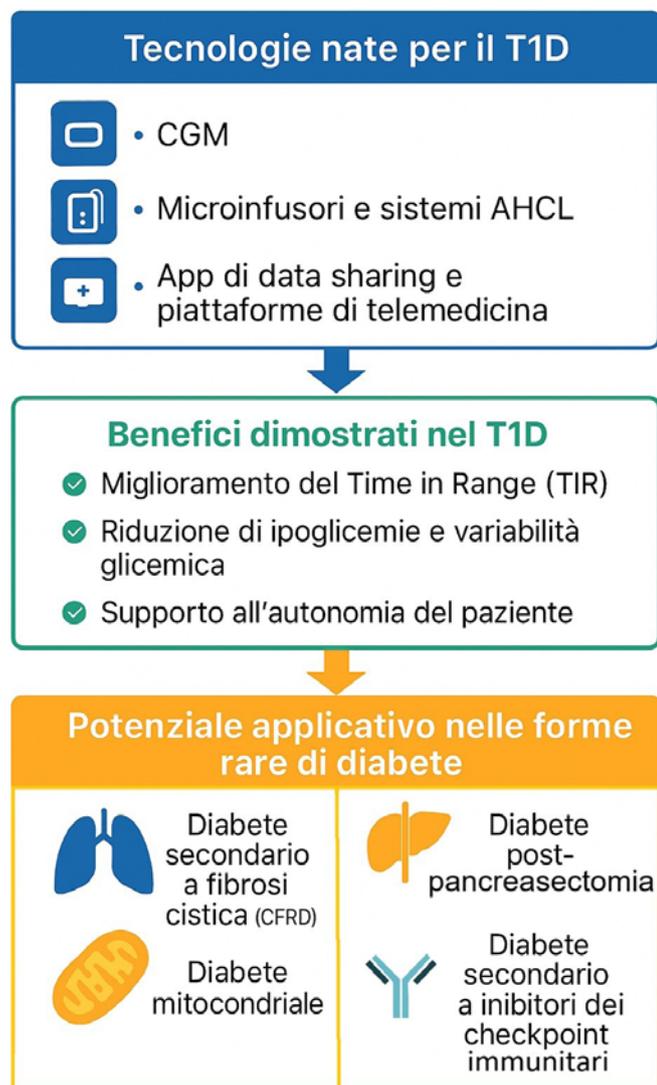
Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) ha rappresentato una svolta significativa nella terapia oncologica, migliorando in modo sostanziale la prognosi di numerose neoplasie. Tuttavia, l'attivazione prolungata del sistema immunitario 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 Langherans, 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 anomale 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 DM1. 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 DM1 (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 DM1 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 DM1. 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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

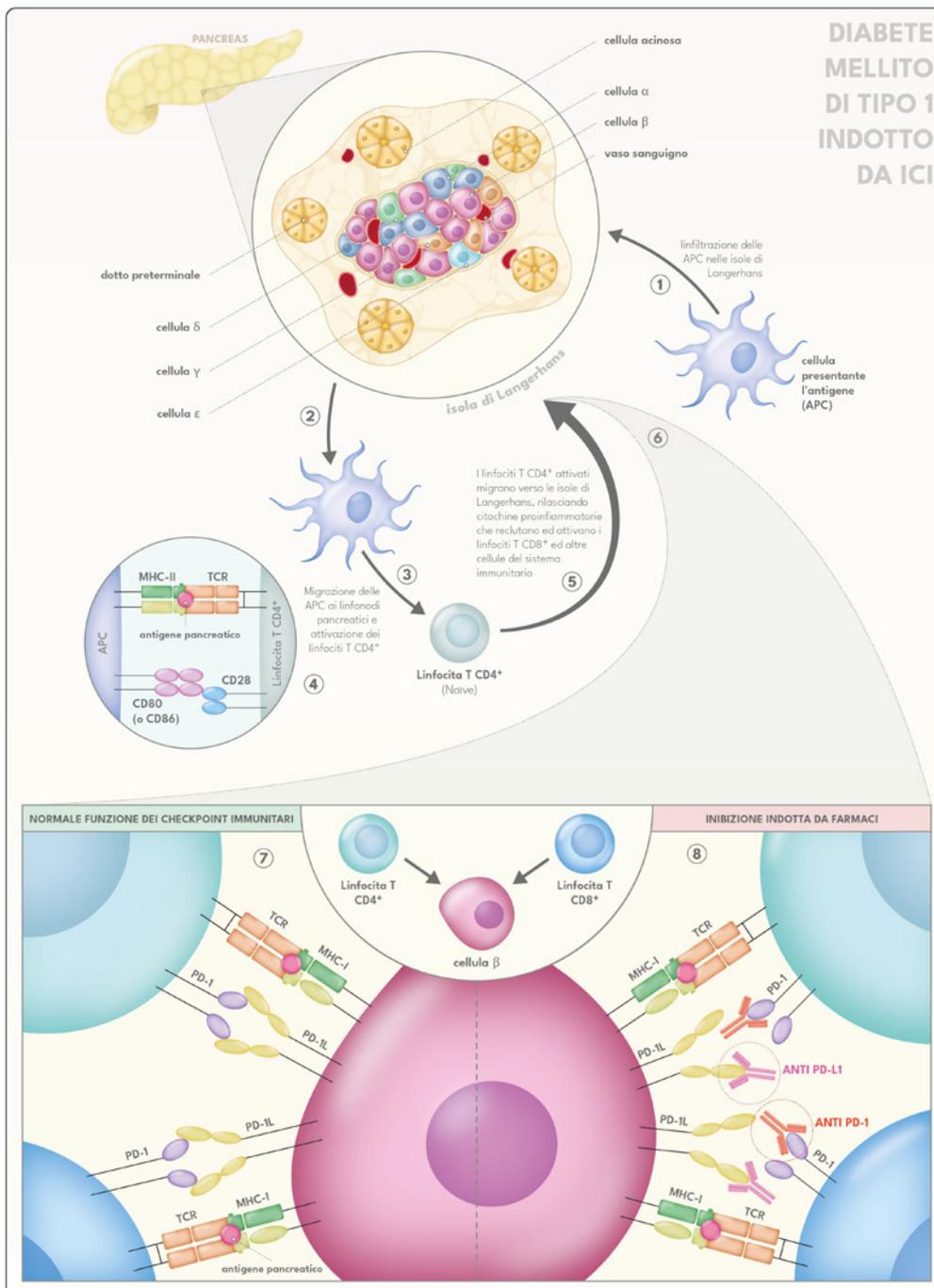
L'ICI-DM rappresenta una complicanza endocrina emergente dell'immunoterapia oncologica, caratterizzata da una distruzione rapida e irreversibile delle cellule β -pancreatiche, spesso in associazione ad altre endocrinopatie autoimmuni. Considerata l'aspettativa di vita potenzialmente lunga di molti pazienti 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 b 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-

- ocrine 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.