

il Diabete

Vol. 37, N. 3, ottobre 2025



– IN MEMORIA DEL PROF. AGOSTINO CONSOLI

– PREMIO ARETEO SID 2025

Il recettore dell'insulina: non solo metabolismo

– SIMPOSIO

Medicina di Genere 2.0. Differenze di genere nelle malattie metaboliche: non solo uomo-donna

- Introduzione
- Medicina genere-specifica e malattie metaboliche: un nuovo paradigma per la salute inclusiva
- Ragazzi transgender e gender diverse: una prospettiva metabolica
- Effetti metabolici delle terapie di affermazione di genere

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

La chirurgia bariatrica è ancora un'opzione di prima scelta nel trattamento dell'obesità?

– AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA

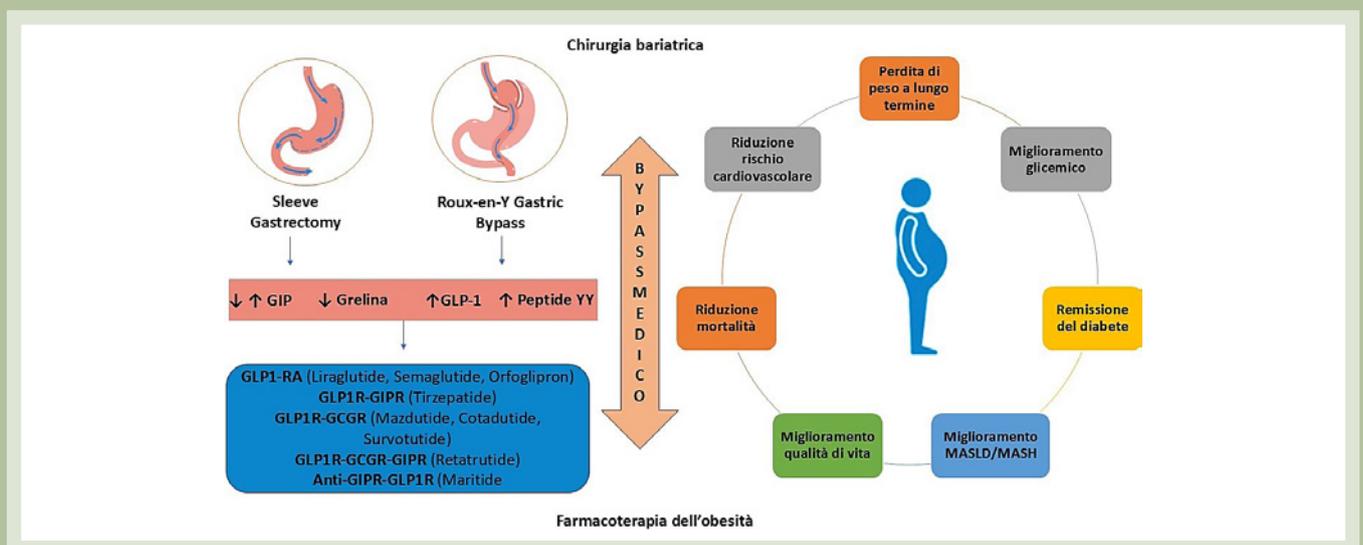
Irene Caruso
Maurizio Di Marco
Marika Menduni

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Una nuova "visione" della neuropatia nel diabete

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Effetto degli SGLT2-i sull'ematocrito: "Trick or Treat"?



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Maria Pompea Antonia Baldassarre
(Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Raffaella Buzzetti (Roma)

Presidente Eletto

Riccardo Bonadonna (Verona)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Ernesto Maddaloni (Roma)

Consiglieri

Sergio Di Molfetta (Bari)

Alessandro Roberto Dodesini (Bergamo)

Gian Paolo Fadini (Padova)

Paolo Fiorina (Milano)

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Nicola Napoli (Roma)

Andrea Natali (Pisa)

Francesca Porcellati (Perugia)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Raffaella Buzzetti (Roma)

Angelo Avogaro (Padova)

Riccardo Bonadonna (Verona)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

- 137 – **IN MEMORIA DEL PROF. AGOSTINO CONSOLI**
Andrea Giaccari, Gloria Formoso
- **PREMIO ARETEO SID 2025**
- 138 **Il recettore dell'insulina: non solo metabolismo**
Laura Sciacca
- **SIMPOSIO**
**MEDICINA DI GENERE 2.0. DIFFERENZE DI GENERE NELLE MALATTIE METABOLICHE:
NON SOLO UOMO-DONNA**
- 147 **Introduzione**
Luigi Laviola
- 149 **Medicina genere-specifica e malattie metaboliche: un nuovo paradigma per la salute inclusiva**
Giovanna Motta
- 153 **Ragazzi transgender e gender diverse: una prospettiva metabolica**
Gianluca Tornese
- 159 **Effetti metabolici delle terapie di affermazione di genere**
Angelo Cignarelli, Marco Masi, Sara Muci, Francesco Giorgino
- 165 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO
La chirurgia bariatrica è ancora un'opzione di prima scelta nel trattamento dell'obesità?
Danila Capoccia, Ilaria Milani
- **AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 177 **Irene Caruso**
- 178 **Maurizio Di Marco**
- 179 **Marika Menduni**
- 180 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID
Una nuova "visione" della neuropatia nel diabete
Marika Menduni, Benedetta Russo, Fabiana Picconi
- 197 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID
Effetto degli SGLT2-i sull'ematocrito: "Trick or Treat"?
Andrea Sablone, Fabrizio Febo, Federica Carrieri

il Diabete

Vol. 37, N. 3, ottobre 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 979-12-5477-681-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2503

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.

In memoria del prof. Agostino Consoli

Con profonda commozione ricordiamo il Professor Agostino Consoli: scienziato, medico, maestro e uomo di straordinaria umanità. Professore di Endocrinologia all'Università di Chieti-Pescara e Direttore della UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche della ASL di Pescara, ha dedicato la sua vita alla ricerca, alla cura del paziente e alla promozione di una sanità più giusta e consapevole.

Figura di riferimento nel mondo accademico e scientifico, ha incentrato la sua carriera sullo studio del diabete, dalla fisiopatologia agli aspetti più profondamente umani della cura, ricordandoci ogni giorno la centralità della persona e il dovere, per il medico e il ricercatore, di riconoscerla e tutelarla.

Il suo percorso scientifico lo ha portato, fin dalla metà degli anni Ottanta, negli Stati Uniti, dove ha collaborato con grandi nomi della diabetologia come John Gerich a Rochester (Minnesota) e successivamente a Pittsburgh. Lì, grazie a metodologie d'avanguardia, ha dato contributi decisivi alla comprensione del ruolo cruciale della gluconeogenesi nel diabete di tipo 2, arrivando a tracciare – con rigore e precisione – il destino metabolico di ogni singolo atomo di carbonio. Sotto la guida di Ralph A. DeFronzo a San Antonio, ha poi contribuito in modo fondamentale alla comprensione del meccanismo d'azione della metformina, ancora oggi il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2.

Rientrato in Italia, ha portato con sé un patrimonio scientifico e umano immenso. Ha proseguito le sue ricerche sulle complicanze del diabete, concentrandosi sugli effetti dell'iperglicemia su organi chiave come il fegato e la retina, e sui meccanismi della coagulazione. Studi che gli sono valsi, nel 2017, il prestigioso premio Arete della Società Italiana di Diabetologia.

Alla guida del Center for Advanced Studies and Technology (CAST) dell'Università di Chieti-Pescara, ha saputo creare un ambiente di eccellenza e innovazione, insegnando a credere nella forza della ricerca e a lottare per costruire un polo scientifico e tecnologico di rilievo internazionale. Molti dei suoi allievi sono oggi affermati ricercatori indipendenti, testimoni del suo insegnamento rigoroso e generoso.

Coordinatore del Centro Studi e, successivamente, Presidente della Società Italiana di Diabetologia, ha avuto la visione e il coraggio di fondare la Federazione delle Società Diabetologiche Italiane, unendo SID e AMD per rafforzare il dialogo con le istituzioni. Con AMD ha anche contribuito all'acquisizione della prestigiosa rivista, *Acta Diabetologica*, di cui è stato Associate Editor. Non si è fermato qui: ha fortemente voluto la nascita del capitolo italiano dell'European Diabetes Forum, per tradurre la ricerca scientifica in azioni concrete di politica sanitaria.

Nonostante fosse un grande scienziato, prima di tutto era un uomo. Una persona di straordinaria empatia, capace di mettere a proprio agio chiunque, con una battuta, un sorriso, una parola di conforto. Di immensa cultura, spaziava con naturalezza dall'arte alla letteratura, dalla storia alla filosofia, e non mancavano mai citazioni in latino o greco, usate con ironia e raffinatezza.

Amava profondamente la sua famiglia: la moglie Prisca, compagna di una vita, e i suoi due figli, Francesco e Annastella, cui era legatissimo. Nonostante i numerosi viaggi in tutto il mondo, ritornava sempre volentieri nella sua amata residenza di campagna, circondata dagli ulivi – dove produceva anche un eccellente olio, naturalmente premiato – un luogo di pace che rifletteva la sua sensibilità e il suo amore per la bellezza autentica.

Ha affrontato la malattia con coraggio e determinazione, continuando a lavorare con passione anche durante i trattamenti, spesso collegandosi da remoto per non interrompere il dialogo con colleghi, allievi e istituzioni.

La sua scomparsa lascia un vuoto immenso nella comunità scientifica, tra i pazienti, gli studenti, i colleghi e tutti coloro che hanno avuto il privilegio di conoscerlo. Il mondo non sarà più lo stesso senza Agostino. Ma il suo esempio, la sua intelligenza, la sua umanità e la sua visione continueranno a guidarci.

Ciao Agostino. Grazie per tutto ciò che ci hai donato.



Andrea Giaccari, Gloria Formoso

Il recettore dell'insulina: non solo metabolismo *The insulin receptor: not only metabolism*

Laura Sciacca

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione
Endocrinologia, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503a>



ABSTRACT

The insulin receptor (IR) is a tetrameric, tyrosine-kinase receptor, composed of two α -subunits and two transmembrane β -subunits. Alternative splicing of exon 11 generates two structurally different isoforms: IR-A and IR-B. The 12 amino acids derived from exon 11 are included in the IR-B isoform but not in the IR-A isoform. IR-A predominates in tissues with more active proliferation, it is mainly expressed in embryonal and fetal tissues, central nervous system (CNS), hematopoietic cells and cancer cells. IR-B is predominantly expressed in adult, well-differentiated tissues, it mediates metabolic insulin actions in liver, muscle and fat. The mechanisms that regulate IR isoform expression are complex and not fully understood. The most relevant functional difference between these two isoforms is the high affinity of IR-A for Insulin-like Growth Factor II (IGF-II), whereas IR-B has a low affinity for IGF-II.

In murine embryonal fibroblasts deprived of Insulin-like Growth Factor I receptor (IGF-IR), IGF-II is able to stimulate cell proliferation through the IR-A isoform. Studies in different breast cancer cells demonstrate that IR-A, the high affinity receptor for IGF-II, promotes cell proliferation. In addition, in various sarcoma cells autocrine IGF-II induces cell invasion and protection from apoptosis via IR-A. These data are confirmed in patients with osteosarcoma, who show elevated serum IGF-II, associated with survival reduction. Both stromal and epithelial cancer cells can locally produce IGF-II, thus suggesting that an autocrine/paracrine IGF-II/IR-A loop promotes cancer cell proliferation.

In agreement with differential roles of insulin receptor isoforms described above, mature human osteoblasts mainly express IR-B, whereas IR-A is more expressed in osteoblast precursors.

Accordingly, insulin receptor isoforms A and B stimulate different intracellular signaling pathways. When activated by insulin, the IR-B mainly generates metabolic effects, whereas the IR-A, activated by insulin or IGF-II, mediates mitogenic effects.

KEYWORDS

Insulin receptor isoforms, IGF-II, cancer, autocrine/paracrine loop.

INTRODUZIONE

Il recettore dell'insulina (IR), una proteina tirosin-chinasi fisiologicamente presente in tutti i tessuti dei mammiferi, è un etero-tetramero composto da due α -subunità extracellulari che presentano il sito di legame dell'ormone e due β -subunità transmembrana. Le subunità α e β sono legate tra loro da legami disolfuro. Il recettore dell'insulina e quello dell'IGF-1 (IGF-1R) sono omologhi: a livello delle rispettive subunità β che mediano il segnale intracellulare l'omologia è dell'80%. I due recettori condividono molte vie intracellulari del segnale ormonale. L'insulina, legandosi

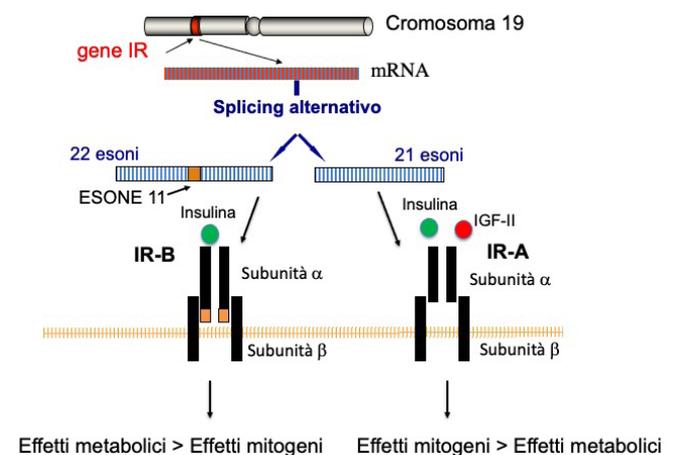
al proprio recettore di membrana, esplica azioni metaboliche e mitogene attivando due vie intracellulari principali: la via prevalentemente metabolica, mediata dalla fosfo-inositolo-chinasi 3 (PI3-K) e la via prevalentemente mitogena, mediata dalla MAP-chinasi (MAPK) (1). L'insulino-resistenza, presente in molte condizioni cliniche tra cui il diabete di tipo 2 e l'obesità, è caratterizzata da un difetto selettivo della via metabolica, mentre la via mitogena è relativamente integra e quindi capace di rispondere allo stimolo insulinico (2). L'iperinsulinemia compensatoria che si instaura nelle condizioni di insulino-resistenza potrebbe, quindi, determinare un'attivazione della via mitogena, favorendo la crescita cellulare e, potenzialmente, quella neoplastica. Non esistono prove dirette che l'iperinsulinemia possa innescare una trasformazione maligna, anche se studi *in vitro* suggeriscono che ciò possa verificarsi quando le cellule esprimono IR a livelli molto elevati. In ogni caso, questo processo richiede un tempo di latenza molto lungo, poiché anche agenti cancerogeni potenti possono richiedere diversi decenni per causare il cancro (3). L'insulina e l'IGF-1 hanno una omologia del 40-50% e le due molecole possono cross-reagire a livello recettoriale, sebbene ad una affinità di legame inferiore rispetto a quella per il proprio recettore. L'insulina per esercitare i suoi effetti attraverso IGF-1R deve essere presente ad alte concentrazioni (come si può verificare in condizioni di iperinsulinemia endogena o esogena).

Il recettore dell'insulina esiste in due isoforme (IR-A e IR-B) generate da uno splicing alternativo dell'esone 11 (4). L'esone 11 codifica per 12 aminoacidi presenti nella porzione carbossi-terminale della subunità α del recettore. L'isoforma B (IR-B) presenta i 12 aminoacidi mentre l'isoforma A (IR-A) è più corta perché manca dei 12 aminoacidi. Tra i fattori che regolano lo splicing alternativo vi sono: CUG triplet repeat, RNA binding protein 1 (CUG-BP1), heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNP), le proteine SR (ricche di serina/arginina) e le proteine Muscleblind-like (MBNL). Tuttavia, i meccanismi di splicing sono complessi e solo parzialmente compresi (5, 6). I tessuti bersaglio dell'insulina, sede degli effetti metabolici, esprimono prevalentemente l'isoforma B di IR, mentre l'isoforma A è prevalentemente espressa nei tessuti a rapido turnover, con prevalenza degli effetti mitogeni, come i tessuti fetali, la placenta e i tessuti neoplastici (7-12). Nei tessuti possono essere espressi sia i recettori tipici (omo-tetrameri IR e IGF-1R) che i recettori ibridi (etero-tetrameri) in tutte le combinazioni: un emi-recettore dell'insulina con un emi-recettore dell'IGF-1 (IR/IGF-1R), e quindi sia emi-recettore dell'isoforma A con emi-recettore IGF-1R (IR-A/IGF-1R), sia emi-recettore dell'isoforma B con emi-recettore IGF-1R (IR-B/IGF-1R), ma anche emi-recettore dell'isoforma A con emi-recettore dell'isoforma B (IR-A/IR-B) (11, 12).

IR-B lega l'insulina con alta affinità, IGF-I e IGF-II con bassa affinità, mentre IR-A lega con alta affinità sia l'insulina che l'IGF-II e con bassa affinità l'IGF-I (7, 10, 11, 13, 14). Inoltre, lo stesso recettore, stimolato da due ligandi con affinità di legame simile, può avere effetti biologici diversi, come si verifica per IR-A attivato da insulina e da IGF-II (11, 15) (Fig. 1). Inoltre, le isoforme di IR hanno effetti diversi sulla proliferazione e sulla sopravvivenza cellulare in presenza o in assenza di insulina. Entrambe le isoforme di IR riducono la crescita cellulare quando non sono legate all'insulina e promuovono la crescita cellulare in presenza di insulina. Questo effetto è maggiore per IR-A. Allo stato non occupato entrambe le isoforme riducono la resistenza cellulare al danneggiamento del DNA rispetto alle cellule che non esprimono IR. Questo effetto è maggiore per IR-B. Al contrario, dopo il legame con l'insulina, IR-A diventa più efficace di IR-B nel proteggere le cellule dall'apoptosi (16).

È noto che la placenta esprime elevate quantità sia di IR che di IGF-1R. È stato riportato che la placenta delle don-

Figura 1 ♦ Rappresentazione schematica delle isoforme del recettore dell'insulina (IR)



Le isoforme IR-A e IR-B sono generate dallo splicing alternativo dell'esone 11 che codifica per un segmento di 12 aminoacidi nella porzione C-terminale della subunità α , presente nell'IR-B ma non nell'IR-A. Questa differenza è causa di modifiche nella struttura e nella funzione. IR-A è in grado di legare ad alta affinità sia insulina che IGF-II e media prevalentemente effetti mitogeni. IR-B, al contrario, lega ad alta affinità solo l'insulina e media maggiormente effetti metabolici.

ne diabetiche presenta alterazioni strutturali e funzionali e che il sistema insulina/IGF potrebbe svolgere un ruolo in questi cambiamenti. Il contenuto di IR, di IGF-1R e la loro fosforilazione è stato misurato nella placenta di donne affette da diabete mellito di tipo 1 (DMT1) o da diabete mellito gestazionale (GDM) rispetto a gravide con normale tolleranza al glucosio (NGT). Nella placenta delle pazienti con DMT1, che presentavano un aumento della glicemia prima e durante la gravidanza, la fosforilazione di IGF-1R e l'espressione di IR-A erano significativamente aumentate rispetto alle donne con normale tolleranza al glucosio. Entrambi questi meccanismi potrebbero promuovere una crescita fetale eccessiva (17).

Le isoforme di IR hanno un ruolo anche nella fisiopatologia del tessuto osseo. Gli osteoblasti maturi umani esprimono principalmente IR-B, mentre i precursori degli osteoblasti esprimono prevalentemente IR-A, con un rapporto IR-B/IR-A che aumenta durante la differenziazione osteogenica (18). Quando le cellule dei precursori ossei sono state trasfettate per iperesprimere IR-A, è stato osservato un aumento della proliferazione cellulare, mentre al contrario l'iperespressione di IR-B ha ridotto la crescita cellulare. Pertanto, l'isoforma IR-B sembra essere coinvolta nella differenziazione dei precursori degli osteoblasti (18).

Data la complessità del sistema, gli effetti biologici nei vari tessuti possono quindi essere molto diversi a seconda della prevalenza dei recettori omo-tetrameri o dei recettori ibridi ma anche della presenza o assenza dei ligandi e della loro concentrazione.

ESPRESSIONE DI IR NEL CANCRO

Numerosi dati in letteratura indicano che l'iperespressione di IR è una caratteristica di molti tumori e questa osservazione è confermata quando il contenuto di IR viene misurato nel tessuto di cancro e in quello normale adiacente degli stessi pazienti (7, 8, 10). Molti anni fa abbiamo riportato che il valore medio di IR nel cancro mammario era più di sei volte superiore a quello del tessuto mammario normale (19). L'iperespressione di IR è correlata alle dimensioni del tumore, alla stadiazione del cancro e all'espressione del recettore degli estrogeni (ER) (19). Nei campioni di carcinoma mammario linfonodo-negativo il contenuto di IR è un importante fattore predittivo di una ridotta sopravvivenza libera da malattia (DFS) (20). Negli anni successivi molti studi hanno confermato l'iperespressione di IR nel cancro, che è considerata, insieme all'iperinsulinemia, la ragione dell'aumento di cancro mammario nelle donne con obesità e diabete (21). Nelle cellule tumorali la risposta biologica all'insulina non può essere prevista solo sulla base dei livelli di espressione di IR e IGF-1R. Studi in vitro indicano che in diverse linee cellulari di cancro con diversa espressione di IR e IGF-1R, l'insulina stimola la proliferazione cellulare in tutte le linee cellulari ma con un'efficacia diversa non necessariamente correlata al contenuto del recettore. Ciò si potrebbe spiegare con la presenza di altri fattori (genetici e ambientali) che influenzano la crescita cellulare (22). È noto che l'insulino-resistenza dipende principalmente dal malfunzionamento delle vie intracellulari di trasduzione del segnale metabolico (2). L'iperinsulinemia compensatoria per superare la resistenza stimola la via mitogenica e promuove la proliferazione cellulare. Questo effetto deleterio dell'iperinsulinemia è più marcato nelle cellule tumorali perché spesso iperesprimono IR. In particolare, nel cancro IR è espresso prevalentemente come isoforma A (23) (Tab. 1). Un'aumentata espressione dell'mRNA di IR-A con una ridotta espressione di IR-B determina un aumento del rapporto IR-A/IR-B, come è stato riportato per il carcinoma della mammella (24, 25). Il rapporto IR-A/IR-B è significativamente maggiore nel sottotipo luminale B, caratterizzato da resistenza al tamoxifene e prognosi più sfavorevole, rispetto all'istotipo luminale A, caratterizzato da risposta alla terapia ormonale e prognosi relativamente buona (25). È plausibile che la disregolazione dell'espressione delle isoforme di IR, con un aumento del rapporto IR-A/IR-B, sia correlata a un tumore più aggressivo e prognosticamente sfavorevole. Pertanto, l'espressione delle isoforme di IR nel cancro mammario può essere utilizzata come biomarcatore predittivo per la terapia anti-tumorale (26, 27). Nelle cellule maligne della mammella è aumentata l'espressione di IR-A e l'IGF-II, secreto sia dalle cellule epiteliali che da quelle stromali, lega e attiva sia IR che IGF-1R. Gli effetti mitogeni vengono quindi potenziati grazie all'elevata affinità di legame di IR-A per IGF-II (10, 28). Nelle cellule di cancro mammario, il blocco di IR o di IGF-II inibisce marcatamente la crescita, dimostrando l'importanza del meccanismo IR-A/IGF-II nella proliferazione cellulare (10). Un'aumentata espressione di IR è stata riscontrata anche nel cancro della tiroide

Tabella 1 ♦ **Contenuto totale di IR e proporzione di IR-A in tessuti di cancro e tessuti normali**

TESSUTO	IR	IR-A (%)	
	(ng/0.1 mg PROTEINE)	MEDIANA	RANGE
Cancro mammella (n = 12)	3.2±1.8**	73**	40-80
Normale (n = 12)	0.5±0.3	43	30-50
Cancro polmone (n = 6)	1.1±0.3	53	30-60
Normale (n = 6)	0.5±0.1	39	30-55
Cancro colon (n = 10)	1.8±0.5*	68**	65-80
Normale (n = 10)	1.3±0.4	35	30-65
Cancro tiroide			
Differenziato (n = 18)	6.9±4.8*	55*	41-65
Indifferenziato (n = 4)	12.6±9.6*	71**	61-75
Normale (n = 6)	1.3±0.5	44	40-51

Contenuto di IR misurato tramite ELISA. IR-A misurata tramite RT-PCR. I campioni di tessuto di cancro insieme a campioni di tessuto normale adiacente sono stati prelevati dallo stesso soggetto. * p<0.05; ** p<0.01 cancro vs. normale. Modificata da (23).

(29). In particolare, l'espressione di IR è aumentata sia nei carcinomi tiroidei differenziati sia nei noduli tiroidei benigni non funzionanti ("freddi"), ma non negli adenomi iperfunzionanti altamente differenziati. Questi risultati suggeriscono che l'iperespressione di IR può avere un ruolo nella tumorigenesi precoce del cancro della tiroide (30). Un'aumentata espressione di IR-A e la produzione di IGF-II sono state osservate anche in colture primarie di cellule di cancro della tiroide e in tessuti di cancro della tiroide rispetto alle cellule tiroidee normali dello stesso paziente (9). La fosforilazione di IR dovuta all'aumento di IGF-II attiva un meccanismo autocrino/paracrino di promozione della crescita nelle cellule tumorali. Questo meccanismo, insieme alle alterazioni delle proteine della famiglia p53, diventa predominante nei carcinomi tiroidei scarsamente differenziati e anaplastici rispetto a quelli ben differenziati (9, 31). L'aumento anomalo sia di IR-A che di IGF-1R è stato riscontrato anche nelle cellule progenitrici/staminali coltivate come tireosfere, mentre si riduce notevolmente durante la differenziazione, quando diventa predominante l'espressione di IR-B (32). Un'aumentata espressione di IR-A è stata osservata sia nei campioni di tessuto che nelle linee cellulari di osteosarcoma umano. Le cellule di osteosarcoma producono alti livelli di IGF-II. Il meccanismo autocrino/paracrino IR-A/IGF-II potrebbe dunque avere un ruolo rilevante e dovrebbe essere considerato nella strategia di trattamento dell'osteosarcoma (33). L'isoforma A di IR è predominante anche in altri tipi di sarcoma come il leiomioma e il rhabdomyosarcoma (34, 35) (Tab. 2). In una linea cellulare di leiomioma, naturalmente priva di IGF-1R, IGF-II media la crescita e l'invasione cellulare attraverso IR-A, che è l'isoforma prevalentemente espressa (35). Pertanto, come strategia terapeutica nei cancro, per inibire completamente gli effetti biologici dell'IGF-II autocrino, è necessario bloccare sia IR-A che IGF-1R.

Tabella 2 ♦ **Contenuto di IR ed espressione delle isoforme IR-A e IR-B in cellule di cancro mammario e di sarcoma**

LINEE CELLULARI	IR (ng/0.1 mg PROTEINE)	IR-A (%)	IR-B (%)
<i>Cancro mammario</i>			
MCF-7	4.4	61	39
MDAMB-157	3.0	62	38
MDAMB-468	15.0	24	76
T-47D	0.2	44	56
<i>Leiomioma</i>			
MESSA	1.08	40	60
SK-LMS-1	0.9	70	30
SKUT-1	4.3	96	0.4
<i>Rhabdomyosarcoma</i>			
A204	1.2	65	35
RD	0.2	100	0
SJRH-30	1.1	100	0

Contenuto di IR misurato tramite ELISA. IR-A e IR-B misurati tramite RT-PCR. Modificata da (22) e da (35).

ANALOGHI DELL'INSULINA E CANCRO

L'insulina umana è stata modificata strutturalmente tramite tecnologia ricombinante e mutagenesi sito-specifica in modo da ottenere analoghi che vengono assorbiti più rapidamente o più lentamente per rendere la loro azione quanto più vicina alla secrezione fisiologica. Per evitare di alterare l'affinità di legame per il recettore dell'insulina, tali molecole sono state modificate prevalentemente nella porzione COOH-terminale della catena B dell'insulina, regione importante per la formazione dei dimeri ma non coinvolta nel legame con IR (36-38). Tuttavia, questa regione dell'insulina è importante per l'affinità di legame con IGF-1R (37). Inoltre, le modifiche strutturali dell'insulina possono aumentarne l'effetto mitogeno per alterazioni dell'interazione con IR in termini di tempo di permanenza e di attivazione del segnale intracellulare. Va anche ricordato che gli effetti dell'insulina possono essere amplificati in caso di iperespressione del recettore insulinico come si verifica in molti tipi di cancro. Infine, la presenza di IR in due isoforme non esclude che possano essere stimolate dagli analoghi dell'insulina in maniera diversa. Studi che valutano l'interazione degli analoghi dell'insulina con le due isoforme di IR sono difficili da realizzare, perché la maggior parte delle cellule le esprime entrambe. Per superare tale problema alcuni studi sono stati effettuati *in vitro* in modelli ingegnerizzati che esprimono solo un tipo di isoforma (IR-A o IR-B) (13) (Tab. 3) o in cellule maligne che esprimono prevalentemente solo un tipo di isoforma (22). Molto opportunamente, gli analoghi dell'insulina, prima di essere approvati per uso clinico, sono testati anche *in vivo* negli animali per valutarne la capacità proliferativa e trasformante. In atto sono disponibili nella pratica clinica analoghi dell'insulina ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina), utilizzati per i pasti, e analoghi ad azione prolungata (glargine, detemir, degludec, icodec), utilizzati come insulina basale. Studi *in vitro* in linee cellulari trasfettate in modo da esprimere un solo tipo di isoforma di IR o IGF-1R indicano che tutti gli analoghi ad azione rapida legano IR e IGF-1R con affinità simile all'insulina nativa (13). I dati sulla fosforilazione di IR sono pochi e difficili da paragonare a causa dei diversi modelli cellulari e delle eterogenee condizioni sperimentali utilizzate. Negli studi in cui gli analoghi dell'insulina sono stati utilizzati nello stesso modello cellulare, è stato osservato che la fosforilazione di entrambe le isoforme di IR e di IGF-1R è attivata dai tre analoghi ad azione rapida in maniera simile all'insulina nativa (13). Anche l'attivazione del segnale intracellulare sia di Extracellular-Signaling-Regulated Kinase (ERK) che di Protein Kinase B (PKB/AKT), è simile tra gli analoghi ad azione rapida e l'insulina nativa (13). In un modello ingegnerizzato in cui è iperespresso solo IGF-1R, tutti e tre gli analoghi ad azione rapida legano IGF-1R con affinità simile a quella dell'insulina nativa (13). L'effetto mitogeno degli analoghi dell'insulina è stato studiato anche in linee cellulari di cancro. Con le dovute riserve per i modelli cellulari *in vitro*, in diversi studi i risultati sono stati comunque simili. Gli analoghi ad azione rapida stimolano la proliferazione di cellule di cancro in maniera simile all'insulina nativa (22, 39-41). La valutazione del potenziale rischio di cancro per gli analoghi dell'insulina ad azione prolungata impiegati nella pratica clinica ha riguardato prevalentemente l'insulina glargine, perché disponibile da più tempo, mentre solo pochi studi hanno preso in considerazione l'analogo detemir e l'insulina degludec e, a mia conoscenza, nessuno per quanto riguarda l'insulina icodec, ultima arrivata in ordine di tempo. Tuttavia, per quanto riguarda l'insulina icodec studi *in vitro* su cellule hanno dimostrato che attiva le vie intracellulari di IR in modo dose-dipendente e simile a

Tabella 3 ♦ Affinità di legame di insulina, IGF-I e analoghi dell'insulina per le isoforme IR-A e IR-B

	EC50 DEL LIGANDO (nM)							
	INSULINA	IGF-I	B10 ASP	ASPART	LISPRO	GLULISINE	GLARGINE	DETEMIR
R-/IR-A	0.40±0.10	68.1 ^b ±6.10	0.27 ^a ±0.10	0.60±0.15	0.43±0.15	0.61±0.03	0.93 ^a ±0.17	0.90 ^a ±0.26
R-/IR-B	0.49±0.05	>100	0.20 ^a ±0.01	0.70±0.25	0.54±0.11	0.74±0.25	0.58±0.31	14.01 ^b ±1.83

I dati rappresentano la media ± deviazione standard di tre esperimenti indipendenti.

EC50: concentrazione efficace del 50% (analisi di Scatchard).

Test t di Student per valori appaiati: ^ap < 0.05 and ^bp < 0.01 rispetto all'insulina. Modificata da (13).

quelle dell'insulina umana nativa (42). In un modello cellulare ingegnerizzato esprime solo IR-A, o IR-B, o IGF-1R, sia glargine che detemir aumentano, rispetto ad insulina nativa, l'attivazione di ERK, mentre l'attivazione di AKT è simile a quella dell'insulina nativa. In particolare, tramite IR-A glargine e detemir attivano AKT in maniera simile all'insulina nativa, ma ERK significativamente più dell'insulina nativa. Tramite IR-B entrambi gli analoghi ad azione prolungata attivano AKT meno dell'insulina nativa ed ERK in maniera simile all'insulina nativa (13). Bisogna dire che glargine, iniettata nel tessuto sottocutaneo, subisce una degradazione proteolitica con formazione di due molecole M1 e M2 metabolicamente attive che hanno una affinità per IGF-1R e una potenza mitogena minore dell'insulina nativa (43). Inoltre, M1 e M2 attivano la via metabolica e la via mitogena di IR in maniera simile a quella dell'insulina nativa. Non sorprende che per quanto riguarda l'effetto degli analoghi dell'insulina in cellule di cancro gli studi possano dare risultati contrastanti. Ciò può essere spiegato dai diversi modelli e dalle diverse condizioni sperimentali utilizzate. A tal proposito, nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che l'insulina nativa e i suoi analoghi stimolano la proliferazione cellulare di diverse linee cellulari di cancro mammario in maniera differente. La proliferazione cellulare è maggiore quando IR, e in particolare IR-A, sono iperespressi. Tuttavia, la correlazione non è lineare e vari fattori possono influenzarla (22). Gli analoghi glargine e detemir, rispetto ad insulina nativa, aumentano in maniera significativa la crescita di una linea cellulare di cancro mammario (MDAMB-157). Invece, in tutte e quattro le linee di cancro mammario studiate (MCF-7, MDAMB-157, MDAMB-468, T-47D) detemir è significativamente più efficace a stimolare l'invasione cellulare, mentre M1 e M2 hanno effetti simili all'insulina nativa. Infine, nelle linee cellulari studiate gli effetti sulla proliferazione e sull'invasione cellulare non sono risultati correlati (22). L'insieme di questi dati suggerisce che la risposta delle cellule maligne agli analoghi dell'insulina è specifica per ogni tipo cellulare e può dipendere dalla combinazione di più fattori non sempre noti.

I dati riguardanti le interazioni di degludec con IR e IGF-1R sono limitati. L'affinità di degludec per IR è simile ad insulina nativa, mentre l'affinità per IGF-1R è minore dell'insulina nativa (44). La problematica di un aumentato rischio di cancro in pazienti trattati con l'analogo ad azione prolungata glargine è stata sollevata da una serie di studi retrospettivi e osservazionali di registri nazionali pubblicati nel 2009 (45-47). Tuttavia, gli studi non giungevano a risultati concordanti. Da allora diversi studi osservazionali e meta-analisi sono stati pubblicati. Gli studi osservazionali presentano importanti lacune metodologiche che ne limitano le conclusioni. Comunque, allo stato attuale non è stata trovata correlazione tra uso di analoghi dell'insulina ad azione prolungata (detemir e glargine) e rischio aumentato di cancro (48-50).

CONCLUSIONI

Le isoforme di IR sono iperesprese in molti tipi di tumore e il rapporto IR-A/IR-B nella maggior parte dei casi è a favore di IR-A. IR-A si lega all'IGF-II con elevata affinità. Sia le cellule tumorali che quelle stromali producono IGF-II e quindi IR-A, oltre ad IGF-1R, media gli effetti mitogenici e antiapoptotici di IGF-II. Inoltre, le isoforme di IR possono formare recettori ibridi tra di loro e con IGF-1R, determinando differenze nella segnalazione stimolata dai vari ligandi. Dopo il fallimento delle terapie anti-IGF-1R in alcuni tipi di cancro, il meccanismo autocrino/paracrino IR-A/IGF-II è stato ipotizzato come uno dei principali responsabili della resistenza a tali terapie. Il ruolo delle isoforme IR nel contesto clinico del cancro non è ancora stato definito completamente e merita ulteriori studi. È necessario definire nuove strategie terapeutiche antitumorali per un approccio terapeutico innovativo che includa l'inibizione dell'iperespressione di IR-A e dell'aumentato rapporto IR-A/IR-B e IR-A/IGF-1R nelle cellule tumorali.

Per quanto riguarda il rischio di cancro nei pazienti con diabete trattati con analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione in atto non sono disponibili studi prospettici, difficili da progettare a causa dell'eterogeneità della popolazione con diabete e dei tanti fattori confondenti, e anche molto improbabili da realizzare nel prossimo futuro. Pertanto, la scelta del trattamento dovrebbe essere personalizzata e basata sull'obiettivo di mantenere un buon controllo glicemico. Il potenziale rischio di cancro correlato all'iperinsulinemia dovrebbe essere un'ulteriore motivazione per ridurre l'insulino-resistenza attraverso uno stile di vita sano o un intervento farmacologico volto a ridurre il fabbisogno di insulina/analoghi.

In conclusione, è evidente la complessità della funzione del recettore dell'insulina e dei segnali da esso attivati. Il recettore insulinico, infatti, non solo regola i ben noti effetti metabolici ma media anche effetti mitogeni.

BIBLIOGRAFIA

1. Müssig K, Häring HU. Insulin signal transduction in normal cells and its role in carcinogenesis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2010; 118(6):356-359.
2. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000; 105(3):311-320.
3. Vigneri R, Sciacca L, Vigneri P. Rethinking the Relationship between Insulin and Cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2020; 31(8):551-560.
4. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocr Rev*. 2017; 38(5):379-431.
5. Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, Vigneri P, Sciacca L. Insulin receptor isoforms in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(11):3615.
6. Sen S, Talukdar I, Webster NJG. SRp20 and CUG-BP1 Modulate Insulin Receptor Exon 11 Alternative Splicing. *Mol Cell Biol*. 2009; 29(3):871-880.
7. Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol*. 1999; 19(5):3278-3288.
8. Kalli KR, Falowo OI, Bale LK, Zschunke MA, Roche PC, Conover CA. Functional insulin receptors on human epithelial ovarian carcinoma cells: Implications for IGF-II mitogenic signaling. *Endocrinology*. 2002; 43(9):3259-3267.
9. Vella V, Pandini G, Sciacca L, Mineo R, Vigneri R, Pezzino V, et al. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1):245-254.
10. Sciacca L, Costantino A, Pandini G, Mineo R, Frasca F, Scalia P, et al. Insulin receptor activation by IGF-II in breast cancers: Evidence for a new autocrine/paracrine mechanism. *Oncogene*. 1999; 18(15):2471-2479.
11. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009; 30(6):586-623.
12. Denley A, Wallace JC, Cosgrove LJ, Forbes BE. The Insulin Receptor Isoform Exon 11- (IR-A) in Cancer and Other Diseases: A Review. *Hormone and Metabolic Research*. 2003; 35(11-12):778-785.
13. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Pandini G, Le Moli R, Squatrito S, et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia*. 2010; 53(8):1743-1753.
14. Yamaguchi Y, Flier JS, Benecke H, Ransil BJ, Moller DE. Ligand-binding properties of the two isoforms of the human insulin receptor. *Endocrinology*. 1993; 132(3):1132-1138.
15. Sacco A, Morcavallo A, Pandini G, Vigneri R, Belfiore A. Differential signaling activation by insulin and insulin-like growth factors I and II upon binding to insulin receptor isoform A. *Endocrinology*. 2009; 50(8):3594-3602.
16. Massimino M, Sciacca L, Parrinello NL, Scalisi NM, Belfiore A, Vigneri R, et al. Insulin receptor isoforms differently regulate cell proliferation and apoptosis in the ligand-occupied and unoccupied state. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16):8729.
17. Tumminia A, Scalisi NM, Milluzzo A, Ettore G, Vigneri R, Sciacca L. Maternal Diabetes Impairs Insulin and IGF-1 Receptor Expression and Signaling in Human Placenta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:621680.
18. Avnet S, Perut F, Salerno M, Sciacca L, Baldini N. Insulin receptor isoforms are differently expressed during human osteoblastogenesis. *Differentiation*. 2012; 83(5):242-248.
19. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest*. 1990; 86(5):1503-1510.
20. Mathieu MC, Clark GM, Allred DC, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin receptor expression and clinical outcome in node-negative breast cancer. *Proc Assoc Am Physicians*. 1997; 109(6):565-571.
21. Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Tanyolaç S, Foti DP, Aversa A, et al. Insulin resistance and cancer: In search for a causal link. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(20):11137.

22. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Vigneri P, Giovanna Pennisi M, Malandrino P, et al. Biological Effects of Insulin and Its Analogs on Cancer Cells With Different Insulin Family Receptor Expression. *J Cell Physiol.* 2014; 229(11):1817-1821.
23. Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, Frasca F, Squatrito S, Frittitta L, et al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(9):808-815.
24. Aljada A, Saleh AM, Al-Aqeel SM, Shamsa HB, Al-Bawab A, AlDubayee M, et al. Quantification of insulin receptor mRNA splice variants as a diagnostic tumor marker in breast cancer. *Cancer Biomarkers.* 2015; 15(5):653-661.
25. Huang J, Morehouse C, Streicher K, Higgs BW, Gao J, Czapiaga M, et al. Altered expression of Insulin receptor isoforms in breast cancer. *PLoS One.* 2011; 6(10):e26177.
26. Harrington SC, Weroha SJ, Reynolds C, Suman VJ, Lingle WL, Haluska P. Quantifying insulin receptor isoform expression in FFPE breast tumors. *Growth Horm IGF Res.* 2012; 22(3-4):108-115.
27. Björner S, Rosendahl AH, Simonsson M, Markkula A, Jirström K, Borgquist S, et al. Combined and individual tumor-specific expression of insulinlike growth factor-I receptor, insulin receptor and phosphoinsulin-like growth factor-I receptor/insulin receptor in primary breast cancer: Implications for prognosis in different treatment groups. *Oncotarget.* 2017; 8(6):9093-9107.
28. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(1):23-37.
29. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, et al. The IGF system in thyroid cancer: New concepts. *J Clin Pathol - Mol Pathol.* 2001; 54(3):121-124.
30. Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, Ippolito A, Gangemi P, Pezzino V, et al. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: Is this an early event in thyroid tumorigenesis? *Cancer.* 1999; 85(2):492-498.
31. Vella V, Puppini C, Damante G, Vigneri R, Sanfilippo M, Vigneri P, et al. $\Delta Np73\alpha$ inhibits PTEN expression in thyroid cancer cells. *Int J Cancer.* 2009; 124(11):2539-2548.
32. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Gianì F, Pandini G, Vella V, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3):766-774.
33. Avnet S, Sciacca L, Salerno M, Gancitano G, Cassarino MF, Longhi A, et al. Insulin receptor isoform a and insulin-Like growth factor II as additional treatment targets in human osteosarcoma. *Cancer Res.* 2009; 69(6):2443-2452.
34. Diaz LE, Chuan YC, Lewitt M, Fernandez-Perez L, Carrasco-Rodríguez S, Sanchez-Gomez M, et al. IGF-II regulates metastatic properties of choriocarcinoma cells through the activation of the insulin receptor. *Mol Hum Reprod.* 2007; 13(8):567-576.
35. Sciacca L, Mineo R, Pandini G, Murabito A, Vigneri R, Belfiore A. In IGF-I receptor-deficient leiomyosarcoma cells autocrine IGF-II induces cell invasion and protection from apoptosis via the insulin receptor isoform A. *Oncogene.* 2002; 21(54):8240-8250.
36. Mynarcik DC, Williams PF, Schaffer L, Yu GQ, Whittaker J. Identification of common ligand binding determinants of the insulin and insulin-like growth factor 1 receptors. Insights into mechanisms of ligand binding. *J Biol Chem.* 1997; 272(30):18650-18655.
37. Sliker LJ, Brooke GS, Dimarchi RD, Flora DB, Green LK, Hoffmann JA, et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. In: *Diabetologia.* 1997; 40(Suppl 2):S54-61.
38. Brange J, Ribel U, Hansen JE, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature.* 1988; 333(6174):679-682.
39. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes.* 2000; 49(6):999-1005.
40. Shukla A, Crisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16(2):429-441.

41. Sciacca L, Le Moli R, Vigneri R. Insulin analogs and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3:21.
42. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: A new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1):e002301.
43. Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One*. 2010; 5(3):e9540.
44. Nasrallah SN, Raymond Reynolds L. Insulin degludec, the new generation basal insulin or just another basal insulin? *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012; 5:31-37.
45. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: A cohort study. *Diabetologia*. 2009; 52(9):1732-1744.
46. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009; 52(9):1745-1754.
47. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009; 52(9):1755-1765.
48. Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, Wu X, Parulekar S, Wernecke M, et al. Similar breast cancer risk in women older than 65 years initiating glargine, detemir, and NPH insulins. *Diabetes Care*. 2020; 43(4):785-792.
49. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: A systematic review of observational studies. *Diabetes Care*. 2016; 39(3):486-494.
50. Sciacca L, Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, et al. Long-acting insulin analogs and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(5):436-443.

Medicina di Genere 2.0

Differenze di genere nelle malattie metaboliche: non solo uomo-donna

Introduzione

Luigi Laviola

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Nella continua ricerca delle modalità più efficaci per gestire il diabete mellito e le patologie metaboliche, si è consolidata l'evidenza che l'approccio terapeutico non possa prescindere da una personalizzazione mirata, che consideri non soltanto le caratteristiche cliniche e biologiche della persona affetta dalla malattia, ma anche la sua identità complessiva, i determinanti psicosociali e i fattori ambientali che modulano il rischio e l'aderenza alle terapie. La personalizzazione della gestione e della terapia si configura pertanto come un principio cardine della diabetologia moderna, con l'obiettivo di migliorare sia gli outcome clinici sia la qualità di vita delle persone affette.

In tale contesto si inserisce la crescente rilevanza della medicina di genere, oggi riconosciuta come determinante cruciale della salute. Tradizionalmente, essa è stata intesa come lo studio delle differenze biologiche tra uomini e donne nella eziologia, fisiopatologia e risposta ai trattamenti. Tuttavia, la prospettiva attuale supera questa dicotomia, riconoscendo che la medicina di genere deve includere l'analisi di variabili più complesse, che contribuiscono in maniera rilevante all'identità personale e alla variabilità della popolazione umana.

In particolare, è ormai acquisito che l'identità sessuale costituisca una componente essenziale dell'identità della persona e che essa sia articolata in dimensioni distinte ma interrelate, tra cui le principali sono: il sesso biologico, l'identità di genere, l'espressione di genere, il ruolo di genere e l'orientamento sessuale. Questi fattori interagiscono tra loro e modulano, direttamente o indirettamente, la salute fisica e psichica. Ne deriva che l'assistenza sanitaria, per essere realmente efficace, debba tener conto dell'identità complessiva di ogni persona, evitando approcci standardizzati che rischiano di escludere intere fasce di popolazione. Numerosi studi epidemiologici internazionali hanno documentato come le persone appartenenti alla comunità LGBTQ+ presentino una prevalenza più elevata di diabete mellito, malattie metaboliche e patologie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. L'osservazione di tali differenze solleva interrogativi di natura scientifica e clinica: quali sono i meccanismi alla base di questa maggiore esposizione? Esistono fattori di rischio specifici associati a una

specifica identità di genere o a un particolare orientamento sessuale? In che misura tali differenze sono riconducibili a substrati biologici, e in che misura riflettono invece determinanti sociali e culturali?

Una parte rilevante della letteratura suggerisce che i determinanti psicosociali giochino un ruolo cruciale. Le persone LGBTQ+ sperimentano frequentemente condizioni di stress cronico legate a stigma, discriminazione e marginalizzazione sociale, che possono contribuire a una maggiore incidenza di comportamenti a rischio, come fumo, abuso di alcol o alimentazione non equilibrata. Tali condizioni sono associate a disregolazioni neuroendocrine e metaboliche che, nel lungo termine, possono favorire lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari. Accanto a questi aspetti, devono essere considerate le barriere strutturali che ostacolano l'accesso ai servizi sanitari. Le persone LGBTQ+ possono incontrare difficoltà nel rivolgersi alle strutture di cura a causa del timore di atteggiamenti discriminatori, della mancanza di formazione specifica del personale sanitario o dell'assenza di linee guida adattate alle loro esigenze. Queste barriere determinano un minore ricorso a programmi di screening e prevenzione, diagnosi più tardive e un'aderenza ridotta ai trattamenti, con conseguente peggioramento degli esiti clinici.

L'obiettivo di questo simposio è fornire un quadro aggiornato sullo stato delle conoscenze riguardo alla relazione tra diabete, malattie metaboliche e persone appartenenti alla comunità LGBTQ+, offrendo strumenti interpretativi e pratici per una migliore gestione clinica. In particolare, verranno analizzati i principali fattori di rischio, le peculiarità fisiopatologiche, le barriere di accesso ai servizi sanitari e le strategie per promuovere un'assistenza personalizzata e culturalmente competente.

Ciò rientra nell'obiettivo più generale, che come società scientifica dobbiamo condividere, di sensibilizzare i professionisti sanitari e la società civile alla necessità di adottare un approccio inclusivo, che riconosca e valorizzi la diversità come elemento imprescindibile della pratica clinica. Solo attraverso una prospettiva integrata e multidimensionale sarà possibile progredire verso una medicina realmente equa, capace di coniugare l'eccellenza scientifica con l'attenzione ai bisogni individuali. Lo studio delle interazioni tra identità sessuale e salute metabolica rappresenta quindi non solo una nuova frontiera di ricerca, ma anche un impegno professionale e civile per migliorare la qualità delle cure e ridurre le disuguaglianze sanitarie.

Medicina genere-specifica e malattie metaboliche: un nuovo paradigma per la salute inclusiva

Gender medicine and metabolic diseases: a new paradigm for inclusive health care

Giovanna Motta

SC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503b>

ABSTRACT

Gender medicine recognizes gender and sex as key health determinants that substantially modulate the epidemiology, pathophysiology, drug response, treatment adherence, and health outcomes of men and women, as well as individuals within the LGBTQ+ community. Gender differences are particularly evident in metabolic diseases such as type 2 diabetes and metabolic syndrome. The LGBTQ+ population faces unique challenges in terms of metabolic and cardiovascular health due to structural barriers and discrimination. It is essential that healthcare professionals receive training to provide appropriate and respectful care to people of all gender identities and sexual orientations.

Inclusive language and targeted training can help create a more welcoming and safer healthcare environment. Investing in research and education is crucial to ensure that everyone has access to personalized and equitable care.

KEYWORDS

Gender medicine, LGBTQ+, transgender, inclusive language.

Negli ultimi anni, la medicina genere-specifica ha assunto un ruolo sempre più centrale nel dibattito scientifico e clinico, soprattutto nell'ambito delle malattie croniche e metaboliche. La crescente consapevolezza delle differenze biologiche, ormonali, psicosociali e culturali tra individui di diverso genere – inclusi quelli appartenenti alla popolazione LGBTQ+ – impone una revisione

dei modelli tradizionali di diagnosi, prevenzione e cura. Questi ultimi, storicamente fondati su un paradigma binario maschio/femmina, si stanno dimostrando sempre più inadeguati a rispondere alla complessità della realtà clinica attuale.

La medicina di genere, o più precisamente medicina genere-specifica, si è affermata come una branca fondamentale della medicina moderna. Essa riconosce che genere e sesso sono determinanti di salute che influenzano in modo sostanziale l'epidemiologia, la fisiopatologia, la risposta ai farmaci, l'adesione ai trattamenti e gli esiti di salute.

Questo approccio mira a rendere la medicina più personalizzata, equa ed efficace, rispondendo ai bisogni dell'individuo nella sua interezza biologica, psicologica e sociale.

IL CONTESTO NORMATIVO: ITALIA ED EUROPA

In Italia, già a partire dal 2016, il Ministero della Salute ha riconosciuto l'importanza del genere come determinante di salute. Questo riconoscimento ha portato, nel 2018, all'approvazione della Legge 3/2018, nota anche come "Legge Lorenzin", che ha sancito l'introduzione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Nazionale.

È stato così istituito l'Osservatorio Nazionale per la Medicina di Genere, con il compito di monitorare e promuovere l'integrazione della prospettiva di genere in tutte le

fasi dell'assistenza sanitaria: dalla ricerca alla formazione, dalla prevenzione alla comunicazione pubblica (1, 2). A livello europeo, l'European Institute for Gender Equality (EIGE) ha sottolineato l'importanza dell'equità di genere nella salute pubblica, mentre l'OMS promuove dal 2007 una strategia di "gender mainstreaming" nelle politiche sanitarie, che invita tutti i Paesi membri a incorporare la dimensione di genere nei sistemi sanitari. Tuttavia, la messa in pratica di queste direttive rimane disomogenea, e le disuguaglianze persistono.

GENERE, IDENTITÀ SESSUALE E SALUTE: CHIAREZZA CONCETTUALE

Un passaggio fondamentale per affrontare questi temi è distinguere in modo preciso tra alcuni concetti chiave:

- *Sesso assegnato alla nascita*: definito da fattori biologici e genetici (cromosomi, genitali, gonadi).
- *Identità di genere*: percezione interna e soggettiva del proprio genere, che può non coincidere con il sesso assegnato alla nascita.
- *Espressione di genere*: modalità con cui una persona manifesta il proprio genere attraverso l'abbigliamento, la voce, i gesti e l'aspetto.
- *Orientamento sessuale*: dimensione affettiva e/o sessuale dell'attrazione verso altre persone.

Queste componenti, insieme, costituiscono l'identità sessuale, un costrutto multidimensionale che, oltre a definire l'identità personale, può influenzare profondamente l'esperienza di malattia, il modo in cui si cercano le cure e l'efficacia delle terapie (3).

DIFFERENZE DI GENERE NELLE MALATTIE METABOLICHE

Le malattie metaboliche rappresentano un ambito paradigmatico in cui le differenze di genere influenzano la patogenesi, la sintomatologia e la risposta terapeutica.

Nel diabete di tipo 2, ad esempio, le evidenze mostrano che:

- Gli uomini tendono a sviluppare la malattia in età più precoce e con BMI inferiori, presentando maggiore insulino-resistenza epatica e una distribuzione viscerale del grasso (4).
- Le donne sviluppano la patologia più tardivamente, con un BMI generalmente più elevato, e mostrano una prevalente distribuzione del grasso sottocutaneo (4).

Queste differenze determinano un profilo di rischio cardiovascolare significativamente diverso tra i generi. Inoltre, nelle donne si osserva un impatto maggiore della depressione sul controllo glicemico, e un rischio più alto di eventi cardiovascolari nonostante un profilo lipidico apparentemente migliore, suggerendo meccanismi fisiopatologici più complessi.

Un altro esempio è rappresentato dalla sindrome metabolica, che presenta una diversa prevalenza e correlazione con i fattori ormonali a seconda del genere, con impatti diversi sulla fertilità, sul fegato (NAFLD) e sul rischio oncologico (5).

PERSONE LGBTQ+ E VULNERABILITÀ METABOLICA

La popolazione LGBTQ+ è spesso invisibile nei grandi studi clinici e raramente inclusa nei protocolli standardizzati. Tuttavia, studi mirati hanno evidenziato una maggiore vulnerabilità in termini di sindrome metabolica, obesità, ipertensione e dislipidemie.

Le donne che si identificano come lesbiche o bisessuali (SMW - Sexual Minority Women) mostrano una prevalenza aumentata di fattori di rischio cardiometabolico, legata a una combinazione di fattori biologici e ambientali:

- Maggiore esposizione allo stress cronico da appartenenza ad una minoranza.
- Discriminazioni sistemiche e scarsa accessibilità ai servizi sanitari.
- Stili di vita meno salutari, spesso influenzati da contesti culturali e da mancanza di rappresentazione (6, 7). Fenomeni come l'"obesità metabolicamente sana" (MHO), più frequente in queste popolazioni, rappresentano un'area ancora poco esplorata e richiedono modelli interpretativi più raffinati, che vadano oltre la semplice misurazione del BMI (6, 7).

PERSONE TRANSGENDER: RISCHIO METABOLICO E BARRIERE SANITARIE

Le persone transgender, il cui genere non coincide con il sesso assegnato alla nascita, affrontano una serie complessa di rischi metabolici (8).

Le terapie ormonali, come testosterone per persone AFAB o estrogeni e antiandrogeni per persone AMAB, modificano la composizione corporea, il profilo lipidico e l'insulino-sensibilità.

L'uso di ciproterone acetato (CPA) nelle terapie femminilizzanti è stato associato a un rischio aumentato di tromboembolia venosa, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio preesistenti.

Il testosterone può indurre aumenti della pressione arteriosa, policitemia e alterazioni lipidiche, con effetti ancora da chiarire nel lungo termine (9, 10).

Ma il rischio metabolico non è solo legato alla terapia ormonale. Le persone transgender affrontano ostacoli multipli:

- Barriere strutturali all'accesso ai servizi (anagrafica incongruente, burocrazia, mancanza di percorsi dedicati).
- Scarsa aderenza agli screening oncologici: il Pap test o la mammografia sono spesso evitati per disforia, discriminazione o esclusione dai registri automatici.
- Stigma e stress psicosociale, che agiscono come fattori di rischio indipendenti.

Un esempio emblematico riguarda la prevenzione del tumore della cervice uterina: solo il 20% delle persone transgender AFAB tra i 25 e i 64 anni si sottopone al Pap test, contro quasi l'80% delle donne cisgender. Le rettifiche anagrafiche dei documenti, pur fondamentali per affermare l'identità, possono interferire con i sistemi di chiamata automatica ai programmi di screening (11, 12).

STILI DI VITA E DETERMINANTI SOCIALI: IL PESO DELLE DISUGUAGLIANZE

Fattori come sedentarietà, abitudini alimentari scorrette, fumo e consumo di alcol sono più frequenti in alcune sottopopolazioni LGBTQ+, e contribuiscono ad aumentare il rischio metabolico e cardiovascolare (13).

A questi si aggiungono altri determinanti sociali:

- Maggiore incidenza di psicopatologie non trattate.
- Povertà economica e lavorativa, che riduce l'accesso a una dieta sana o all'attività fisica.
- Esclusione scolastica e familiare, che impatta negativamente sulla salute a lungo termine.

In questo senso, l'approccio alla salute metabolica deve essere integrato e tenere conto della complessa interazione tra biologia, ormoni, ambiente e vissuti personali (13, 14).

FORMAZIONE DEL PERSONALE E LINGUAGGIO INCLUSIVO

Uno dei problemi più diffusi è la mancanza di formazione specifica del personale sanitario. Molti operatori

non hanno strumenti adeguati per riconoscere e gestire le specificità di genere e orientamento sessuale nella pratica clinica quotidiana. Il linguaggio, in particolare, riveste un ruolo centrale nella costruzione dell'alleanza terapeutica:

- Utilizzare pronomi corretti.
- Evitare il deadnaming.

Riconoscere la differenza tra identità di genere e orientamento sessuale non sono atti simbolici, ma strumenti clinici, in grado di migliorare la fiducia, l'aderenza terapeutica e l'efficacia degli interventi. È dimostrato che il rispetto dell'identità della persona riduce lo stress percepito, migliora l'autoefficacia e aumenta la probabilità di mantenere contatti regolari con i servizi sanitari.

BUONE PRATICHE E PROSPETTIVE FUTURE

Alcuni centri clinici, sia in Italia che all'estero, hanno già implementato modelli di assistenza affermativa, che integrano:

- Team multidisciplinari formati su identità di genere e salute LGBTQ+.
- Percorsi clinici personalizzati e accessibili.
- Sistemi informativi flessibili, che rispettano l'identità dichiarata.
- Spazi sicuri e visibilmente inclusivi.

Questi modelli dimostrano che l'equità non è utopia, ma una possibilità concreta, se sostenuta da volontà istituzionale, formazione continua e dialogo con le comunità.

CONCLUSIONI

Superare il binarismo di genere nella medicina non è solo una questione etica, ma una necessità scientifica. Le differenze di genere e identità incidono profondamente sulle malattie metaboliche, sulla loro prevenzione e sul loro trattamento. Ignorare queste differenze significa perpetuare disuguaglianze, inefficienze e danni evitabili.

Solo attraverso un approccio inclusivo, scientificamente fondato e socialmente consapevole potremo garantire a ogni persona una cura personalizzata, equa e dignitosa. Investire nella formazione degli operatori, nella raccolta sistematica di dati disaggregati per genere e identità, e nella creazione di percorsi affermativi è la strada per una medicina del futuro realmente centrata sulla persona.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. (2019). Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere.
2. Regolamento Legge 3/2018 – Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali, riordino delle professioni sanitarie e dirigenza sanitaria.
3. https://www.infotrans.it/it-schede-8-glossario_transgender.
4. Kautzky-Willer A et al. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Jun; 66(6):986-1002.
5. Koceva M, et al. Gender differences in obesity and adipose tissue distribution. *Int J Mol Sci*. 2024; 25:7342.
6. Kinsky et al., Risk of the Metabolic Syndrome in Sexual Minority Women: Results from the ESTHER Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Aug; 25(8):784-790.
7. Choi et al., Risk factors for metabolic syndrome in self-identified and questioning sexual minority women. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Nov; 31(11):2853-2861.
8. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022 Sep 6; 23(Suppl 1):S1-S259.
9. Asscheman H, Wierckx K, Gooren L, de Blok C, Jackson L. Cardiovascular risk in transgender women: a multi-study overview. 2011-2023.
10. Streed et al. Assessing and Addressing Cardiovascular Health in People Who Are Transgender and Gender Diverse: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021, Aug 10; 144(6):e136-e148.
11. Fisher et al. Estimate and needs of the transgender adult population: the SPoT study. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jun; 47(6):1373-1383.
12. Berner AM, et al. Cervical screening attendance among transgender individuals. *Br J Gen Pract*. 2021; 71(709):e614-e625.
13. Marconi et al., Sociodemographic profile, health-related behaviours and experiences of healthcare access in Italian transgender and gender diverse adult population. *J Endocrinol Invest*. 2024 Nov; 47(11):2851-2864.
14. Santangelo et al. Dietary Habits, Physical Activity and Body Mass Index in Transgender and Gender Diverse Adults in Italy: A Voluntary Sampling Observational Study. *Nutrients*. 2024 Sep 17; 16(18):3139.

Ragazzi transgender e gender diverse: una prospettiva metabolica

Transgender and gender-diverse youth: a metabolic perspective

Gianluca Tornese

Università degli Studi di Trieste

Instituto per l'infanzia IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste - Ambulatorio Pediatrico per la Varianza di Genere (APEVAGE)

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz503c>

ABSTRACT

Transgender and Gender-Diverse (TGD) adolescents face unique metabolic challenges that require careful attention. Increased prevalence of overweight, obesity, and metabolic syndrome has been documented, particularly in Assigned-Female-At-Birth (AFAB) individuals, alongside a higher risk of disordered eating behaviors and prolonged fasting. Hormonal treatments, including LHRH analogs and gender-affirming hormones, may influence body composition. An increased risk of type 1 diabetes in this population has been described. A multidisciplinary approach is crucial to address the specific metabolic and psychological needs of TGD adolescents, ensuring comprehensive and inclusive care.

KEYWORDS

Transgender, gender diverse, adolescents, metabolism, diabetes.

INTRODUZIONE

Il genere è probabilmente la prima categoria sociale e identitaria che emerge durante lo sviluppo umano, e acquisire consapevolezza delle sue dinamiche è un elemento cruciale nella prima infanzia. Secondo la teoria di Kohlberg (1), tra i 2 e i 3 anni la maggior parte dei bambini è in grado di identificare se stessi e gli altri come maschi o femmine (*gender labelling*). Successivamente, durante gli anni prescolari, si sviluppa il concetto di stabilità di

genere (*gender stability*), ovvero l'idea che i bambini diventeranno uomini e le bambine diventeranno donne, un aspetto che motiva forti preferenze di genere. Intorno ai 6-7 anni, i bambini comprendono che il sesso è immutabile, indipendente da alterazioni dell'aspetto fisico, come capelli o abiti, consolidando così il concetto di costanza di genere (*gender constancy*).

La maggior parte degli studi sullo sviluppo del genere, tuttavia, si è concentrato su bambini con comportamenti di genere tipici. Esistono, però, bambini che non credono che il proprio genere sia stabile nel tempo o indipendente dai cambiamenti fisici, manifestando comportamenti e preferenze costantemente differenti da quelli dei coetanei. Questi bambini possono identificarsi maggiormente con caratteristiche associate al genere opposto o con tratti non binari.

Immaginiamo un bambino di 8 anni che, sin dai 2 anni, predilige giochi e attività stereotipicamente femminili. Si diverte a creare vestiti con lenzuola e sciarpe, ha amicizie prevalentemente femminili e si identifica nei giochi di fantasia con personaggi femminili. A carnevale desidera vestirsi da principessa e per Natale chiede in regalo delle Barbie.

Questo scenario può essere descritto come Varianza di Genere (VG) (in inglese *childhood gender diversity*) (2, 3), ov-

vero un fenomeno in cui i bambini prepuberi non si conformano alle norme sociali o alle espressioni tipiche del sesso biologico. La VG riguarda principalmente il ruolo e l'espressione di genere, cioè le aspettative sociali, culturali e comportamentali attribuite a un genere specifico. È importante sottolineare che la VG non è una malattia o un disturbo mentale, ma una naturale espressione della varietà umana. Studi effettuati con la *Child Behaviour Checklist* (CBCL) indicano che la proporzione di VG nei bambini (si evita di parlare di prevalenza per impedire una patologizzazione inopportuna) varia tra il 2,6% e il 10,6%, a seconda del sesso assegnato e del Paese (4-6). In Italia, uno studio su 350 bambini in età prescolare (3-5 anni) ha rilevato una proporzione del 5,2% nei maschi e del 3,9% nelle femmine (7).

Torniamo all'esempio del nostro bambino: all'età di 4 anni dice al padre che vuole essere una bambina, e a 7 anni, quando la sorella gli dice che non diventerà mai una bambina, risponde: "io sono maschio fuori, ma femmina dentro".

Se un bambino manifesta un forte desiderio di appartenere a un genere diverso da quello assegnato alla nascita, un disagio per le proprie caratteristiche sessuali o una preferenza per giochi e attività tipici del genere vissuto, si potrebbe parlare di incongruenza di genere (IG). Questo è il termine utilizzato dal 2019 nella Classificazione Internazionale delle Malattie, 11^a Revisione (ICD-11) (8). Sebbene faccia parte di una classificazione medica, l'IG è stata ricollocata nella categoria "Condizioni relative alla salute sessuale", rimuovendola dalla sezione dedicata ai disturbi mentali e comportamentali. Questa scelta mira a ridurre la stigmatizzazione associata alla condizione. L'IG deve essere presente per circa due anni (e dopo i 5 anni di età) per essere formalmente riconosciuta. Inoltre, i soli comportamenti e preferenze di genere non conformi (come nella VG) non sono sufficienti per identificare la presenza di IG. Secondo studi basati sulla CBCL, la proporzione di genitori che riferiscono l'item "desidera essere del sesso opposto" nei loro figli varia tra l'1,4% e il 3,5% (4-6).

Il bambino utilizzato come esempio ha sempre mostrato serenità nel suo comportamento e nelle sue scelte, ma ultimamente i genitori hanno iniziato a preoccuparsi per alcuni segnali di disagio. I coetanei tendono a escluderlo, e questo ha portato il bambino a diventare timido e introverso, molto diverso dal bambino solare e allegro

che erano abituati a vedere. Un episodio significativo si è verificato quando ha espresso il desiderio di praticare danza classica e di indossare un tutù. Tuttavia, l'insegnante ha reagito ridendo alla sua richiesta, causando un forte imbarazzo nel bambino, che ha deciso di non voler più frequentare il corso. Questo evento ha ulteriormente accentuato il suo disagio e contribuito al suo isolamento emotivo e sociale.

In questo caso emerge una sofferenza nel bambino, che può essere inquadrata in quella che viene definita "Disforia di Genere" (DG). Si tratta di una diagnosi formale inclusa nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5^a Edizione (DSM-5) (9). La DG nei bambini è definita come una marcata incongruenza tra il genere vissuto o esperito e il sesso assegnato alla nascita, della durata di almeno 6 mesi. Tale incongruenza si manifesta attraverso criteri specifici, che devono essere soddisfatti per la diagnosi. Inoltre, la condizione deve essere associata a un disagio clinicamente significativo o a un'interferenza nelle aree sociali, scolastiche o altre dimensioni importanti del funzionamento. La "disforia" si riferisce letteralmente a un "sopportare male" la situazione, indicando il disagio causato dalla mancata corrispondenza tra il genere vissuto e il sesso biologico. Nonostante si tratti di una diagnosi, il DSM-5 sottolinea esplicitamente che non è l'incongruenza tra l'identità di genere e il sesso biologico a costituire una patologia, bensì la sofferenza e il disagio che ne derivano (3, 9).

COSA C'ENTRANO I MEDICI?

Occuparsi di questi temi, anche per chi non è un professionista del settore, non è solo una questione etica, ma anche medica. Anche la "semplice" VG è associata a un rischio significativamente maggiore di subire abusi fisici, psicologici e sessuali, oltre che a un aumento della probabilità di sviluppare disturbi psichiatrici, tra cui ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (10): ciò rende indispensabile un intervento precoce per prevenire e mitigare potenziali danni a lungo termine, indipendentemente dall'esito futuro dell'identità di genere, anche se da adulti si identificheranno con il sesso biologico (*cisgender*).

È importante, infatti, ricordare che l'incongruenza tra identità di genere e sesso biologico può persistere o risolversi durante l'adolescenza o nell'età adulta, e non esisto-

no metodi affidabili per prevedere l'evoluzione dell'identità di genere (3). Infatti, nella maggior parte dei casi (fino all'84%) (11), l'incongruenza si risolve spontaneamente durante la prima adolescenza, e questi individui (definiti "desisters") non si identificheranno come transgender o gender diverse (TGD) in età adulta. Tuttavia, la fase puberale può essere particolarmente delicata per coloro in cui l'incongruenza persiste (fino al 40%, definiti "persisters"), a causa del disagio provocato dallo sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie indesiderate. La finestra critica per determinare se l'incongruenza persisterà o si risolverà si colloca tra i 10 e i 13 anni, un periodo influenzato da diversi fattori, tra cui i cambiamenti fisici legati alla pubertà, i mutamenti dell'ambiente sociale, l'essere trattati in modo più aperto come membri del genere assegnato e la scoperta della sessualità (3, 12). È inoltre essenziale sottolineare che l'IG/DG può anche manifestarsi in pubertà, senza una storia di VG nell'infanzia: infatti tra il 14% e il 34% dei casi di IG/DG esordiscono dopo i 12 anni (13, 14).

Secondo il cosiddetto "protocollo olandese" (dal nome del primo Paese che ha adottato questo approccio), è possibile intervenire farmacologicamente con analoghi dell'LHRH (LHRHa), come la triptorelina, per bloccare la comparsa e l'evoluzione dei caratteri sessuali indesiderati (15-17). Questo trattamento mira a ridurre il disagio e la sofferenza associati alla DG, fornendo al contempo il tempo necessario per esplorare la propria identità di genere e valutare i passi successivi prima di intraprendere terapie irreversibili. Gli LHRHa rappresentano un intervento reversibile, utile in caso di mancata conferma della diagnosi o nei rari casi (0,8-3,4%) in cui si interrompere il percorso di affermazione (*detransitioning*). In Italia, la terapia con LHRHa può essere prescritta e rimborsata secondo la Determina AIFA 21756/2019, in casi selezionati, previa conferma diagnostica da parte di un'équipe multidisciplinare e specialistica (18).

La terapia con LHRHa ha dimostrato benefici significativi sul benessere psicologico, sul disagio corporeo, sull'ansia e sul rischio di suicidio negli adolescenti TGD (19-21). I dati relativi ai primi adolescenti trattati secondo questo protocollo, che hanno poi proseguito con la terapia ormonale affermativa (*Gender-Affirming Hormone Treatment*, GAHT) con testosterone o estrogeni e successivamente con interventi chirurgici affermativi, mostrano livelli di benessere psicologico simili o addirittura superiori a quelli dei coetanei della popolazione generale (22).

Pertanto, ritardare il trattamento fino all'età adulta, o anche solo alla tarda adolescenza, può avere conseguenze psicologiche negative. Decidere di non trattare gli adolescenti con disforia di genere non rappresenta un'opzione neutrale, ma rischia di esacerbare il disagio e compromettere il loro benessere a lungo termine (23).

IMPLICAZIONI METABOLICHE

L'adolescenza rappresenta una fase cruciale per la salute metabolica, e gli adolescenti TGD affrontano sfide uniche. Tra queste:

1. **Sovrappeso e obesità:** l'incongruenza tra identità di genere e sesso biologico crea sfide uniche per l'immagine corporea, spingendo alcuni adolescenti a utilizzare comportamenti alimentari disfunzionali per cambiare il proprio corpo, modellandolo e nascondendosi/camuffandosi, ma anche per affrontare il trauma e per l'aumentata vulnerabilità legata al cosiddetto *minority stress* (24). Gli adolescenti TGD, infatti, hanno una maggiore prevalenza di sovrappeso (20% vs 16%) e obesità (17% vs 3%) rispetto ai coetanei cisgender (25), in particolare nei ragazzi AFAB (Assigned Female at Birth) (prevalenza di sovrappeso-obesi 39% vs 29%) (25). Inoltre i ragazzi AFAB mostrano tassi più elevati di sindrome metabolica rispetto alle ragazze AMAB (Assigned Male At Birth): 3/4 degli adolescenti AFAB ha uno o più componenti della sindrome metabolica [OR 3.49 (1.63-7.44)] (25). I fattori che contribuiscono a questa condizione includono un'alimentazione non adeguata, una attività fisica insufficiente e un sonno non adeguato (26). In generale, tutta la popolazione LGBT+, già a 9-10 anni ha maggiori probabilità di essere obesa [OR 1.64 (1.09-2.48)] e di avere un disturbo da alimentazione incontrollata (binge-eating) a soglia piena o sottosoglia [OR 3.49 (1.39-8.76)] (27).
2. **Sottopeso:** le ragazze AMAB hanno una prevalenza più elevata di sottopeso (24% vs 3%) rispetto ai coetanei cisgender (25). Gli adolescenti TGD hanno un rischio più elevato di digiuni prolungati e di uso di lassativi o altre compresse per dimagrire (28); in particolare la popolazione degli adolescenti non-binary è più a rischio di dimagrire per vomito indotto (29). Mentre il principale fattore di rischio è lo stigma attuato (molestie e discriminazioni), fungono da fattori protettivi il legame familiare, il senso di appartenenza a

scuola, la presenza di amici premurosi e il supporto sociale in generale (29). È stato segnalata anche l'induzione di anoressia nervosa per impedire al corpo di sviluppare i caratteri sessuali secondari, con un rischio di vita fino all'avvio della terapia con LHRHa (30).

3. *Effetti della terapia ormonale*: la terapia con LHRHa può indurre un aumento della massa grassa e una riduzione della massa magra negli AMAB (ricordando che quasi un quarto di questa popolazione è sottopeso), mentre negli AFAB c'è un lieve aumento della massa grassa che tende a stabilizzarsi dopo un anno di trattamento (31). Rispetto alla GAHT, il testosterone riduce la massa grassa negli adolescenti AFAB, mentre gli estrogeni la stabilizzano nelle adolescenti AMAB (31).
4. *Rischio di diabete*: studi osservazionali suggeriscono una prevalenza maggiore di diabete mellito di tipo 1 (DMT1) nei giovani transgender (32-34). Tra le ipotesi speculative, si evidenzia il possibile ruolo dello stress psicologico, un fattore ben documentato nel DMT1 e in altre malattie autoimmuni. Lo stress provoca il rilascio di ormoni come cortisolo e catecolamine, che aumentano l'insulino-resistenza. Questa condizione può a sua volta amplificare lo stress delle cellule beta pancreatiche in individui geneticamente predisposti, accelerando la distruzione autoimmune. Alcuni studi riportano un miglioramento dell'HbA1c dopo una presa in carico adeguata della DG. Tuttavia, in generale, studi basati su registri mostrano che i valori di HbA1c sono simili tra individui TGD e cisgender con DMT1 (8,1% vs 7,8%), mentre il BMI è significativamente più elevato nei soggetti TGD (0,89 vs 0,34 SDS). Dati analoghi emergono per il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), con HbA1c comparabili tra TGD e cisgender (7,4% vs 7,2%), ma un BMI significativamente più alto nei soggetti TGD (41,1 vs 29,7 kg/m²) (34). Un'attenzione particolare va rivolta alle possibili comorbidità: nei soggetti TGD con DMT1, si osserva una prevalenza più elevata di disturbi d'ansia (12% vs 1%), depressione (25% vs 4%), e autolesionismo (4% vs 0%). Nei soggetti TGD con DMT2, oltre a una maggiore prevalenza di disturbi d'ansia (7% vs 0%) e depressione (39% vs 6%), si registra un aumento della suicidalità (12% vs 0%) (35). Infine, in letteratura sono riportati casi di overdose di insulina con inten-

to suicidario in soggetti con DMT1 e DG (33). Questi dati sottolineano l'importanza di una presa in carico globale e multidisciplinare, che includa l'attenzione alla salute mentale e alle comorbidità psicosociali.

CONCLUSIONI

Considerando che, secondo un recente sondaggio, il 9% della popolazione italiana si identifica come LGBT+ e il 4% come TGD (36), non è raro che tra i propri pazienti vi sia una persona TGD. È quindi essenziale sensibilizzarsi, come operatori sanitari, alle sfide specifiche che questi giovani affrontano, promuovendo un ambiente inclusivo e rispettoso.

Ad esempio, è importante evitare di fare supposizioni sull'orientamento sessuale o sull'identità di genere dei pazienti. Una ragazza transgender, per esempio, non è necessariamente attratta dagli uomini, poiché essere TGD non determina l'orientamento sessuale. Durante una prima visita, sarebbe opportuno presentarsi con il proprio nome e lasciare spazio al paziente per presentarsi con il proprio nome di elezione, chiedendo eventualmente quali pronomi e aggettivi preferisce utilizzare, anche se non corrispondono a quelli riportati nei documenti ufficiali o sanitari.

In alcuni casi, la DG potrebbe manifestarsi indirettamente attraverso altre categorie diagnostiche, come fobia scolare (37), fobia sociale (38), disturbi del comportamento alimentare (39) o disturbi somatoformi (40-41). Solo un setting accogliente e rispettoso può favorire la fiducia necessaria affinché il paziente si apra e condivida il proprio vissuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Kohlberg L. A cognitive-developmental analysis of children's sex-role concepts and attitudes. In: Maccoby EE, ed. *The development of sex*. Tavistock Publications, 1966.
2. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. *Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8*. *Int J Transgend Health*. 2022; :S1-S259.
3. Tornese G, Di Grazia M, Roia A, et al. Disforia di genere e dintorni. *Medico e Bambino* 2016; 35:437-444.
4. Verhulst F, van der Ende J, Koot H. *Handleiding Voor de CBCL/4-18 [Manual for the CBCL/4-18]*. Rotterdam, Netherlands, 1996.
5. Achenbach TM, Edelbrock CS. Behavioral problems and competencies reported by parents of normal and dis-

- turbed children aged four through sixteen. *Monogr Soc Res Child Dev* 1981; 46:1-82.
6. Zucker KJ, Bradley SJ, Sanikhani M. Sex differences in referral rates of children with gender identity disorder: some hypotheses. *J Abnorm Child Psychol* 1997; 25:217-27.
 7. Dèttore D, Ristori J, Casale S. GID and gender-variant children in Italy: A study in pre- school children. *J Gay Lesbian Ment Health* 2011; 15(1):12-29.
 8. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2019. <https://icd.who.int/>.
 9. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
 10. Roberts AL, Rosario M, Corliss HL, et al. Childhood gender Nonconformity: a risk indicator for childhood abuse and posttraumatic stress in youth. *Pediatrics* 2012; 129:410-417.
 11. Singh D, Bradley SJ, Zucker KJ. A follow-up study of boys with gender identity disorder. *Front Psychiatry* 2021; 12:632784.
 12. Barbi L, Roia A, Cosentini D, et al Fifteen-minute consultation: The prepubescent gender-diverse child: how to answer parents' questions. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2024; 109:106-111.
 13. Landén M, Wålinder J, Lundström B. Clinical characteristics of a total cohort of female and male applicants for sex reassignment: a descriptive study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:189-194.
 14. Fisher AD, Ristori J, Bandini E, et al. Medical treatment in gender dysphoric adolescents endorsed by SIAMS-SIE-SIEDP-ONIG. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:675-687.
 15. Gooren L, Delemarre-van de Waal H. The Feasibility of Endocrine Interventions in Juvenile Transsexuals. *J Psychol Human Sex* 1996; 8:69-74.
 16. Cohen-Kettenis PT, van Goozen SH. Pubertal delay as an aid in diagnosis and treatment of a transsexual adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1998; 7:246-248.
 17. Delemarre-van de Waal HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:S131-S137.
 18. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 21756/2019 del 25 febbraio 2019. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.* Serie generale n. 52. 2 marzo 2019.
 19. Calcaterra V, Tornese G, Zuccotti G, et al. Adolescent gender dysphoria management: position paper from the Italian Academy of Pediatrics, the Italian Society of Pediatrics, the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes, the Italian Society of Adolescent Medicine and the Italian Society of Child and Adolescent Neuropsychiatry. *Ital J Pediatr.* 2024; 50:73.
 20. Fisher AD, Ristori J, Romani A, et al. Back to the Future: Is GnRHα Treatment in Transgender and Gender Diverse Adolescents Only an Extended Evaluation Phase? *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:1565-1579.
 21. Tornese G, Di Mase R, Munarin J, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in transgender and gender diverse youth: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16:1555186.
 22. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, et al. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014; 134:696-704.
 23. Dèttore D, Ristori J, Antonelli P. La disforia di genere in età evolutiva. Roma: ALPES Italia Ed, 2015.
 24. Protos K. Restricting the Gendered Body: Understanding the Transmasculine Adolescent with Anorexia. *Clinical Social Work Journal.* 2021; 49:380-390.
 25. Knaus S, Steininger J, Klinger D, et al. Body Mass Index Distributions and Obesity Prevalence in a Transgender Youth Cohort - A Retrospective Analysis. *J Adolesc Health.* 2024; 75:127-132.
 26. Borger O, Segev-Becker A, Perl L, et al. Body composition, metabolic syndrome, and lifestyle in treatment-naïve gender-diverse youth in Israel. *Pediatr Obes.* 2024; 19:e13159.
 27. Schvey NA, Pearlman AT, Klein DA, et al. Obesity and Eating Disorder Disparities Among Sexual and Gender Minority Youth. *JAMA Pediatr.* 2021; 175:412-415.
 28. Guss CE, Williams DN, Reisner SL, et al. Disordered Weight Management Behaviors, Nonprescription Steroid Use, and Weight Perception in Transgender Youth. *J Adolesc Health.* 2017; 60:17-22.
 29. Watson RJ, Veale JF, Saewyc EM. Disordered eating behaviors among transgender youth: Probability profiles from risk and protective factors. *Int J Eat Disord.* 2017; 50:515-522.
 30. Ristori J, Fisher AD, Castellini G, et al. Gender Dysphoria and Anorexia Nervosa Symptoms in Two Adolescents. *Arch Sex Behav.* 2019; 48:1625-1631.
 31. Boogers LS, Reijtenbagh SJP, Wiepjes CM, et al. Time Course of Body Composition Changes in Transgender Adolescents During Puberty Suppression and Sex

- Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:e1593-e1601.
32. Defreyne J, De Bacquer D, Shadid S, et al. Is Type 1 Diabetes Mellitus More Prevalent Than Expected in Transgender Persons? A Local Observation. *Sex Med* 2017; 5:e215ee218.
 33. Logel SN, Bekx MT, Rehm JL. Potential Association Between Type 1 Diabetes Mellitus and Gender Dysphoria. *Pediatr Diabetes.* 2020; 21:266-270.
 34. Maru J, Millington K, Carswell J. Greater Than Expected Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus Found in an Urban Gender Program. *Transgend Health.* 2021; 6:57-60.
 35. Boettcher C, Tittel SR, Reschke F, et al. Diabetes and gender incongruence: frequent mental health issues but comparable metabolic control - a DPV registry study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 14:1240104.
 36. Ipsos. LGBT+ Pride Report 2024. A 26-Country Ipsos Global Advisor Survey. 2024 https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2024-06/Pride-Report-2024_2.pdf
 37. Terada S, Matsumoto Y, Sato T, et al. School refusal by patients with gender identity disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012; 34:299-303.
 38. Bergero-Miguel T, García-Encinas MA, Villena-Jimena A, et al. Gender Dysphoria and Social Anxiety: An Exploratory Study in Spain. *J Sex Med.* 2016; 13:1270-8.
 39. Castellini G, Lelli L, Ricca V, et al. Sexuality in eating disorders patients: etiological factors, sexual dysfunction and identity issues. A systematic review. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 25:71-90.
 40. Hepp U, Kraemer B, Schnyder U, et al. Psychiatric comorbidity in gender identity disorder. *J Psychosom Res.* 2005; 58:259-61.
 41. Morabito G, Cosentini D, Tornese G, et al. Case Report: Somatic Symptoms Veiling Gender Dysphoria in an Adolescent. *Front Pediatr.* 2021; 9:679004.

Effetti metabolici delle terapie di affermazione di genere

Metabolic effects of gender-affirming hormone therapy

Angelo Cignarelli, Marco Masi, Sara Muci, Francesco Giorgino

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503d>

ABSTRACT

Gender-affirming hormone therapy (GAHT) is a cornerstone of transgender healthcare, yet its metabolic and cardiovascular effects remain under active investigation. Current evidence indicates changes in lipid profiles, body composition, and insulin sensitivity, with distinct patterns between masculinizing and feminizing regimens.

Masculinizing GAHT with testosterone in individuals assigned female at birth (AFAB) is associated with an atherogenic lipid profile, including increased LDL cholesterol and triglycerides and decreased HDL cholesterol. Blood pressure effects appear minimal, while body composition demonstrates increased lean mass and reduced fat mass. Insulin sensitivity remains stable or slightly improved, with no documented rise in type 2 diabetes incidence.

Feminizing GAHT with estrogens and antiandrogens produces less consistent results. Evidence highlights fat redistribution, with increased subcutaneous adipose tissue and reduced muscle mass. Some studies suggest higher insulin resistance, although diabetes incidence remains comparable to the general population. Thromboembolic and cerebrovascular risks persist, particularly with oral estrogens, whereas transdermal formulations appear safer.

Overall, while metabolic alterations are documented, current evidence does not establish a definitive increase in major cardiovascular events. Further prospective studies with larger, more diverse cohorts and longer follow-up are needed to clarify long-term outcomes and optimize GAHT safety and efficacy.

KEYWORDS

Gender-affirming hormone therapy, transgender, cardiovascular risk, body composition.

INTRODUZIONE

La terapia di affermazione di genere è essenziale nel percorso di cura delle persone transgender, poiché permette di allineare le caratteristiche corporee con l'identità di genere, andando incontro agli specifici obiettivi delle persone transgender (TG) (1, 2). Tuttavia, l'uso prolungato di terapie ormonali potrebbe avere un impatto significativo sul peso corporeo, sulla composizione corporea, sul rischio cardiovascolare e su svariati parametri ematochimici, tra cui, l'assetto lipidico e la sensibilità insulinica. L'analisi di questi parametri è complicata dalla varietà dei regimi di trattamento e da una mancata caratterizzazione del profilo metabolico e cardiovascolare nella popolazione transgender. Considerare l'influenza di fattori ambientali confondenti, tra cui l'incidenza di abitudini di vita non salutari, lo stress psico-organico derivante dalla incongruenza tra il genere esperito e quello biologico, l'accesso tardivo ai servizi sanitari, è fondamentale per impostare una corretta terapia.

Nonostante negli ultimi decenni vi sia una crescente attenzione da parte della comunità scientifica, la maggior parte degli studi sono di tipo retrospettivo con un numero ridotto di partecipanti, alimentando uno scenario

frammentato con poche evidenze riconfermate nel tempo (2).

Questo articolo analizza gli effetti metabolici e cardiovascolari della terapia di affermazione di genere o Gender-Affirming Hormone Therapy (GAHT), distinguendo, per chiarezza espositiva, tra terapia femminilizzante e mascolinizzante.

ALTERAZIONI METABOLICHE INDOTTE DALLA GAHT MASCOLINIZZANTE

Secondo le ultime raccomandazioni (1, 2), la terapia mascolinizzante in soggetti con incongruenza di genere assegnati femmine alla nascita (AFAB) richiede l'impiego di testosterone in varie formulazioni (iniezioni intramuscolari di esteri o formulazioni transdermiche), puntando ad ottenere un valore nel range degli uomini cisgender adulti (320-1000 ng/dL) al fine di ottenere una mascolinizzazione completa, qualora quest'ultima sia desiderata.

Profilo lipidico

Sebbene recenti dati confermino un ruolo positivo del testosterone sui livelli circolanti di colesterolo nei maschi cisgender ipogonadici (3), non sembra delinearsi lo stesso quadro per quanto riguarda la popolazione TG. Infatti, molteplici studi hanno riportato un aumento del colesterolo LDL del 13%, una riduzione significativa del colesterolo HDL ed un aumento dei trigliceridi nel primo anno dopo l'avvio della GAHT (8, 9). Non è chiaro se le vie di somministrazione contribuiscano in maniera significativa a queste variazioni osservate. In sintesi, la terapia ormonale con testosterone sembrerebbe favorire un profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da una riduzione del colesterolo HDL, un aumento dei trigliceridi e del colesterolo LDL negli uomini TG.

Pressione arteriosa

Le evidenze emerse nei vari studi non depongono per un aumento significativo della pressione arteriosa a seguito della GAHT nei soggetti AFAB. In uno studio retrospettivo su un campione di 153 AFAB, l'incidenza annuale di ipertensione è risultata essere rapportabile ai valori nella popolazione cisgender (4). Svartati studi in letteratura hanno rilevato un incremento, seppur lieve, della pressione sistolica, senza rilevanti variazioni nei valori diastolici (5) confermato anche con follow-up esteso a 57

mesi (6). In conclusione, gli effetti di variazione pressoria del testosterone nel contesto della GAHT mascolinizzante sembrano essere minimi, con un probabile lieve aumento della pressione arteriosa.

Peso e composizione corporea

Numerose evidenze documentano le proprietà anabolizzanti del testosterone, associate a un effetto lipolitico e alla promozione della massa muscolare. Infatti, la GAHT negli uomini TG sembra esser accompagnata da un aumento medio di peso durante il trattamento ormonale, con riduzione della massa grassa e un aumento della massa magra (7). Tuttavia, non sono emerse prove chiare di variazioni significative nel grasso viscerale (8). In un studio prospettico di intervento in cui sono stati reclutati 17 AFAB sottoposti a GAHT mascolinizzante, infatti, si è registrato un aumento del rapporto tra grasso viscerale e grasso sottocutaneo non correlato però ad un decremento della sensibilità insulinica (9).

Insulino-resistenza e diabete

Vista l'alterazione del profilo lipidico e del possibile aumento del tessuto adiposo viscerale, è possibile aspettarsi una variazione coerente dei livelli di insulino-resistenza e dell'incidenza di diabete. Tuttavia, da una revisione della letteratura, la terapia con testosterone sembra avere un impatto neutro sulla sensibilità insulinica o, al massimo, associarsi ad un lieve miglioramento, probabilmente grazie all'incremento della massa muscolare (10). Da un grosso studio di registro danese non emerge nessuna differenza nell'incidenza del diabete mellito di tipo 2 negli uomini TG rispetto alla popolazione cisgender (11); dato replicato in maniera analoga da un altro studio di registro americano (12).

Rischio cardiovascolare e tromboembolico

Numerosi studi di coorte a lungo termine hanno valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari negli uomini TG confrontandola con la popolazione cisgender (13-17) senza evidenziare differenze significative nell'incidenza di ictus, infarto del miocardio e tromboembolia venosa rispetto agli uomini cisgender. Tuttavia, va considerato che la maggior parte di queste ricerche si basa su campioni di popolazione relativamente giovane, con un basso rischio cardiovascolare di base e un follow-up inferiore ai 10 anni (13-16), limitando così la capacità di rilevare

eventuali differenze a lungo termine nel rischio cardiovascolare.

In conclusione, i dati attuali non sono sufficienti per determinare in modo definitivo se gli AFAB presentino un rischio cardiovascolare aumentato.

ALTERAZIONI METABOLICHE INDOTTE DALLA GAHT FEMMINILIZZANTE/DEMASCOLINIZZANTE

È noto che gli estrogeni influenzano il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la composizione corporea e il rischio cardiometabolico; tuttavia, le formulazioni sintetiche o coniugate, associate a maggior rischio cardiovascolare, sono raramente utilizzate in questo contesto (18).

Secondo le ultime linee guida (19, 20), la GAHT femminilizzante si basa sull'utilizzo di estrogeni, per os o transdermici in combinazione con antiandrogeni, cercando di mantenere i livelli di estradiolo e testosterone nei valori di riferimento del periodo premenopausale (100-200 pg/mL per l'estradiolo e al di sotto di 50 ng/dL per il testosterone) (1, 2). L'impiego di estrogeni umani per os, in forma micronizzata o esterificata (valerato) migliora l'assorbimento, ed ha un minore impatto sul fronte metabolico e cardiovascolare. L'utilizzo delle formulazioni transdermiche, come cerotti o gel, è giustificato dal mancato metabolismo epatico di primo passaggio, riducendo così l'aumento dei fattori pro-trombotici; sono, dunque, di prima scelta per coloro che presentano un rischio tromboembolico elevato. Per quanto riguarda i trattamenti anti-androgenici, il ciproterone acetato (CPA) è stato associato ad alcuni effetti collaterali, in particolare a dosaggio elevato, quali epatotossicità, depressione, iperprolattinemia e meningiomi multifocali. Gli agonisti del rilascio delle gonadotropine (GnRHa) presentano meno effetti collaterali rispetto al CPA, con un profilo metabolico migliore; tuttavia, il costo elevato rappresenta un limite alla loro prescrivibilità. Lo spironolattone, diuretico antagonista dell'aldosterone, con proprietà antiandrogena, richiede un periodico controllo degli elettroliti per prevenire l'iperkaliemia; inoltre, sono stati riportati casi di sanguinamento gastrointestinale tra gli effetti avversi.

Profilo lipidico

Le donne cisgender in premenopausa tendono a presentare concentrazioni più basse di colesterolo totale (TC) e

colesterolo LDL (LDL-C) rispetto agli uomini cisgender, un fenomeno attribuito all'azione estrogenica (21). Svistati studi condotti sulla popolazione TG, sebbene con numeri campionari ridotti, hanno riportato un aumento dell'HDL con riduzione dell'LDL (22, 23); tuttavia, è stato anche riportato un incremento delle particelle LDL di dimensioni ridotte, maggiormente aterogene, a causa di una incrementata attività della lipasi ormone-sensibile (23).

Pertanto, non emerge un pattern coerente di variazione dei parametri lipidici durante la terapia ormonale femminilizzante e le differenze osservate potrebbero dipendere dalla formulazione o dalle vie di somministrazione impiegate.

Pressione arteriosa

Gli estrogeni hanno effetti sia protettivi sia potenzialmente avversi sul profilo pressorio, in base alla via di somministrazione e allo stato fisiologico dell'individuo. È importante ricordare che, nella categoria degli antiandrogeni, vi siano farmaci con effetto diuretico con un chiaro impatto sulla pressione arteriosa.

Infatti, in uno studio con 247 donne TG, di cui oltre il 90% in terapia con spironolattone, è stata rilevata una lieve riduzione della pressione sistolica nei primi due anni di terapia (6). Non c'è stata differenza significativa tra l'assunzione di estrogeni per via orale o per via transdermica. Un altro studio di coorte con 149 donne TG in terapia prima dei 30 anni, ha riportato un'incidenza più alta di ipertensione rispetto alla popolazione cisgender (4), in particolare, tra coloro che assumevano ciproterone rispetto a chi assumeva spironolattone o GnRH.

Dunque, la combinazione con spironolattone potrebbe avere un effetto moderatamente benefico sulla pressione arteriosa, mentre l'uso di ciproterone sembra associarsi a un rischio maggiore di ipertensione; non è emerso un chiaro pattern riguardante l'influenza estrogenica, a prescindere dalla via di somministrazione.

Peso e composizione corporea

È noto come testosterone ed estrogeni contribuiscano fortemente alla distribuzione del tessuto adiposo ed è, dunque, ragionevole ipotizzare come la GAHT femminilizzante possa variare la composizione corporea con un aumento della massa grassa, in particolare di quella sottocutanea. Questa ipotesi è stata riconfermata in molteplici studi: uno studio retrospettivo del 2024 ha rilevato un aumento

del grasso corporeo totale del 19,65% dopo la GAHT femminilizzante, in particolare a livello di braccia, gambe e fianchi, mentre il grasso viscerale è diminuito del 37,49%, senza variazioni significative nell'incidenza di obesità (24). È stata anche osservata una riduzione media della circonferenza vita di 3,44 cm, senza variazioni significative nel peso o nel BMI a due anni dall'inizio della GAHT (25). Tali variazioni sembrano verificarsi, in ogni caso, dopo almeno un anno di terapia (26).

Complessivamente, la GAHT femminilizzante sembra portare ad una redistribuzione del grasso corporeo, con riduzione della massa muscolare. Non sono tuttavia evidenti variazioni significative nell'incidenza di obesità in questa popolazione.

Insulino-resistenza e diabete

Nelle donne cisgender in postmenopausa, la terapia estrogenica sembra ridurre l'insulino-resistenza nelle sane e migliorare il controllo glicemico nelle pazienti diabetiche. Tuttavia, nelle donne TG, anche se in studi limitati, la terapia femminilizzante sembra aumentare l'insulino-resistenza e la secrezione insulinica di prima fase, probabilmente, per un'interferenza sul recettore insulinico.

In una revisione sistematica di 12 studi, è stato riscontrato un maggior rischio di insulino-resistenza, ma non di diabete, la cui incidenza è risultata simile a quella della popolazione generale (10). Tale dato veniva ribadito da un ulteriore studio condotto dall'Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria che ha incluso 2.585 donne TG con un follow-up mediano di 11,3 anni, senza rilevare un aumento dell'incidenza di diabete (15).

Questi risultati suggeriscono che, sebbene la terapia femminilizzante possa incrementare l'insulino-resistenza nelle donne TG, il rischio di sviluppare diabete mellito non sembra aumentare rispetto alla popolazione generale.

Rischio cardiovascolare e tromboembolico

Nonostante le terapie ormonali di affermazione di genere moderne abbiano un minor potenziale trombogenico rispetto alle formulazioni del passato, il rischio di eventi tromboembolici e di eventi cardiovascolari continua a rappresentare una rilevante preoccupazione clinica.

In uno studio di coorte con 2517 donne TG è emerso un rischio più elevato di ictus rispetto sia alle donne cis che

agli uomini cis mentre l'incidenza di infarto miocardico è risultata superiore solo rispetto alle donne cis (27); il dato è stato riconfermato, anche dopo aver escluso temporalmente l'utilizzo di etinilestradiolo.

Per quanto riguarda il tromboembolismo, è stato evidenziato un aumento di circa 20 volte nell'incidenza di tromboembolia venosa tra 816 donne TG rispetto alla popolazione generale, con la maggior parte dei casi verificatisi durante l'assunzione di estrogeni orali (17). Tale rischio è risultato sensibilmente diminuito con il passaggio ad estrogeni transdermici (28).

In sintesi, la terapia con estrogeni sembra essere associata a un'aumentata incidenza di ictus e infarti miocardici nelle donne TG rispetto alle donne cisgender, ridotto sensibilmente negli studi più recenti dai preparati transdermici.

CONCLUSIONI

Le evidenze attuali dimostrano come la GAHT determini alterazioni significative del metabolismo glucidico e lipidico con pattern distinti tra le diverse modalità terapeutiche.

La terapia mascolinizante induce un profilo dislipidico aterogeno caratterizzato da riduzione del colesterolo HDL e incremento di trigliceridi e colesterolo LDL, senza modificazioni rilevanti della pressione arteriosa o dell'incidenza diabetica. Contestualmente, si osserva un favorevole rimodellamento della composizione corporea con aumento della massa magra.

La terapia femminilizzante presenta effetti meno uniformi sul metabolismo lipidico e pressorio, accompagnandosi tuttavia a redistribuzione del tessuto adiposo (incremento della massa grassa sottocutanea) e possibile sviluppo di insulino-resistenza.

Nonostante le alterazioni metaboliche documentate, non emerge una correlazione diretta con eventi cardiovascolari maggiori. Tuttavia, permangono sostanziali limitazioni metodologiche: eterogeneità dei fattori confondenti, carenza di studi prospettici con follow-up prolungato, assenza di analisi su coorti etnicamente diverse.

In conclusione, la promozione di uno stile di vita salutare, l'analisi dei fattori di rischio cardiovascolari, il monitoraggio periodico dal punto di vista biochimico sono azioni di fondamentale importanza per identificare quanto prima alterazioni metaboliche e ottimizzare al

meglio la terapia, in conformità con le più recenti indicazioni delle linee guida internazionali.

BIBLIOGRAFIA

- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*. 2022; 23(Suppl 1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644.
- Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2.
- Haider A, Haider K, Doros G, Traish A, Saad F. OR21-2 Lipid Profiles Improve in Men With Hypogonadism and Pre-existing Cardiovascular Disease Under Long-term Testosterone Therapy (TTh) With Testosterone Undecanoate Injections (TU): 10-year Data From a Controlled Registry Study in a Urological Setting. *Journal of the Endocrine Society*. 2019; 3(Suppl 1):OR21-2. doi:10.1210/ajs.2019-OR21-2.
- Martinez-Martin FJ, Kuzior A, Hernandez-Lazaro A, et al. Incidence of hypertension in young transgender people after a 5-year follow-up: association with gender-affirming hormonal therapy. *Hypertens Res*. 2023; 46(1):219-225. doi:10.1038/s41440-022-01067-z.
- Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03632.x.
- Banks K, Kyinn M, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Blood Pressure Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender and Gender-Diverse Adults. *Hypertension*. 2021; 77(6):2066-2074. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16839.
- Klaver M, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia*. 2016; 49(5):e12660. doi:10.1111/and.12660.
- Klaver M, De Blok CJM, Wiepjes CM, et al. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *European Journal of Endocrinology*. 2018; 178(2):163-171. doi:10.1530/EJE-17-0496.
- Spanos C, Bretherton I, Zajac JD, Cheung AS. Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals: A systematic review. *WJD*. 2020; 11(3):66-77. doi:10.4239/wjd.v11.i3.66.
- Panday P, Ejaz S, Gurugubelli S, et al. Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Transgender Individuals Undergoing Gender Affirming Hormonal Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. Published online April 12, 2024. doi:10.7759/cureus.58137.
- Van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, et al. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(5):e2000-e2007. doi:10.1210/clinem/dgab934.
- Islam N, Nash R, Zhang Q, et al. Is There a Link Between Hormone Use and Diabetes Incidence in Transgender People? Data From the STRONG Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(4):e1549-e1557. doi:10.1210/clinem/dgab832.
- Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(4):471-478. doi:10.1530/EJE-13-0493.
- Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018; 169(4):205-213. doi:10.7326/M17-2785.
- De Blok CJ, Wiepjes CM, Van Velzen DM, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(10):663-670. doi:10.1016/S2213-8587(21)00185-6.
- Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy: Results From a Large Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139(11):1461-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584.
- Van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JAJ, Gooren LJG. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clinical Endocrinology*. 1997; 47(3):337-343. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2601068.x.

18. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016; 12(7):779-787. doi:10.1080/17425255.2016.1190832.
19. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2.
20. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*. 2022; 23(Suppl 1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644.
21. Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, Marino M. Role of the Sex Hormone Estrogen in the Prevention of Lipid Disorder. *CMC*. 2014; 21(24):2734-2742. doi:10.2174/0929867321666140303123602.
22. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic Effects Of Hormone Therapy In Transgender Patients. *Endocrine Practice*. 2016; 22(4):383-388. doi:10.4158/EP15950.OR.
23. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58(5):562-571. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01753.x.
24. Pei Q, Huang Z, Yu H, et al. Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Body Fat: A Retrospective Case-Control Study in Chinese Transwomen. Preprint posted online February 29, 2024. doi:10.21203/rs.3.rs-3990306/v1.
25. Cocchetti C, Castellini G, IacuanIELLO D, et al. Does Gender-Affirming Hormonal Treatment Affect 30-Year Cardiovascular Risk in Transgender Persons? A Two-Year Prospective European Study (ENIGI). *The Journal of Sexual Medicine*. 2021; 18(4):821-829. doi:10.1016/j.jsxm.2021.01.185.
26. Kyinn M, Banks K, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Weight gain and obesity rates in transgender and gender-diverse adults before and during hormone therapy. *International Journal of Obesity*. 2021; 45(12):2562-2569. doi:10.1038/s41366-021-00935-x.
27. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy: Results From a Large Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139(11):1461-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584.
28. Khan J, Schmidt RL, Spittal MJ, Goldstein Z, Smock KJ, Greene DN. Venous Thrombotic Risk in Transgender Women Undergoing Estrogen Therapy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2019; 65(1). doi:10.1373/clinchem.2018.288316.

a cura di Sebastiano Squatrito

Direttore scientifico della rivista *il Diabete*

La chirurgia bariatrica è ancora un'opzione di prima scelta nel trattamento dell'obesità? *Is bariatric surgery still a first-change option for obesity treatment?*

Danila Capoccia, Ilaria Milani

Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503e>

ABSTRACT

Bariatric surgery, the primary treatment for class II or III obesity, is among the safest surgical procedures worldwide, with extensive long-term data demonstrating sustained efficacy across diverse populations. Meanwhile, GLP-1RA therapies are approaching the efficacy of surgery. Phase III trials of new GLP-1-based therapies underscore their efficacy, resulting in weight loss of up to 25% within 1 year of treatment. As a result, there is an opportunity to implement a more personalized approach to obesity treatment through a comprehensive multidisciplinary evaluation that considers surgical, medical, and combined therapies, ultimately leading to improved and sustained outcomes.

KEYWORDS

Obesity, type 2 diabetes, complications, pharmacotherapy, bariatric surgery.

INTRODUZIONE

L'obesità rappresenta l'epidemia globale del XXI secolo (1) e i tassi di obesità sono in aumento in modo allarmante, con un'espansione di quasi tre volte a livello mondiale dal 1975 ad oggi (2). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, oltre il 66% della popolazione adulta negli Stati Uniti è sovrappeso o obesa, con un ulteriore aumento previsto entro il 2030 (3). Inoltre, la prevalenza di varie malattie cardiometaboliche è aumentata parallelamente alla rapida crescita dei tassi di obesità, portando a una maggiore morbilità e mortalità. La gestione dell'obesità è sempre stata complessa ed articolata con un susseguirsi negli anni di terapie di vario tipo di cui molte si sono dimostrate poco efficaci nel breve, ma soprattutto nel lungo termine.

LO STILE DI VITA PER LA CURA PER L'OBESITÀ

L'intervento sullo stile di vita rappresenta il pilastro del trattamento delle persone con obesità. I tre componenti più comuni degli interventi sullo stile di vita per il trattamento dell'obesità includono la prescrizione di una dieta sana e moderatamente ridotta in calorie, un programma di aumento dell'attività fisica e l'implementazione di strategie comportamentali per supportare l'aderenza alle raccomandazioni su dieta e attività fisica (4). Negli interventi completi sullo stile di vita, alle persone in sovrappeso o con obesità viene generalmente consigliato di seguire una dieta che crei un deficit energetico di almeno 500 kcal/giorno. Per mantenere la perdita di peso o minimizzare il recupero di peso a lungo termine (oltre 1 anno), si consigliano livelli più elevati di attività fisica, circa 200-300 minuti a settimana (5). Inoltre, un programma strutturato di cambiamento comportamentale dovrebbe includere un regolare automonitoraggio dell'assunzione di cibo, dell'attività fisica e del peso corporeo su base settimanale o più frequente. Rispetto al basale, un programma di stile di vita ad alta intensità consente riduzioni medie dal 5% all'8% del peso corporeo totale, insieme a un miglioramento delle comorbidità cardio-renali-metaboliche (6). Nonostante i loro potenziali benefici, tali interventi tendono a produrre solo cambiamenti temporanei difficili da mantenere nel tempo o spesso insufficienti a raggiungere una modesta perdita di peso del 5-10%, necessaria per una significativa riduzione delle comorbidità e un miglioramento della qualità della vita (7).

Per tutte queste ragioni, la terapia dell'obesità e delle sue complicanze rappresenta da sempre una grande sfida per i clinici e ha condotto a collezionare una miriade di dati, in termini di efficacia e sicurezza, sui trattamenti chirurgici prima, e farmacologici poi, che ad oggi rappresentano le pietre miliari per la gestione delle persone con obesità nel breve, medio, ma soprattutto lungo termine.

LA CHIRURGIA BARIATRICA PER LA CURA DELL'OBESITÀ

Per quanto concerne la chirurgia bariatrica, attualmente la Sleeve Gastrectomy (SG) e il Bypass Gastrico Roux-en-Y (RYGB) sono le procedure più comunemente utilizzate a livello globale (8).

La perdita di peso sostenuta dalla chirurgia bariatrica è associata ad una vasta gamma di benefici, in gran parte nel contesto delle malattie cardiometaboliche. In un'analisi aggregata di quattro studi, la chirurgia bariatrica ha portato ad una significativa riduzione del rischio di eventi avversi cardiovascolari compositi (odds ratio 0,54), infarto del miocardio (odds ratio 0,46) e ictus (odds ratio 0,49) rispetto ai controlli non chirurgici (9). Secondo una recente meta-analisi, la chirurgia bariatrica porta anche a un tasso di mortalità per tutte le cause sostanzialmente inferiore (49,2%) e a un'aspettativa di vita più lunga (6,1 anni) rispetto alle cure tradizionali, con un beneficio di sopravvivenza particolarmente pronunciato negli individui con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (10). Già negli anni Novanta gli studi sulla chirurgia bariatrica hanno mostrato come i pazienti con DMT2 sperimentassero subito dopo l'intervento normalizzazione dei livelli di glicemia ed emoglobina glicata (HbA1c) e miglioramento della funzione beta-cellulare in oltre l'80% dei casi. Da allora, un solido corpus di evidenze supporta l'implementazione della chirurgia bariatrica nella terapia del DMT2 grazie al suo controllo significativo, coerente e duraturo sul compenso glicemico oltre alla perdita di peso (11). Quasi il 70% dei pazienti sperimenta una remissione completa del DMT2 entro 5 anni dall'intervento chirurgico, con una durata mediana della remissione di 8,3 anni. A seconda della procedura chirurgica, tra il 25% e il 50% dei pazienti è rimasto in remissione durante il follow-up di 10 anni (12). Per tutte queste numerose e robuste evidenze, la gestione chirurgica è stata approvata come terapia efficace per il DMT2 dalle principali linee guida sul diabete che raccomandano la chirurgia bariatrica-metabolica per i pazienti con un BMI 35 kg/m² e iperglicemia non adeguatamente controllata nonostante una terapia medica massimale (13).

I progressi nella comprensione dei meccanismi attraverso i quali gli interventi chirurgici metabolici più comuni esercitano i loro effetti benefici hanno portato all'abbandono della tradizionale categorizzazione in procedure puramente restrittive, puramente malassorbitive o miste. È attualmente noto che, a parte la restrizione gastrica o il malassorbimento, che sembrano avere effetti minimi sulla perdita di peso, i fattori chiave della perdita di peso e del miglio-

ramento metabolico sono rappresentati da una serie di cambiamenti fisiologici che si verificano dopo l'intervento chirurgico (14). Tra questi meccanismi, le alterazioni dei livelli a digiuno e/o della secrezione postprandiale degli ormoni peptidici originati dalle cellule enteroendocrine, in particolare i prodotti del gene del proglucagone dalle cellule L-enteroendocrine, hanno ricevuto particolare attenzione per la loro numerosità di effetti biologici su molti aspetti dell'omeostasi energetica.

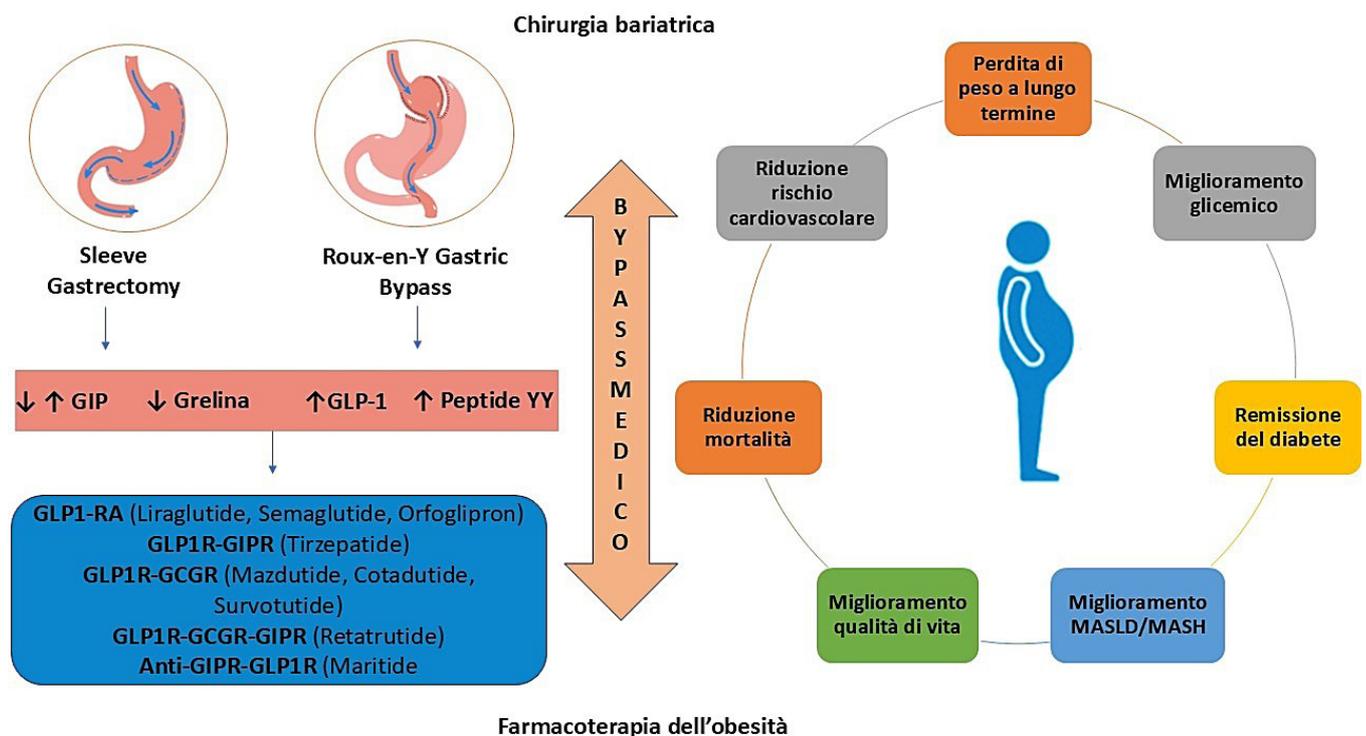
Il Glucagon Like Peptide -1 (GLP-1) è stato il primo ormone intestinale, divenuto noto grazie alla chirurgia bariatrica, i cui effetti sono stati sfruttati nella farmacoterapia dell'obesità e del DMT2 con la scoperta delle proprietà dell'agonista del recettore del GLP-1 (GLP1R) exenatide (15); sono seguiti negli anni diversi agonisti più potenti e a più lunga durata d'azione che prendono di mira uno o più recettori degli ormoni intestinali, da soli o in combinazione, mentre altri sono attualmente in fase di sperimentazione clinica o in fase di sviluppo.

LA FARMACOTERAPIA PER LA CURA DELL'OBESITÀ

Fino all'approvazione di semaglutide le farmacoterapie per la gestione dell'obesità fornivano una modesta e transitoria perdita di peso che a stento superava il 10% e che difficilmente poteva rendersi sovrapponibile a quella indotta dalla chirurgia bariatrica. Solo con l'avvento di semaglutide si raggiunge una riduzione del peso media di circa il 15% con notevoli benefici in termini di complicanze legate all'eccesso ponderale (16). D'altro canto, gli approcci chirurgici contemporanei determinano una perdita di peso sostanziale e sostenuta di circa il 30% a 1 anno, rivelando un divario tra la perdita di peso ottenuta dalle farmacoterapie attualmente disponibili e la gestione chirurgica.

Nel 2014, fu menzionata per la prima volta la nozione di "bypass medico", un concetto secondo cui ci si chiedeva se gli effetti clinici della chirurgia metabolica potessero essere replicati attraverso interventi non chirurgici (18). Meno di un decennio dopo, la potenza degli effetti degli agonisti unirecettoriali, singoli o multipli dei recettori ormonali intestinali, attualmente in commercio e in fase di sviluppo, offre a questa discussione una prospettiva diversa (Fig. 1).

Figura 1 ♦ **By-pass medico: imparare dalla chirurgia metabolica e oltre nella farmacoterapia dell'obesità**



I trattamenti antiobesità emergenti e quelli in fase di sviluppo avanzato (17), che sfruttano la combinazione di più molecole (come tirzepatide, cagrilintide-semaglutide e retatrutide), iniziano a colmare questo divario, raggiungendo perdite di peso di oltre il 20% promettendo di diversificare ulteriormente la gestione dell'obesità in un futuro non troppo lontano (Fig. 2).

Farmaci iniettivi disponibili in commercio

Liraglutide 3,0 mg è stato il primo GLP1 monoagonista reattivo approvato per la gestione cronica del peso in pazienti adulti e pediatrici affetti da obesità o sovrappeso con almeno una condizione correlata al peso. Liraglutide 3,0 mg, somministrata quotidianamente per via sottocutanea, riduce il peso corporeo di circa l'8% negli adulti con obesità, che può aumentare fino all'11,5-15,7% con l'aggiunta di terapia comportamentale intensiva, esercizio fisico e restrizione calorica (19). Liraglutide contrasta l'aumento dell'appetito dopo la perdita di peso e con l'esercizio fisico migliora la capacità di controllo cognitivo e riduce il tempo di sedentarietà, contribuendo a prevenire il recupero di peso. Negli adulti sovrappeso o con obesità ad alto rischio di malattie cardiovascolari (senza diabete), liraglutide 3,0 mg più l'intervento sullo stile di vita ha ridotto il tessuto adiposo viscerale in 40 settimane rispetto al placebo (12,5% contro 1,6%) (20).

Semaglutide 2,4 mg una volta a settimana è stata approvata per la gestione cronica del peso in pazienti adulti e pediatrici con obesità o sovrappeso con almeno una condizione correlata al peso. Semaglutide 2,4 mg non solo favorisce la perdita di peso, ma migliora anche il controllo dell'alimentazione, riduce il desiderio di cibo e riduce il consueto aumento dell'appetito dopo una significativa perdita di peso, supportando la gestione continua del peso. Gli studi del programma STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), con semaglutide 2,4 mg e interventi sullo stile di vita, hanno mostrato riduzioni di peso del 14,7-17,4% in media nelle persone con sovrappeso o obesità (senza diabete), con miglioramenti nei fattori di rischio cardiometabolici ed effetti sostenuti per due anni (16, 21). Semaglutide 2,4 mg è risultato superiore al placebo nel ridurre l'incidenza di decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Con i dati del trial SELECT, semaglutide 2,4 mg ha chiaramente dimostrato la protezione cardiovascolare in pazienti in prevenzione secondaria con effetto molto precoce e anche apparentemente indipendente dal calo ponderale (22).

Tirzepatide è approvata per la gestione cronica del peso negli adulti con obesità o sovrappeso con almeno una condizione correlata al peso. La sua azione combinata sui recettori GIP e GLP-1 migliora il controllo dell'appetito e la funzione metabolica, suggerendo una maggiore efficacia rispetto ai singoli recettori GLP-1 (23). Il programma SURMOUNT comprende quattro studi clinici globali di fase 3, randomizzati e controllati con placebo, con tirzepatide somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana in associazione a un intervento sullo stile di vita. Si è osservato un sostanziale grado di riduzione del peso con dosi da 10 mg e 15 mg del 18,4-20,9% in soggetti con obesità o preobesità (senza diabete), con miglioramenti nei fattori di rischio cardiometabolico (24-26).

Queste tre molecole, attualmente disponibili in commercio, hanno rivoluzionato il modo di approcciare la cura dell'obesità, offrendo per la prima volta nella storia della malattia, una valida alternativa alla chirurgia bariatrica.

Farmaci iniettivi in fase di sviluppo

Survodutide è stata studiata in uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco su soggetti con pre-obesità e obesità (senza diabete) per 46 settimane. Alla dose più alta di 4,8 mg, i partecipanti allo studio hanno perso il 14,9% del loro peso rispetto al 2,8% nel gruppo placebo (27).

Mazdutide ha determinato perdita di peso in pazienti cinesi con sovrappeso o obesità (senza diabete) in uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Dopo 24 settimane di placebo, ha migliorato i fattori di rischio cardiometabolico (28).

Maridebart/cafraglutide (MariTide) è un farmaco a somministrazione mensile che combina l'antagonismo del recettore GIP con l'agonismo recettoriale del GLP-1. Sembra proteggere dall'obesità indotta dalla dieta, come dimostrato da modelli murini privi di attività del recettore GIP. In uno studio di fase 1, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su persone con obesità (senza diabete), questo farmaco ha determinato una perdita di peso del 15% in 12 settimane alla dose più alta di 420 mg (29).

Retatrutide rappresenta uno dei più promettenti trattamenti per l'obesità inducendo riduzione della massa grassa, regolando l'omeostasi energetica e l'apporto energetico. In uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, iniezioni settimanali di *retatrutide* (1 mg-12 mg) hanno portato a riduzioni di peso del 7,2-17,5% a 24 settimane e dell'8,7-24,2% a 48 settimane in soggetti con obesità o sovrappeso (senza diabete), rispetto all'1,6% e al 2,1% con placebo, rispettivamente, senza mostrare alcun plateau in questo periodo (30).

Semaglutide + cagrilintide è una combinazione di GLP1 analogo più analogo dell'amilina. La monoterapia con *cagrilintide*, un agonista del recettore dell'amilina, ha prodotto una perdita di peso del 10,6% alla dose massima titolata rispetto al placebo (2,8%) e a *liraglutide* 3,0 mg (8,4%) (31). In combinazione con *semaglutide* 2,4 mg (noto anche come *cagri-sema*), ha indotto una perdita di peso superiore del 43% rispetto alla sola *semaglutide* (32).

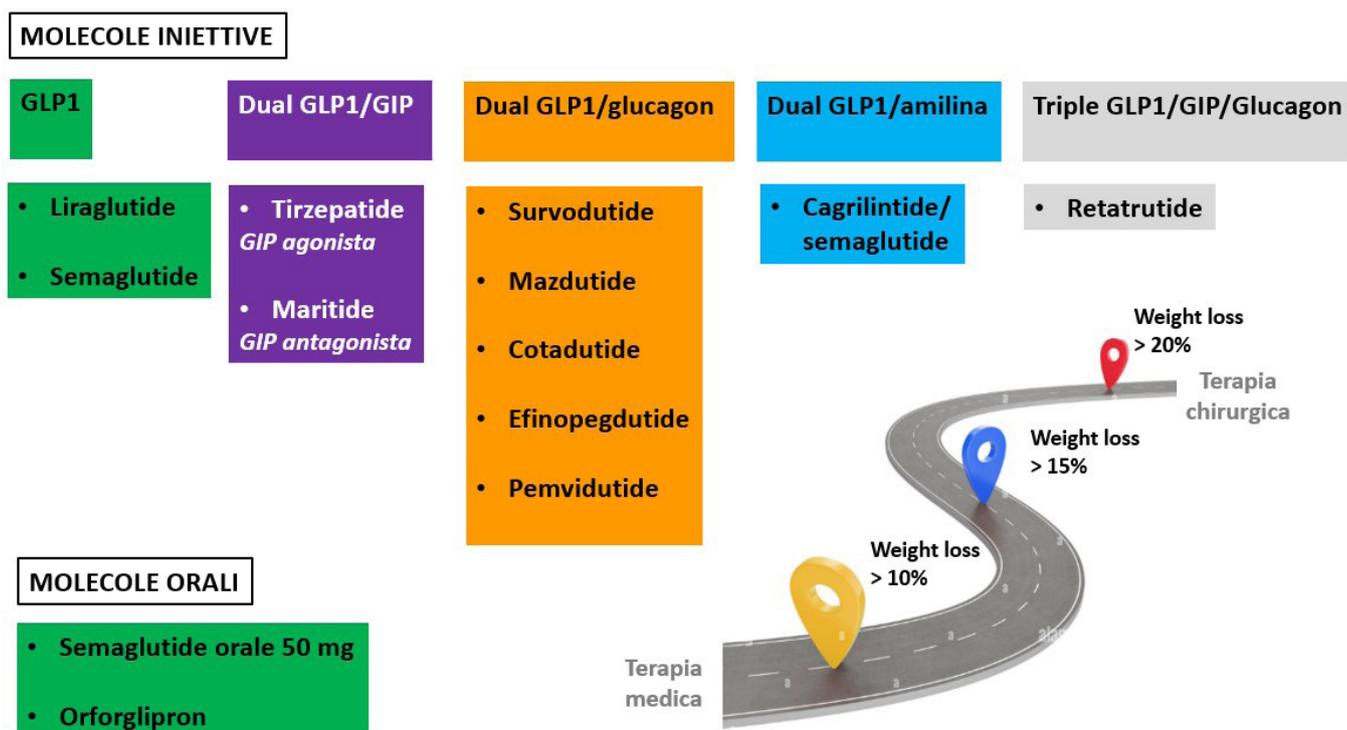
Queste molecole rappresentano il futuro, neanche troppo lontano, della cura dell'obesità mostrando un'efficacia paragonabile a quella della chirurgia bariatrica, aprendo anche la strada alla possibilità di somministrazioni che arrivano addirittura ad essere mensili.

Farmaci orali in fase di sviluppo

Semaglutide 50 mg. In uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, la somministrazione di 50 mg di *semaglutide* orale una volta al giorno, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica in adulti con pre-obesità o obesità (senza diabete) per 68 settimane, ha indotto una significativa riduzione di peso rispetto al placebo (15,1% contro 2,4%) (33).

Orforglipron è un GLP-1 RA orale non peptidico. In uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, l'assunzione giornaliera di *orforglipron* orale (12, 24, 36 o 45 mg) per 36 settimane ha portato a una riduzione del peso corporeo del 9,4-14,7% negli adulti con pre-obesità o obesità (senza diabete), rispetto al 2,3% con placebo, e non ha mostrato segni di plateau (34). Entrambe queste molecole aprono la strada a nuove ed interessanti prospettive sulla gestione dell'obesità con farmaci a somministrazione orale che trovano una posizione importante nella cura delle persone che per motivi vari possono rifiutare le terapie iniettive.

Figura 2 ♦ Le molecole disponibili ed in fase di sviluppo per il trattamento dell'obesità. Il viaggio che avvicina la terapia medica alla terapia chirurgica



L'INTEGRAZIONE DELLA CHIRURGIA BARIATRICA CON LA TERAPIA FARMACOLOGICA

L'evoluzione del trattamento dell'obesità richiede un cambiamento radicale verso paradigmi di cura multidisciplinari basati sulle evidenze scientifiche. L'avvento del GLP-1 RA, soprattutto di quelli nuovi e in fase di sviluppo, insieme alla comprovata sicurezza ed efficacia della chirurgia bariatrica, sottolinea il potenziale di diverse modalità di trattamento. Tuttavia, solo attraverso solide evidenze empiriche derivanti da studi clinici completi e sofisticati possiamo affinare la nostra comprensione, validare le misure proposte per l'obesità e la sua remissione e ottimizzare un quadro di cura olistico. L'adozione di questo approccio promette non solo di migliorare i risultati per i pazienti, ma anche di catalizzare un cambiamento radicale nelle strategie di trattamento dell'obesità, affrontando efficacemente la natura complessa e sfaccettata di questo prevalente problema di salute. Questo quadro coeso richiede un sostegno costante da parte delle istituzioni accademiche e dei gruppi di difesa dei pazienti, sostenuto da solide evidenze.

La ricerca e gli sforzi per replicare gli effetti clinici della chirurgia metabolica attraverso i farmaci sono passati dalla teoria alla pratica in un arco di tempo estremamente breve. L'avvento di terapie di ultima generazione, come semaglutide, tirzepatide e retatrutide, segna una svolta nel trattamento dell'obesità ed è destinato a rivoluzionare l'assistenza sanitaria per le persone in eccedenza ponderale. Grazie alla loro efficacia significativamente migliorata rispetto ai farmaci antiobesità di vecchia generazione in termini di perdita di peso (35), i nuovi farmaci hanno guadagnato una popolarità eccezionale. Tuttavia, permangono diversi interrogativi su come i clinici dovrebbero integrare questi farmaci nella pratica clinica, soprattutto se insieme o se in sostituzione, se prima o se dopo, gli interventi di chirurgia bariatrica. Le considerazioni chiave includono la definizione degli obiettivi di trattamento ideali, la definizione dei criteri di mancata risposta e la formulazione di strategie per protocolli di terapia combinata.

Utilizzo dei farmaci negli insuccessi della chirurgia bariatrica

L'*Insufficient Weight Loss* (IWL) e il *Weight Regain* (WR) sono problematiche complesse dopo la chirurgia bariatrica. La chirurgia di revisione è stata tradizionalmente l'approccio per la gestione di IWL e WR, con una perdita di peso aggiuntiva riportata che varia dal 7 al 24% del peso corporeo totale. Sebbene la revisione chirurgica possa essere efficace, comporta un rischio maggiore di complicanze, tra cui perdite ematiche, infezioni e carenze nutrizionali (36). In confronto, gli antagonisti del recettore del GLP-1 offrono un'alternativa non invasiva che fornisce risultati simili in termini di perdita di peso, ma con un rischio significativamente inferiore in termini di complicanze gravi. L'approccio farmacologico che utilizza gli antagonisti del GLP-1 consente inoltre un trattamento più personalizzato, aggiustamenti posologici più facili e una migliore gestione degli eventi avversi, posizionandolo come un'alternativa favorevole alla revisione chirurgica.

Dati di una recente metanalisi (37) suggeriscono che gli antagonisti del GLP-1, tra cui liraglutide, semaglutide e tirzepatide sono associati ad una significativa perdita di peso nei pazienti che presentano esiti subottimali dopo l'intervento chirurgico. Semaglutide e tirzepatide sembrano essere più efficaci di liraglutide nel raggiungere un maggiore calo ponderale. Inoltre, la terapia con antagonisti del GLP-1 è associata a miglioramenti nei parametri metabolici, come la riduzione dei trigliceridi, del colesterolo totale, del colesterolo LDL, dell'HbA_{1c} e dei livelli di transaminasi.

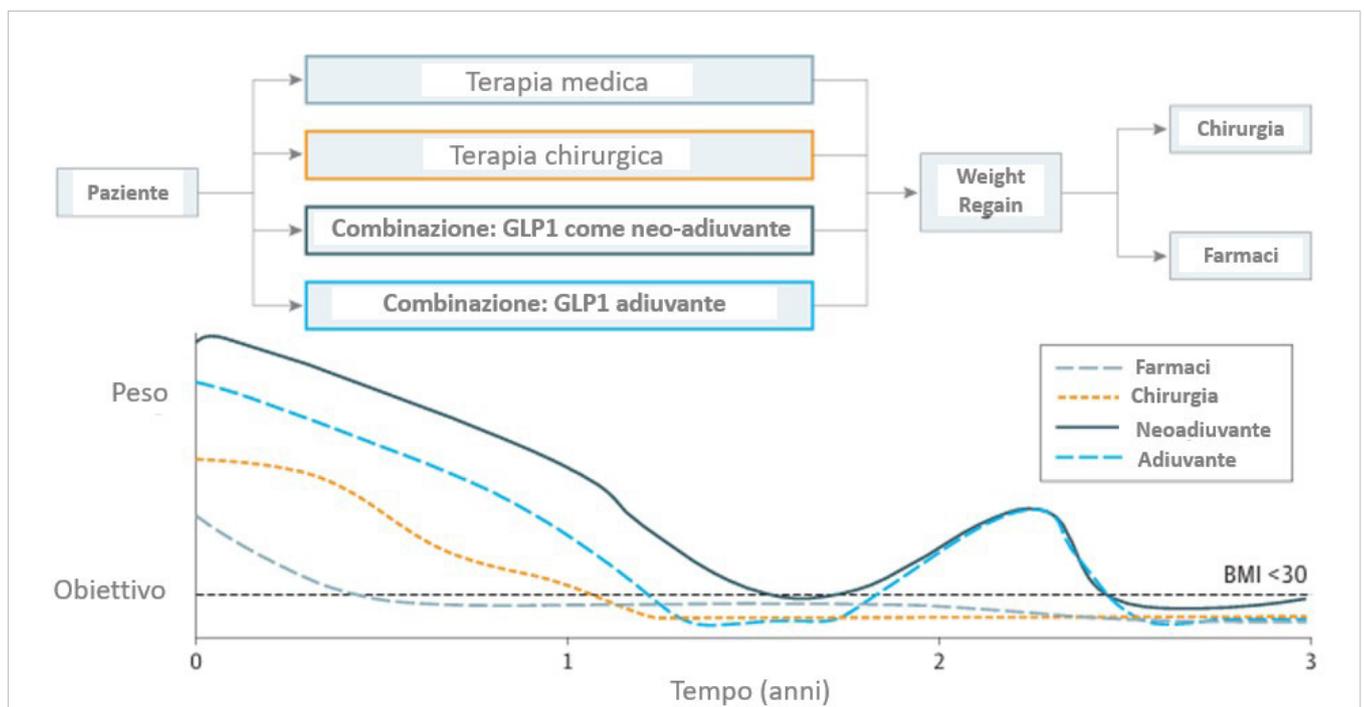
Utilizzo dei farmaci in preparazione alla chirurgia bariatrica

Prima della chirurgia bariatrica-metabolica, un peso corporeo eccessivo, un aumento del volume epatico e la steatosi epatica possono complicare la procedura chirurgica (38). In particolare, la steatosi epatica, che mostra una prevalenza compresa tra il 52 e il 90% nei pazienti obesi in attesa di intervento chirurgico bariatrico, può complicare gli esiti chirurgici, limitando l'accesso alla giunzione esofagogastrica e aumentando il rischio di sanguinamento (39). A loro volta, queste difficoltà possono comportare un aumento dei tempi operatori, un intervento chirurgico subottimale e un aumento del tasso di conversione dalla chirurgia laparoscopica alla chirurgia *open*. Per ottenere una moderata perdita di peso e una riduzione del volume epatico e della steatosi prima della chirurgia bariatrica-metabolica, nel tempo sono stati introdotti diversi protocolli dietetici, tra cui le diete a bassissimo contenuto calorico (VLCD) e la terapia chetogenica a bassissimo contenuto energetico (VLKD) che sono ampiamente prescritte nei mesi precedenti l'intervento chirurgico (40).

L'impatto della farmacoterapia sui risultati prima e dopo la chirurgia bariatrica rimane poco chiaro. Molte persone con obesità e complicanze associate, come il diabete, richiedono una terapia farmacologica per gestire la loro malattia nel periodo perioperatorio e postoperatorio. L'uso della farmacoterapia in questi individui può influenzare diversi risultati della chirurgia bariatrica, come la perdita di peso, il controllo glicemico e lo sviluppo di complicanze postoperatorie (41). In uno studio di coorte retrospettivo, Ilange et al (42) hanno studiato l'uso di GLP-1 RA in persone con un BMI superiore a 50 kg/m² in preparazione alla chirurgia bariatrica. Lo studio ha incluso 31 partecipanti, 18 dei quali hanno ricevuto GLP-1 RA preoperatorio (89% semaglutide, 5,5% liraglutide, 5,5% dulaglutide). I partecipanti del gruppo GLP-1 RA hanno avuto una perdita di peso preoperatoria significativamente maggiore (circa il 9,5% e una riduzione di 5,5 punti BMI) rispetto ai controlli (circa il 5,2% e una riduzione di 2,9 punti BMI, $p=0,026$) in un periodo di 5-6 mesi. È importante sottolineare che non ci sono state differenze nelle complicanze perioperatorie tra i due gruppi e non sono state segnalate complicanze correlate all'uso di GLP-1 RA. In uno studio osservazionale, Rubio-Herrera et al (43) hanno valutato l'impatto dei GLP-1 RA (liraglutide 3,0 mg e semaglutide 1,0 mg) sulla perdita di peso preoperatoria in soggetti in lista d'attesa per chirurgia bariatrica. Lo studio ha seguito 102 partecipanti trattati con GLP-1 RA per almeno 6 mesi. Al termine delle 52 settimane, i soggetti trattati con semaglutide hanno perso in media il 16,9% del loro peso iniziale, mentre quelli trattati con liraglutide hanno perso il 16,1%. In particolare, il 68,6% dei partecipanti si è dichiarato soddisfatto della propria perdita di peso e si è ritirato dalla lista d'attesa per l'intervento chirurgico.

Alla luce di tutti questi dati, si può affermare che l'uso della farmacoterapia in ambito preoperatorio sta guadagnando attenzione, in quanto può contribuire a ridurre i rischi chirurgici facilitando la perdita di peso preoperatoria, sebbene sia ancora sottoutilizzata (44). Mancano indicazioni specifiche riguardo al cut-off del BMI preoperatorio da raggiungere prima di un intervento chirurgico; in letteratura è riportata un'ampia gamma di BMI basali e non esistono criteri per la selezione clinica dei soggetti che trarrebbero beneficio dalla terapia preoperatoria. Manca anche una terminologia standardizzata. Una recente revisione della letteratura ha proposto di adottare, in analogia alla terminologia utilizzata in ambito oncologico, il termine "neoadiuvante" per descrivere l'uso preoperatorio di farmaci antiobesità che sono di "preparazione" e "facilitazione" di un eventuale intervento chirurgico e "adiuvante" per l'uso postoperatorio dei farmaci nei casi in cui l'obiettivo in termini di calo ponderale e risoluzione delle complicanze non è stato sufficientemente raggiunto (Fig. 3) (45).

Figura 3 ♦ Un nuovo modo di approccio alla gestione dell'obesità. Mod da (45)



CONCLUSIONI

Sebbene la chirurgia bariatrica-metabolica continui a offrire risultati migliori in termini di perdita di peso, considerarla come l'unica opzione terapeutica appare oggi difficile da sostenere. L'emergere di farmaci di seconda e terza generazione rappresenta certamente l'inizio di una nuova era nella gestione di una delle malattie più diffuse al mondo. Bisogna certamente evitare che convinzioni personali e attaccamenti ideologici all'uno o all'altro trattamento non soddisfino i reali bisogni delle persone con obesità.

La combinazione di diverse modalità di trattamento può aiutare le persone a raggiungere obiettivi individualizzati e a lungo termine. Le persone che vengono trattate con i farmaci potrebbero sottoporsi a chirurgia bariatrica per il mantenimento del peso a lungo termine o perché hanno avuto un calo ponderale insufficiente o perché non hanno accesso a lungo termine alla farmacoterapia. Le persone sottoposte a chirurgia bariatrica, con una perdita di peso insufficiente e/o un recupero di peso, potrebbero necessitare di un ulteriore supporto con i farmaci per ottimizzare i risultati chirurgici.

Sarebbe auspicabile sperare di ottenere in un futuro non troppo lontano delle linee guida basate sull'evidenza che permettano di seguire degli algoritmi di trattamento che allineino o combinino i vari approcci terapeutici tra di loro.

BIBLIOGRAFIA

1. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the Obesity Epidemic: After the Sudden Rise, Is the Upward Trajectory Beginning to Flatten? *Curr Obes Rep.* 2023 Dec; 12(4):514-527. doi: 10.1007/s13679-023-00527-y. Epub 2023 Oct 2. Erratum in: *Curr Obes Rep.* 2023 Dec; 12(4):528. doi: 10.1007/s13679-023-00533-0.
2. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet.* 2024 Sep 7; 404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8.
3. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2025 Mar 8; 405(10481):813-838. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1.
4. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol.* 2020 Feb-Mar; 75(2):235-251. doi: 10.1037/amp0000517.
5. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, Corcoy R, Adelantado JM, Dunne F, Desoye G, Harreiter J, Kautzky-Willer A, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen L, Lapolla A, Dalfrà MG, Bertolotto A, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Hill D, Snoek FJ, Jelsma JG, van Poppel MN. Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1; 102(3):903-913. doi: 10.1210/jc.2016-3455.
6. Boutari C, Kokkorakis M, Stefanakis K, Valenzuela-Vallejo L, Axarloglou E, Volčanšek Š, Chakhtoura M, Mantzoros CS. Recent research advances in metabolism, clinical and experimental. *Metabolism.* 2023 Dec; 149:155722. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155722.
7. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep.* 2017 Jun; 6(2):187-194. doi: 10.1007/s13679-017-0262-y.
8. Ozsoy Z, Demir E. Which Bariatric Procedure Is the Most Popular in the World? A Bibliometric Comparison. *Obes Surg.* 2018 Aug; 28(8):2339-2352. doi: 10.1007/s11695-018-3163-6. Erratum in: *Obes Surg.* 2018 Aug; 28(8):2353. doi: 10.1007/s11695-018-3202-3.
9. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Apr 15; 173(1):20-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.026.
10. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, Koh ZJ, Chew CA, Loo YE, Tai BC, Kim G, So JB, Kaplan LM, Dixon JB, Shabbir A. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174772 participants. *Lancet.* 2021 May 15; 397(10287):1830-1841. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00591-2.

11. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020 Sep 1; 324(9):879-887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, Chamseddine G, Bornstein SR, Rubino F. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23; 397(10271):293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0.
13. https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf.
14. Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti ME. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan; 1411(1):53-64. doi: 10.1111/nyas.13409.
15. Rachman J. Potential therapies mimicking the effects of glucagon-like peptide-1 for the treatment of type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004 Jan; 21(Suppl 1):18-20. doi: 10.1111/j.1466-5468.2004.1180h.x.
16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18; 384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
17. Miras AD, le Roux CW. Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery? *Int J Obes (Lond)*. 2014 Mar; 38(3):325-333. doi: 10.1038/ijo.2013.205.
18. Blüher M, Aras M, Aronne LJ, Batterham RL, Giorgino F, Ji L, Pietiläinen KH, Schnell O, Tonchevska E, Wilding JPH. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Aug; 25(8):2058-2072. doi: 10.1111/dom.15077.
19. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, Rubino D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Mar; 28(3):529-536. doi: 10.1002/oby.22726.
20. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, Rodder S, Pandey A, Joshi PH. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep; 9(9):595-605. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00179-0.
21. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13; 325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14; 389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
23. Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Apr; 19(4):201-216. doi: 10.1038/s41574-022-00783-3.
24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21; 387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
25. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, Zhang S, Ahmad NN, Bunck MC, Benabbad I, Zhang XM; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 19; 402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
26. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2; 331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945.
27. le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unsel A, Hennige AM. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Mar; 12(3):162-173. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.

28. Ji L, Jiang H, Cheng Z, Qiu W, Liao L, Zhang Y, Li X, Pang S, Zhang L, Chen L, Yang T, Li Y, Qu S, Wen J, Gu J, Deng H, Wang Y, Li L, Han-Zhang H, Ma Q, Qian L. A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity. *Nat Commun*. 2023 Dec 14; 14(1):8289. doi: 10.1038/s41467-023-44067-4.
29. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, Wu B, Falsey JR, Hager T, Thomas VA, Ambhaikar M, Sharpsten L, Zhu Y, Kurra V, Jeswani R, Oberoi RK, Parnes JR, Honarpour N, Neutel J, Strande JL. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024 Feb; 6(2):290-303. doi: 10.1038/s42255-023-00966-w.
30. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10; 389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972.
31. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satylganova A, le Roux CW, McGowan B, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Rubino D, Batterham RL. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Dec 11; 398(10317):2160-2172. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01751-7.
32. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, Lund MT, Rubino DM, Satylganova A, Lau DCW. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet*. 2021 May 8; 397(10286):1736-1748. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00845-X.
33. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 26; 402(10403):705-719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
34. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, König M; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7; 389(10):877-888. doi: 10.1056/NEJMoa2302392.
35. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11; 327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619.
36. Fulton C, Sheppard C, Birch D, Karmali S, de Gara C. A comparison of revisional and primary bariatric surgery. *Can J Surg*. 2017 Jun; 60(3):205-211. doi: 10.1503/cjs.006116.
37. Nie Y, Zhang Y, Liu B, Meng H. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Suboptimal Initial Clinical Response and Weight Gain Recurrence After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2025 Mar; 35(3):808-822. doi: 10.1007/s11695-025-07733-8.
38. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Factors determining conversion from laparoscopic to open Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2004 Oct; 14(9):1193-1197. doi: 10.1381/0960892042386887.
39. Sarno G, Calabrese P, Frias-Toral E, Ceriani F, Fuchs-Tarlovsky V, Spagnuolo M, Cucalón G, Córdova LÁ, Schiavo L, Piloni V. The relationship between preoperative weight loss and intra and post-bariatric surgery complications: an appraisal of the current preoperative nutritional strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(29):10230-10238. doi: 10.1080/10408398.2022.2074963.
40. Leonetti F, Campanile FC, Coccia F, Capoccia D, Alessandrini L, Puzziello A, Coluzzi I, Silecchia G. Very low-carbohydrate ketogenic diet before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet. *Obes Surg*. 2015 Jan; 25(1):64-71. doi: 10.1007/s11695-014-1348-1.
41. Thorell A, Hagström-Toft E. Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1; 6(5):1226-1232. doi: 10.1177/193229681200600528.
42. Ilanga M, Heard JC, McClintic J, Lewis D, Martin G, Horn C, Khorgami Z, Richards J, Chow GS, Lim RB. Use of GLP-1 agonists in high risk patients prior to bariatric surgery: a cohort study. *Surg Endosc*. 2023 Dec; 37(12):9509-9513. doi: 10.1007/s00464-023-10387-1

43. Rubio-Herrera MA, Mera-Carreiro S, Sánchez-Pernaute A, Ramos-Levi AM. Impact of Treatment with GLP1 Receptor Agonists, Liraglutide 3.0 mg and Semaglutide 1.0 mg, While on a Waiting List for Bariatric Surgery. *Biomedicines*. 2023 Oct 13; 11(10):2785. doi: 10.3390/biomedicines11102785.
44. Sudlow AC, le Roux CW, Pournaras DJ. Review of Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Implications for a Multimodal Treatment Approach with Metabolic Surgery. *Obes Surg*. 2019 Dec; 29(12):4095-4104. doi: 10.1007/s11695-019-04206-7.
45. Sher T, McGee M, DuCoin C, Sujka J, Docimo S Jr. Evaluating the use of adjuvant and neoadjuvant terminology in bariatric surgery: a scoping review. *J Gastrointest Surg*. 2024 Jun; 28(6):966-974. doi: 10.1016/j.gassur.2024.03.009.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

Proseguiamo in questo terzo numero del 2025 con la nuova Rubrica “Aggiornamenti dal mondo della ricerca”, nella quale troverete i profili di tre redattori che già da alcuni anni collaborano alla stesura dei Journal Club.

Vi ricordiamo che è possibile seguire i commenti, oltre che tramite social, anche grazie ai podcast registrati dai redattori.



IRENE CARUSO

e-mail: irene.caruso@policlinico.ba.it

Luogo di lavoro: UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari. Direttore: Prof. Francesco Giorgino.

Campo di ricerca: la mia attività assistenziale e di ricerca clinica si concentra sulla terapia del diabete mellito di tipo 2 e sulle sue complicanze. Accanto a questa attività, la mia ricerca esplora l'eterogeneità clinica e terapeutica del diabete di tipo 2. Coordino inoltre la gestione delle persone affette da piede diabetico, con particolare attenzione alle terapie rigenerative.

Redattrice JC nel periodo febbraio 2023-in corso

Topic: "Insulino-resistenza e malattia metaboliche".

Per me la ricerca scientifica è...



Middlesex Hospital, Londra, 1987: la principessa Diana stringe la mano di un paziente con HIV senza guanti durante l'inaugurazione del primo reparto in UK dedicato alla gestione di questa patologia.

Questa immagine riflette il mio modo di intendere la medicina e la ricerca: radicato nella realtà, guidato dall'ascolto e dai bisogni dei pazienti. Mi appassionano i progetti scientifici che possano ambire ad una ricaduta pratica sulla gestione della malattia ed un impatto tangibile sulla vita delle persone con diabete mellito di tipo 2.

Journal club selezionato

*Conosci il tuo paziente: il primo passo verso la terapia perfetta
a cura di Irene Caruso, Francesca Cinti, Maddalena Trombetta*

Cui R, Wei Y et al. Hepatic insulin resistance affects the efficacy of metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A Sub-Analysis of the MARCH trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2024 Aug. 214:111788. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111788.

Link: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/insulino-resistenza/4376-hepatic-insulin-resistance-affects-the-efficacy-of-metformin-in-patients-with-newly-diagnosed-type-2-diabetes-a-sub-analysis-of-the-march-trial>



MAURIZIO DI MARCO

e-mail: maurizio.dimarco@studium.unict.it

Luogo di lavoro: Catania, U.O.C. di Medicina Interna – ARNAS “Garibaldi”. Direttore f.f.: prof. Salvatore Piro. Gruppo di Ricerca prof. Antonino Di Pino.

Campo di ricerca: attività assistenziale in reparto di Medicina Interna e in ambulatorio e in Day Service di Medicina Interna ad indirizzo diabetologico. Attività di ricerca clinica: arterial stiffness nel prediabete e nel diabete. Fenotipi di malattia renale diabetica e profilo di rischio cardiovascolare.

Redattore JC nel periodo gennaio 2023-marzo 2025

Topic: Mortalità, tumori ed altri tipi di danni d'organo.

Redattore JC nel periodo aprile 2025-in corso

Topic: Nefropatia diabetica.

Cosa rappresenta per me la ricerca?



Journal club selezionato

Efficacia e sicurezza del finerenone nel diabete di tipo 2: un'analisi aggregata dei trials su scompenso cardiaco e malattia renale cronica (Efficacy and Safety of Finerenone in Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Trials of Heart Failure and Chronic Kidney Disease).

a cura di Diego Moriconi, Stefano Menini e Maurizio Di Marco

Ostrominski JW et al. Efficacy and Safety of Finerenone in Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Trials of Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2025 May 1; 48(5):745-755.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=822>



MARIKA MENDUNI

e-mail: marika.menduni@gmail.com

Luogo di lavoro: Ospedale Isola Tiberina-Gemelli isola, Roma. Responsabile: Dott.ssa Fabiana Picconi.

Campo di ricerca: attività assistenziale ambulatoriale rivolta a pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, neuropatia diabetica e obesità, in un gruppo multidisciplinare (diabetologi, infermieri, nutrizionisti, chirurghi-endoscopisti, psicologi), che guarda al paziente nella sua complessità clinica. Attività di ricerca clinica dedicata alla neuropatia diabetica, in particolare ai meccanismi fisiopatologici ed evoluzione clinica della complicanza, oltre alla ricerca di possibili strategie farmacologiche preventive e terapeutiche.

Redattore JC nel biennio 2023-2024

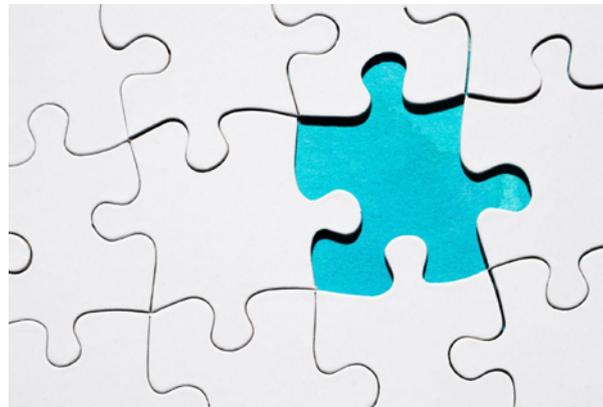
Topic: Neuropatia diabetica.

Redattore JC nel periodo 2025-in corso

Topic: Neuropatia e piede diabetico.

L'immagine che rappresenta meglio il mio essere medico/ricercatrice è...

il PUZZLE



1. Perché fare ricerca è come cercare di ricostruire, ogni giorno, la complessità del Diabete, di cui sappiamo già tanto e di cui la passione ci spinge a voler sapere tutto.
2. Perché fare attività clinica significa ricordarsi di essere solo una parte della complessa vita del paziente che ci siede davanti e trovare la strategia terapeutica giusta richiede pazienza.
3. Perché il nostro lavoro non ci vede isolati ma integrati in un gruppo e la vera forza (e fortuna!) di un professionista è quella di trovare colleghi con cui condividere la stessa passione.

Journal club selezionato

GLP1ra e neuropatia diabetica periferica: un rapido alleato

Dhanapalaratnam R, Issar T et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on axonal function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurophysiol.* 2025 Jan 1; 133(1):14-21. doi: 10.1152/jn.00228.2024

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

Una nuova “visione” della neuropatia nel diabete ♦ A new “vision” of neuropathy in diabetes

Marika Menduni, Benedetta Russo,
Fabiana Picconi

UOS di Endocrinologia e Diabetologia,
Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503f>

ABSTRACT

The eye, as a neuronal organ and a privileged window to the nervous system, represents a potential tool for the early identification of neurological damage in diabetes, opening new perspectives for the prevention and management of neurodegenerative complications. Two components are primarily involved in this neurodegenerative process: the retina and the cornea. Neural tissue alterations in these structures, already detectable in the early stages of diabetic vascular retinopathy, are also associated with diabetic neuropathy and cognitive decline.

KEYWORDS

Diabetic neuropathy, retinal neurodegeneration, corneal neuropathy, cognitive decline.

1. INTRODUZIONE

La neuropatia diabetica rappresenta una complicanza cronica del diabete con una prevalenza significativa che si attesta tra il 20 e il 40% a seconda delle differenze epidemiologiche e diagnostiche tra i diversi studi clinici (1, 2). Nella definizione della *Toronto Consensus*, le neuropatie diabetiche sono definite come un gruppo eterogeneo di condizioni che colpiscono diverse componenti del sistema nervoso e che si presentano con differenti manifestazioni cliniche (1). L'eterogeneità non riguarda solo l'ampio spettro dei sintomi, ma comprende anche differenti pattern di coinvolgimento neurologico, decorso, fattori di rischio, alterazioni patologiche e meccanismi patogenetici sottostanti (2-4). Questa peculiare espressione del danno neurologico rende complessa l'identificazione di un unico biomarcatore in grado di identificare precocemente questa complicanza e seguirne il suo andamento. Inoltre, il processo di danno neuropatico è attualmente considerato una condizione ubiquitaria, non più limitata esclusivamente ai nervi periferici, come tradizionalmente ritenuto, ma estesa a ciascuna componente del sistema nervoso (5).

Negli ultimi anni, evidenze emergenti supportano l'ipotesi che l'occhio possa rappresentare un organo bersaglio di danno neuropatico correlato alla patologia diabetica. Due componenti dell'occhio sono principalmente coinvolte nel processo neurodegenerativo: la retina e la cornea. Diversi lavori scientifici hanno infatti dimostrato che lo studio delle alterazioni di queste strutture può fornire informazioni utili per identificare i soggetti con diabete a rischio di neuropatia diabetica. Un ulteriore interessante link tra l'occhio e il sistema nervoso riguarda, inoltre, il collegamento con il sistema nervoso centrale (SNC). La retina condivide, infatti, con l'encefalo la stessa origine embriologica, oltre a caratteristiche anatomiche e proprietà fisiologiche. È stata, pertanto, avanzata l'ipotesi che possa diventare una fondamentale finestra di accesso per studiare le caratteristiche e le anomalie precoci in pazienti con decadimento cognitivo.

Queste evidenze possono offrire significative informazioni di carattere fisiopatologiche con implicazioni cliniche nella diagnosi e nella gestione di queste complicanze croniche legate al diabete.

2. CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA

Prendere in rassegna l'organizzazione strutturale e funzionale delle varie componenti del sistema oculare è un passaggio cruciale per comprendere pienamente perché questo organo può essere considerato una finestra di osservazione del danno nervoso sistemico.

La retina è uno strato di tessuto nervoso tra l'epitelio pigmentato retinico e il corpo vitreo. L'architettura cellulare (letteralmente un "network") della retina è lamellare e presenta strati alternati di neuroni (strati nucleari esterni e interni e strato di cellule gangliari) interposti a due strati plessiformi, dove i neuroni comunicano tramite sinapsi tra dendriti e tra assoni e dendriti. Nonostante il loro ruolo prominente della componente vascolare all'esame clinico, questa costituisce meno del 5% del parenchima retinico, pertanto la retina deve essere definita come un "tessuto neurale vascolarizzato". Le sue funzioni fondamentali sono catturare i fotoni, convertire l'energia fotochimica in energia elettrica, integrare i potenziali d'azione risultanti e trasmetterli al lobo occipitale dell'encefalo, dove vengono decifrati e tradotti in immagini. La retina è separata dalla circolazione sistemica dalla barriera emato-retinica e riceve il suo apporto nutrizionale dalla circolazione retinica, coroidale e dal corpo ciliare per diffusione attraverso l'umor vitreo. Comprende cinque principali tipi di cellule: le cellule neuronali, gliali, microgliali, vascolari e dell'epitelio pigmentato che svolgono funzioni sensoriali, regolatorie, nutrizionali e immunomodulatorie (Fig. 1). La sensibilità visiva dipende pertanto dall'intatta comunicazione *cell-cell* tra queste. I neuroni (fotorecettori, cellule bipolari, orizzontali, amacrine e gangliari) svolgono le funzioni sensoriali e definiscono la percezione del colore, la risoluzione spaziale e la discriminazione del contrasto. Le cellule di Müller e gli astrociti, i due tipi di cellule gliali (glue), forniscono supporto nutrizionale e regolatorio ai neuroni. Le cellule di Müller attraversano la retina dall'epitelio pigmentato alla membrana limitante interna, una membrana basale formata dalle terminazioni delle cellule di Müller che si interfaccia con l'umor vitreo. Entrano in contatto con le cellule ganglionari, con le fibre nervose retiniche, con le cellule amacrine e con i vasi sanguigni negli strati plessiformi. Le cellule di Müller e gli astrociti svolgono numerose funzioni: trasportano substrati, tra cui lattato e amminoacidi, dalla circolazione sanguigna ai neuroni e regolano le proprietà della barriera emato-retinica; immagazzinano glicogeno per la conversione in lattato, sintetizzano acido retinoico dal retinolo, regolano le concentrazioni di ioni extracellulari per modulare la polarizzazione/depolarizzazione della membrana plasmatica, partecipano con i neuroni al ciclo glutammato/glutamina per controllare la neurotrasmissione e proteggono i neuroni dalla tossicità eccitatoria dell'eccesso di glutammato. Le cellule gliali rappresentano, dunque, l'interfaccia tra i neuroni e il sistema vascolare e sono regolatori chiave del metabolismo neuronale.

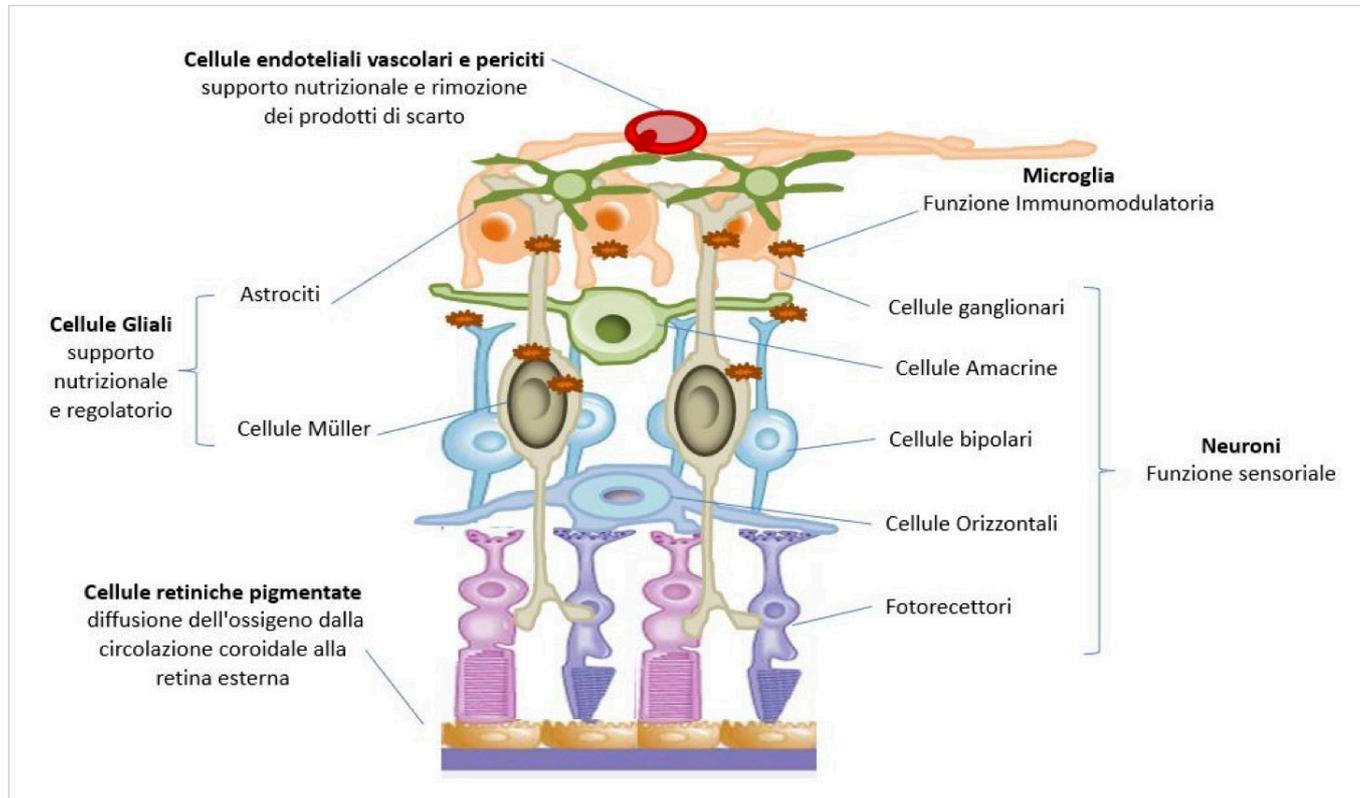
Lo strato di cellule epiteliali pigmentate è lo strato di cellule all'esterno della retina neurosensoriale e consente la diffusione dell'ossigeno dalla circolazione coroidale alla retina esterna. Costituisce la barriera emato-retinica esterna, e possiede complesse capacità metaboliche. Questo strato di cellule epiteliali svolge un ruolo cruciale nella visione, sebbene il suo ruolo nella retinopatia diabetica non sia stato del tutto chiarito.

Le funzioni immunomodulatorie sono svolte dalla quarta classe di cellule, la microglia. Si tratta di una popolazione eterogenea di macrofagi residenti che monitorano l'ambiente locale interagendo con neuroni, glia ed endotelio e che reagiscono agli stress, tra cui infezioni, traumi e distacco di retina, rilasciando citochine proinfiammatorie ed eliminando le cellule necrotiche o apoptotiche tramite fagocitosi. Le cellule microgliali si attivano e contribuiscono a risolvere le lesioni locali, ma processi di stress cronico causano risposte infiammatorie persistenti ed irreversibili.

Le cellule endoteliali vascolari e i periciti costituiscono la quinta classe di cellule. Forniscono supporto nutrizionale e rimozione dei prodotti di scarto per la retina interna. I vasi sanguigni sono le uniche strutture visibili all'esame clinico perché trasportano eritrociti contenenti il pigmento visibile, ovvero l'emoglobina.

In condizioni di stress metabolico, queste uniche e peculiari caratteristiche anatomiche e funzionali della retina rappresentano al tempo stesso anche il suo "tallone d'Achille" (6).

Figura 1 ♦ Architettura della retina



La cornea è un tessuto trasparente e avascolare che costituisce la principale superficie rifrattiva dell'occhio, con uno spessore medio di circa 500-550 µm nella regione centrale e 650-700 µm in periferia. È formata da più strati cellulari e acellulari che includono l'epitelio, la membrana di Bowman, lo stroma, la membrana di Descemet e l'endotelio. Oltre alla sua funzione ottica e di barriera, la cornea si distingue per essere uno dei tessuti più densamente innervati del corpo umano, con una densità di terminazioni nervose nocicettive fino a diverse centinaia di volte superiore a quella della cute. L'innervazione corneale deriva dal nervo trigemino che penetra nello stroma periferico e forma una rete di plessi nervosi stromali, subepiteliali e, soprattutto, sub-basali. Quest'ultimo, situato sotto l'epitelio basale, è il sito di osservazione delle alterazioni neurodegenerative. Il tessuto nervoso corneale svolge ruolo sensoriale, trasmettendo stimoli dolorifici, tattili e termici ed esercita un'importante funzione trofica grazie al rilascio di neuromediatori e neuropeptidi, che regolano la proliferazione e la riparazione epiteliale. Inoltre, la stimolazione nervosa induce riflessi protettivi, come l'ammiccamento e la lacrimazione, fondamentali per la salvaguardia della superficie oculare (7). Lo studio della complessa architettura e delle funzioni di retina e cornea, intese come estensioni neuronali accessibili, offre una chiave di lettura privilegiata per comprendere le connessioni tra le alterazioni neurodegenerative oculari e il danno del sistema nervoso nel diabete.

3. IL DANNO NEUROPATICO DELL'OCCHIO: LA NEURODEGENERAZIONE RETINICA E LA NEUROPATIA CORNEALE

Le alterazioni a carico della componente nervosa della retina e della cornea, come vedremo, sono presenti in differenti setting patologici: nelle fasi precoci della retinopatia diabetica (*Diabetic Retinopathy*, DR); nella neuropatia diabetica periferica ed autonoma (*Diabetic peripheral Neuropathy*, DPN; *Diabetic Autonomic Neuropathy*, DAN) e nel decadimento cognitivo. La cornea è uno dei tessuti più densamente innervati dell'organismo: la densità delle terminazioni nocicettive può essere fino a 600 volte superiore rispetto a quella presente nella cute. Queste fibre non solo percepiscono stimoli tattili,

termici e dolorifici, ma mantengono anche l'integrità anatomica del tessuto corneale e sostengono la capacità di guarigione attraverso proprietà neurotrofiche.

La neuropatia corneale è una condizione in cui si verifica un danno progressivo alle fibre nervose della cornea, in particolare nel plesso sub-basale. Tale alterazione si traduce in una riduzione della sensibilità corneale e in una compromissione della normale funzione neurotrofica della cornea. Nella neuropatia corneale diabetica, l'iperglicemia cronica genera stress ossidativo, infiammazione e metabolismo alterato che danneggiano le fibre nervose corneali. Questo conduce a perdita di densità e ramificazioni del plesso sub-basale. Recenti evidenze suggeriscono che nei soggetti con diabete mellito la neuropatia corneale può precedere l'insorgenza della DR, suggerendo il suo ruolo come potenziale marcatore precoce di danno neurovascolare (8).

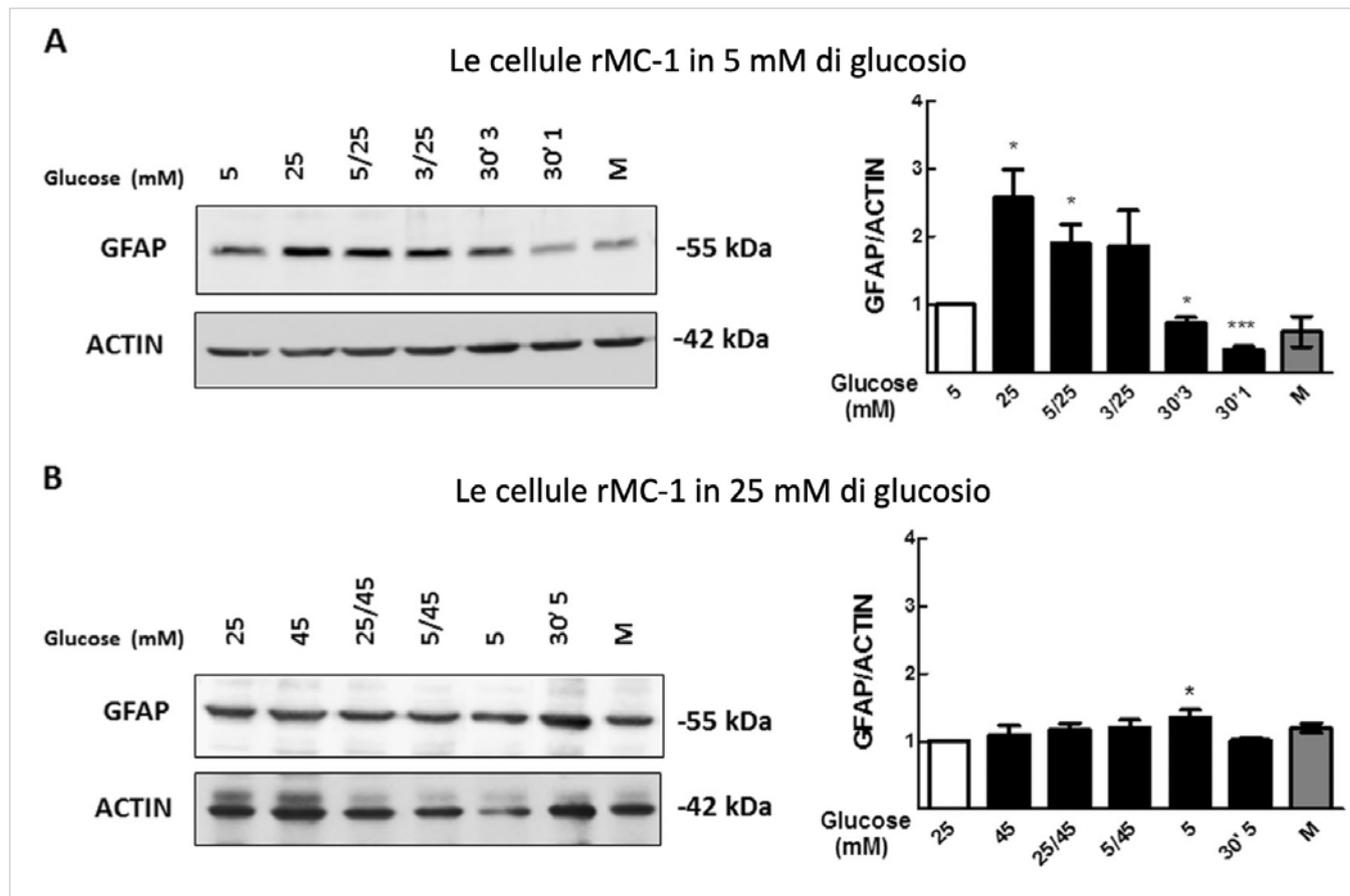
La retina è per lo più composta da neuroni e cellule gliali di supporto, in particolare le cellule di Müller, componenti chiave dell'interconnessione tra cellule nervose ed endoteliali, nonostante il ruolo prominente della componente vascolare all'esame clinico del *fundus oculi*. Nelle fasi precoci della DR, numerose evidenze indicano la presenza di alterazioni a carico della retina neurale prima dell'identificazione delle alterazioni vascolari, tanto da considerare la retinopatia diabetica inizialmente come una neuropatia sensoriale che colpisce il parenchima nervoso retinico, simile alla neuropatia diabetica periferica (9). Questo processo viene definito neurodegenerazione retinica e comprende due meccanismi principali: l'attivazione gliale (nota anche come gliosi reattiva) e l'apoptosi neuronale (10). Al momento, resta da chiarire quale delle due fasi avvenga prima. Ciò che è noto è che questi due tratti distintivi della neurodegenerazione retinica sono stati osservati entrambi nei reperti autoptici di retine di donatori affetti da diabete senza anomalie microcircolatorie visibili all'esame fundoscopico (11, 12).

Le cellule ganglionari retiniche (*Retinal Ganglion Cells*, RGC), localizzate nella retina interna, sono i neuroni retinici principalmente coinvolti nel processo apoptotico correlato al diabete (13). Questa perdita di cellule neurali si traduce in una riduzione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche rilevata nei pazienti diabetici senza o con retinopatia diabetica di lieve entità (10, 14, 15). L'attivazione gliale è invece caratterizzata da ipertrofia, proliferazione cellulare e incremento dei livelli delle proteine dei filamenti intermedi quali nestina, vimentina e proteina acida gliale fibrillare acida (*Glial Fibrillary Acidic Protein*, GFAP) e delle acquaporine (AQP) (16). La glia (cellule di Müller e astrociti) e le cellule immunomodulatori (microglia e macrofagi perivascolari) sono elementi chiave dell'unità neurovascolare (*Neurovascular Unit*, NVU), che è essenziale per mantenere l'integrità della barriera emato-retinica interna (iBRB). Va sottolineato che la vascolarizzazione intra-retinica è priva di innervazione autonoma e, pertanto, l'accoppiamento neurovascolare mediato da neuroni e glia è essenziale per regolare il flusso ematico in risposta alle richieste metaboliche. L'attivazione gliale è un fattore scatenante del danno della NVU e un elemento patogenetico essenziale per l'iperemia e la perdita vascolare (17). I mediatori molecolari prodotti dalle cellule gliali comprendono varie citochine pro-infiammatorie, chemochine, caspasi, prostaglandine e glutammato (10). Questa risposta potrebbe inizialmente conferire un'attività neuroprotettiva contro la neurotossicità indotta dagli elevati livelli di glicemia (18), ma alla fine non solo contribuirà alla rottura dell'iBRB, bensì anche all'apoptosi neuronale (19).

Numerosi sono i fattori metabolici che contribuiscono all'insorgere e alla progressione dei processi neurodegenerativi della retina. L'iperglicemia cronica determina, come noto, un aumento dello stress ossidativo e della produzione di specie reattive dell'ossigeno, l'attivazione delle vie dei polioli e delle proteine chinasi C, nonché la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs). Questi eventi biochimici si associano a disfunzione mitocondriale, squilibrio ionico e alterazioni della neurotrasmissione, innescando meccanismi di apoptosi neuronale e attivazione gliale. A ciò si aggiungono la dislipidemia e l'insulino-resistenza, che aggravano il danno neurovascolare, contribuendo alla compromissione dell'unità neurovascolare retinica e accelerando la neurodegenerazione (6). Recentemente è emerso il ruolo della variabilità glicemica come meccanismo fisiopatologico chiave della neurodegenerazione retinica, soprattutto nell'attivazione gliale.

Il nostro gruppo ha valutato l'effetto della variabilità del glucosio sull'attivazione delle cellule di Müller. Abbiamo analizzato cellule di Müller retiniche di ratto (rMC-1) adattate a livelli di glucosio normali (5 mM, cellule N) o elevati (25 mM, cellule H). Le rMC-1 sono state successivamente incubate per 96 ore a livelli variabili di glucosio. L'attivazione

Figura 2 ♦ Effetto di trattamenti con elevati livelli di glucosio e con variazioni di glucosio sull'espressione di *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) nelle cellule di Müller retiniche di ratto (rMC-1)

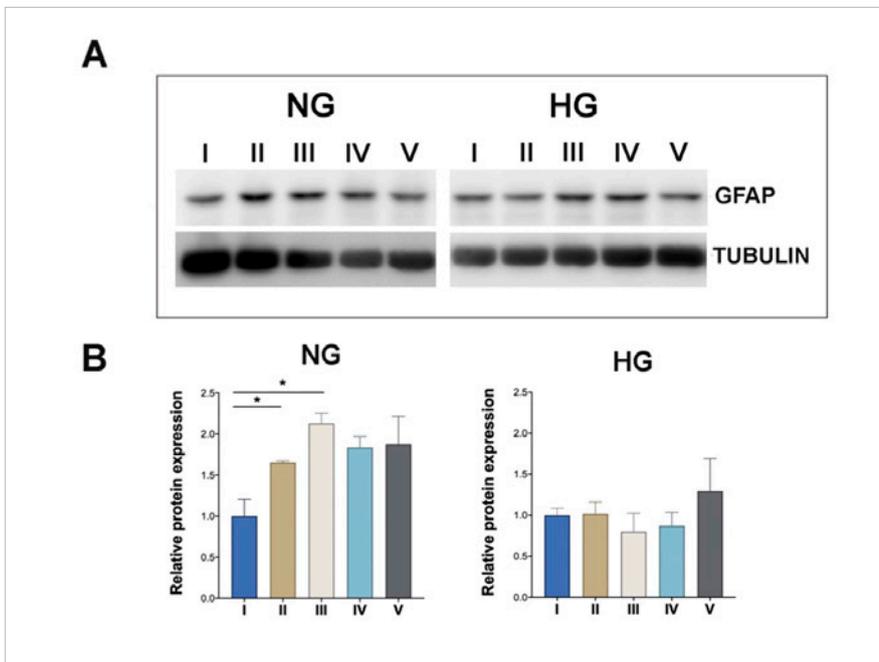


Le rMC-1 coltivate in DMEM contenenti (A) 5 mM di glucosio o (B) 25 mM di glucosio, sono state incubate per 96 ore in un terreno contenente: (5, 25, 45) costante 5mM, 25 mM o 45 mM glucosio; (3/25) 3 mM o 25 mM glucosio alternati ogni 24 ore; (5/25) 5 mM o 25 mM di glucosio si alternano ogni 24 ore; (5/45) 5 mM o 45 mM di glucosio si alternano ogni 24 ore; (25/45) 25 mM o 45 mM di glucosio si alternano ogni 24 ore; (30 "1, 30" 3, 30 "5) glucosio basale con episodi di basso livello di glucosio (1mM, 3mM o 5 mM) per 30 minuti due volte al giorno; (M) livello basale di glucosio + 20 mM di mannitolo. Dopo questo periodo, le cellule sono state sottoposte all'analisi Western Blot per valutare la quantità di GFAP. Pannelli a sinistra: immunoblot rappresentativi che mostrano cambiamenti nei livelli di GFAP. Pannelli a destra: quantificazione densitometrica media delle bande immunoreattive dell'espressione della proteina GFAP in condizioni diverse. Beta-actina è stata utilizzata come controllo. Il rapporto GFAP / actina in ciascun gruppo è stato confrontato con quello delle cellule mantenute nel DMEM contenente livelli basali di glucosio. I risultati sono presentati come media \pm SEM; pannello A: (*) $p < 0,05$ e (***) $p < 0,005$ vs N cellule mantenute in glucosio 5 mM; pannello B: (*) $p < 0,05$ rispetto alle cellule H mantenute in glucosio 25 mM. Picconi F et al (20).

delle cellule di Müller è stata valutata misurando i livelli di GFAP, AQP4 e proteinchinasi regolata dal segnale extracellulare fosfoattivo (pERK). Sia a concentrazioni basali che elevate di glucosio, le rMC-1 erano vitali, ma la loro risposta alle escursioni glicemiche era diversa. Nelle cellule N mantenute a livelli normali di glucosio (5 mM), è stata misurata una significativa attivazione gliale non solo in risposta a livelli costantemente elevati di glucosio, ma anche a livelli alternati di glucosio basso/alto. Nelle cellule H, adattate a 25 mM di glucosio, è stata osservata una risposta significativa solo dopo l'esposizione a una concentrazione di glucosio inferiore (5 mM) (Fig. 2). Questi risultati hanno evidenziato l'attivazione delle cellule di Müller in risposta alla variabilità del glucosio e una loro diversa suscettibilità a seconda delle condizioni basali del glucosio (20).

Un nostro successivo studio (21) ha esaminato, oltre all'attivazione, anche la riprogrammazione delle cellule di Müller di una linea umana (MIO-M1) esposte a variabilità di glucosio. Le cellule di Müller umane sono state coltivate in un

Figura 3 ◆ Effetto di trattamenti con esposizione prolungata di glucosio elevato e variazioni di glucosio sull'espressione di *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) nelle cellule MIO-M1 coltivate in condizioni di normali livelli di glucosio (*Normal Glucose*, NG) e elevati livelli di glucosio (*High Glucose*, HG)



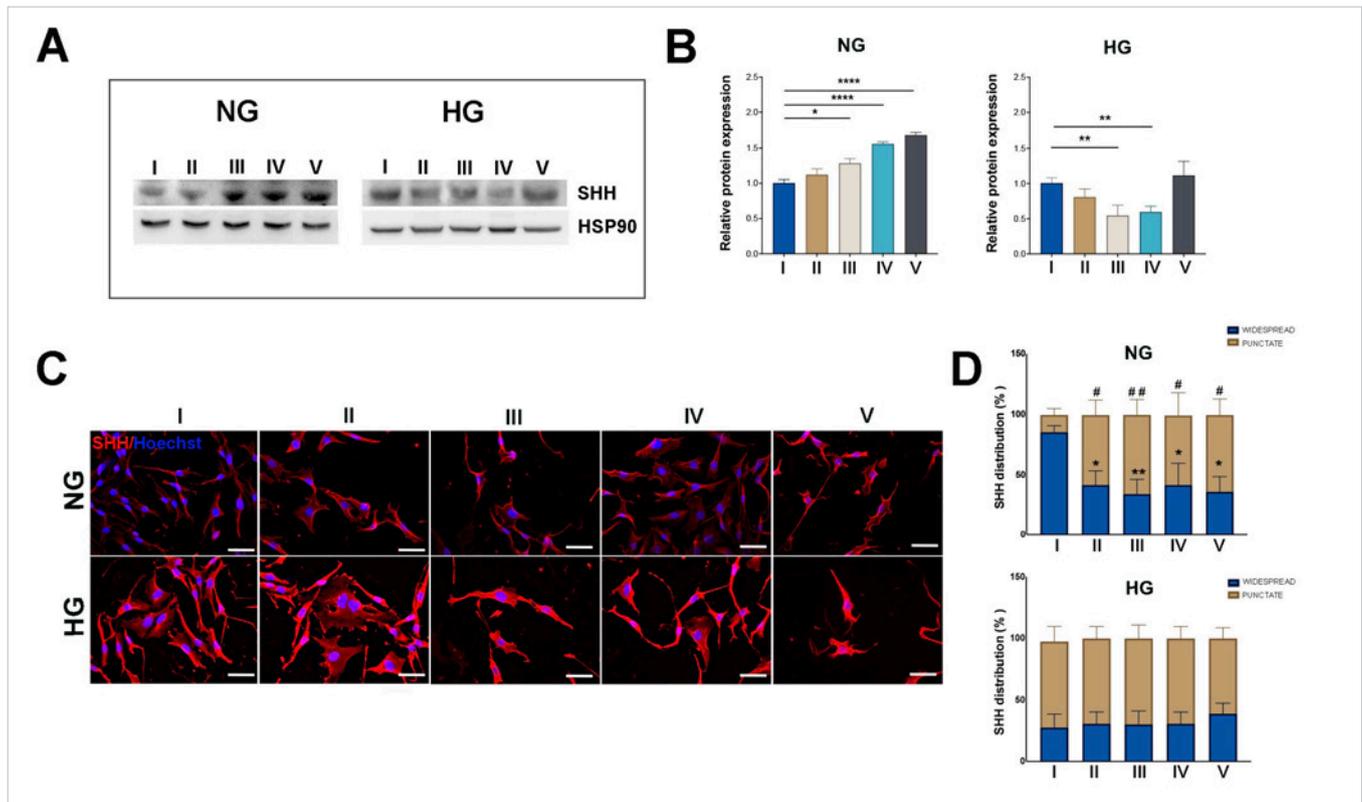
A) Analisi Western Blot rappresentativa che mostra i livelli di proteina GFAP nelle cellule NG e HG MIO-M1 sottoposte ai vari trattamenti di glucosio (I-V); α -TUBULINA è stata utilizzata come controllo di carico. B) Analisi densitometrica dell'espressione di GFAP normalizzata a α -TUBULINA. Il rapporto tra proteina GFAP e α -TUBULINA nelle cellule NG e HG sottoposte a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio (II-V) è stato confrontato con le cellule trattate con glucosio basale (I). I dati sono presentati come media \pm SEM da tre esperimenti indipendenti. La significatività statistica (* \leq 0,05) è stata determinata dal test t di Student. Russo B et al (21).

terreno contenente 5 mM di glucosio (normali livelli di glucosio) e in un terreno contenente 25 mM di glucosio (elevati livelli di glucosio) e successivamente sono state esposte per 96 ore a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio. L'attivazione delle cellule di Müller è stata studiata attraverso l'espressione di GFAP e la riprogrammazione mediante l'espressione di SHH (*Sonic Hedgehog*) e SOX2 (*SRY-box transcription factor 2*). Inoltre, è stata eseguita un'analisi morfologica delle cellule MIO-M1 attraverso l'immunofluorescenza. Solo le cellule di Müller in condizioni di normali livelli di glucosio hanno mostrato un aumento dell'espressione di GFAP in risposta a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio (Fig. 3). Questa aumentata espressione di GFAP è stata associata ad un cambiamento della morfologia cellulare che appare più radiale, caratteristica dell'attivazione cellulare. Per quanto riguarda l'espressione dei marker di riprogrammazione, le cellule di Müller coltivate in condizioni di normali livelli di glucosio mostrano un aumento dell'espressione di SHH, accompagnato da una distribuzione *punctate*, indicativa di un'attivazione cellulare (Fig. 4), e un aumento dell'espressione di SOX2, in risposta a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio. Mentre le cellule di Müller coltivate in condizioni di elevati livelli di glucosio ed esposte ai vari trattamenti di glucosio, hanno mostrato una riduzione dell'espressione di SHH, nessun cambiamento nella distribuzione della proteina e nessun cambiamento nell'espressione di SOX2. Pertanto, i meccanismi di attivazione e riprogrammazione avvengono solo nella linea cellulare di Müller coltivata in condizioni di normali livelli di glucosio e successivamente esposta a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio. Al contrario, le cellule di Müller coltivate in condizioni di elevati livelli di glucosio mostrano una risposta più limitata e statica in risposta ai vari trattamenti di glucosio, suggerendo uno stato di adattamento o desensibilizzazione ad ulteriori stress da escursioni di glucosio, una volta sottoposto a livelli stabilmente elevati di glucosio.

Questi risultati ci consentono di comprendere meglio alcuni peculiari aspetti metabolici della neurodegenerazione retinica e dell'attivazione gliale e di identificare potenziali target per eventuali interventi terapeutici.

La neurodegenerazione retinica e la neuropatia corneale rappresentano due manifestazioni complementari del coinvolgimento neurologico oculare nel diabete configurando l'occhio come un organo sentinella delle complicanze neurologiche sistemiche.

Figura 4 ♦ Effetto di trattamenti con esposizione prolungata di glucosio elevato e variazioni di glucosio sull'espressione di *Sonic Hedgehog* (SHH) nelle cellule MIO-M1 coltivate in condizioni di normali livelli di glucosio (*Normal Glucose*, NG) e di elevati livelli di glucosio (*High Glucose*, HG)



A) Analisi Western Blot rappresentativa che mostra i livelli di proteina SHH nelle cellule NG e HG MIO-M1 sottoposte ai vari trattamenti di glucosio (I-V); HSP90 è stata utilizzata come controllo di carico. B) Analisi densitometrica dell'espressione di SHH normalizzata a HSP90. Il rapporto tra proteina SHH e HSP90 nelle cellule NG e HG sottoposte a trattamento prolungato di glucosio elevato e a variazioni di glucosio (II-V) è stato confrontato con le cellule trattate con glucosio basale (I). I dati sono presentati come media \pm SEM da tre esperimenti indipendenti. La significatività statistica (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$) è stata determinata dal test t di Student. C) Micrografie rappresentative che mostrano SHH (rosso) nelle cellule MIO-M1 coltivate in NG (pannello superiore) e HG (pannello inferiore) ed esposte ai vari trattamenti di glucosio (I-V). Barra di scala: 20 μ m. D) L'analisi quantitativa della distribuzione di SHH all'interno delle cellule è stata eseguita utilizzando il programma ImageJ. I grafici rappresentano la percentuale di cellule SHH-positive contate nelle cellule NG e HG esposte ai vari trattamenti di glucosio (I-V) che presentano una distribuzione *widespread* e *punctate* di SHH. I dati sono stati ottenuti contando almeno 500 cellule per ciascun gruppo. I dati sono presentati come media \pm SEM da tre esperimenti indipendenti. La significatività statistica (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ vs cellule NG con distribuzione *widespread* di SHH nel trattamento con glucosio basale (I); # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$ vs cellule NG con distribuzione *punctate* di SHH nel trattamento con glucosio basale (I)), è stata determinata utilizzando il test t di Student. Russo B et al (21).

4. LA NEURODEGENERAZIONE RETINICA NEL CONTESTO CLINICO

L'integrità neuronale è essenziale per la visione. Nelle fasi iniziali del diabete un'elevata proporzione di pazienti presenta deficit dei quali sono inconsapevoli nella vita quotidiana. Questi deficit includono riduzione della discriminazione cromatica e della sensibilità al contrasto, ritardo nell'adattamento al buio e campi visivi anomali.

Queste anomalie funzionali sono causate dai processi di neurodegenerazione retinica e possono essere valutate mediante metodiche strumentali di elettrofisiologia quali l'elettroretinografia (10, 14). Tra questi metodi l'elettroretinografia multifocale (*multifocal Electroretinography*, mfERG) è un metodo che misura l'attività elettrica generata dalle cellule neuronali (in particolare le cellule bipolari) con un piccolo contributo dei fotorecettori in risposta ad uno stimolo luminoso. I parametri registrati dall'esame mfERG in ogni singola regione sono l'ampiezza dell'onda elettrica e il tempo di latenza rispetto allo stimolo luminoso che può essere costituito da un flash di luce stroboscopica o da un monitor tele-

visivo in cui sono presenti barre o scacchi bianchi e neri che si alternano in modo cadenzato nel tempo (pattern). Allo stato attuale il mfERG è il *gold standard* per la misurazione del danno funzionale retinico; è, tuttavia, utilizzato principalmente nella ricerca clinica in quanto è una tecnica complessa e dispendiosa in termini di tempo e che richiede personale specializzato. Vi sono diverse evidenze che mostrano anomalie riconosciute al mfERG prima dello sviluppo di qualsiasi anomalia vascolare rilevabili (10, 17), indicando così che la neuro-disfunzione è un evento molto precoce nella fisiopatologia della DR. In un nostro lavoro, abbiamo osservato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DMT1) in ottimale controllo metabolico, esenti da retinopatia diabetica o con lievi segni di DR non clinicamente evidenti, una disfunzione retinica localizzata, descritta da una riduzione dell'ampiezza al mfERG e correlata all'età (22).

Altra metodica strumentale di valutazione funzionale è rappresentata dalla microperimetria tecnica che si basa sulla misurazione della sensibilità retinica in termini di minima intensità luminosa che i pazienti possono percepire quando spot luminosi stimolano aree specifiche della retina. Negli ultimi anni la microperimetria è emersa come un test semplice e rapido, con una buona sensibilità e specificità in grado di rilevare precoci cambiamenti funzionali della retina e utile strumento nelle fasi precoci di disfunzione retinica in corso di DR (23).

Il danno strutturale della retina può essere rilevato invece mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), che consente l'acquisizione non invasiva di immagini in sezione trasversale della retina umana. L'OCT a dominio spettrale (SD-OCT), permette di acquisire, in tempi più rapidi, sezioni trasversali retiniche ad alta risoluzione utilizzando, per l'acquisizione delle scansioni, un raggio di luce di lunghezza d'onda nel vicino infrarosso (845 nm). Presenta, inoltre, la più alta riproducibilità di misura automatizzata dello spessore foveale centrale, regione maculare specializzata nella massima risoluzione visiva. Questo esame offre dunque un'indagine accurata della papilla ottica, dello spessore complessivo della retina (RT) e dei singoli strati retinici: 1. Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL); 2. Strato delle cellule gangliari (GCL); 3. Strato plessiforme interno (IPL); 4. Strato nucleare interno (INL); 5. Strato plessiforme esterno (OPL); 6. Strato nucleare esterno (ONL); 7. Membrana limitante esterna (ELM); 8. Segmenti interni dei fotorecettori (IS); 9. Ellissoide (giunzione IS/OS); 10. Segmenti esterni dei fotorecettori (OS); 11. Epitelio pigmentato retinico (RPE). La riduzione dello spessore dello strato del RNFL può essere spiegata dalla perdita progressiva di cellule gangliari e astrociti (24). Diversi autori hanno riportato un assottigliamento maculare della neuroretina, suggerendo che la neurodegenerazione retinica sia un evento precoce nel diabete mellito e rappresenti uno stadio preclinico della retinopatia diabetica (25). In particolare, è stato osservato un assottigliamento selettivo della GCL e del RNFL e IPL sia in pazienti affetti da DMT1 che diabete di tipo 2 (DMT2) senza o con minimi segni di DR (26-29). Analogamente, Vujosevic et al hanno confermato una significativa riduzione di RNFL e GCL in pazienti con DMT1 e DMT2 senza o con lieve DR (24). In un numero significativo di pazienti è stato tuttavia osservato un ispessimento piuttosto che un assottigliamento dello spessore retinico. Due principali fattori spiegano questo reperto. Primo, l'alterazione vascolare che coesiste con il processo neurodegenerativo provoca un edema retinico subclinico con un aumento dello spazio extracellulare retinico esteso agli strati retinici interni (30, 31). Secondo, l'attivazione gliale potrebbe agire anche come fattore confondente che maschera l'assottigliamento il complesso neuroretinico interno. In un nostro lavoro è stato infatti osservato che, pazienti affetti da DMT1 esenti da DR clinicamente evidente, presentavano alterazioni precoci della neuroretina rappresentate da una lieve riduzione dello strato delle fibre nervose retiniche e da un ispessimento significativo dello strato nucleare interno (INL). In particolare, è stato ipotizzato che l'incremento osservato del INL, costituito principalmente dai nuclei delle cellule di Müller, possa rappresentare un segno clinico di attivazione gliale, caratterizzato da una ipertrofia cellulare gliale. Questa anomalia strutturale si associava, inoltre, alle escursioni glicemiche, ma non all'HbA_{1c}, sottolineando il ruolo metabolico chiave che la variabilità glicemica ricopre, non solo in vitro, ma anche in vivo, nell'attivazione gliale e, pertanto, nella neurodegenerazione retinica (32).

Nelle fasi precoci della DR, la neurodegenerazione retinica impatta sull'integrità della componente vascolare e questo legame può essere studiato analizzando il fenomeno dell'accoppiamento neurovascolare: il meccanismo fisiologico intrinseco mediante il quale l'attività neuronale è associata alla regolazione del flusso ematico in risposta alla sua attività metabolica. La dilatazione vascolare indotta da una stimolazione luminosa definita *flicker* (33) appare significativamente ridotta in soggetti affetti da diabete (34), suggerendo un adattamento precoce vascolare ai meccanismi

funzionali di neurodegenerazione retinica. A conferma di ciò, un nostro recente studio prospettico su pazienti con DMT1 e retinopatia non proliferante lieve ha analizzato, mediante imaging multimodale, la relazione tra riarrangiamento dei fotorecettori, perfusione microvascolare retinica e attività funzionale retinica tramite mfERG. I risultati hanno mostrato che parametri come la HbA1c, la disposizione dei coni e le alterazioni della perfusione nei plessi capillari superficiali e profondi influenzano significativamente l'implicit time e l'ampiezza delle risposte al mfERG. I cambiamenti microvascolari e i fattori glicometabolici sono dunque determinanti delle alterazioni morfo-funzionali dei fotorecettori nel DMT1 (35).

In sintesi, l'insieme delle evidenze funzionali e strutturali conferma che la neurodegenerazione neuroretinica rappresenta un evento precoce e cruciale nella storia naturale della retinopatia diabetica, anticipando le manifestazioni vascolari e configurandosi come un potenziale target di valutazione del danno nervoso, piuttosto che vascolare della retina.

5. IL DANNO NEURONALE DELL'OCCHIO È ASSOCIATO AD ALTRE COMPLICANZE NEUROLOGICHE DEL DIABETE

Occhio e neuropatia diabetica

La neurodegenerazione retinica e la neuropatia corneale rappresentano, come vedremo, manifestazioni diverse di un comune processo neurodegenerativo a carico sia del sistema nervoso periferico che centrale. L'occhio, grazie all'accessibilità di studio della retina e della cornea mediante tecniche di imaging non invasivo, si configura come un modello unico e una finestra privilegiata per lo studio delle complicanze neurologiche diabetiche (5, 36, 37).

La microscopia confocale corneale in vivo (*Corneal Confocal Microscopy*, CCM) è l'esame oculistico gold standard per valutare la cornea e in particolare le alterazioni delle cellule epiteliali corneali, dei cheratociti, delle cellule endoteliali, delle cellule dendritiche e del plesso nervoso sub-basale (38). Tuttavia, l'impiego "neurologico" della CCM per la valutazione della componente nervosa della cornea mediante microscopia confocale in vivo è cresciuto significativamente nelle ultime due decadi e rappresenta attualmente un approccio solido, innovativo e non invasivo per lo studio del danno del sistema nervoso periferico, consentendo di rilevare precocemente alterazioni delle fibre nervose corneali (39-47). I parametri valutati con CCM in ambito neurologico sono la densità delle fibre nervose corneali (*Corneal Nerve Fiber Density*, CNFD), la densità dei rami nervosi corneali (*Corneal Nerve Branch Density*, CNBD), la lunghezza delle fibre nervose corneali (*Corneal Nerve Fiber Length*, CNFL), la lunghezza della spirale inferiore (*Inferior Whorl Length*, IWL) (40).

Numerose evidenze hanno dimostrato che le alterazioni al CCM siano associate non solo alla presenza di neuropatia diabetica periferica ed autonoma (39-46), ma anche ad una ampia gamma di altre patologie neurodegenerative non associate al diabete (47-49). È stata inoltre effettuata la validazione della CCM rispetto ai criteri della *Toronto Consensus*, che rappresentano il metodo diagnostico standard di riferimento, mostrando una buona sensibilità e specificità nell'identificare la polineuropatia sensitivo-motoria sia nel DMT1 e DMT2 (50).

Nella CCM, la riduzione del numero delle fibre nervose corneali correla, inoltre, con la gravità della neuropatia diabetica periferica, valutata con il *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (51) e con il *neuropathy disability score* e con le alterazioni delle fibre nervose intraepidermiche osservate nelle biopsie cutanee (52), a favore di una minore invasività e maggiore rapidità diagnostica. Lewis et al hanno proposto una soglia della lunghezza delle fibre nervose corneali <15 mm/mm² per identificare pazienti diabetici ad alto rischio di neuropatia periferica diabetica (53).

L'alterazione dei parametri delle fibre nervose corneali rilevate dal CCM svolge, inoltre, un ruolo predittivo nella comparsa e nella progressione della neuropatia diabetica periferica. La riduzione della lunghezza delle fibre nervose corneali predice, infatti, l'incidenza di DPN a 4 anni (54, 55).

Una significativa riduzione delle fibre corneali è stata osservata nei pazienti affetti da neuropatia autonoma diabetica (DAN) (56, 57). Analisi longitudinali hanno evidenziato che la variazione della lunghezza delle fibre nervose corneali si associa all'alterazione dei parametri autonomici, come il rapporto espirazione/inspirazione all'*Heart Rate Variability* (HRV), indicando che la degenerazione delle piccole fibre corneali riflette la disfunzione del sistema nervoso autonomo

(58). Più recentemente, la CCM si è dimostrata in grado di identificare sia la DAN precoce (“early”) sia quella conclamata (“definite”), con performance diagnostiche comparabili ai test autonomici standard (CARTs/HRV), rafforzando il suo potenziale ruolo come biomarcatore non invasivo per lo screening e il follow-up della neuropatia autonoma nei pazienti diabetici (59).

L’applicazione dei sistemi di intelligenza artificiale alla CCM ha ulteriormente ampliato le sue potenzialità in ambito clinico. Lo studio di Williams e colleghi ha sviluppato e validato un algoritmo di deep learning per analizzare automaticamente le fibre nervose corneali nelle immagini di microscopia confocale, al fine di diagnosticare la neuropatia diabetica. L’algoritmo ha mostrato una maggiore accuratezza rispetto al sistema automatizzato standard, con migliori coefficienti di correlazione e capacità discriminativa. Ha raggiunto una buona specificità e sensibilità nel distinguere pazienti con e senza neuropatia diabetica (secondo i criteri di Toronto). Questi risultati suggeriscono che l’intelligenza artificiale applicata alla CCM possa rappresentare uno strumento efficace e rapido per lo screening clinico della neuropatia diabetica (60).

In un nostro recente lavoro abbiamo analizzato le fibre nervose corneali mediante CCM, in una popolazione di pazienti con DMT1 senza complicanze microvascolari. Rispetto ai controlli sani, i pazienti mostravano una riduzione significativa della lunghezza, densità e del numero delle fibre nervose, correlata all’età di insorgenza del diabete, alla durata della malattia e al BMI, ma non ai livelli di HbA1c. Questi risultati indicano che la microscopia corneale può rilevare alterazioni precoci e subcliniche del plesso nervoso corneale anche in assenza di complicanze diabetiche manifeste (61). Abbiamo inoltre sviluppato un’analisi attraverso un algoritmo per misurare la dimensione dei *corneal beadings* del plesso nervoso sub-basale corneale in pazienti con DMT1, utilizzando la CCM. I *corneal beadings* rappresentano dilatazioni focali del plesso nervoso corneale, corrispondenti ad accumuli mitocondriali indotti dallo stress ossidativo secondario a iperglicemia, e costituiscono un potenziale indicatore dell’attività metabolica della fibra nervosa. Rispetto ai controlli sani, nei pazienti diabetici i *beadings* risultavano di dimensioni significativamente maggiori, suggerendo un’attivazione mitocondriale indotta dall’iperglicemia. Questa misura potrebbe rappresentare un indicatore precoce di danno neuronale (62).

Per le sue caratteristiche di non invasività, facilità d’uso e rapidità nei risultati, il CCM è stato proposto come un potenziale biomarcatore per la neuropatia diabetica, soddisfacendo i criteri definiti dal NIH *Biomarkers Definitions Working Group* (63).

I dati sulla relazione tra neurodegenerazione retinica e neuropatia diabetica sono meno ricchi, ma comunque molto interessanti e suggestivi. In pazienti affetti da DMT2 è stata osservata una relazione tra la neurodegenerazione retinica e la presenza di neuropatia diabetica periferica e autonoma. L’analisi con OCT ha mostrato un assottigliamento degli strati retinici interni (fibre nervose e cellule ganglionari) nei soggetti diabetici, che risultava significativamente correlato ad un rallentamento nella conduzione nervosa periferica e a disfunzione autonoma (64). Lo studio di Salvi L et al ha valutato, mediante OCT, il complesso delle cellule gangliari retiniche (GCC) in pazienti con DMT2. I risultati hanno mostrato alterazioni significative del GCC nei pazienti diabetici con neuropatia periferica, ma non nei pazienti con sola retinopatia diabetica. Questo suggerisce che il danno retinico a carico delle cellule gangliari rappresenti un segno di neuropatia diabetica, indipendente dalle manifestazioni vascolari retiniche (65). Più recentemente, è stata riportata una correlazione tra la perdita di tessuto retinico interno e una ridotta regolazione autonoma, in un piccolo campione di pazienti con DMT1 (66). Una revisione sistematica con meta-analisi ha incluso 12 studi per un totale di oltre 1.800 occhi, confrontando pazienti con e senza neuropatia periferica diabetica. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari, soprattutto nel quadrante inferiore, oltre a un assottigliamento degli strati maculari delle fibre nervose retiniche e delle cellule ganglionari nei pazienti con neuropatia periferica. Queste evidenze dimostrano che nei diabetici con neuropatia periferica è presente una neurodegenerazione retinica rilevabile con OCT. Pertanto, gli autori concludono che l’analisi OCT della retina può costituire un utile biomarcatore precoce e non invasivo per la diagnosi e il monitoraggio della DPN (67).

Il riscontro di una relazione tra neurodegenerazione retinica e neuropatia diabetica conclamata è tuttavia un risultato atteso, riflettendo la ben nota interassociazione tra le diverse complicanze croniche avanzate, nel diabete. A questo

proposito, la perdita neuronale corneale e intraepidermica è risultata più marcata negli stadi avanzati della DR, indicando così una correlazione positiva di gravità tra DR e DPN (68). Ancora più interessante, pertanto, è la possibile correlazione tra neurodegenerazione retinica e segni molto precoci di danno neuronale non rilevabili attraverso le metodiche diagnostiche standard.

La stima del numero di unità motorie (*Motor Unit Number Estimation*, MUNE) è una metodica elettrofisiologica che consente di quantificare indirettamente il numero di unità motorie funzionalmente attive in un muscolo, calcolando il rapporto tra l'ampiezza del potenziale d'azione composto del muscolo (*Compound Muscle Action Potential*, CMAP) e l'ampiezza media dei potenziali di singola unità motoria (*Single Motor Unit Potential*, SMUP). Una riduzione dell'ampiezza del CMAP identifica la perdita di unità motorie funzionanti. Lo *sprouting* degli assoni intatti delle unità motorie funzionanti limitrofe consente di re-innervare alcune fibre muscolari che hanno perso la loro originale innervazione, aumentando quindi la dimensione media dei potenziali di una singola unità motoria registrati in superficie (SMUP). Questo processo compensatorio avviene in una fase precoce del danno nervoso periferico e può minimizzare il numero di fibre muscolari denervate, quindi attenuare il declino dell'ampiezza del CMAP (69-71).

In un nostro lavoro abbiamo esaminato pazienti con diabete tipo 1 esenti da neuropatia periferica e retinopatia diabetica clinicamente evidenti, confrontandoli con controlli sani. Tramite mfERG è stata valutata la funzionalità della neuroretina (*Retinal Amplitude Density*, RAD; *Implicit Time*, IT), mentre la stima del numero di unità motorie (MUNE) è stata eseguita sui muscoli abductor hallucis (AH) e abductor digiti minimi (ADM). I risultati hanno rivelato una significativa riduzione della RAD al mfERG e a un numero ridotto di unità motorie funzionanti in AH che in ADM, malgrado gli studi elettrofisiologici standard di conduzione nervosa fossero nella norma. Inoltre, è emersa una correlazione positiva tra mfERG RAD e il MUNE misurato a carico degli arti inferiori. Questi dati supportano il ruolo della neuroretina come promettente markers di osservazione precoce di neuropatia diabetica periferica, quando questa non è ancora clinicamente evidente e, dunque, potenzialmente reversibile (72).

In conclusione, l'occhio, considerato a pieno titolo un organo neuronale per le sue peculiari caratteristiche e la stretta integrazione tra retina, cornea e sistema nervoso periferico, può rappresentare una finestra unica per l'osservazione e la comprensione dei processi di neuropatia diabetica.

Occhio e decadimento cognitivo

Oltre alla neuropatia periferica, i soggetti con diabete, e in particolare con DMT2, presentano una prevalenza più elevata di malattie neurodegenerative del Sistema Nervoso Centrale (SNC) rispetto alla popolazione non diabetica (73-77). In particolare, il diabete mellito condivide con il deterioramento cognitivo e la demenza meccanismi fisiopatologici comuni che comprendono iperglicemia cronica, variabilità glicemica, stress ossidativo, infiammazione di basso grado e danno microvascolare cerebrale (78). Una condizione intermedia che può precedere la demenza conclamata è rappresentata dal *Mild Cognitive Impairment* (MCI), definito come un declino misurabile delle funzioni cognitive (memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive) che non compromette in modo significativo le attività quotidiane (79). La diagnosi precoce di MCI nei pazienti con diabete è complessa, poiché i sintomi iniziali sono spesso sfumati, subclinici e facilmente attribuibili a comorbidità o al processo di invecchiamento fisiologico. Ciò rende necessario lo sviluppo di biomarcatori sensibili e non invasivi in grado di identificare i soggetti a rischio di demenza nelle fasi iniziali (80).

La retina condivide origine embriologica, struttura e proprietà fisiologiche con il SNC. Grazie a queste caratteristiche, può essere considerata un vero e proprio "specchio sul cervello", accessibile in vivo con metodiche non invasive (OCT, elettroretinografia, microperimetria, microscopia confocale). Alterazioni retiniche possono riflettere precocemente processi neurodegenerativi e neuroinfiammatori che avvengono nell'encefalo, rendendo la retina un biomarcatore utile in malattie come la sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson. Studi clinici e sperimentali dimostrano che i cambiamenti nella retina (assottigliamento degli strati retinici, disfunzione sinaptica, infiammazione gliale) precedono o accompagnano le alterazioni cerebrali (36) delle patologie neurodegenerative nella malattia diabetica.

Un recente studio condotto su un gruppo di pazienti con DMT2 e disfunzione cognitiva ha mostrato una correlazione significativa tra i valori di sensibilità retinica misurati mediante microperimetria e la riduzione del volume della so-

stanza grigia cerebrale, dello spessore corticale e del volume ippocampale alla risonanza magnetica (MRI). L'aggiunta dei parametri di fissazione dello sguardo alla sensibilità retinica valutata con la microperimetria ha aumentato la probabilità di identificare pazienti con deficit cognitivi, suggerendo che sensibilità retinica e fissazione dello sguardo siano misure di circuiti neurali differenti e complementari. È stato osservato, inoltre, che il deterioramento della funzione cognitiva progredisce parallelamente al peggioramento della fissazione dello sguardo, indicando quest'ultimo parametro come un indicatore affidabile per monitorare la funzione cognitiva nei pazienti con DMT2. La microperimetria retinica è stata, pertanto, proposta come uno strumento potenzialmente utile per lo screening del Mild Cognitive Impairment (MCI) nei pazienti >65 anni con DMT2 (sensibilità 72,7% e specificità 87,9%) (81-84). In aggiunta, l'uso della OCT ha rivelato un'associazione significativa tra lo spessore degli strati GCL e RNFL e la presenza di malattie neurodegenerative, MCI e malattia di Alzheimer (AD) (85-87).

Il progressivo assottigliamento dello strato RNFL, osservato parallelamente al declino cognitivo, suggerisce che la OCT possa essere utilizzata come strumento non invasivo per il follow-up dei pazienti affetti da MCI o a rischio di sviluppare MCI (88).

La disfunzione cognitiva è un problema in crescita anche nella popolazione anziana affetta da DMT1. Uno studio trasversale osservazionale ha coinvolto 129 partecipanti affetti da DMT1 (*Joslin Medalist Study*), sottoponendoli a test cognitivi (velocità psicomotoria e memoria immediata e ritardata) e a imaging retinico tramite OCT (spessore strati neurali retinici) e OCT-angiografia (densità vascolare nei plessi capillari). La riduzione dello strato nucleo esterno retinico (ONL) era correlato a una riduzione della velocità psicomotoria, mentre l'assottigliamento dello spessore dello strato plessiforme esterno (OPL) risultava associato ad alterazione del dominio della memoria. L'imaging retinico non invasivo può, pertanto, rappresentare un indicatore precoce del rischio di disfunzione cognitiva anche nei pazienti con DMT1 (37). È stata, inoltre, riportata una risposta alterata al mfERG nei pazienti con AD, anche in fase preclinica, indicativa di una relazione tra decadimento cognitivo precoce e disfunzione della neuroretina (89-90).

Di recente interessante appare la relazione evidenziata tra il danno delle fibre nervose corneali e la presenza di malattie neurodegenerative del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Parkinson, la sclerosi multipla, la sclerosi amiotrofica laterale e lo stroke. È stato recentemente utilizzata la CCM come metodo non invasivo di valutazione delle patologie a carico del sistema nervoso centrale. Un crescente interesse sta emergendo sullo studio delle alterazioni della CCM in soggetti affetti da demenza. È stata dimostrata, infatti, una significativa riduzione delle fibre nervose corneali nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) e demenza (91, 92). Infine, oltre alla neurodegenerazione, anche la presenza di anomalie microvascolari della retina caratteristiche della DR correla con un elevato rischio di ictus cerebri, declino cognitivo e demenza (93-96). Nel complesso, queste associazioni possono essere spiegate considerando il diabete come un disordine neuro-vascolare a lenta progressione che colpisce parallelamente retina e cervello. Insieme, questi cambiamenti microvascolari e neuronali possono spiegare perché, nel diabete, "l'occhio rappresenta lo specchio del cervello".

Su questa base, il valore dell'imaging strutturale retinico e delle sue valutazioni funzionali come predittori di compromissione cognitiva è stato oggetto dello studio multicentrico europeo RECOGNISED (ClinicalTrials.gov No: NCT04281186), di cui l'Italia ha fatto parte. L'ipotesi dello studio era che i pazienti con DMT2 nei quali la neurodegenerazione è un evento predominante all'esame retinico saranno più inclini a sviluppare un rapido declino cognitivo (come nel caso della malattia di Alzheimer). Al contrario, in quei pazienti nei quali la neurodegenerazione retinica appare assente, si verificherà un declino cognitivo lento, che sarà principalmente modulato dal danno microvascolare. I risultati di questo studio apporteranno numerosi e stimolanti input nella ricerca della neurodegenerazione retinica come marcatore di decadimento cognitivo nel diabete.

6. OSSERVAZIONI CONCLUSIVE E RICERCHE FUTURE

La neuropatia diabetica e il decadimento cognitivo rappresentano due delle principali complicanze neurologiche del diabete, accomunate dall'assenza di terapie "disease-modifying" capaci di arrestare o invertire i processi neurodege-

nerativi. Ne deriva che la tempestività diagnostica assume un ruolo cruciale per identificare precocemente i pazienti a rischio. In tale prospettiva, retina e cornea, in quanto strutture neuronali direttamente accessibili a metodiche di imaging non invasivo, si propongono come sedi ideali per lo sviluppo di strategie diagnostiche rapide e precoci. Una maggiore diffusione e un più facile accesso clinico alla microscopia confocale corneale (CCM), insieme a una lettura in chiave neurologica dei dati strutturali e funzionali oftalmologici della retina, potrebbero contribuire a migliorare la diagnosi e ridurre il gap nel riconoscimento precoce di neuropatia e decadimento cognitivo nei pazienti diabetici. In quest'ottica, stiamo valutando la progressione triennale della struttura neuroretinica in soggetti pediatrici con DMT1, la sua associazione con la neuropatia diabetica e il ruolo predittivo della variabilità glicemica. I risultati preliminari dello studio hanno evidenziato che la neurodegenerazione retinica è già rilevabile in bambini e adolescenti con DMT1, anche in assenza di complicanze cliniche. Le alterazioni morfologiche precoci della retina correlano con indici funzionali di neuropatia e sembrano rappresentare un segno iniziale di neuropatia diabetica. Inoltre, la variabilità glicemica, più dell'HbA1c, emerge come fattore chiave da monitorare nelle prime fasi della malattia diabetica. In conclusione, l'occhio, inteso come organo neuronale e finestra privilegiata sul sistema nervoso, rappresenta un potenziale strumento per la valutazione precoce del danno neurologico nel diabete, aprendo la strada a nuove strategie di prevenzione e gestione delle complicanze neurodegenerative.

BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33(10):2285-2293.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1):136-154.
3. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6:79-92.
4. Dyck PJ, Argyros B, Russel JW, et al. Multicenter trial of the proficiency of smart quantitative sensation test. *Muscle Nerve*. 2014; 49(5):645-653.
5. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014; 37(6):1681-1688.
6. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al.; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006; 55(9): 2401-2411.
7. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003; 76(5): 521-542.
8. Yu M, Ning FTE, Liu C, Liu YC. Interconnections between diabetic corneal neuropathy and diabetic retinopathy: diagnostic and therapeutic implications. *Neural Regen Res*. 2025; 20(8):2169-2180.
9. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010; 376(9735):124-136.
10. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(1):23-33.
11. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, et al. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007; 30(11):2902-2908.
12. Garcia-Ramírez M, Hernandez C, Villarroel M, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009; 52(12):2633-2641.
13. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol*. 2008; 586(18):4401-4408.
14. Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 48:160-180.
15. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristics of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(19): E2655-64.

16. Vujosevic S, Micera A, Bini S, et al. Aqueous humor biomarker of Müller cell activation in diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(6):3913-3918.
17. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018; 61(9):1902-1912.
18. Matteucci A, Gaddini L, Villa M, et al. Neuroprotection by rat Müller glia against high glucose-induced neurodegeneration through a mechanism involving ERK1/2 activation. *Exp Eye Res.* 2014; 125:20-29.
19. Altman C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvascular defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1):110.
20. Picconi F, Parravano M, Sciarretta F, et al. Activation of retinal Müller cells in response to glucose variability. *Endocrine.* 2019; 65(3):542-549.
21. Russo B, D'Addato G, Salvatore G, et al. Gliotic response and reprogramming potential of human Müller cell line MIO-M1 exposed to high glucose and glucose fluctuations. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(23):12877.
22. Ziccardi L, Parisi V, Picconi F, et al. Early and localized retinal dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus studied by multifocal electroretinogram. *Acta Diabetol.* 2018; 55(11):1191-1200.
23. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Comparison between multifocal electroretinography and microperimetry in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(10):6431-6439.
24. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res.* 2013; 2013:905058.
25. Bialosterski C, van Velthoven ME, Michels RP, et al. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(9):1135-1138.
26. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(7):3404-3409.
27. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7):3660-3665.
28. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(6):2715-2719.
29. Scarinci F, Picconi F, Virgili G, et al. Single retinal layer evaluation in patients with type 1 diabetes with no or early signs of diabetic retinopathy: the first hint of neurovascular crosstalk damage between neurons and capillaries? *Ophthalmologica.* 2017; 237(4):223-231.
30. Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, et al. Retinal layer location of increased retinal thickness in eyes with subclinical and clinical macular edema in diabetes type 2. *Ophthalmic Res.* 2015; 54(3):112-117.
31. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project. *Diabetes.* 2017; 66(9):2503-2510.
32. Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol.* 2017; 54(6):489-497.
33. Riva CE, Logean E, Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(2):183-215.
34. Formaz F, Riva CE, Geiser M. Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Curr Eye Res.* 1997; 16(12):1252-1257.
35. Parravano M, Fragiotta S, Costanzo E, et al. Metabolic, microvascular, and structural predictors of long-term functional changes evaluated by multifocal electroretinogram in type 1 diabetes. *Biomedicines.* 2024; 12(11):2614.
36. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain – From eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(1):44-53.
37. Fickweiler W, Wolfson EA, Paniagua SM, Yu MG, Adam A, Bahnam V, et al. Association of cognitive function and retinal neural and vascular structure in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(4):1139-1149.

38. Petropoulos IN, Ferdousi M, Marshall A, et al. The inferior whorl for detecting diabetic peripheral neuropathy using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(4):2498.
39. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf.* 2017; 15(1):15-47.
40. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care.* 2015; 38(5):838-843.
41. Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, Russell A, Malik RA, Efron N. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom.* 2012; 95(3):348-354.
42. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(8): 1792-1797.
43. Wu T, Ahmed A, Bril V, et al. Variables associated with corneal confocal microscopy parameters in healthy volunteers: implications for diabetic neuropathy screening. *Diabet Med.* 2012; 29(9):e297-303.
44. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(7):2454-2463.
45. Stem MS, Hussain M, Lentz SI, et al. Differential reduction in corneal nerve fiber length in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2014; 28(5):658-661.
46. Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, et al. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2011; 28(10):1261-1267.
47. Tavakoli M, Marshall A, Banka S, et al. Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve.* 2012; 46(5):698-704.
48. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2009; 40(6):976-984.
49. Campagnolo M, Lazzarini D, Fregona I, et al. Corneal confocal microscopy in patients with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2013; 18(3):269-271.
50. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia.* 2018; 61(8):1856-1861.
51. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(10):2915-2921.
52. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; 56(8):2148-2154.
53. Lewis EJ, Perkins BA, Lovblom LE, Bazinet RP, Wolever TM, Bril V. Using in vivo corneal confocal microscopy to identify diabetic sensorimotor polyneuropathy risk profiles in patients with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5(1):e000251.
54. Pritchard N, Edwards K, Russell AW, Perkins BA, Malik RA, Efron N. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(4):671-675.
55. Lewis EJ, Lovblom LE, Ferdousi M, et al. Rapid corneal nerve fiber loss: a marker of diabetic neuropathy onset and progression. *Diabetes Care.* 2020; 43(8):1829-1835.
56. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic and diabetic small fibre neuropathy. *Diabet Med.* 2015; 32(7):1028-1036.
57. Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, et al. In vivo corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015; 32(6):856-860.
58. Dhage S, Ferdousi M, Adam S, et al. Corneal confocal microscopy identifies small fibre damage and progression of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2021; 64(4):998-1007.
59. Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Corneal confocal microscopy identifies early and definite cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16:1514263.
60. Williams BM, Borroni D, Liu R, et al. An artificial intelligence-based deep learning algorithm for the diagnosis of diabetic neuropathy using corneal confocal microscopy: a development and validation study. *Diabetologia.* 2020; 63(2):419-430.

61. Schiano Lomoriello D, Abicca I, Parravano M, Giannini D, Russo B, Frontoni S, Picconi F. Early alterations of corneal sub-basal plexus in uncomplicated type 1 diabetes patients. *J Ophthalmol*. 2019; 2019:9818217.
62. Abicca I, Giannini D, Gilardi M, Roszkowska AM, Parravano M, Picconi F, Frontoni S, Schiano-Lomoriello D. A novel algorithm for the evaluation of corneal nerve beadings by in vivo confocal microscopy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:897259.
63. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(3):89-95.
64. Kim K, Yu SY, Kwak HW, et al. Retinal neurodegeneration associated with peripheral nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2016; 170:15-24.
65. Salvi L, Plateroti P, Balducci S, et al. Abnormalities of retinal ganglion cell complex at optical coherence tomography in patients with type 2 diabetes: a sign of diabetic polyneuropathy, not retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(3):469-476.
66. Pemp B, Palkovits S, Howorka K, et al. Correlation of retinal neurodegeneration with measures of peripheral autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(6):e804-10.
67. Liu B, Wang W, Zhou R, Zeng X, Zhu Z. Retinal neurodegeneration in diabetic peripheral neuropathy by optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2021; 46(8):1201-1208.
68. Hafner J, Zadrazil M, Grisold A, et al. Retinal and corneal neurodegeneration and their association with systemic signs of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2020; 209:197-205.
69. Souayah N, Potian JG, Garcia CC, et al. Motor unit number estimate as a predictor of motor dysfunction in an animal model of type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(3):E602-8.
70. de Carvalho M, Barkhaus PE, Nandedkar SD, Swash M. Motor unit number estimation (MUNE): where are we now? *Clin Neurophysiol*. 2018; 129(8):1507-1516.
71. Kristensen AG, Bostock H, Finnerup NB, et al. Detection of early motor involvement in diabetic polyneuropathy using a novel MUNE method – MScanFit MUNE. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(11):1981-1987.
72. Picconi F, Mataluni G, Ziccardi L, et al. Association between early neuroretinal dysfunction and peripheral motor unit loss in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:9763507.
73. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5(1):64-74.
74. Kopf D, Frölich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis*. 2009; 16(3):677-685.
75. Wang KC, Woung LC, Tsai MT, Liu CC, Su YH, Li CY. Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012; 38(4):237-244.
76. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014; 9(1):e87095.
77. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(12):3244-3252.
78. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(10):591-604.
79. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3):183-194.
80. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015; 85(13):1123-1130.
81. Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, Hernández C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes – the diabetologist's perspective. *Acta Diabetol*. 2017; 54(5):417-424.
82. Sundstrom JM, Hernández C, Weber SR, et al. Proteomic analysis of early diabetic retinopathy reveals mediators of neurodegenerative brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(6):2264-2274.

83. Ciudin A, Simó-Servat O, Hernández C, et al. Retinal microperimetry: a new tool for identifying patients with type 2 diabetes at risk for developing Alzheimer disease. *Diabetes*. 2017; 66(11):3098-3104.
84. Simó-Servat O, Ciudin A, Ortiz-Zúñiga ÁM, Hernández C, Simó R. Usefulness of eye fixation assessment for identifying type 2 diabetic subjects at risk of dementia. *J Clin Med*. 2019; 8(1):E59.
85. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014; 261(8):1522-1530.
86. Doustar J, Torbati T, Black KL, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Front Neurol*. 2017; 8:701.
87. Pedersen FN, Stokholm L, Lois N, et al. Structural and metabolic retinal changes associated with mild cognitive impairment in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2023; 72(12):1853-1863.
88. Li R, Zheng F, Xu P, et al. Correlation of mild cognitive impairment with the thickness of retinal nerve fiber layer and serum indicators in type 2 diabetic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14:1299206.
89. Asanad S, Felix CM, Fantini M, Harrington MG, Sadun AA, Karanjia R. Retinal ganglion cell dysfunction in preclinical Alzheimer's disease: an electrophysiologic biomarker signature. *Sci Rep*. 2021; 11(1):6344.
90. Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol*. 1989; 26(2):221-225.
91. Dehghani C, Frost S, Jayasena R, Masters CL, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease: the role of anterior eye and potential future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(8):3554-3563.
92. Ponirakis G, Al Hamad H, Sankaranarayanan A, et al. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(4):689-697.
93. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007; 38(2):398-401.
94. Rim TH, Teo AWJ, Yang HHS, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular signs and cerebrovascular diseases. *J Neuroophthalmol*. 2020; 40(1):44-59.
95. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(4):325-336.
96. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry CP Jr, Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(Suppl 3):S109-17.

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

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

Effetto degli SGLT2-i sull'ematocrito: “Trick or Treat”?

◆ Effect of SGLT2-i on hematocrit: “Trick or Treat”?

Andrea Sablone^{1,2,3}, Fabrizio Febo³,
Federica Carrieri^{1,2,3}

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi “G. d'Annunzio”, Chieti-Pescara; ²Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli Studi “G. d'Annunzio”, Chieti-Pescara; ³UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Pescara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503g>

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors (SGLT2i) are widely used for type 2 diabetes (T2D) due to their cardiovascular and renal benefits. This case series aims to highlight the diagnostic and therapeutic challenges related to SGLT2i-induced erythrocytosis. We retrospectively analyzed 53 T2D patients with this condition. Most cases were benign and self-limiting, with Hb/Hct normalization after drug discontinuation. No thrombotic events were observed. Clinical monitoring is warranted to avoid unnecessary discontinuations and optimize management.

KEYWORDS

Erythrocytosis, type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, real-world evidence.

INTRODUZIONE

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno acquisito un ruolo di rilievo nella gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) grazie a molteplici e documentati benefici. Oltre a migliorare il controllo glicemico, questi farmaci esercitano significativi effetti protettivi sul sistema cardiovascolare e renale, dimostrando di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e progressione della malattia renale cronica (1, 2).

Robuste evidenze accumulate negli ultimi anni hanno profondamente modificato le linee guida nazionali e internazionali, portando gli SGLT2i a essere raccomandati come terapia di prima linea nei pazienti con scompenso

cardiaco, malattia cardiovascolare accertata, malattia renale cronica (3) e in presenza di molteplici fattori di rischio (4, 5). Questi benefici, dimostratisi indipendenti dalla diagnosi di DMT2 (6-8), hanno condotto all'inclusione degli SGLT2i anche nelle linee guida di ambito nefrologico e cardiologico (9, 10), ampliandone l'utilizzo a popolazioni di pazienti sempre più estese e favorendo la prescrizione da parte di un numero crescente di specialisti.

In tale contesto, è essenziale sensibilizzare le categorie mediche meno avvezze all'impiego di questa classe di farmaci, in particolare riguardo ai possibili eventi avversi. Tra questi, si segnalano infezioni genitourinarie, ipotensione da diuresi osmotica e incremento del rischio di chetoacidosi diabetica (11, 12). Un effetto raro ma clinicamente rilevante, oggetto della presente discussione, è l'eritrocitosi, caratterizzata da un aumento anomalo della massa eritrocitaria con potenziale rischio trombotico (13). L'eritrocitosi è definita come un'espansione del compartimento eritroide, con incremento dei livelli di emoglobina (Hb) e/o ematocrito (Hct) oltre i valori di riferimento per età e sesso. L'eritrocitosi da SGLT2i rientra tra le forme secondarie acquisite (14) e, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è definita come un aumento reale della massa eritrocitaria (RCM) con Hb >16,5 g/dL e/o Hct >49% negli uomini e Hct >48% nelle donne (15).

I principali meccanismi fisiopatologici postulati includono:

1. Recupero della funzione renale e tubulo-interstiziale con aumento della produzione di eritropoietina (EPO): riduzione della glucotossicità e del consumo di ossigeno da parte della pompa Na⁺/K⁺ nelle cellule epiteliali dei tubuli renali prossimali (PTEC), meccanismo che allevia lo stress metabolico e migliora la condizione di ipossia, favorendo il rilascio di eritropoietina (EPO) da parte dei fibroblasti peritubulari (16).
2. Attivazione dei fattori inducibili dall'ipossia (HIF): stimolazione selettiva di HIF-2 α , che favorisce la trascrizione del gene EPO evitando gli effetti indesiderati associati a HIF-1 α e migliorando la sopravvivenza delle cellule progenitrici eritroidi (17).
3. Riduzione dei livelli di epcidina: maggiore biodisponibilità di ferro per l'eritropoiesi attraverso la riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo (18).
4. Miglior utilizzo del ferro: aumento della transferrina e dell'espressione dei recettori transferrinici, con più efficiente captazione del ferro da parte dei precursori eritroidi (18).
5. Modulazione delle vie di segnalazione da deprivazione nutrizionale: attivazione di SIRT1 e HO-1, con miglioramento della funzione mitocondriale, riduzione dello stress ossidativo e aumento della disponibilità di ferro (17).
6. Attivazione di SIRT1 e autofagia: mantenimento dell'omeostasi cellulare e produzione di globuli rossi funzionali attraverso la rimozione di organelli danneggiati e la protezione dallo stress ossidativo (19).

È noto che l'aumento dell'ematocrito osservato con gli SGLT2i rappresenta uno dei meccanismi ipotizzati alla base dei loro effetti cardio- e nefroprotettivi (20). Tuttavia, risulta fondamentale approfondire questo fenomeno per identificare, tra i pazienti in trattamento con SGLT2i e con eritrocitosi, quali necessitino di un work-up diagnostico volto a escludere una policitemia vera e quali, invece, possano essere a maggior rischio trombotico, al fine di prevenire sospensioni farmacologiche non necessarie.

L'obiettivo del presente lavoro è sollevare una riflessione sulla frequenza del riscontro di eritrocitosi nei pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT2i e sulle attuali implicazioni diagnostico-terapeutiche in un contesto di reale pratica clinica.

MATERIALI E METODI

In questa *case series* sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente i dati clinici di pazienti seguiti presso la UOC di Endocrinologia e Metabolismo di Pescara che, nel periodo compreso tra gennaio 2024 e marzo 2025, hanno iniziato la terapia con SGLT2i e presentato almeno un riscontro di eritrocitosi.

I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi di DMT2, trattamento in corso con uno degli SGLT2i disponibili in commercio e presenza di almeno un valore di Hct \geq 48% per le donne e \geq 49% per gli uomini.

I dati clinici sono stati acquisiti mediante attenta consultazione della cartella clinica elettronica, attualmente in uso nella quasi totalità degli ambulatori di diabetologia in Italia (Metaclinic/METEDA, San Benedetto del Tronto, AP, Italia). Trattandosi di una osservazione retrospettiva, le scelte diagnostiche e terapeutiche descritte sono state effettuate secondo normale pratica clinica, in accordo con le linee guida vigenti, l'esperienza del centro e le esigenze cliniche individuali.

Sono state raccolte, al baseline, informazioni relative a sesso, età, caratteristiche antropometriche, tipo di diabete, durata della malattia, abitudine tabagica, presenza di complicanze macrovascolari (arteriopatia periferica, infarto miocardico acuto, ictus), anamnesi per patologie concomitanti quali malattia renale cronica, malattie ematologiche, splenomegalia, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) e uso di ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP), patologia neoplastica. Sono state inoltre registrate le terapie concomitanti, con particolare attenzione alla terapia diabetologica e ai farmaci potenzialmente in grado di influenzare l'ematocrito (diuretici, steroidi, testosterone, eritropoietina).

Sono stati raccolti parametri laboratoristici quali emoglobina glicata (HbA_{1c}), glicemia, creatinina, ematocrito (Hct), emoglobina (Hb), globuli rossi (GR), volume corpuscolare medio (MCV), globuli bianchi (GB), piastrine (PLT) e lattato deidrogenasi (LDH). È stato inoltre valutato l'andamento temporale di Hct, Hb, creatinina e HbA_{1c}: prima dell'inizio della terapia con SGLT2i, al momento del riscontro di eritrocitosi, dopo 1, 3, 6 e 12 mesi dal primo riscontro di valori di Hct \geq 48% nelle donne e \geq 49 negli uomini, da 1 a 3 mesi dopo la sospensione del farmaco e, se applicabile, dopo lo switch a un altro SGLT2i.

Nel follow-up sono state raccolte anche informazioni relative alla gestione dell'eritrocitosi, comprendenti l'eventuale sospensione del farmaco, salassoterapia o switch a un altro SGLT2i.

La *case series* è stata condotta in conformità ai principi della Good Clinical Practice e alla Dichiarazione di Helsinki, e ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale.

Per la descrizione della popolazione in studio è stata utilizzata statistica descrittiva. Le variabili continue sono presentate come mediane e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono riportate come frequenze e percentuali. Non sono state eseguite analisi statistiche inferenziali.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra gennaio 2024 e marzo 2025, presso l'UOC di Endocrinologia e Metabolismo di Pesca-

ra, sono stati valutati 4.276 pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT2i. Tra questi, 200 (4,7%) presentavano almeno un valore di Hct compatibile con un quadro di eritrocitosi. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte in Tabella 1.

I dati preliminari, oggetto di questa *case series*, riguardano i primi 53 pazienti analizzati di cui 45 uomini (85,0%) e 8 donne (15,0%), con età mediana di 69 anni (IQR 62-77), indice di massa corporea (BMI) mediano pari a 28,7 kg/m² (IQR 24,8-33,0) e durata mediana della malattia di 9,6 anni (IQR 5,8-18,0).

Le principali comorbidity rilevate sono state: abitudine tabagica attiva o pregressa nel 22,6% dei pazienti; arteriopatia obliterante periferica (AOCP) in 20 soggetti (37,7%); sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) in 5 pazienti (9,4%), di cui 1 con forma lieve (1,9%), 2 moderata (3,8%) e 2 grave (3,8%), tutti in trattamento con CPAP; scompenso cardiaco in 13 pazienti (24,5%). La malattia renale cronica è

Tabella 1 ♦ Riassunto delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapie concomitanti al baseline. Riassunto delle strategie di gestione dell'eritrocitosi

Le variabili categoriche sono espresse come numeri (percentuali), le variabili continue come mediane (range interquartile).

Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea, BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva, OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno, CPAP: Pressione Positiva Continua delle Vie Aeree, GLP1-RA: agonisti del recettore del Glucagon Like Peptide 1, DPP4i: inibitori della dipeptidil dipeptidasi 4, SGLT2i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, JAK2: Janus Kinase 2.

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE N (%) O MEDIANA (IQR)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL BASELINE		
Genere, n	Uomo	45 (84.9%)
	Donna	8 (15.4%)
Età, anni		69 (62-77)
BMI, kg/m ²		28.7 (24.8-33.0)
Durata diabete, anni		9.6 (5.8-18.0)
Abitudine tabagica	Sì	6 (11.3%)
	No	41 (77.4%)
	Ex	6 (11.3%)
Arteriopatia periferica, n		20(37.7%)
Infarto miocardico acuto, n		20(37.7%)
Ictus, n		3 (5.7%)
Malattia renale cronica, n	G2	6 (11.3%)
	G3A	6 (11.3%)
	G3B	18 (34.0%)
	G4	4 (7.5%)
	G5	0

(segue)

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE N (%) O MEDIANA (IQR)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL BASELINE		
Malattia renale cronica, n	Macroalbuminuria No	2 (3.8%) 17 (32.1%)
Malattie ematologiche, n		1 (1.9%)
Splenomegalia, n		0
Scompenso cardiaco, n	NYHA1 NYHA2 NYHA3 NYHA4 No	3 (5.7%) 6 (11.3%) 3 (5.7%) 1 (1.9%) 40 (75.5%)
BPCO, n		0
OSAS, n	Lieve Moderato Grave No	1 (1.9%) 2 (3.8%) 2 (3.8%) 48 (90.6%)
Uso di CPAP, n		5 (9.4%)
Malattia neoplastica		7 (13.2%)
TERAPIE CONCOMITANTI		
Metformina, n		20 (37.7%)
GLP1-RA, n		23 (43.4%)
Pioglitazone, n		0
DPP4i, n		3 (5.7%)
Insulina basale, n		22 (41.5%)
Insulina rapida, n		15 (28.3%)
Tipo di SG LT 2i, n	Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ertugliflozin	21 (39.6%) 19 (35.8%) 8 (15.1%) 5 (9.4%)
Diuretici, n	Tiazidici Diuretici dell'ansa Risparmiatori di potassio No	6 (11.3%) 17 (32.1%) 1 (1.9%) 29 (54.7%)
Eritropoietina, n		0
Testosterone, n		0
Terapia corticosteroidica cronica		0
GESTIONE ERITROCITOSI		
Tempo di diagnosi eritrocitosi, mesi		11.2 (5.7-25.30)
Trattamento, n	Nulla Sospensione permanente Sospensione temporanea Sa lasso	43 (81.1%) 6 (11.3%) 2 (3.8%) 2 (3.8%)
Mutazioni gene JAK, n	Sì No Non valutata	0 16 (30.2%) 37 (69.8%)

risultata la comorbidità più frequente essendo presente in 36 pazienti (67,9%). Una percentuale ridotta, invece, aveva una diagnosi concomitante di malattia neoplastica e/o ematologica (rispettivamente 13,2% e 1,9%).

Nessun paziente era in trattamento con eritropoietina, testosterone o corticosteroidi, mentre 23 soggetti (45,3%) assumevano almeno una delle tre principali classi di diuretici.

Per quanto riguarda la distribuzione degli SGLT2i, dapagliflozin è risultato il più rappresentato (39,6%; n=21), seguito da empagliflozin (35,8%; n=19), canagliflozin (15,1%; n=8) ed ertugliflozin (9,4%; n=5). La terapia diabetologica concomitante comprendeva prevalentemente metformina (37,7%), agonisti del recettore del GLP-1 (43%) e insuline basali (41,5%) (Tabella 1).

Il tempo mediano intercorso tra l'inizio della terapia con SGLT2i e il primo riscontro di eritrocitosi è stato di 11 mesi (5,7-25,3). 16 pazienti (30,2%) hanno effettuato consulenza ematologica nel sospetto di policitemia vera su consiglio

del proprio medico di medicina generale, in nessuno dei casi è stata riscontrata mutazione del gene JAK2.

Dopo il riscontro di eritrocitosi, 8 pazienti (15,1%) hanno sospeso il trattamento, di cui 2 (3,8%) temporaneamente, con successivo tentativo di *switch* a un'altra molecola della stessa classe (entrambi dapagliflozin), con esiti contrastanti: in un caso l'Hct è migliorato, nell'altro è rimasto sostanzialmente stabile. 43 pazienti (81,1%) hanno proseguito la terapia senza modifiche; in 2 casi (3,8%) è stata eseguita salassoterapia senza però portare a remissione dell'eritrocitosi.

L'analisi dei parametri ematologici ha evidenziato un incremento progressivo di Hb e Hct dall'inizio della terapia fino al follow-up a 12 mesi: i valori di Hb sono passati da 15,5 g/dL (IQR 14,6-16,2) prima dell'inizio del trattamento a 17,0 g/dL (IQR 16,2-17,7) dopo un periodo di 12 mesi; similmente, l'Hct è incrementato da 46,0% (IQR 44,0-47,0) a 50,0% (IQR 48,0-52,5) a 12 mesi. Nei 6 pazienti che hanno sospeso il trattamento, Hb e Hct sono rientrati ad un

Figura 1 ♦ Follow-up dei parametri laboratoristici ematologici dopo il primo riscontro di eritrocitosi

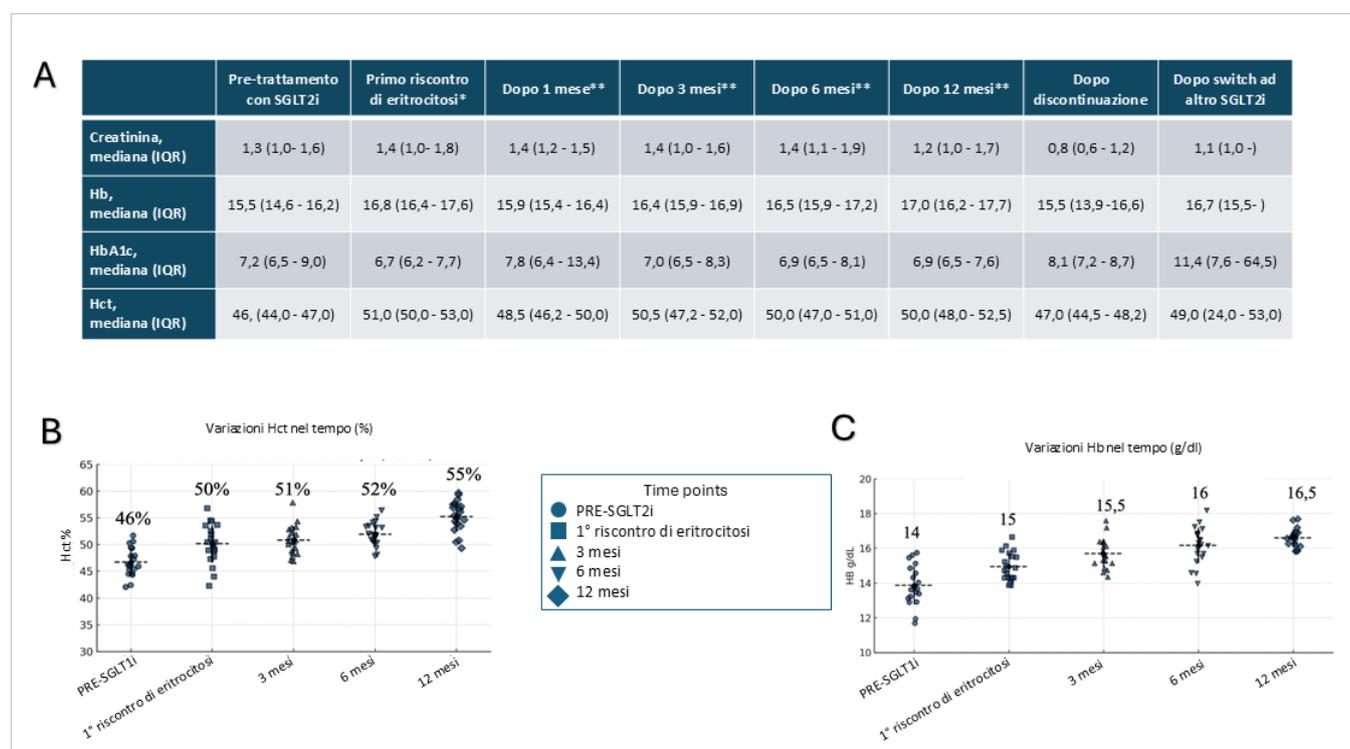


Figura 1A: principali variabili esaminate e andamento durante il follow-up.

Figura 1B: dettaglio sulle variazioni dell'ematocrito durante il follow-up.

Figura 1C: dettaglio sulle variazioni dell'emoglobina durante il follow-up.

*Il tempo mediano intercorso tra l'inizio della terapia con SGLT2i e il primo riscontro di eritrocitosi è stato di 11 mesi (5,7-25,3).

** Considerato follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo il primo riscontro di eritrocitosi.

Abbreviazioni: Hb: emoglobina, HbA1c: emoglobina glicata, Hct: ematocrito.

valore mediano nel range di normalità: Hb 15,5 g/dL (IQR 13,9-16,6), Hct 47,0% (IQR 44,5-48,2) (Fig. 1).

L'emoglobina glicata (HbA_{1c}) ha mostrato un miglioramento nel corso della terapia (pre-SGLT2i 7,2% [IQR 6,5-9,0] vs 6,9% [IQR 6,5-7,6] a 12 mesi). Nei pazienti che hanno interrotto il trattamento si è osservato un peggioramento dei valori (8,1% [IQR 7,2-8,7]) (Fig.1).

La creatinina è rimasta sostanzialmente stabile durante il follow-up. La riduzione dei livelli di creatinemia osservata dopo la sospensione del farmaco potrebbe riflettere sia un effetto protettivo residuo degli SGLT2i sia un aumento della filtrazione glomerulare successivo alla loro interruzione (Fig. 1). Nessun paziente ha riportato nel follow-up un evento trombotico o cardiovascolare maggiore.

DISCUSSIONE

Nella presente *case series*, l'eritrocitosi indotta da SGLT2i emerge come un evento relativamente comune (~5% dei casi) e generalmente autolimitante alla sospensione del trattamento, confermando quanto atteso dalla letteratura (21, 22). Tuttavia, da questi dati di reale pratica clinica emerge come circa il 30% dei pazienti giunga a consulenza ematologica, su consiglio del proprio medico curante, prima di accedere ai Servizi di Diabetologia, con conseguente esecuzione di approfondimenti diagnostici non sempre necessari: in particolare, il 30% dei soggetti con primo riscontro di eritrocitosi, è stato sottoposto alla ricerca della mutazione di JAK2, l'11,3% ha interrotto in modo permanente la terapia con peggioramento del compenso glicemico, e il 3,8% del totale (2 casi su 53) è stato sottoposto a salassoterapia senza, tuttavia, ottenere un miglioramento del profilo ematologico.

Questi risultati si collocano in un contesto privo di linee guida ematologiche specifiche per la gestione dell'eritrocitosi secondaria a terapia farmacologica, lasciando l'inquadramento diagnostico e terapeutico alla discrezionalità del clinico di riferimento. In Italia, dove la prescrivibilità degli SGLT2i si è recentemente ampliata in maniera significativa, tale mancanza può tradursi in percorsi diagnostici e terapeutici talvolta non necessari e non supportati da estesa letteratura. Le uniche linee guida focalizzate sulla gestione dell'eritrocitosi sono state pubblicate dalla British Society of Haematology nel 2005 (23), successivamente aggiornate nel 2007 (24) con l'inclu-

sione del test per la mutazione JAK2, data la sua rilevanza nella diagnosi di policitemia vera, principale forma primaria di eritrocitosi. Le raccomandazioni prevedono un'anamnesi accurata, un esame obiettivo completo volto a indagare possibili comorbidità cardiache, polmonari e renali, l'esecuzione di emocromo con striscio periferico, il dosaggio dell'eritropoietina e l'analisi della mutazione JAK2 (23, 24). Più recentemente, le linee guida sono state ulteriormente aggiornate per includere indicazioni sulla gestione di diverse forme di eritrocitosi secondaria, tuttavia, non affrontano l'eritrocitosi indotta da farmaci (25).

Una meta-analisi pubblicata nel 2025 (22) ha preso in considerazione 45 studi che hanno indagato l'eritropoiesi indotta da farmaci con l'obiettivo di tirare le somme sulle attuali evidenze in merito alla diagnosi, il trattamento e possibili outcome clinici. Cinque di questi studi si sono focalizzati sull'utilizzo degli SGLT2i (22).

Quello che emerge è che si tratta di un evento avverso relativamente comune, con una frequenza variabile tra il 2,4% e il 22% a seconda della popolazione in studio, e generalmente autolimitante. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che proseguono la terapia con SGLT2i raggiungono un plateau nei livelli di Hb, mentre fino al 26% interrompono il trattamento mostrando un miglioramento o una risoluzione dell'eritrocitosi (26-28). Restano tuttavia incerte sia le modalità ottimali di gestione dell'eritrocitosi, sia le sue possibili implicazioni cliniche (22). Nello studio di Gangant et al, il 29% dei pazienti con eritrocitosi è stato sottoposto a salassoterapia, il 68% ha ricevuto terapia antiaggregante e il 16% terapia anticoagulante. Eventi trombotici si sono verificati nel 10% dei pazienti, senza che fosse evidenziata una correlazione con i livelli di Hb o Hct al momento dell'evento, né differenze significative tra i soggetti trattati con molecole antiaggreganti o anticoagulanti; al contrario, la frequenza risultava maggiore nei pazienti sottoposti a salassoterapia (26).

Un ulteriore aspetto da evidenziare è che, sebbene l'eritrocitosi sia tradizionalmente associata a un aumentato rischio trombotico, dato dall'incremento della viscosità ematica, nei pazienti trattati con SGLT2i tale associazione non sembra confermata (29). Nello studio di Wong et al (30) l'eritrocitosi indotta da SGLT2i non si correlava a un incremento del rischio cardiovascolare; anzi, si associava comunque a un rischio ridotto simile a quello osservato nei pazienti senza eritrocitosi. In particolare,

tra i soggetti che sviluppavano eritrocitosi durante la terapia, si osservava una significativa riduzione del rischio di scompenso cardiaco (tasso relativo di incidenza, IRR=0,38; p=0,049) rispetto a coloro che non sviluppano eritrocitosi. Tali risultati potrebbero riflettere un miglioramento dell'ossigenazione tissutale e una modulazione favorevole della funzione endoteliale, meccanismi che nel complesso contribuiscono a spiegare l'effetto favorevole sul rischio cardiovascolare nonostante l'aumento della viscosità ematica (30).

Inoltre, come riportato da Gordeuk et al, nella policitemia il rischio trombotico è molto elevato e ben documentato, e la riduzione dell'ematocrito al di sotto del 45% si associa a una significativa riduzione degli eventi trombotici (31). Al contrario, le eritrocitosi congenite o secondarie spesso non determinano un incremento rilevante del rischio trombotico, anche in presenza di valori di Hct elevati, e la flebotomia non sempre conferisce protezione (32). Quindi, l'Hct da solo non spiega tutto: il rischio trombotico varia notevolmente in base alla causa dell'eritrocitosi (31). Nella nostra *case series*, infatti, nessun paziente ha presentato eventi trombotici durante il periodo di follow-up nonostante i livelli di ematocrito elevati.

Un altro spunto di osservazione è relativo al possibile effetto dello switch tra le varie molecole. Non sono presenti in letteratura studi di confronto, tuttavia in una meta-analisi (33) che ha esaminato 22 paper ed ha coinvolto 14.000 pazienti con DMT2, sono stati confrontati gli effetti di SGLT2i (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) sull'Hb e sull'Hct. Il canagliflozin 100 mg ha avuto l'effetto maggiore sull'incremento dell'ematocrito, mentre canagliflozin 200 mg l'ha avuto sull'incremento dell'emoglobina, che potrebbe essere dovuto alla sua duplice inibizione di SGLT1 e SGLT2. L'inibizione del cotrasportatore SGLT1 nell'intestino potrebbe influenzare l'ambiente intestinale e la flora batterica, alterando l'assorbimento del ferro e i suoi livelli sistemici, con potenziale impatto su Hb ed Hct. Pertanto, considerare lo switch ad una molecola selettiva per SGLT2 potrebbe mitigare l'effetto sull'ematocrito anche se il reale beneficio clinico di questa possibile scelta resta ancora non noto.

Alla luce dei limiti delle attuali linee guida (23, 24, 34) e della mancanza di raccomandazioni specifiche condizionate sulla gestione dell'eritrocitosi secondaria a SGLT2i, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'eritrocitosi indotta da SGLT2i resta un tassello fon-

damentale per identificare i pazienti a rischio di sviluppare tale complicanza e definire adeguate strategie di monitoraggio. Alcune condizioni croniche risultano più frequentemente associate all'eritrocitosi, quali BPCO, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, OSAS e abitudine tabagica (35). Oltre a tali comorbidità, che emergono come predominanti all'interno della nostra popolazione, anche fattori predisponenti individuali e terapie concomitanti possono favorire l'insorgenza di eritrocitosi. In particolare, soggetti geneticamente predisposti a un'elevata produzione eritrocitaria possono sviluppare una risposta eritropoietica meno regolata in seguito all'inizio della terapia con SGLT2i o con testosterone. L'associazione tra SGLT2i e terapia sostitutiva con testosterone (TRT) determina un rischio significativamente più elevato di eritrocitosi rispetto ai due trattamenti somministrati singolarmente; tra le formulazioni di TRT, la somministrazione topica è risultata associata a un rischio maggiore rispetto a quella iniettabile (36). Pertanto, l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare un'eritrocitosi severa risulta fondamentale per una corretta personalizzazione della cura e del follow-up.

La meta-analisi di Liu et al conclude che è consigliabile monitorare i pazienti per l'eritrocitosi indotta da farmaci attraverso un emocromo completo dopo l'inizio del trattamento. La frequenza del monitoraggio successivo dovrebbe essere determinata in base al tipo di farmaco e alla relativa indicazione. Il ruolo del salasso o della terapia antiaggregante/anticoagulante rimane incerto e necessita di studi dedicati (22). In aggiunta, nei pazienti con eritrocitosi severa, la gestione clinica richiede un attento bilanciamento tra i benefici della terapia con SGLT2i e i potenziali rischi legati all'aumento della massa eritrocitaria, e tale valutazione dovrebbe necessariamente coinvolgere un team multidisciplinare comprendente internisti, diabetologi ed ematologi (22).

I principali limiti dello studio osservazionale riguardano la necessità di ampliare la dimensione del campione e di includere un gruppo di controllo, al fine di identificare fattori di rischio e potenziali marcatori predittivi.

CONCLUSIONI

Sulla base dei nostri risultati preliminari e delle evidenze disponibili in letteratura, l'aumento dell'ematocrito

associato all'impiego di SGLT2i non sembra configurarsi come un fattore di rischio clinico significativo, ma piuttosto come un effetto collaterale generalmente benigno, reversibile e potenzialmente correlato ai benefici emodinamici di questa classe farmacologica. In un contesto di reale pratica clinica, tuttavia, la rilevazione di valori di Hct compatibili con eritrocitosi rappresenta una sfida diagnostico-terapeutica che può tradursi in invii inappropriati a consulenze ematologiche o in sospensioni non necessarie del trattamento, con conseguente incremento dei costi sanitari e possibile perdita del beneficio cardio- e nefroprotettivo per il paziente.

Il monitoraggio clinico dovrebbe includere la valutazione dei fattori di rischio per eritrocitosi, della storia di eventi tromboembolici e dei valori basali di Hb ed Hct, affiancata da controlli periodici per l'identificazione precoce di eventuali alterazioni meritevoli di approfondimento (37). Restano tuttavia irrisolti alcuni aspetti gestionali: la definizione della soglia di sicurezza oltre la quale intervenire (con sospensione del farmaco e/o salassoterapia), l'opportunità di uno switch verso un'altra molecola della stessa classe e l'identificazione di parametri predittivi utili a stimare il rischio individuale di eritrocitosi già in fase di prescrizione.

Questi interrogativi sottolineano la necessità di ulteriori studi prospettici e di un approccio condiviso e multidisciplinare che coinvolga endocrinologi, cardiologi, nefrologi ed ematologi, al fine di uniformare la gestione clinica e ottimizzare i benefici terapeutici degli SGLT2i.

BIBLIOGRAFIA

- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(11):845-854.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ.* 2021; 372.
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2 - aggiornata a dicembre 2022.
9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1; 48:S181-206.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Dec 1; 65(12):1925-1966.
- Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 8; 383(15):1436-1446.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021 Oct 19; 144(16):1284-1294.
- Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023 Jan 12; 388(2): 117-127. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204233>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14; 44(39):4043-4140.
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov 1; 102(5):S1-127.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2019; 380(24):2295-2306.
- Gupta R, Gupta A, Shrikhande M, Tyagi K, Ghosh A, Misra A. Marked erythrocytosis during treatment with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors-report of two cases. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162:108127.
- Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol. 192, *CMAJ.* 2020.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health

- Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127, *Blood*. 2016.
16. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016; 8(12):844-847.
 17. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Vol. 44, *European Heart Journal*. 2023.
 18. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105(4):dgaa057.
 19. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: Identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. Vol. 117, *Cardiovascular Research*. 2021.
 20. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. Vol. 139, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. pp. 1985-1987.
 21. Wong CKH, Lau KTK, Tang EHM, Lee CH, Lee CYY, Woo YC, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, interaction with metformin and role of erythrocytosis: a self-controlled case series study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1; 21(1):92.
 22. Liu J, Chin-Yee B, Ho J, Lazo-Langner A, Chin-Yee IH, Iansavitchene A, et al. Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. *Blood Adv*. 2025 May 13; 9(9):2108-2118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39913688/>
 23. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005 Jul 1; 130(2):174-195. Available from: /doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
 24. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007 Sep 1; 138(6):821-822. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06741.x.
 25. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019; 184(2):161-175.
 26. Gangat N, Abdallah M, Szuber N, Saliba A, Alkhateeb H, Al-Kali A, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and JAK2 unmutated erythrocytosis in 100 consecutive cases. *Am J Hematol*. 2023 Jul 1; 98(7):E165-7.
 27. Chin-Yee B, Matyashin M, Cheong I, Bhai P, Lazo-Langner A, Almanaseer A, et al. Secondary causes of elevated hemoglobin in patients undergoing molecular testing for suspected polycythemia vera in southwestern Ontario: a chart review. *Canadian Medical Association Open Access Journal*. 2022 Oct 1; 10(4):E988-92. <https://www.cmajopen.ca/content/10/4/E988>.
 28. Gill M, Leung M, Luo CY, Cheung C, Beauchesne A, Chang D, et al. Erythrocytosis and thrombotic events in kidney transplant recipients prescribed a sodium glucose cotransport-2 inhibitor. *Clin Transplant*. 2023 Aug 1; 37(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170711/>.
 29. Liu J, Chin-Yee B, Ho J, Lazo-Langner A, Chin-Yee IH, Iansavitchene A, et al. Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. Vol. 9, *Blood Advances*. American Society of Hematology, pp. 2108-2118, 2025.
 30. Wong CKH, Lau KTK, Tang EHM, Lee CH, Lee CYY, Woo YC, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, interaction with metformin and role of erythrocytosis: a self-controlled case series study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1; 21(1):92.
 31. Gordeuk VR, Key NS, Prchal JT. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *Haematologica*. 2019 Mar 31; 104(4):653-658.
 32. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2023 Jun 1; 98(6):965-981.
 33. Luo Y, Bai R, Zhang W, Qin G. Selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the improvement of hemoglobin and hematocrit in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Vol. 15, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024.
 34. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2019 Jan 1; 184(2):161-175. doi: 10.1111/bjh.15647.
 35. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol.

- 192, CMAJ. Canadian Medical Association, pp. E913-8, 2020.
36. Gosmanov AR, Gemoets DE, Schumacher KA. Increased risk of erythrocytosis in men with type 2 diabetes treated with combined sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and testosterone replacement therapy. *J Endocrinol Invest.* 2024 Oct 1; 47(10):2615-2621.
37. Heyman SN, Khamaisi M, Rosenberger C, Szalat A, Abassi Z. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *J Clin Med Res.* 2017; 9(2):176-177.