

# **Raccomandazioni sulla gestione dei disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica, oncologica e a trapianto d'organo in età pediatrica**

*su proposta del*

**Gruppo di studio S.I.E.D.P. sul diabete in età Pediatrica**

*Coordinatore 2021-2023: Stefano Zucchini*

*Componenti del Gruppo di Lavoro:*

*Angela Zanfardino, Emanuela Laudani, Gianluca Tornese, Michela Trada, Federica Ortolani, Gianluca Piccolo, Patrizia Bruzzi, Novella Rapini, Lorena Matonti, Tiziana Timpanaro, Maria Alessandra Saltarelli Giuseppe D'Annunzio, Barbara Predieri, Francesca Rossi, Rossella Mura, Veronica Barat*

*Ringraziamenti: Angela Mastronuzzi, Cristina Pizzato, Chiara Gorio, Angelica Barone, Ilaria Liguoro, Monica Cellini, Alessandro Cattoni, Laura Battisti, Maddalena Casale, Elena Mastrodicasa, Paola Coccia, Francesco Gigliotti, Tommaso Casini, Federico Verzeznassi, Veronica Maria Folsi, Letizia Pomponia Brescia, Patrizia Bertolini, Cristina Piera Meazza, Giuseppina Aloj, Nicole Santoro, Eulalia Galea, Delia Russo, Arianna Panigari, Fraia Melchionda, Valentina Kiren, Sabrina Zanardi, Francesca Trevisan*

## Sommario

ABBREVIAZIONI	3
Prefazione	4
Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica non oncologica	8
INTRODUZIONE	8
Eziopatogenesi dell'iperglicemia e del diabete mellito in corso di talassemia	8
Disturbi dell'omeostasi glicemica nelle malattie immunitarie congenite	10
Rischio cardiovascolare nel paziente affetto da malattie emorragiche congenite (MEC)	11
PERCORSO DIAGNOSTICO	11
TRATTAMENTO	13
Terapia chelante	14
Integrazione con Zinco	15
Ipoglicemizzanti orali	15
Terapia insulinica	16
REFERENZE	18
<b>Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia oncologica e a trapianto di cellule staminali emopoietiche</b>	25
INTRODUZIONE	25
Disglicemie e Farmaci	26
Leucemia linfoblastica acuta (LLA)	27
Disglicemie e Chirurgia	27
Disglicemie e Radioterapia	27
Disglicemie e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)	28
Ulteriori concause di disglicemia nel bambino oncologico	28
Un nuovo tipo di diabete?	29
PERCORSO DIAGNOSTICO	30
TRATTAMENTO	33
Iperglicemia e diabete da cortisonici	33
Iperglicemia e diabete in corso di immunoterapia	36
Iperglicemia e diabete dopo chirurgia	36
Iperglicemia e diabete in corso di TMO	36
Iperglicemia e diabete da nutrizione parenterale ed enterale	37
Nutrizione parenterale	37
Nutrizione enterale	38

Ruolo della tecnologia	40
Iperglicemia e diabete dopo abdRT e/o TBI	41
REFERENZE	41
<b>Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a trapianto d'organo</b>	51
INTRODUZIONE	51
PERCORSO DIAGNOSTICO	52
FATTORI DI RISCHIO	52
SCREENING PRE TRAPIANTO	53
TRATTAMENTO	53
REFERENZE	55
<b>Disturbi dell'omeostasi glicemica nel paziente pediatrico con malattia ematologica ed oncologica: i risultati di una survey italiana</b>	Errore.
Il segnalibro non è definito.8	
Soggetti, Materiali e Metodi	58
<b>Questionario sulle anomalie glicemiche nei pazienti oncologici pediatrici</b>	<b>59</b>
<b>Questionario sulle anomalie glicemiche nei pazienti ematologici pediatrici (non oncologici)</b>	<b>60</b>
Discussione	61
Conclusioni	63
REFERENZE	63

## ABBREVIAZIONI

abdRT: Radioterapia addominale  
ADA: American Diabetes Association  
AGA: Adequate for Gestational Age  
BMI: Body Mass Body  
CCS: Childhood Cancer Survivors  
CGM: *Continuous Glucose* Monitoring  
CSII: Continuous Subcutaneous Infusion Sistem  
DFO: Deferoxamina  
DFP: Deferiprone  
DKA: Chetoacidosi diabetica  
DM: Diabete Mellito  
DM1: Diabete Mellito Tipo 1  
DM2: Diabete Mellito Tipo 2  
EN: Nutrizione enterale  
EV: Modalità Endovenosa  
FGM: Flash Glucose Monitoring  
FPG: Glicemia plasmatica a digiuno  
GAD: Anticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi  
Gy: Grey  
GLP-1: Ormone glucagon-like peptide 1  
GVHD: Graft-Versus-Host-Disease  
HbA1c: Emoglobina Glicosilata  
HLA: Antigene leucocitario umano (Sistema di Istocompatibilita')  
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance,  
IA2: anticorpi anti-tirosina-fosfatasi  
ICA: Anticorpi anti-cellula pancreatica  
IC: Intervallo di confidenza  
ICIs: Inibitori del check-point immunitario  
IFG: Alterata glicemia a digiuno  
IGT: Ridotta tolleranza al glucosio  
IR: Insulino-resistenza  
irAEs: Eventi avversi immuno-correlati  
ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes  
LGA: Large for Gestational Age  
LLA: Leucemia Linfoblastica Acuta  
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young  
NPH: Insulina Neutral Protamine Hagedorn  
NTDT: talassemie non trasfusione-dipendenti  
OGTT: Test da carico orale di glucosio  
OR: Odds Ratio  
OS: Sopravvivenza  
PN: nutrizione parenterale  
PPAR: agonisti dei recettori dei perossisomi  
SGA: Small for Gestational Age  
SGLT-2: Cotrasportatore sodio-glucosio 2  
SIEDP: Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica  
SOS: Sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici  
TBI: Irradiazione corporea totale  
TDD: Dose giornaliera totale insulinica  
TDT: Talassemia Major Trasfusione-Dipendente  
TMO: Trapianto di Midollo Osseo  
SCD: Anemia a cellule falciformi  
PTDM: Diabete mellito post trapianto  
SOT: Trapianto di organi solidi  
NODAT: Diabete di nuova insorgenza dopo il trapianto  
GFR Velocità di filtrazione glomerulare  
HbA1c Emoglobina glicosilata  
OGTT Curva da carico orale di glucosio  
IVGTT Intravenous glucose tolerance test (Curva da carico endovenoso di glucosio)

## Prefazione

A cura di Stefano Zucchini

La gestione dei disturbi dell'iperglicemia in corso di malattia ematologica ed oncologica, evento tutt'altro che infrequente in tale gruppo di patologie, si è spesso basata fino ad ora sull'esperienza dei singoli professionisti e non su condotte propriamente evidence-based. La letteratura sull'argomento è infatti molto carente, probabilmente per le difficoltà a raccogliere dati comuni tra colleghi oncoematologi, impegnati a fronteggiare le difficoltà diagnostico-terapeutiche di tali patologie, e colleghi diabetologici pediatri, non sempre presenti accanto alle oncoematologie.

Per uniformare i criteri di valutazione dell'evidenza, gli autori si sono basati sulle indicazioni del metodo *ADA evidence-grading system for "Standard Medical Care in Diabetes"*.

La stesura delle raccomandazioni è stata preceduta da una complessa survey in cui i centri appartenenti alla dell'Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica (AIEOP) hanno fornito dettagli sulla gestione dei disturbi glicemici dei propri pazienti, mostrando come in qualche caso l'iperglicemia di questi pazienti non venga trattata in maniera adeguata. La versione finale è stata poi cesellata da un gruppo di colleghi senior che hanno ne hanno ulteriormente perfezionato il contenuto.

Le raccomandazioni, che hanno utilizzato il Grading Evidence System dell'American Diabetes Association, sono suddivise in 3 capitoli rispettivamente riguardanti il bambino con patologia ematologica non oncologica, il bambino con patologia oncologica ed infine il bambino che ha subito un trapianto d'organo. Nei vari sottocapitoli sono state incluse in dettaglio tutte le situazioni in cui più facilmente si riscontra iperglicemia, partendo dalle più frequenti forme di diabete secondario al trattamento cortisonico ad alte dosi e legato principalmente all'insulino-resistenza, alle forme in cui viene meno la funzione beta-cellulare come in alcuni casi nell'utilizzo dell'asparaginasi. Vi sono infine le forme in cui i 2 meccanismi coesistono, come le talassemie. Sono stati curati tutti i dettagli ed infatti sono presenti sottocapitoli in cui viene descritto come comportarsi per gestire l'iperglicemia in corso di nutrizione enterale e parenterale.

In tutti i casi è stato ben sottolineato come l'iperglicemia determini un peggior outcome delle malattie oncologiche e nello stesso tempo un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare in tutti i pazienti con malattia ematologica cronica. Per la salute dei bambini con malattie ematologiche ed oncologiche, trattate o meno con i vari tipi di trapianto di midollo, è pertanto necessario instaurare un trattamento ipoglicemizzante, principalmente a base di insulina, che limiti le escursioni glicemiche e mantenga il pattern glicemico il più vicino possibile alla normoglicemia. Questo anche a costo di utilizzare i moderni device di cui dispone oggi la diabetologia, vale a dire sensori e microinfusori. Le raccomandazioni descrivono con precisione qual è la soglia per instaurare la terapia che contrasti l'iperglicemia ed il range glicemico entro cui è necessario rimanere. Possiamo pertanto affermare che da ora in avanti tutti i bambini italiani affetti da patologia ematologica ed oncologica verranno finalmente trattati in maniera più uniforme e con cure più appropriate.

La lettura delle presenti raccomandazioni rappresenta un arricchimento culturale sia per i pediatri oncoematologi che per i pediatri diabetologi e risulterà altrettanto utile per tutti i giovani pediatri in formazione.

## Introduzione

Le malattie ematologiche ed oncologiche sono la principale causa di mortalità e morbidità in età pediatrica in Italia. Negli ultimi decenni le prospettive di sopravvivenza sono significativamente migliorate, per gran parte di queste malattie, e ogni sforzo viene ora compiuto anche per garantire un'adeguata qualità di vita, sia durante il trattamento che nelle cure a lungo termine. La progressiva intensificazione del trattamento e la complessità dei percorsi terapeutici per tali patologie ha fatto emergere la necessità di gestire in maniera efficace una serie di aspetti, in passato considerati secondari. Tra questi aspetti, sono senz'altro da annoverare le disglucemie e l'eventuale esito in diabete mellito (DM) secondario, transitorio o permanente, che possono verificarsi sia durante il trattamento che a distanza di tempo. Le indicazioni e linee guida da parte di società scientifiche circa la loro gestione sono scarse. Da queste osservazioni, nasce la necessità di redigere alcune raccomandazioni, implementandole ed integrandole opportunamente con l'esperienza clinica dei singoli Autori e Revisori.

### Definizione e criteri diagnostici del diabete mellito secondario

La definizione di DM comprende una serie di disordini metabolici caratterizzati da iperglicemia cronica, provocata da un difetto di produzione dell'insulina o della sua azione, o da entrambi (**Evidenza A**; Mayer-Davis, 2018). Questa definizione è universale e si adatta non solo alle forme di DM più conosciute e frequenti (tipo 1 e tipo 2) ma anche alle forme insorte in corso di patologia oncologica, ematologica o di trapianti d'organo. Infatti, indipendentemente dalla causa (farmaci, stress, patologia primaria), il processo patogenetico converge nell'alterazione della produzione o dell'azione insulinica.

Nel processo diagnostico delle forme di diabete secondario, così come nelle altre forme più frequenti, sono indispensabili l'alterazione della glicemia venosa e la presenza di segni e sintomi suggestivi (**Evidenza E**; ADA 2020). In assenza di questi ultimi, la glicemia va ripetuta per conferma diagnostica (Tabella 1). In alcuni casi il diabete può esordire in chetoacidosi (DKA) (Tabella 2).

**Tabella 1:** Criteri diagnostici di diabete mellito

1) Sintomi associati al diabete (poliuria, polidipsia, dimagrimento) e glicemia venosa $\geq 200$ mg/dl
2) Glicemia a digiuno (FPG) $\geq 126$ mg/dl (nessuna assunzione calorica nelle 8 h precedenti)*
3) Glicemia due ore dopo l'assunzione di glucosio** durante OGTT $\geq 200$ mg/dl
4) Emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6.5\%$

\*In almeno due determinazioni.

\*\* Il test deve essere eseguito utilizzando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua o 1,75 g/kg di peso corporeo ad un massimo di 75 g.

**Tabella 2:** Definizione di chetoacidosi diabetica (Raccomandazioni per la gestione della DKA in età pediatrica, Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica SIEDP, Acta Biomed. - Vol. 86 - Quad.1 - Gennaio 2015 | ISSN 0392-4203)

- Chetonemia capillare $\geq 3$ mmol/L
- Glicemia plasmatica $\geq 200$ mg/dl
- pH $< 7,30$ e/o bicarbonati $< 15$ mmol/L

Il ruolo dell'emoglobina glicata (HbA1c) nella diagnosi di DM in età pediatrica non è ancora ben definito, dato che un valore inferiore al 6.5% non esclude necessariamente la diagnosi in caso di emoglobinopatie, di certe forme di anemia o di condizioni che alterano il normale turnover dei globuli rossi. Nell'anemia sideropenica e nelle anemie emolitiche, HbA1c non può essere utilizzata, soprattutto al primo riscontro e molto spesso anche durante il follow-up glicometabolico: bisogna pertanto seguire i criteri basati esclusivamente sui valori di glicemia (**Evidenza B**; ADA 2020, Attard 2015).

## Definizione e criteri diagnostici di disglycemia secondaria

Si definisce *alterata glicemia a digiuno (IFG)* una glicemia venosa compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl dopo 8 ore di digiuno. Questa definizione deve essere distinta da quella di *ridotta tolleranza al glucosio (IGT)* che è associata a una glicemia venosa superiore a 140 mg/dl misurata durante test da carico orale di glucosio (OGTT), al tempo 120 minuti. Con le dovute limitazioni già citate in precedenza, anche HbA1c può guidare la diagnosi di “prediabete” se il valore è compreso tra 5.7% e 6.4 % (**Evidenza A**; ADA 2020).

Queste condizioni di disglycemia devono essere conosciute, prevenute, diagnosticate e trattate in quanto espongono il paziente ad aumentato rischio cardiovascolare (**Evidenza A**; Xu 2015), rischio già elevato in pazienti con patologie ematologiche e oncologiche (**Evidenza A**; Pepe 2013). Inoltre, esistono numerose evidenze che confermano come l’adeguata gestione di diabete e/o iperglicemia nel paziente oncologico e trapiantato determini una riduzione del rischio di complicanze acute (chetoacidosi, coma iperosmolare, maggiore vulnerabilità alle infezioni) e a lungo termine (ridotta sopravvivenza, aumentato rischio di recidive). Nei capitoli seguenti saranno argomentate queste affermazioni al fine di chiarire l’importanza di identificare precocemente il paziente a rischio di disglycemia/diabete e avviarlo al trattamento.

## Iperglycemia da stress

Durante il decorso delle patologie analizzate in queste raccomandazioni è frequente il verificarsi di condizioni di stress di varia natura, durante il quale è possibile il riscontro di iperglicemia.

L’iperglicemia in condizioni di stress come infezioni acute, traumi, interventi chirurgici, distress respiratorio e/o circolatorio è per lo più transitoria e solo in alcuni casi può richiedere un trattamento mirato; essa non dovrebbe essere considerata di per sé criterio diagnostico per DM (**Evidenza E**; Mayer-Davis 2018).

Un’iperglicemia da stress viene riscontrata nel 5% dei bambini che necessitano di cure in emergenza per patologie acute (**Evidenza E**; Valerio 2001, Gauglitz 2009, Saz 2011), tuttavia in meno dell’1% dei casi raggiunge valori elevati (300 mg/dl) e spesso la causa è iatrogena (**Evidenza E**; Weiss 2010). L’incidenza di progressione verso il diabete varia dallo 0% al 32% a seconda delle casistiche.

## Classificazione eziologica del diabete mellito secondario

Così come per la definizione di DM, anche per la sua classificazione eziologica è necessario considerare più ipotesi diagnostiche. Durante una patologia oncologica, ematologica o nel post trapianto d’organo è infatti possibile diagnosticare qualsiasi tipo di DM (Tabella 3). Le forme associate a insulino-resistenza (IR) sono le più frequenti, ma non bisogna dimenticare la più comune forma autoimmune (DM di tipo 1) e le spesso sottodiagnosticate forme monogeniche (MODY).

Insulti patogeni diretti al pancreas (neoplasie, emocromatosi, accumulo di ferro post trasfusione, radioterapia addominale, L-asparaginasi, pancreatiti) possono esserne la causa scatenante.

Possono inoltre verificarsi sindromi paraneoplastiche, condizioni nelle quali un’eccessiva produzione di ormoni contro-insulari può scatenare iperglicemie e diabete conclamato.

**Tabella 3:** Classificazione eziologica delle diverse forme di diabete mellito ad esordio pediatrico (ISPAD 2022)

Forme di Diabete Mellito	Cause
<b>Diabete mellito di tipo 1</b>	Idiopatico, Autoimmune, da insulinodeficienza
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	da insulinoresistenza e insulinodeficienza relativa
<b>Diabete monogenico</b>	MODY
	Diabete neonatale
<b>Difetti genetici della secrezione insulinica</b>	INSR, Lipodistrofia congenita, PIK3R1
<b>Patologie del pancreas esocrino</b>	Pancreatite, Trauma, Pancreasectomia, Neoplasie, Fibrosi cistica, Emocromatosi, da accumulo di ferro secondario a trasfusioni di emazie
<b>Endocrinopatie</b>	Acromegalia, Sindrome di Cushing, Ipertiroidismo, Feocromocitoma, Glucagonoma, Somatostinoma
<b>Diabete secondario a farmaci (sia da insulinoresistenza che da insulinodeficienza)</b>	Glucocorticoidi, Acido nicotinico, Antipsicotici atipici, Inibitori delle proteasi (I generazione), Statine
<b>Diabete secondario a farmaci (da insulinodeficienza)</b>	Beta bloccanti, Inibitori della calcineurina, Diazossido, Fenitoina, L-asparaginasi, Pentamidina, Diuretici tiazidici
<b>Diabete secondario a farmaci (da insulinoresistenza)</b>	Ormone della crescita, Agonisti beta adrenergici
<b>Diabete secondario a infezioni</b>	Rosolia congenita, Citomegalovirus, Enterovirus
<b>Forme poco comuni di diabete immunomediata</b>	Anticorpi antirecettore dell'insulina, Sindromi poliendocrinautoimmuni I e II
<b>Altre sindromi genetiche associate al diabete</b>	Sindrome di Down, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Turner, Atassia di Friedreich, Distrofia miotonica, Sindrome di Prader-Willi, Porfiria
<b>Diabete gestazionale</b>	



# Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia ematologica non oncologica

## INTRODUZIONE

In questo capitolo sarà descritto il percorso diagnostico-terapeutico nella gestione delle alterazioni dell'omeostasi glicemica nel paziente affetto da patologia ematologica non di natura oncologica.

Le patologie ematologiche non oncologiche, ad esordio in età pediatrica, sono un ampio gruppo di patologie che possono coinvolgere gli elementi cellulari del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) oltre che i componenti della cascata coagulativa.

Non per tutte le malattie ematologiche non oncologiche esiste una diretta correlazione con l'insorgenza di iperglicemia o diabete mellito, ma le condizioni di stress alle quali questi pazienti sono sottoposti, così come l'utilizzo di farmaci iperglicemizzanti (cortisone, androgeni), possono causare il rialzo glicemico. Complicanze spesso tardive della terapia di alcune patologie e il trapianto di cellule staminali emopoietiche, possono compromettere l'equilibrio glicemico. In alcune di queste patologie, il trigger-iperglicemizzante può essere multiplo (cortisone, accumulo di ferro da trasfusioni, trapianto di cellule staminali). Di contro, in alcune di queste patologie, come l'anemia drepanocitica, è descritta una minore incidenza di DM rispetto ai controlli (**Evidenza C**; Mohamed 2015, Prusty 2019, Jang 2021) nonostante una bassa secrezione insulinica all'OGTT (**Evidenza C**; Yavropoulou 2017).

Di seguito sarà descritta la patogenesi, il percorso diagnostico e terapeutico dei disturbi dell'omeostasi glicemica in corso di patologie ematologiche di cui esistono riferimenti bibliografici validi. Per le alterazioni secondarie a terapie cortisoniche e/o farmacologiche, così come quelle secondarie a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, si rimanda ai capitoli successivi.

### Eziopatogenesi dell'iperglicemia e del diabete mellito in corso di talassemia

Le emoglobinopatie sono la causa più comune di anemia ereditaria. Soprattutto nei Paesi mediterranei (Italia, Turchia, Grecia, Egitto) la talassemia ha un tasso più elevato di incidenza. La gravità delle diverse forme di malattia varia da lieve a grave.

I pazienti con *talassemia major trasfusione-dipendente (TDT)*, e più in generale i pazienti affetti da anemia severa cronica, necessitano di un regime trasfusionale cronico per mantenere adeguati livelli di emoglobina, prevenire l'eritropoiesi extramidollare e mantenere una crescita e uno sviluppo corporeo regolare. L'emocromatosi secondaria al regime trasfusionale cronico è responsabile, in questi pazienti, di una importante tossicità multiorgano (cuore, fegato, osso, pancreas, ghiandole endocrine) che richiede una precoce ed adeguata terapia ferrochelante.

Nelle emoglobinopatie non sottoposte a regime trasfusionale regolare, come le *talassemie non trasfusione-dipendenti (NTDT)* e l'*anemia a cellule falciformi (sickle cell disease SCD)*, i dati di prevalenza delle complicanze endocrinologiche non sono definitivi e le indicazioni sulla modalità di screening e monitoraggio non chiaramente stabiliti. Sebbene nelle emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti le complicanze endocrinologiche siano meno frequenti rispetto ai soggetti in regime trasfusionale regolare dai primi anni di vita, è comunque evidente che la prevalenza di queste complicanze sia maggiore rispetto alla popolazione generale, con un ulteriore incremento all'avanzare dell'età (**Evidenza C**; Taher 2010; **Evidenza E**; Taher 2013).

Il diabete mellito (DM) è una complicanza endocrina comune, complessa e multifattoriale della TDT. Le alterazioni del metabolismo glucidico esordiscono in genere nella seconda decade e la loro incidenza aumenta progressivamente con l'età. La ridotta tolleranza glucidica è comune, e interessa dal 17 al 24.1% dei pazienti (**Evidenza E**; De Sanctis 2016). Il diabete viene riportato con un'incidenza variabile dallo 0 al 10.5%. Questa

ampia variabilità è probabilmente legata alla differenza di età dei pazienti studiati, alle diverse possibilità di accedere a una terapia chelante nei paesi di provenienza e, soprattutto, alle diverse modalità di screening e diagnosi dei disturbi del metabolismo glucidico (**Evidenza A**; De Sanctis 2004; **Evidenza B**; Gamberini 2004). L'utilizzo del *continuous glucose monitoring* (CGM) ha evidenziato nella TDT un'incidenza nettamente superiore di prediabete nella seconda/terza decade di vita (**Evidenza E**; Soliman 2014).

In una recente review (44 studi analizzati; 16605 pazienti affetti da  $\beta$  talassemia) è stata valutata la prevalenza dei disturbi dell'omeostasi glicemica e, in base ai numerosi studi analizzati (44 studi analizzati; 16605 pazienti affetti da  $\beta$  talassemia), si è osservato un lieve incremento di prevalenza rispetto al passato (**Evidenza A**; He 2019). La metanalisi dimostra che la prevalenza media del DM in corso di talassemia major varia dallo 0 % al 26.7%. Nei Paesi mediterranei la prevalenza è del 5.4% ed il Medio Oriente ha la prevalenza più elevata, 7.9% (sono stati eliminati quei paesi che avevano meno di 5 studi di prevalenza). Per IFG, la prevalenza è di circa il 17.2 % (Mediterraneo 6.5%, Medio Oriente 27.9%) mentre per IGT la prevalenza è del 12.5% (la prevalenza più alta si osserva nel Mediterraneo con il 15.2% di pazienti talassemici coinvolti). Secondo questa review, la prevalenza dei disturbi dell'omeostasi glicemica è in crescita se si considerano gli ultimi 20 anni di osservazione.

IGT e DM sono condizioni osservate anche in pazienti ben trasfusi e regolarmente chelati. Questo suggerisce che lo sviluppo del DM potrebbe essere provocato da altri fattori quali la sensibilità individuale al danno da accumulo di ferro, al deficit di zinco, all'accumulo di collagene secondario ad aumentata attività della procollagene-prolina diossigenasi (**Evidenza E**; De Sanctis 2013, De Sanctis 2004).

Nelle NTDT, le complicanze endocrinologiche si distribuiscono in maniera simile tra i soggetti che richiedono trasfusioni solo occasionali e tra quelli che seguono un regime trasfusionale regolare. Il DM è riportato nel 2.5% dei pazienti NTDT che ricevono trasfusioni regolari e nell'1.5% dei pazienti che effettuano solo trasfusioni occasionali. In una popolazione cinese di 211 soggetti affetti da NTDT è stato diagnosticato il DM dopo OGTT nell'1.90% dei casi e l'IGT nell' 11.85% dei casi. L'età dei soggetti osservati era superiore ai 4 anni e, anche in questo caso, si è osservato un incremento di prevalenza con l'aumentare dell'età. Pertanto, dal momento che i disturbi dell'omeostasi glicemica sembrano indipendenti dal regime trasfusionale, è evidente che anche altri fattori abbiano un ruolo nella patogenesi delle endocrinopatie, come l'eritropoiesi inefficace, la splenectomia e il basso valore di emoglobina fetale (**Evidenza C**; Taher 2010).

In uno studio italiano sono stati osservati 52 pazienti affetti da anemia a cellule falciformi (SCD). 48 pazienti su 52 (92%) presentavano una patologia endocrina o metabolica: insufficienza/deficienza di vitamina D (84.7%), insulino-resistenza (11.5%), deficienza dell'ormone della crescita (3.8%), ipotiroidismo subclinico (3.8%), e ipogonadismo (1.9%) (**Evidenza E**; Mandese 2019) .

Il meccanismo fisiopatologico che porta al DM non è stato ancora completamente definito. La citotossicità pancreatica indotta da sovraccarico di ferro viene considerata la causa principale, tuttavia, una nuova ipotesi suggerisce che l'esaurimento delle cellule beta pancreatiche, dopo un periodo cronico di iperinsulinismo, sia coinvolto nello sviluppo del DM. Elevati valori di ferritina e una pregressa infezione da epatite C sono fattori fortemente associati con lo sviluppo di ridotta tolleranza al glucosio nella talassemia major (**Evidenza E**; De Sanctis 2016; **Evidenza C**; Farmaki 2006, Mowla 2004).

La presenza di accumulo di ferro a livello cardiaco è un buon indicatore di aumentato rischio di esordio di DM ma perde di priorità in caso di IGT (**Evidenza C**; Noetzi 2009). L'accumulo di ferro a livello muscolare aumenta l'insulino-resistenza (**Evidenza E**; De Sanctis 2016). La produzione di radicali liberi dell'ossigeno, promossa dalla progressiva incapacità della transferrina di legare e detossificare il ferro in eccesso, peggiora il danno  $\beta$ -cellulare (**Evidenza E**; Hershko 1988). La combinazione tra gli effetti avversi della pubertà (seconda decade di vita) e della terapia trasfusionale potrebbe spiegare il progressivo incremento dell'IR negli adolescenti talassemici.

Un'altra possibile causa del danno pancreatico nel paziente talassemico potrebbe essere l'induzione dell'autoimmunità contro gli antigeni esposti delle  $\beta$ -cellule danneggiate. Uno studio evidenzia la presenza degli autoanticorpi del DM in pazienti con talassemia major. Su 53 pazienti affetti da talassemia major (di cui 20 affetti da DM) 9 avevano positività degli ICA (Islet Cell Antibodies). 5 di questi 9 pazienti erano diabetici (**Evidenza C**; Monge 2001).

Il DM correlato all'accumulo di ferro pur condividendo alcune caratteristiche sia con il DM di tipo 1 (DM1) che con il DM di tipo 2 (DM2) appare un'entità a sé, con una fisiopatologia specifica. Come nel DM1, l'insulino-deficienza è il problema principale, anche se tale carenza è relativa e non assoluta. Come nel DM2, l'esordio della patologia è in genere graduale ed insidioso ed è frequente la IR (**Evidenza E**; De Sanctis 2013; **Evidenza C**; Tzoulis 2014). Diagnosticare precocemente un'alterazione del metabolismo glucidico è fondamentale, perché nelle fasi iniziali la disglicemia può potenzialmente regredire con una terapia chelante ottimale (**Evidenza C**; Hafez 2009, De Sanctis 2014).

La emosiderosi sia a livello epatico che  $\beta$ -cellulare può compromettere l'omeostasi glicemica e accelerare l'esordio del DM (**Evidenza E**; De Sanctis 2013).

La velocità di progressione da IGT a DM conclamato non è ancora conosciuta (**Evidenza C**; Soliman 2013). Fattori che aumentano il rischio di progressione sono il sesso maschile, la scarsa compliance alla terapia chelante, l'elevato accumulo di ferro a livello epatico (più di 7mg/g dry weight), la splenectomia e una ridotta secrezione insulinica durante OGTT (**Evidenza E**; De Sanctis 2013, De Sanctis 2016, Eslam 2011). Fattori di rischio aggiuntivi sono la durata della terapia trasfusionale e i bassi livelli di zinco sierici (**Evidenza**; Fung 2015, Dehsal 2007)

L'incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia major espone questi pazienti all'aumento del rischio di complicanze legate all'accumulo di ferro, incluse le alterazioni dell'omeostasi glicemica. I pazienti che presentano disturbi di lieve entità come IFG e IGT possono essere asintomatici. Nonostante ciò, tali condizioni sono rischi aggiuntivi per la funzionalità cardiaca (**Evidenza A**; Pepe 2013). In questo studio sono stati analizzati 957 pazienti adulti affetti da TDT. È stato confrontato il sottogruppo di pazienti affetti anche da DM (86 pazienti) e quello di pazienti affetti solo da TDT. Pepe et al hanno identificato una maggiore incidenza di complicanze cardiache nei pazienti con diabete (46.5% vs 16.9 %;  $p < 0.0001$ ) quali: infarto del miocardio (30.2% vs 11.7%;  $p < 0.0001$ ), aritmie ipercinetiche (18.6 vs 5.5%;  $p < 0.0001$ ) e fibrosi a livello del miocardio valutata con scarso enhancement del gadolinio (29.9% vs 18.4%;  $p = 0.008$ ).

Comprendere la sequenza degli eventi che porta all'esordio clinico del DM, nonché identificare i fattori di rischio, è fondamentale per organizzare interventi terapeutici precoci (**Evidenza E**; De Sanctis 2016). Se stati precoci come l'IGT e l'IFG vengono sottovalutati l'evoluzione verso il DM conclamato è estremamente probabile.

### Disturbi dell'omeostasi glicemica nelle malattie immunitarie congenite

Esistono più di 400 disordini immunitari, provocati da difetti genetici, nei quali il sistema immune, compresi i linfociti, i neutrofili, i macrofagi e il complemento non funzionano correttamente (**Evidenza E**; Takasawa 2021). Il sistema endocrino è frequentemente coinvolto in queste condizioni ereditarie.

Il DM spesso si associa ad alcuni di questi difetti immunitari ed è determinato da una condizione di insulino-deficienza di origine autoimmune. Le  $\beta$ -cellule vengono distrutte sia per azione dei linfociti T che B. Esempi di condizioni associate a DM autoimmune sono la sindrome autoimmune poliendocrina di tipo 1 (gene AIRE), la poliendocrinopatia ed enteropatia legata al cromosoma X- IPEX (gene FOXP3), il disordine immunitario dovuto a deficit di CTLA4, l'immunodeficienza combinata dovuta a deficit di LRBA, la sindrome da mutazione gain of function di STAT1 (**Evidenza C**; Bennett 2001, Uzel 2013, Nisticò 1996, Johnson 2017). Una caratteristica distintiva del DM autoimmune associato a queste condizioni è l'età di esordio. Infatti, nel DM1, l'età di insorgenza è circa 9-10 anni ed è raro sotto i sei mesi di età. In queste condizioni invece l'esordio clinico del DM è frequente al di sotto dei sei mesi di vita (**Evidenza C**; Baud 2001), ma ha eziopatogenesi completamente diversa dal diabete neonatale (autoimmunità vs malfunzionamento congenito delle  $\beta$ -cellule) (**Evidenza E**; Beltrand 2020). In alcuni pazienti il DM rappresenta la prima manifestazione clinica, seguita poi da quelle conseguenti all'immunodeficienza.

In altri disordini congeniti, come nell'Atassia-Teleangectasia e nella sindrome di Bloom, sembra che l'IR sia alla base dello sviluppo del DM (**Evidenza B**; Takagi 2015). Una recente analisi prospettica condotta in 39 pazienti con atassia-teleangectasia, di età compresa tra 1 anno e i 38 anni, ha mostrato un aumento significativo dei livelli di HbA1c e glicemia a digiuno con l'aumentare dell'età (**Evidenza B**; Donath 2020).

## Rischio cardiovascolare nel paziente affetto da malattie emorragiche congenite (MEC)

L'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da emofilia ereditaria li espone a numerosi fattori di rischio cardiovascolare (**Evidenza C**; Yildiz 2019). Anche se viene riportata una diminuzione della mortalità cardiovascolare in questi pazienti dovuta al basso valore dei Fattori VII **Io** IX della coagulazione (**Evidenza B**; Rosendaal 1989; Darby 2007), esiste una crescente evidenza che questi deficit non proteggano dalle malattie cardiovascolari (**Evidenza B**; Biere-Riafi 2012). Inoltre, è stata dimostrata una minore funzionalità dell'endotelio a livello microvascolare nei pazienti emofilici rispetto ai controlli (**Evidenza B**; Sun 2017). I fattori di rischio associati ad aumento di morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari sono: obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, DM, familiarità per malattie cardiovascolari (**Evidenza B**; Biere-Riafi 2010).

L'emofilia è caratterizzata da una progressiva artropatia, che riduce notevolmente la mobilità dei giovani pazienti. Pertanto, l'obesità è di frequente riscontro (**Evidenza E**; Rosendaal 2006, Kahan 2017).

I fattori di rischio cardiovascolare sono stati studiati in 48 giovani affetti da emofilia (A e B), di età compresa tra i 6 e i 40 anni, e confrontati con un gruppo di controlli sani (35 controlli). Sebbene in questa popolazione nessun paziente sia risultato affetto da DM, è stato riscontrato un valore più elevato di glicemia a digiuno rispetto ai controlli e un aumento della frequenza di sindrome metabolica nei pazienti di età compresa tra i 10 e 18 anni rispetto al dato noto nella popolazione turca. Lo studio, sebbene presenti alcune limitazioni, mette in luce la necessità di approfondimento diagnostico per la valutazione del rischio cardiovascolare, sin dalla giovane età, in questi pazienti (**Evidenza E**; Yildiz 2019).

## PERCORSO DIAGNOSTICO

Lo screening per DM deve essere effettuato in tutti i pazienti con emocromatosi, sia correlato alla diseritropoiesi per ipoeccidinemia (emocromatosi ereditaria) che a trasfusioni multiple (talassemia, anemia aplastica, mielodisplasia, trapianto di cellule staminali ematopoietiche), per una diagnosi precoce e un intervento attivo. Riteniamo opportuno che i pazienti considerati a rischio di sviluppare alterazioni dell'omeostasi glicemica, oltre che quelli che possiedono già una diagnosi di IGT/IFG o di DM, devono essere regolarmente seguiti presso l'ambulatorio di diabetologia pediatrica.

La progressione delle alterazioni è solitamente la seguente:

1. insulino-resistenza con iper-insulinemia e normale tolleranza al glucosio,
2. insulino-resistenza con IGT e progressiva compromissione della funzione delle  $\beta$ -cellule con riduzione di secrezione di insulina
3. DM insulino-trattato

L'insulto iniziale sembra essere dovuto all'IR ferro-mediata, ma successivamente si sviluppa un danno delle  $\beta$ -cellule pancreatiche con ridotta capacità di secrezione di insulina e un difetto nella risposta insulinica precoce al glucosio, fino al DM franco.

### ● **CRITERI DIAGNOSTICI**

I criteri diagnostici non dovrebbero differire da altri tipi di DM. Tuttavia, la chetoacidosi è un quadro clinico raro di esordio, soprattutto se sono effettuati programmi di screening del metabolismo glicemico (De Sanctis 1988, Chern 2011) e i dati dell'HbA1c devono essere interpretati con estrema cautela: in questi pazienti, infatti, risultano non affidabili a causa della ridotta durata della vita dei globuli rossi, dell'emopoiesi inefficace e delle frequenti trasfusioni di sangue, con un'alta probabilità di falsi negativi (Al-Futaisi 2009) ma anche di falsi positivi (Choudhary 2013).

L'HbA1c non deve essere utilizzata come criterio diagnostico <b>Evidenza C</b>
---

### ● **ETÀ DI SCREENING**

La IGT e il DM generalmente si verificano durante l'adolescenza o successivamente (Kattamis 2004).

Lo screening dovrebbe essere effettuato in tutti i pazienti dai 10 anni in poi  
**Evidenza B**

● **TEMPISTICA DELLO SCREENING**

La progressione da IR a IGT a DM – sebbene sempre relativamente lenta – non è né costante né prevedibile (la progressione da IGT a DM avviene nel 12.4% degli adolescenti talassemici entro un periodo di 10 anni) (Kattamis 2004).

Lo screening dovrebbe essere effettuato a cadenza annuale  
*salvo comparsa di sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia, calo ponderale)*  
**Evidenza E**

● **MODALITÀ DI SCREENING**

Lo screening deve comprendere il dosaggio plasmatico della glicemia e insulinemia a digiuno e OGTT (Cappellini 2014, McClain 2006), che presenta il vantaggio di poter valutare la presenza di insulino-resistenza nei primi stadi (Zhang 2021).

Il clamp euglicemico iperinsulinemico è il "gold standard" per valutare la sensibilità all'insulina, ma è di difficile realizzazione nella pratica clinica. La valutazione dell'IR utilizzando i livelli di glicemia e di insulinemia plasmatici a digiuno corrisponde al cosiddetto modello omeostatico (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), metodica già da tempo proposta da Matthew, secondo la seguente formula, adattata in mg/dl (Matthews 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia a digiuno (mg/dl)} \times \text{insulinemia a digiuno (\mu\text{UI/ml})} / 405$$

Nel periodo puberale, i valori di cut-off sono 5.22 nei maschi e 3.82 nelle femmine (Kurtoğlu 2010; D'Annunzio 2009). Tuttavia, non ci sono valori di riferimento per i soggetti con sovraccarico di ferro.

Le linee guida prodotte da varie organizzazioni hanno dato indicazioni diverse relativamente allo screening:

Referenza	Anno	Raccomandazioni
TIF (Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia [TDT], 4 <sup>th</sup> edition)	2021	<b>FPG:</b> ogni 3 mesi <b>OGTT:</b> ogni anno dai 10 anni (o prima se necessario)
Regno Unito (Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK, 3 <sup>rd</sup> edition)	2016	<b>OGTT e fruttosamina:</b> ogni anno dalla pubertà o dai 10 anni se presente familiarità per DM
I-CET (The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines)	2013	<b>FPG:</b> se >110 mg/dl è indicata l'OGTT <b>OGTT (con determinazione insulinica):</b> a 10, 12, 14 e 16 anni e poi annualmente
USA (Standards of Care Guidelines for Thalassemia)	2012	<b>FPG:</b> ogni 6 mesi dai 5 anni o dopo 3 anni di trasfusioni; se >110 mg/dl è indicata l'OGTT <b>OGTT:</b> a 10, 12, 14 e 16 anni e poi annualmente
Malesia (Management of transfusion dependent thalassaemia)	2009	<b>OGTT:</b> ogni anno dai 10 anni

Canada (Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada)	2009	<b>FPG:</b> ogni 6 mesi dalla pubertà
--	------	---------------------------------------

Lo screening dovrebbe essere effettuato con glicemia e insulinemia a digiuno e OGTT  
**Evidenza B**

L'OGTT, oltre ad avere una scarsa riproducibilità (Libman 2008), può non evidenziare precocemente le anomalie glicemiche (Rijks 2016).

I sensori glicemici – sebbene non rientrino nei criteri per la diagnosi del DM – hanno la possibilità di rilevare più anomalie glicemiche durante le condizioni basali e post-prandiali rispetto alla glicemia a digiuno e all'OGTT, permettendo una diagnosi precoce (Soliman 2013, El-Samahy 2018).

I sensori glicemici indossati per 3-5 giorni rilevano le anomalie glicemiche più precocemente e in maniera più sensibile rispetto ad altri metodi (incluso OGTT)  
**Evidenza B**

### Commenti sulla validità di altri esami utilizzati per lo screening del DM

<b>HbA1c</b>	Non è un indicatore affidabile per la diagnosi delle alterazioni del metabolismo glicemico, ma può essere utile per valutare nel follow-up il peggioramento nei pazienti con IGT (Zhang 2021)
<b>Fruttosamina</b>	Ha un'emivita di 1-4 settimane e non risente delle alterazioni dell'emoglobina; non correla con le alterazioni del metabolismo glucidico nei pazienti pediatrici talassemici (Gomber 2018)
<b>Albumina glicata</b>	Ha un'emivita di 2-3 settimane e non risente delle alterazioni dell'emoglobina: un valore <14% può escludere il DM, mentre un valore >17% lo può diagnosticare (Wu 2016); tuttavia sono necessarie ulteriori prove per dimostrare il suo ruolo nel monitoraggio della glicemia (Zhang 2021)
<b>C-peptide</b>	Una ridotta concentrazione può indicare una scarsa secrezione insulinica nella progressione delle anomalie del metabolismo glicemico (Cario 2003, Monge 2011)
<b>Glicosuria</b>	Non dovrebbe essere utilizzata come screening per il rischio di una soglia renale ben più alta della norma (200-300 mg/dl) (Kattamis 1988).
<b>Anticorpi anti-β-cellula</b>	Il sovraccarico di ferro può, attraverso il danno ossidativo, agire come un fattore ambientale che innesca la risposta autoimmune. Gli anticorpi anti-cellula pancreatica (ICA) possono essere presenti fino al 17% dei pazienti con β-talassemia trasfusi, di cui quasi la metà con DM e C-peptide assente (Monge 2011)
<b>Tipizzazione HLA</b>	Non sono riconosciute tipizzazioni specifiche per la patologia (Monge 2011)
<b>Familiarità per diabete</b>	In caso di sovraccarico di ferro e familiarità per DM, è necessario considerare l'ipotesi diagnostica di emocromatosi ereditaria (Utzschneider 2010)

## TRATTAMENTO

Attualmente poche evidenze descrivono l'approccio terapeutico da seguire in caso di alterazioni dell'omeostasi glucidica in pazienti con malattie ematologiche. Le indicazioni presenti (de Sanctis 2014-2016) sono supportate da studi con piccole coorti di pazienti con talassemia major e fanno riferimento a soggetti adulti, trattandosi di complicanze che insorgono tipicamente nella seconda-terza decade di vita.

Nei pazienti esposti a sovraccarico di ferro le anomalie del metabolismo glucidico sono caratterizzate da un esordio insidioso ed una IR periferica, tipiche del DM2, a cui si associa successivamente un deficit di insulina. In questi pazienti è necessario, pertanto, porre attenzione alla prevenzione dei fattori di rischio e al trattamento



tempestivo delle alterazioni glucidiche, quando queste emergono dallo screening.

L'alterazione dell'omeostasi glucidica nei pazienti con patologie ematologiche condivide in parte caratteristiche del DM2 e del DM1, quindi l'approccio terapeutico deve essere il risultato di una integrazione tra le evidenze riguardanti il trattamento di questi diversi gruppi di malattie.

In considerazione dei fattori di rischio e delle basi fisiopatologiche, il trattamento deve essere precoce, personalizzato ed effettuato a step:

- 1) Terapia chelante
- 2) Terapia dietetico-comportamentale
- 3) Terapia ipoglicemizzante (orale, insulina, mista)

I primi due approcci hanno una funzione preventiva sulla progressione delle alterazioni glicidiche.

Nei pazienti con *talassemia major trasfusione-dipendente (TDT)* è importante iniziare da subito una terapia chelante efficace e valutare la sua eventuale intensificazione nel momento in cui la monoterapia non sia sufficiente. È inoltre fondamentale agire precocemente sugli aspetti dietetico-comportamentali con programmi di esercizio fisico di tipo aerobico ed una dieta che faccia attenzione all'apporto di carboidrati, alla quantità di ferro presente negli alimenti, all'integrazione con Vitamina D, Calcio e Zinco (De Sanctis 2015, Christofordis 2006). La comparsa di IGT e la progressione verso il diabete franco, nonostante la terapia chelante intensificata e le strategie dietetico comportamentali, impone l'inizio della terapia con ipoglicemizzanti orali e/o con insulina. Il quadro clinico e biochimico guideranno la scelta della tipologia di intervento farmacologico più idoneo.

### Terapia chelante

L'obiettivo primario della terapia ferro chelante è mantenere i livelli di ferro nell'organismo al di sotto della soglia di tossicità, riducendo così le complicanze correlate all'accumulo di ferro quali insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, diabete ed ipogonadismo.

Nonostante l'utilizzo di farmaci efficaci, quali la Deferoxamina somministrata per via sottocutanea e i più recenti chelanti orali quali il Deferiprone ed il Deferasirox, l'eccesso di ferro nell'organismo rimane la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti con beta talassemia. Nei pazienti in cui la monoterapia non riesce a garantire una risposta adeguata, l'intensità della chelazione può essere ottenuta agendo sulla durata dell'esposizione al farmaco, sul dosaggio o attraverso la combinazione di due chelanti. La terapia combinata con Deferoxamina e Deferiprone si è mostrata in diversi studi efficace nel migliorare la tolleranza glicidica (Farmaki 2006, Farmaki 2009) senza un concomitante incremento degli eventi avversi (Lal 2013).

È stato osservato che il passaggio dalla chelazione in monoterapia alla chelazione intensiva è in grado di determinare una riduzione della glicemia dopo OGTT ( $p < 0.001$ ), un aumento della secrezione insulinica e della sensibilità insulinica ( $p < 0.001$ ) (Farmaki 2009), una normalizzazione della tolleranza glucidica (Farmaki 2006), un miglioramento del profilo glicemico nei pazienti con DM conclamato (Farmaki 2006) e mancata comparsa di una alterazione glicidica se non presente al momento di inizio della chelazione intensiva (Farmaki 2009).

La chelazione intensiva prevede la somministrazione di Deferoxamina, al dosaggio di 40 mg/kg somministrata almeno 4 volte a settimana, e Deferiprone 75-100 mg/kg/die in 3 somministrazioni. Il tempo necessario affinché si verifichi il miglioramento, fino talvolta alla risoluzione di tutte le complicanze, è di almeno 4 anni e dipende dall'età del paziente e dal sovraccarico di ferro (Farmaki 2009).

Successivamente la dose di Deferoxamina può essere ridotta a 20-30 mg/kg per 2-3 giorni a settimana, mantenendo invariato il dosaggio del Deferiprone. In alcuni pazienti può essere valutato anche il passaggio alla monoterapia con uno dei tre farmaci chelanti, compreso il Deferasirox.

L'efficacia della terapia combinata nell'invertire il bilancio del ferro nei pazienti con TDT è correlato all'effetto sinergico e potenziato di eliminazione del ferro in eccesso.

Considerare il trattamento chelante combinato nei pazienti con sovraccarico severo di ferro e con alterazione dell'omeostasi glucidica

**Evidenza C**

## Integrazione con Zinco

Lo zinco gioca un ruolo importante nella formazione dei cristalli di insulina, nel loro rilascio, nel trasporto e nel legame con le cellule (Mousa 2021) e può influenzare la sensibilità insulinica attivando una cascata di segnali intracellulari (Pompano 2021); inoltre è noto l'effetto diabetogeno del deficit di Zinco nei pazienti non talassemici (Fukunaka 2018).

Nei pazienti con TDT, l'aumentato consumo di Zinco da stress ossidativo, la maggiore perdita urinaria, il ridotto assorbimento a livello intestinale e la terapia chelante, possono portare a bassi livelli sierici di questo oligoelemento sia in età adulta che pediatrica (Mousa 2021, Fung 2015).

In studi condotti su pazienti pediatrici e adulti con TDT e bassi livelli plasmatici di zinco (Mousa 2021, Fung 2015), è stata riscontrata una maggiore frequenza di alterazione della tolleranza glucidica, una maggiore IR (HOMA-IR), una riduzione della secrezione insulinica ed un peggioramento della glicemia a digiuno.

Da una metanalisi condotta su 27 studi per valutare l'effetto sui fattori di rischio per DM2, in relazione a dose e durata della supplementazione di Zinco, è emerso che la terapia con basse dosi di Zinco (<25 mg/die) e per periodi prolungati (>12 settimane) riduce il rischio di DM2 ed eventi cardiovascolari, agendo sul glucosio plasmatico a digiuno, sull'IR (HOMA-IR) e sull'assetto lipidico (Pompano 2021).

In un trial randomizzato controllato condotto su 80 pazienti pediatrici con TDT, è stata dimostrata una riduzione della glicemia a digiuno e dell'HOMA-IR ( $p < 0.05$ ) ed un incremento del Peptide C a digiuno ( $p = 0.002$ ) nel gruppo che ha ricevuto una integrazione con zinco per os (40 mg per 12 settimane) rispetto al gruppo placebo (Mousa 2021).

Da quanto emerso i livelli sierici di Zinco devono essere periodicamente monitorati al fine di poter effettuare una adeguata supplementazione. Il fabbisogno medio di Zinco nella popolazione generale è di 2-10 mg/die (LARN 2014), nei pazienti con TDT e bassi livelli sierici di Zinco l'assunzione giornaliera di Zinco dovrebbe essere incrementata ad almeno 25 mg/die e prolungata per almeno 12 settimane o fino al raggiungimento di normali livelli di Zinchemia.

Nei pazienti con TDT e bassi livelli sierici di Zinco  
effettuare supplementazione con Zinco 25 mg/die per almeno 12 settimane

### **Evidenza B**

## Ipoglicemizzanti orali

Esistono pochissimi dati sulla efficacia e sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti orali per il trattamento dell'alterazione dell'omeostasi glicemica nei pazienti con TDT. Possiamo, tuttavia, fare riferimento alle indicazioni presenti per la gestione del DM2 che, nelle fasi iniziali, condivide caratteristiche simili con queste alterazioni.

Secondo quanto riportato dalle raccomandazioni ADA/EASD 2009, nei pazienti ad elevato rischio di evoluzione verso il DM2, la metformina, in associazione con esercizio fisico e dieta, è l'unico ipoglicemizzante che può essere utilizzato per la prevenzione. Nelle ultime raccomandazioni ADA (*Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2021*) e nelle linee guida ISPAD 2022 per la gestione del DM2 in età pediatrica e negli adolescenti, la metformina rappresenta il trattamento farmacologico di scelta nei pazienti metabolicamente stabili ( $HbA1c < 8.5\%$  ed assenza di sintomi). L'utilizzo della metformina, approvato a partire dai 10 anni di età, riduce la gluconeogenesi epatica e stimola la captazione periferica del glucosio. Anche le Raccomandazioni e la Survey dell'ICET- A (De Sanctis 2016), oltre che una Review del 2015 (De Sanctis 2015) identificano nella metformina il primo farmaco da somministrare precocemente nei pazienti con TDT. L'inizio della terapia ipoglicemizzante è indicato in presenza di alterata glicemia a digiuno o di alterata tolleranza ai carboidrati con un HOMA-IR  $> 2.5$ , sempre in associazione a dieta, esercizio fisico e terapia chelante, al fine di ritardare la comparsa del DM.

La dose iniziale deve essere di 500-1000 mg/die titolando progressivamente ogni 1-2 settimane fino ad un massimo di 1000 mg due volte al giorno o 850 mg tre volte al giorno e, se utilizzate formulazioni a lento rilascio, fino a 2000 mg una volta al giorno (ISPAD 2018).

In caso di mancata risposta alla terapia con metformina è possibile associare la metformina ad una sulfanilurea (De Sanctis 2015). Le sulfaniluree, approvate in età adulta, agiscono stimolando la secrezione di insulina da parte delle  $\beta$ -cellule quando presente una funzionalità residua. In letteratura, in merito all'utilizzo delle sulfaniluree, è presente un trial condotto su 33 pazienti con TDT di età compresa tra i 12 ed i 30 anni in cui la terapia dietetico-comportamentale aveva fallito nel trattamento dell'iperglicemia. In questi pazienti, la



somministrazione di glibenclamide ha determinato un miglioramento dell'OGTT per un periodo medio di 59 mesi ed ha ritardato la comparsa di diabete.

Anche l'acarbosio è stato indicato come primo farmaco da utilizzare nei pazienti con TDT ed alterazione del metabolismo glucidico (De Sanctis 2015). L'acarbosio, un inibitore dell'alfa glucosidasi, agisce riducendo l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale e la secrezione insulinica da stimolo glicemico nei pazienti con normo- o iper-insulinemia. Gli inibitori dell'alfa glucosidasi non sono approvati nei pazienti di età <18 anni. Esistono studi su piccole coorti di pazienti con TDT in cui la somministrazione di acarbosio alla dose di 100 mg ai pasti principali ha determinato la riduzione della glicemia post-prandiale e ha attenuato la secrezione di insulina e peptide C, sia nei pazienti con IGT che nei pazienti con DM non insulino-dipendente (Mangiagli 2002). In una Review del 2018 effettuata su studi condotti fino al 2017 (10 RCTs per un totale di 11814 pazienti) e riguardante l'effetto degli inibitori delle alfa glucosidasi sulla prevenzione o ritardo nello sviluppo del DM2, è stata dimostrata l'efficacia dell'acarbosio nel ridurre l'incidenza di DM2 nei pazienti con IGT (Moelands 2018). Nonostante il buon profilo di sicurezza di questo farmaco e l'efficacia nel ridurre la progressione verso il DM2 sono necessari ulteriori studi per indicarne l'utilizzo nei pazienti adulti con TDT ed alterazione della tolleranza glucidica.

La metformina rappresenta il trattamento farmacologico di prima scelta nei pazienti metabolicamente stabili e con alterazioni del metabolismo glucidico  
(HbA1c < 8.5% e/o HOMA-IR >2.5 in assenza di sintomi)

#### **Evidenza E**

Una controindicazione all'utilizzo della metformina, come da scheda tecnica, è la presenza di insufficienza epatica. Questa condizione, che può essere presente nei pazienti in cui il sovraccarico di ferro ha causato la comparsa di una fibrosi epatica grave fino alla cirrosi, deve essere presa in considerazione al momento della scelta della terapia ipoglicemizzante. Attualmente la letteratura non fornisce evidenze sufficienti ed univoche riguardo l'azione della metformina sulla funzionalità epatica e sull'evoluzione del danno epatico. In uno studio prospettico viene riportato, nei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con metformina, un aumento della mortalità e l'evoluzione da cirrosi compensata a cirrosi scompensata (Yen et al. 2022). In altri studi, invece, è riportata una riduzione del danno epatocitario con un miglioramento dei livelli di alanina aminotransferasi (AST) ed aspartato aminotransferasi (ALT) (M. Wu et al. 2021; Zheng et al. 2015; Y. Huang 2022). Risulta pertanto ragionevole l'utilizzo della metformina nelle situazioni in cui, anche in presenza di un danno epatico, non vi sia una insufficienza grave.

Alcuni farmaci utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2, quali il *pioglitazone* (Glitazone), la *liraglutide* e la *semaglutide* (analoghi del GLP-1) hanno mostrato un'azione protettiva sulla funzionalità epatica. Il *pioglitazone* è un ipoglicemizzante orale, dotato di ottimo effetto insulino-sensibilizzante, indicato nei pazienti di età superiore ai 18 anni. Per questo farmaco è stata dimostrata la capacità di ridurre i livelli di AST ed ALT e di migliorare gli altri indici di funzionalità epatica, tuttavia esso non sembra avere un effetto antifibrotico sul fegato. (J. Lian 2021). Anche per la *liraglutide* e la *semaglutide*, è stata dimostrata la capacità di ridurre i livelli di ALT e di Proteina C Reattiva in pazienti con Diabete tipo 2 ed obesità a rischio di steatosi epatica non alcolica (S. Harrison et al. 2019). Entrambi i farmaci, somministrati per via sottocutanea, trovano indicazione in associazione ad altri farmaci per il trattamento del diabete oppure in monoterapia, quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o presenza di controindicazioni. La *liraglutide* può essere somministrata a partire dai 10 anni di età, la *semaglutide* a partire dai 18 anni. Nonostante i dati riportati dalla letteratura, al momento per questi farmaci non sono presenti evidenze che possano giustificare l'utilizzo in pazienti con TDT e grave compromissione della funzionalità epatica.

### **Terapia insulinica**

Non sono presenti studi sulla gestione della terapia insulinica nei pazienti affetti da talassemia trasfusione dipendente e diabete mellito. Nelle raccomandazioni attualmente disponibili viene indicata solo la necessità di iniziare la somministrazione di insulina quando tutte le altre strategie terapeutiche non sono state efficaci e ci si trova di fronte ad un deficit di insulina (De Sanctis 2015, De Sanctis 2016). Lo schema terapeutico consigliato è il basal-bolus, con analogo lento e analogo rapido per la capacità di dare una migliore copertura ai pasti rispetto all'insulina regolare (Diabetes Care 2021). I pazienti insulino-trattati devono intensificare il controllo glicemico mediante le glicemie capillari o mediante l'utilizzo del sensore glicemico.

Volendo ispirarsi alla gestione del diabete mellito tipo 2 in età adolescenziale, l'inizio della terapia insulinica

dovrebbe essere preso in considerazione quando non viene raggiunto un adeguato target metabolico (emoglobina glicata < 7%) dopo almeno 4 mesi di terapia con metformina al dosaggio massimale (ISPAD 2022). Purtroppo, la valutazione dell'emoglobina glicata in questi pazienti potrebbe essere fuorviante e per decidere il passaggio all'insulina potrebbe essere indicata la valutazione della media glicemica (da sensore o dalle misurazioni delle glicemie capillari), utilizzando le tabelle di conversione dell'emoglobina glicata (Tabella 4).

**Tabella 4:** Tabella di conversione emoglobina glicata (ADA 2021)

A1C (%)	mg/dL*	mmol/L
5	97 (76–120)	5.4 (4.2–6.7)
6	126 (100–152)	7.0 (5.5–8.5)
7	154 (123–185)	8.6 (6.8–10.3)
8	183 (147–217)	10.2 (8.1–12.1)
9	212 (170–249)	11.8 (9.4–13.9)
10	240 (193–282)	13.4 (10.7–15.7)
11	269 (217–314)	14.9 (12.0–17.5)
12	298 (240–347)	16.5 (13.3–19.3)

In una prima fase si potrebbe valutare l'associazione di metformina ed insulina basale, iniziando con una dose pari a 0.25-0.5 UI/kg e titolando progressivamente ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 1.2-1.5 UI/kg (ISPAD 2018). La titolazione dell'insulina basale deve mirare al raggiungimento dei target glicemici a digiuno definiti dalle linee guida ISPAD/ADA (Tabella 5).

**Tabella 5:** Target/obiettivi glicemici ISPAD/ADA in corso di terapia ipoglicemizzante

Target Glicemici	ISPAD 2018		ADA
	Pre prandiali	4.0-7.0 mmol/L (70-130 mg/dl)	5.0-7.2 mmol/l (90-130 mg/dl)
	Post prandiali	5.0-10.0 mmol/L (90-180 mg/dl)	
	Bed Time	4.4-7.8 mmol/L (80-140 mg/dl)	5.0-8.3 mmol/L (90-150 mg/dl)

Se il target metabolico (HbA1c <7%) non viene raggiunto con la combinazione di metformina e insulina basale, deve essere valutata l'introduzione di una terapia basal-bolus. Per ciascun paziente andranno valutati i pasti che richiedono la somministrazione di insulina analogo rapido, in relazione ai valori glicemici post-prandiali rilevati. Il conteggio dei carboidrati e l'utilizzo di rapporti insulina/carboidrati ai pasti permettono una adeguata modulazione della terapia e forniscono una maggiore flessibilità nell'alimentazione (Holt 2021). Se il quadro clinico e biochimico indirizzano verso una diagnosi di DM1, la terapia insulinica è il primo approccio farmacologico.

Nei pazienti con DM in cui sono necessarie più di 4 somministrazioni di insulina al giorno deve essere presa

in considerazione l'utilizzo di microinfusori o sistemi integrati al fine di migliorare la qualità della vita ed il controllo glicemico (ISPAD 2018).

L'inizio della terapia insulinica deve essere preso in considerazione quando le altre strategie terapeutiche non consentono il raggiungimento del target metabolico (HbA1c <7%)

**Evidenza A**

In caso di mancato raggiungimento del target metabolico con metformina e insulina basale valutare l'introduzione di una terapia insulinica basal-bolus

**Evidenza E**

Nel caso in cui vengano effettuate più di 4 somministrazioni di insulina al giorno valutare l'utilizzo di microinfusori o sistemi integrati

**Evidenza E**

## REFERENZE

- Al-Futaisi A, Wali Y, El-Beshlawi I, Al-Riyami S, Almahrezi A. Case Study: using a continuous glucose monitoring system in a patient with diabetes and beta-thalassemia hemoglobinopathy. *PediatrHematolOncol*. 2009 Oct-Nov;26(7):515-9. doi: 10.1080/08880010902975892. PMID: 19863207.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.
- Attard SM, Herring AH, Wang H, Howard AG, Thompson AL, Adair LS, Mayer-Davis EJ, Gordon-Larsen P. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *NutrDiabetes*. 2015 Jun 22;5(6):e166. doi: 10.1038/nutd.2015.16. PMID: 26098445; PMCID: PMC4491857.
- Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, Dupuis-Girod S, Cerf-Bensussan N, Cavazzana-Calvo M, Brousse N, Fischer A, Casanova JL. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 2001 Jun 7;344(23):1758-62. doi: 10.1056/NEJM200106073442304. PMID: 11396442.
- Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, Polak M. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr*. 2020 Sep 30;8:540718. doi: 10.3389/fped.2020.540718. PMID: 33102403; PMCID: PMC7554616.
- Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001 Jan;27(1):20-1. doi: 10.1038/83713. PMID: 11137993.
- Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *ThrombHaemost*. 2011 Feb;105(2):274-8. doi: 10.1160/TH10-07-0460. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21136012.
- Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, Peters M, Huijgen R, De Groot E, Verhamme P, Peerlinck K, Visseren FL, Kruip MJ, Laros-Van Gorkom BA, Gerdes VE, Buller HR, Schutgens RE, Kamphuisen PW. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J ThrombHaemost*. 2012 Jan;10(1):30-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04499.x. PMID: 21972848.
- Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol*. 2013 Apr;27(2):137-42. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.08.001. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23137858.
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)* [Internet]. 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014. PMID: 25610943.

- Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*. 2003 Mar;162(3):139-146. doi: 10.1007/s00431-002-1121-7. Epub 2003 Jan 15. PMID: 12655415.
- Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, Fu CC. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassaemic patients. *Diabetes Care*. 2001 May;24(5):850-4. doi: 10.2337/diacare.24.5.850. PMID: 11347742.
- Choudhary A, Giardina P, Antal Z, Vogiatzi M. Unreliable oral glucose tolerance test and haemoglobin A1C in beta thalassaemia major--a case for continuous glucose monitoring? *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):132-5. doi: 10.1111/bjh.12322. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23594287; PMCID: PMC4055036.
- Christoforidis A, Perifanis V, Tsatra I, Vlachaki E, Athanassiou-Metaxa M. Evolution of OGTT in patients with beta-thalassaemia major in relation to chelation therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):6-11. doi: 10.1016/j.diabres.2006.07.010. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16930760.
- Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, Bröcker-Vriends AH, van Dijck H, Vandenbroucke JP, Hermans J, Suurmeijer TP, Briët E. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br J Haematol*. 1989 Jan;71(1):71-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb06277.x. PMID: 2917132.
- D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Iafusco D, Lorini R; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed*. 2009 Apr;80(1):21-8. PMID: 19705616.
- De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *PediatrEndocrinol Rev*. 2004 Dec;2 Suppl 2:249-55. PMID: 16462705.
- De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with  $\beta$ -thalassaemia major: an overview. *CurrDiabetes Rev*. 2013 Jul;9(4):332-41. doi: 10.2174/1573399811309040005. PMID: 23687960.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yaarubi SA, Skordis N, Khater D, El Kholy M, Stoeva I, Fiscina B, Angastiniotis M, Daar S, Kattamis C. The ICET-A Recommendations for the Diagnosis and Management of Disturbances of Glucose Homeostasis in Thalassaemia Major Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Oct 28;8(1):e2016058. doi: 10.4084/MJHID.2016.058. PMID: 27872738; PMCID: PMC5111521.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Pepe A, Kattamis C, El Kholy M, Yassin M. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassaemia Major: An Update. *Expert RevHematol*. 2016;9(4):401-8. doi: 10.1586/17474086.2016.1136209. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26697756.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, Karimi M, Yassin MA, El Awwa A, Stoeva I, Raiola G, Galati MC, Bedair EM, Fiscina B, El Kholy M. Growth and endocrine disorders in thalassaemia: The international network on endocrine complications in thalassaemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J EndocrinolMetab*. 2013 Jan;17(1):8-18. doi: 10.4103/2230-8210.107808. PMID: 23776848; PMCID: PMC3659911.
- De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin-independent diabetes in thalassaemia. *ArchDis Child*. 1988 Jan;63(1):58-62. doi: 10.1136/adc.63.1.58. PMID: 3348650; PMCID: PMC1779356.
- De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, Daar S, Fiscina B, Kattamis C. The Pancreatic changes affecting glucose homeostasis in transfusion dependent  $\beta$ -thalassaemia (TDT): a short review. *Acta Biomed*. 2021 Jul 1;92(3):e2021232. doi: 10.23750/abm.v92i3.11685. PMID: 34212898; PMCID: PMC8343719.
- De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, Elsedfy H, Yassin MA, Filosa A, Soliman N, Mehran K, Saki F, Sobti P, Kakkar S, Christou S, Albu A, Christodoulides C, Kilinc Y, Al Jaouni S, Khater D, Alyaarubi SA, Lum SH, Campisi S, Anastasi S, Galati MC, Raiola G, Wali Y, Elhakim IZ, Mariannis D, Ladis V, Kattamis C. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with  $\beta$ -thalassaemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed*. 2019 Jan 15;89(4):481-489. doi: 10.23750/abm.v89i4.7774. PMID: 30657116; PMCID: PMC6502100.

- Dehshal MH, Hooghooghi AH, Kebryaezadeh A, Kheirabadi M, Kazemi S, Nasseh A, Sharifabrizi A, Pasalar P. Zinc deficiency aggravates abnormal glucose metabolism in thalassemia major patients. *Med Sci Monit.* 2007 May;13(5):CR235-9. PMID: 17476196.
- Donath H, Hess U, Kieslich M, Theis M, Ohlenschläger U, Schubert R, Woelke S, Zielen S. Diabetes in Patients With Ataxia Telangiectasia: A National Cohort Study. *Front Pediatr.* 2020 Jul 9;8:317. doi: 10.3389/fped.2020.00317. PMID: 32733823; PMCID: PMC7363802.
- El-Samahy MH, Tantawy AA, Adly AA, Abdelmaksoud AA, Ismail EA, Salah NY. Evaluation of continuous glucose monitoring system for detection of alterations in glucose homeostasis in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia major. *PediatrDiabetes.* 2019 Feb;20(1):65-72. doi: 10.1111/pedi.12793. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30378745.
- Eslam M, Khatlab MA, Harrison SA. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatitis C virus. *TherapAdvGastroenterol.* 2011 Nov;4(6):419-31. doi: 10.1177/1756283X11405251. PMID: 22043232; PMCID: PMC3187680.
- Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, Gotsis E, Rombopoulos G, Tolis G. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2006 Aug;134(4):438-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06203.x. Epub 2006 Jul 4. PMID: 16822284.
- Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):466-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07970.x. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19912219.
- Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 6;19(2):476. doi: 10.3390/ijms19020476. PMID: 29415457; PMCID: PMC5855698.
- Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, Gildengorin G, King JC, Vichinsky EP. Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):960-71. doi: 10.3945/ajcn.112.049221. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23945720; PMCID: PMC3778866.
- Fung EB, Gildengorin G, Talwar S, Hagar L, Lal A. Zinc status affects glucose homeostasis and insulin secretion in patients with thalassemia. *Nutrients.* 2015 Jun 2;7(6):4296-307. doi: 10.3390/nu7064296. PMID: 26043030; PMCID: PMC4488784.
- Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004 Dec;2 Suppl 2:285-91. PMID: 16462713.
- Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1656-64. doi: 10.1210/jc.2008-1947. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19240154; PMCID: PMC2684478.
- Gomber S, Bagaria A, Madhu SV, Dewan P. Glucose Homeostasis Markers in Beta-Thalassemia. *J PediatrHematolOncol.* 2018 Oct;40(7):508-510. doi: 10.1097/MPH.0000000000001161. PMID: 29668553.
- Hafez M, Youssry I, El-Hamed FA, Ibrahim A. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia: assessment of risk factors. *Hemoglobin.* 2009;33(2):101-8. doi: 10.1080/03630260902817131. PMID: 19373585.
- He LN, Chen W, Yang Y, Xie YJ, Xiong ZY, Chen DY, Lu D, Liu NQ, Yang YH, Sun XF. Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with  $\beta$ -Thalassemia Major: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019 Apr 18;2019:6573497.. PMID: 31119181; PMCID: PMC6500678.
- Hershko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1988;26(4):303-45. doi: 10.3109/10408368809105894. PMID: 3077034.
- Hishamshah MI. Management of transfusion dependent thalassaemia. Ministry of Health Malaysia. 2009 <https://www.moh.gov.my/moh/attachments/3926.pdf>
- Huang Y, Wang X, Yan C, Li C, Zhang L, Zhang L, Liang E, Liu T, Mao J. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore).*

- 2022 Oct 28;101(43):e31437. doi: 10.1097/MD.00000000000031437. PMID: 36316840; PMCID: PMC9622616.
- Jang T, Mo G, Stewart C, Khoury L, Ferguson N, Eгинi O, Muthu J, Dutta D, Salifu M, Lim SH. Obesity and diabetes mellitus in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2021 Sep;100(9):2203-2205. doi: 10.1007/s00277-021-04578-w. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34148143.
  - Johnson MB, De Franco E, Lango Allen H, Al Senani A, Elbarbary N, Siklar Z, Berberoglu M, Imane Z, Haghighi A, Razavi Z, Ullah I, Alyaarubi S, Gardner D, Ellard S, Hattersley AT, Flanagan SE. Recessively Inherited *LRBA* Mutations Cause Autoimmunity Presenting as Neonatal Diabetes. *Diabetes.* 2017 Aug;66(8):2316-2322. doi: 10.2337/db17-0040. Epub 2017 May 4. Erratum in: *Diabetes.* 2018 Jan 5;; PMID: 28473463; PMCID: PMC5524180.
  - Kahan S, Cuker A, Kushner RF, Maahs J, Recht M, Wadden T, Willis T, Majumdar S, Ungar D, Cooper D. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: Review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia.* 2017 Nov;23(6):812-820. doi: 10.1111/hae.13291. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28636076.
  - Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, Kaloumenou I, Theodoridis C. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *PediatrEndocrinol Rev.* 2004 Dec;2 Suppl 2:267-71. PMID: 16462709.
  - Kattamis, C., Theodoridis, C., Ladis, V. *Et Al.* RAISED RENAL THRESHOLD FOR GLUCOSE IN THALASSEMIC PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Pediatr Res* 23, 136 (1988). <https://doi.org/10.1203/00006450-198801000-00210>
  - Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.100. Epub 2010 Aug 2. PMID: 21274322; PMCID: PMC3005684.
  - Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, Kurio G, Harmatz P, Vichinsky E. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Feb;50(2):99-104. doi: 10.1016/j.bcmed.2012.10.006. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23151373; PMCID: PMC3592978.
  - Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011 Apr 27;305(16):1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520. PMID: 21521847; PMCID: PMC3110082.
  - Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 28;12:615409. doi: 10.3389/fendo.2021.615409. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 16;13:840299. PMID: 33995271; PMCID: PMC8115121.
  - Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4231-7. doi: 10.1210/jc.2008-0801. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18713820; PMCID: PMC2582565.
  - Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, Palazzi G, Predieri B, Lucaccioni L, Cellini M, Iughetti L. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr.* 2019 Feb 11;19(1):56. doi: 10.1186/s12887-019-1423-9. PMID: 30744584; PMCID: PMC6371531.
  - Mangiagli A, Italia S, De SV, Campisi S. Impaired glucose homeostasis in young adult thalassaemic patients: a pilot study with acarbose. *J PediatrEndocrinolMetab.* 2002 Feb;15(2):205-10. doi: 10.1515/jpem.2002.15.2.205. PMID: 11874186.
  - Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883. PMID: 3899825.
  - Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of



- diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19. doi: 10.1111/pedi.12773. PMID: 30226024; PMCID: PMC7521365.
- McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, Kushner JP. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1661-9. doi: 10.1007/s00125-006-0200-0. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16538487.
  - Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, De Grauw WJ, Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 28;12(12):CD005061. doi: 10.1002/14651858.CD005061.pub3. PMID: 30592787; PMCID: PMC6517235.
  - Mohamed AA, Al-Qurashi F, Whitford DL. Does Sickle Cell Disease Protect Against Diabetes Mellitus?: Cross-sectional study. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 Feb;15(1):e116-9. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25685370; PMCID: PMC4318591.
  - Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *DiabetesMetab*. 2001 Apr;27(2 Pt 1):149-54. PMID: 11353881.
  - Mousa SO, Abd Alsamia EM, Moness HM, Mohamed OG. The effect of zinc deficiency and iron overload on endocrine and exocrine pancreatic function in children with transfusion-dependent thalassemia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2021 Oct 22;21(1):468. doi: 10.1186/s12887-021-02940-5. PMID: 34686155; PMCID: PMC8532363.
  - Mowla A, Karimi M, Afrasiabi A, De Sanctis V. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia patients with and without hepatitis C virus infection. *PediatrEndocrinol Rev*. 2004 Dec;2 Suppl 2:282-4. PMID: 16462712.
  - Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratzu V, Van Gaal L, Calanna S, Hansen M, Linder M, Sanyal A. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jul;50(2):193-203. doi: 10.1111/apt.15316. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31246368; PMCID: PMC6617813.
  - Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, Larrad MT, Rios MS, Chow CC, Cockram CS, Jacobs K, Mijovic C, Bain SC, Barnett AH, Vandewalle CL, Schuit F, Gorus FK, Tosi R, Pozzilli P, Todd JA. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet*. 1996 Jul;5(7):1075-80. doi: 10.1093/hmg/5.7.1075. PMID: 8817351.
  - Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood*. 2009 Nov 5;114(19):4021-6. doi: 10.1182/blood-2009-06-225615. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19726718; PMCID: PMC2774543.
  - Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, Gerardi C, Zuccarelli A, D'Ascola DG, Grimaldi S, Santodirocco M, Campisi S, Lai ME, Piraino B, Chiodi E, Ascoti C, Gulino L, Positano V, Lombardi M, Gamberini MR. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(4):520-7. doi: 10.1111/bjh.12557. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24111905.
  - Pompano LM, Boy E. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2021 Feb 1;12(1):141-160. doi: 10.1093/advances/nmaa087. Erratum in: *Adv Nutr*. 2021 Jun 1;12(3):1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
  - Prusty B, Soren T, Choudhury A, Biswal R, Pradhan DK, Thatoi PK. Sickle cell disease prevents diabetes mellitus occurrence: A hospital based cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2019 Feb;8(2):361-364. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_466\_18. PMID: 30984639; PMCID: PMC6436325.
  - Rijks J, Karnebeek K, van Dijk JW, Dorenbos E, Gerver WJ, Stouthart P, Plat J, Vreugdenhil A. Glycaemic Profiles of Children With Overweight and Obesity in Free-living Conditions in Association With Cardiometabolic Risk. *Sci Rep*. 2016 Aug 18;6:31892. doi: 10.1038/srep31892. PMID: 27534260; PMCID: PMC4989152.
  - Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006 Jul;12 Suppl 3:117-21. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01268.x. PMID: 16684006.

- Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, Bröcker-Vriends AH, van Dijck H, Vandenbroucke JP, Hermans J, Suurmeijer TP, Briët E. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br J Haematol.* 1989 Jan;71(1):71-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb06277.x. PMID: 2917132.
- Sayani F, Warner M, Wu J, Wong-Rieger D, Humphreys K, Odamei. Guidelines for the clinical care of patients with thalassemia in Canada. Anemia Institute for Research & Education. 2009 [http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines\\_LR.pdf](http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines_LR.pdf)
- Saz EU, Ozen S, SimsekGoksen D, Darcanc S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol.* 2011 Jun;36(2):99-105. PMID: 21519318.
- Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 May;18(3):274-82. doi: 10.4103/2230-8210.131130. PMID: 24944918; PMCID: PMC4056122.
- Soliman AT, Yasin M, El-Awwa A, De Sanctis V. Detection of glycemic abnormalities in adolescents with beta thalassemia using continuous glucose monitoring and oral glucose tolerance in adolescents and young adults with  $\beta$ -thalassemia major: Pilot study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 May;17(3):490-5. doi: 10.4103/2230-8210.111647. PMID: 23869308; PMCID: PMC3712382.
- Sun H, Yang M, Fung M, Chan S, Jawi M, Anderson T, Poon MC, Jackson S. Adult males with haemophilia have a different macrovascular and microvascular endothelial function profile compared with healthy controls. *Haemophilia.* 2017 Sep;23(5):777-783. doi: 10.1111/hae.13278. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28621454.
- Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet]. Weatherall D, editor. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013. PMID: 24672826.
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):1886-92. doi: 10.1182/blood-2009-09-243154. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20032507.
- Takagi M, Uno H, Nishi R, Sugimoto M, Hasegawa S, Piao J, Ihara N, Kanai S, Kakei S, Tamura Y, Suganami T, Kamei Y, Shimizu T, Yasuda A, Ogawa Y, Mizutani S. ATM Regulates Adipocyte Differentiation and Contributes to Glucose Homeostasis. *Cell Rep.* 2015 Feb 17;10(6):957-967. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.027. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25683718.
- Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, Morio T. Endocrinopathies in Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021 Nov 23;12:786241. doi: 10.3389/fimmu.2021.786241. PMID: 34887872; PMCID: PMC8650088.
- Tzoulis P, Shah F, Jones R, Prescott E, Barnard M. Joint diabetes thalassaemia clinic: an effective new model of care. *Hemoglobin.* 2014;38(2):104-10. doi: 10.3109/03630269.2013.862541. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24351096.
- Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *NatRevEndocrinol.* 2010 Jan;6(1):26-33. doi: 10.1038/nrendo.2009.241. PMID: 20010968.
- Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, Noel RJ, Verbsky JW, Freeman AF, Janssen E, Bonilla FA, Pechacek J, Chandrasekaran P, Browne SK, Agharahimi A, Gharib AM, Mannurita SC, Yim JJ, Gambineri E, Torgerson T, Tran DQ, Milner JD, Holland SM. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jun;131(6):1611-23. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.054. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23534974; PMCID: PMC3672257.
- Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr.* 2001 Jun;90(6):618-22. PMID: 11440092.
- Vichinsky E, Levine L. Standards of Care Guidelines for Thalassemia. Children's hospital & research center Oakland. 2012 <https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf>
- Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *PediatrEmerg Care.* 2010 Sep;26(9):626-32. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181ef0488. PMID: 20805780; PMCID: PMC4381194.



- Wu M, Xu H, Liu J, Tan X, Wan S, Guo M, Long Y, Xu Y. Metformin and Fibrosis: A Review of Existing Evidence and Mechanisms. *J Diabetes Res.* 2021 Apr 29;2021:6673525. doi: 10.1155/2021/6673525. PMID: 34007848; PMCID: PMC8102119.
- Wu WC, Ma WY, Wei JN, Yu TY, Lin MS, Shih SR, Hua CH, Liao YJ, Chuang LM, Li HY. Serum Glycated Albumin to Guide the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2016 Jan 14;11(1):e0146780. doi: 10.1371/journal.pone.0146780. PMID: 26765575; PMCID: PMC4713060.
- Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, Hu Y. Risk of Coronary Heart Disease in Different Criterion of Impaired Fasting Glucose: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1740. doi: 10.1097/MD.0000000000001740. PMID: 26448033; PMCID: PMC4616744.
- Yardumian A, Telfer P, Shah F, Ryan K, Darlison MW, Miller E, Constantinou C. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 3rd edition. United Kingdom Thalassaemia Society. 2016 <https://www.stgeorges.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/UKTS-adults-and-children-with-thalassaemia-guidelines-2016.pdf>
- Yavropoulou MP, Pikilidou M, Pantelidou D, Tsalikakis DG, Mousiolis A, Chalkia P, Yovos JG, Zebekakis P. Insulin Secretion and Resistance in Normoglycemic Patients with Sickle Cell Disease. *Hemoglobin.* 2017 Jan;41(1):6-11. doi: 10.1080/03630269.2017.1295983. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28372488.
- Yen FS, Huang YH, Hou MC, Hwu CM, Lo YR, Shin SJ, Hsu CC. Metformin use and cirrhotic decompensation in patients with type 2 diabetes and liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jan;88(1):311-322. doi: 10.1111/bcp.14970. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34198358; PMCID: PMC9292486.
- Yıldız M, Özdemir N, Önal H, Koç B, EliuzTipici B, Zülfikar B. Evaluation of Unfavorable Cardiovascular and Metabolic Risk Factors in Children and Young Adults with Haemophilia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 May 28;11(2):173-180. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0292. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30582317; PMCID: PMC6571541.
- Zhang L, Meng Z, Jiang Z, Liu Z, Hou L, Cai G, Ou H, Huang S, Song Q, Fang J, Liang L. Indicators of glucose dysregulation and the relationship with iron overload in Chinese children with beta thalassaemia major. *PediatrDiabetes.* 2022 Aug;23(5):562-568. doi: 10.1111/pedi.13260. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34453777.
- Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, Wu C. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med.* 2015 Jun;9(2):173-86. doi: 10.1007/s11684-015-0384-0. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25676019; PMCID: PMC4567274.

# Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a malattia oncologica e a trapianto di cellule staminali emopoietiche

## INTRODUZIONE

La disglicemia è un frequente riscontro nei pazienti pediatrici affetti da patologia oncologica, sia durante il trattamento che dopo la sospensione delle cure. Tuttavia, data la pressoché completa assenza di linee guida o raccomandazioni specifiche, il monitoraggio glicemico dei pazienti oncologici e la gestione clinica delle disglicemie e dei casi di franco diabete secondario restano al momento prerogativa di ciascun centro emato-oncologico.

È noto da tempo il potenziale prognostico negativo delle iperglicemie in ambito oncologico (**Evidenza B**; Lu 2018); già nel 1924 Otto Warburg aveva osservato come le cellule tumorali proliferano molto più rapidamente in ambienti ricchi in glucosio. L'iperglicemia non trattata si associa ad importanti effetti negativi nei pazienti oncologici, quali ricoveri ospedalieri più lunghi, peggioramento della prognosi e della sopravvivenza. Le cellule tumorali sono note per un importante assorbimento di glucosio con conseguente aumento delle riserve energetiche fondamentali per la proliferazione cellulare. L'iperglicemia correla anche con una riduzione dell'efficacia della terapia oncologica, con un aumento del tasso di infezioni e sepsi (soprattutto nei pazienti immunodepressi), favorisce uno stato pro-infiammatorio stimolando la proliferazione cellulare, può indurre resistenza ai chemioterapici. Dal punto di vista clinico, l'iperglicemia è risultata essere un fattore di rischio per le recidive tumorali e tassi di mortalità più elevati (**Evidenza E**; August 2009).

Pertanto, è indispensabile avere a disposizione delle indicazioni mirate e sintetiche da applicare nei casi di disglicemia nei bambini con patologia oncologica e senza storia di pregresso diabete. In tale ottica è stata eseguita una survey, con un questionario distribuito ai centri AIEOP per indagare la gestione locale delle disglicemia nei pazienti oncologici (si vedano risultati a pagina 59).

In base al momento in cui si verificano, le disglicemie si possono suddividere in:

- all'esordio della malattia oncologica, come parte del corredo sintomatologico (es. in feocromocitoma, inusuale in età pediatrica, e raramente nel neuroblastoma come segno di iperincrezione di catecolamine) (**Evidenza C**; de Grauw 2015);
- in corso di trattamento chemioterapico oppure da stress dopo intervento chirurgico;
- tardiva, considerabile un "*late effect*" ad insorgenza nei CCS.

Le Patologie **oncologiche** che si associano più frequentemente a iperglicemie/diabete secondario sono:

- leucemie e linfomi (soprattutto non-Hodgkin);
- neuroblastoma, tumore di Wilms, sarcomi tessuti molli in sede addominale;
- tumori del sistema nervoso centrale.

Le **principali cause di iperglicemia transitoria** nei pazienti pediatrici con patologia oncologica sono:

- farmaci (corticosteroidi, asparaginasi, altri chemioterapici);
- patologia tumorale di per sé;
- stress post-chirurgico.

Le **principali cause di diabete secondario** (anche ad esordio tardivo) sono:

- terapia cronica con glucocorticoidi;
- radioterapia addominale;
- l'irradiazione corporea totale (TBI);
- deficit neuroendocrini conseguenti a interventi neurochirurgici e radioterapia craniale.

## Obiettivi

Lo scopo di queste raccomandazioni è fornire indicazioni specifiche, nell'ottica di un approccio multidisciplinare onco-diabetologico, per:

- identificare ed eventualmente trattare tempestivamente le disglicemie nei pazienti pediatrici, sia in corso di terapia anti-tumorale che dopo la sospensione delle cure;
- identificare precocemente coloro che sono a maggior rischio di sviluppare alterazioni persistenti dell'omeostasi glicemica;
- sensibilizzare il team medico che ha in cura un paziente oncologico pediatrico al riconoscimento dei fattori di rischio per lo sviluppo di disglicemie;
- fornire nozioni per riconoscere prontamente la patologia diabetica nel paziente oncologico, al fine di prevenire gli eventi acuti di scompenso;
- definire un piano di cura diabetologico ottimale personalizzato, in relazione alla situazione complessiva e alla prognosi;
- ridurre i rischi a lungo termine correlati all'alterazione dell'omeostasi glicemica;
- promuovere una valida comunicazione e collaborazione tra le varie figure professionali coinvolte nella gestione del bambino oncologico, nonché la continuità assistenziale alla dimissione dall'ospedale.

## Disglicemie e Farmaci

Nei pazienti in trattamento per malattia linfoproliferativa, l'incidenza di iperglicemia e DM è massima nel primo mese di cure (fase di induzione). Iperglicemie transitorie correlate alla terapia sono descritte nel 18% dei pazienti con LLA e nel 17% dei pazienti con linfoma non-Hodgkin nel primo mese di trattamento (**Evidenza C**; Welsch 2022).

Tra le terapie antineoplastiche responsabili di disglicemia, si annoverano:

- i **glucocorticoidi**, che causano IR tramite la riduzione dell'attività dei recettori per l'insulina e dei trasportatori del glucosio, la redistribuzione viscerale del grasso corporeo, l'alterazione del metabolismo degli acidi grassi. I glucocorticoidi hanno un effetto iperglicemizzante diretto dose-dipendente e un effetto indiretto (aumento dell'appetito) proporzionale alla dose utilizzata e alla durata del trattamento (**Evidenza E**; Gallo 2018, Brady 2014). Sono fattori di rischio per iperglicemia/DM in corso di terapia steroidea l'obesità, l'età >10 anni/inizio dello sviluppo puberale, il sesso femminile, la sindrome di Down. L'iperglicemia transitoria correlata agli steroidi nelle fasi di induzione tende a risolversi nella maggior parte dei casi entro la fine della chemioterapia. Non vi è, al momento, alcuna correlazione dimostrata tra dose cumulativa di corticosteroidi ricevuti e rischio di sviluppare diabete secondario.

- **L-asparaginasi**, inibisce la sintesi di insulina (per deplezione dell'aminoacido asparagina) e può causare danno diretto alle cellule beta pancreatiche e pancreatite acuta; è descritta insorgenza di diabete secondario nel 1-10% dei pazienti trattati (**Evidenza C**; Flores-Calderón 2009); quando somministrata in combinazione con lo steroide in fase di induzione, è descritta iperglicemia nel 9,7- 56% dei pazienti (**Evidenza C**; Aisyi 2019).

- **anticorpi inibitori dei checkpoint** (anti-CTLA4, anti-PD1), rara causa di diabete per distruzione immuno-mediata delle  $\beta$ -cellule; in un trial clinico di fase II/III si è verificata iperglicemia transitoria nel 5-8% dei pazienti adulti trattati con ipilimumab, 1% con nivolumab ed avelumab, 0,6-3,8% con pembrolizumab (**Evidenza C**; Hofmann 2016); questo, come i due seguenti, sono approcci terapeutici non usuali in età evolutiva;

- **inibitori delle tirosin-chinasi** (es. nilotinib), causano iperglicemia per inibizione del pathway di sintesi del recettore insulinico (**Evidenza E**; Ariaans 2015);

- **inibitori di mTOR**; in uno studio del 2013 l'everolimus ha determinato iperglicemia nel 13% dei pazienti (non pediatrici) trattati (**Evidenza E**; Paplomata 2013).

Numerose ipotesi patogenetiche sono state formulate per spiegare il riscontro di iperglicemia durante o dopo chemioterapia antineoplastica. Alcuni chemioterapici possono causare danno epatocellulare diretto, alterando il trasporto epatocitario transmembrana di glucosio, la gluconeogenesi, la lipogenesi e l'ossidazione degli acidi grassi. Il 93% dei pazienti in terapia per LLA sottoposti a biopsia epatica mostrano all'esame istologico segni di infiltrazione lipidica (**Evidenza E**; Fabbrini 2009); l'accumulo intraepatico di lipidi può determinare IR intraepatica e contribuire allo sviluppo di steatosi ed infiammazione locale. Un danno infiammatorio al fegato può raramente causare la sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici (SOS), in cui microscopici foci di fibrosi alterano il flusso ematico e i meccanismi di regolazione intraepatica della gluconeogenesi e glicogenosintesi (**Evidenza E**; Rosen 2013). Sono causa certa di SOS gli agenti alchilanti (es. ciclofosfamide, lomustina, tio-

TEPA), gli antimetaboliti (es. citarabina, metotrexate, azatioprina), alcune terapie target anticorpali, la actinomomicina-D (utilizzata per il trattamento del tumore di Wilms e del rhabdomyosarcoma), la radioterapia (**Evidenza E**; Gallo 2018).

### Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

La LLA è la leucemia più frequente nei bambini, con picco tra i 2 e i 6 anni di età, e la maggior parte della letteratura scientifica sulle disglucemie correlate ai tumori in età infantile riguarda questa patologia. Ciononostante, la reale prevalenza delle iperglicemie durante chemioterapia non è nota a causa delle differenti metodiche, cut-off e tipi di monitoraggio glicemico utilizzati. È stato dimostrato che i bambini con più di 10 anni affetti da LLA hanno una maggiore suscettibilità all'iperglicemia, probabilmente da ricondurre ad una maggiore IR ed all'effetto degli ormoni del periodo puberale (**Evidenza C**; Pui 1981).

L'insorgenza di iperglicemia in corso di terapia con steroide e L-asparaginasi è stata associata ai seguenti fattori di predisposizione e di rischio:

- età  $\geq 10$  anni;
- obesità (BMI > 95°centile);
- stadio sec. Tanner di 2 o superiore;
- dimostrata resistenza ai corticosteroidi in corso di terapia;
- necessità di trattamento "high-risk";
- sviluppo di pancreatite acuta (complicanza saltuaria della asparaginasi, si verifica nel 2 - 18% dei pazienti a seconda degli studi) (**Evidenza C**; Sonabend 2009 e Welsch 2021; **Evidenza E**; Raja 2012.);
- etnia (maggiore frequenza in neri ed ispanici, verosimilmente per l'appartenenza a classi socioeconomiche più svantaggiate) (**Evidenza B**; Savage 2021).

Sono a maggior rischio di dover ricorrere a terapia insulinica i pazienti con età più avanzata (in media 11,2 anni), di sesso femminile, con patologia "high-risk" e affetti da sindrome di Down (**Evidenza C**; McCormick 2020). In uno studio del 2014 su 159 bambini con LLA è stata dimostrata una associazione tra iperglicemia transitoria in corso di terapia per LLA, sopravvivenza a 5 anni e tasso di recidive a lungo termine (**Evidenza C**; Zhang 2014).

La somministrazione di terapia insulinica in fase di induzione, indice indiretto di iperglicemie severe, si associa a una maggiore incidenza di complicanze infettive (infezioni cateteri venosi centrali, batteriemia, sepsi), pancreatite acuta (7.7%), necessità di trapianto di midollo osseo (TMO), recidive e ricovero in terapia intensiva (con da ultimo un netto incremento dei costi di assistenza) (**Evidenza C**; McCormick 2020).

### Disglucemie e Chirurgia

Iperglucemie sono descritte nelle ore subito successive ad interventi chirurgici e neurochirurgici, effettuati per debulking, asportazione parziale o biopsia a scopo diagnostico di masse tumorali. Alla base si ipotizza un meccanismo principalmente correlato allo stress post-chirurgico. I tumori cerebrali sono spesso trattati in prima linea con interventi neurochirurgici e possono presentarsi all'esordio con quadri di idrocefalo acuto; quest'ultimo può determinare un danno a livello ipotalamico e/o ipofisario che determina deficit nella regolazione endocrina e, nel lungo periodo, sindrome metabolica/DM.

Il verificarsi di iperglicemie dopo chirurgia maggiore è utilizzato in alcuni tumori come una misura di outcome a lungo termine; ad esempio, in pazienti adulti con glioblastoma sottoposti a chirurgia, valori di glicemia media maggiore di 167 mg/dl nelle 48 ore successive all'intervento si associano a maggior incidenza e gravità di complicanze e riammissione in ricovero nei 30 giorni successivi (**Evidenza C**; Decker 2019). Da una recente metanalisi è emerso un trend peggiore della prognosi in tutti i casi di glioblastoma trattati chirurgicamente in cui era stata rilevata iperglicemia, con una riduzione della sopravvivenza (OS) da 16.7 a 8.8 mesi (**Evidenza B**; Lu, 2018).

### Disglucemie e Radioterapia

La radioterapia addominale (abdRT) è un elemento fondamentale nel controllo locale di malattia nel trattamento del neuroblastoma, tumore di Wilms e alcuni sarcomi. Da uno studio eseguito su 8599 CCS

sottoposti a RT a confronto con i loro fratelli non irradiati, essi hanno manifestato un rischio di DM di 3.4 volte superiore, incrementato di ben 6,9 volte nei sopravvissuti al neuroblastoma. Tra coloro che hanno ricevuto irradiazione della coda del pancreas con dosi superiori a 10 Gy, questo rischio è incrementato fino a 11.5 volte (**Evidenza B**; Meacham 2009). Anche in una coorte di pazienti olandesi sopravvissuti a linfoma di Hodgkin, coloro che avevano ricevuto un'irradiazione su milza e linfonodi paraortici ad una dose maggiore di 36 Gy sono risultati a rischio elevato di DM secondario tardivo (**Evidenza B**; van Nimwegen 2014). È stato ipotizzato che l'irradiazione dell'addome possa danneggiare il tessuto adiposo sottocutaneo e portare ad un accumulo preferenziale di grasso a livello viscerale, con conseguente stato di cronica infiammazione di basso grado e alterazione del metabolismo. Recentemente, Friedman e colleghi (**Evidenza B**; Friedman 2018) hanno valutato l'associazione tra rischio di sviluppare DM e dose e volume d'esposizione alla abdRT in una popolazione di 20762 *long-term survivors* di cui 4568 avevano ricevuto abdRT per tumori a carico del sistema nervoso centrale (21.3%), linfoma di Hodgkin (27.7%), linfoma non-Hodgkin (4.2%), leucemia (13.3%), tumori di Wilms (22%), neuroblastoma (7.1%), sarcomi dei tessuti molli (2.7) e tumori ossei (1.8%): il rischio negli esposti ad abdRT è risultato 2.9 volte maggiore rispetto ai controlli e 1.6 volte maggiore rispetto ad altri *long-term survivors* non esposti a abdRT. L'analisi multivariata ha permesso di identificare i seguenti significativi fattori predittivi per l'aumentato rischio di sviluppare DM: la giovane età al momento dell'esposizione, l'elevato BMI al tempo di studio (dato controverso in letteratura) e la maggiore dose di esposizione della coda pancreaticca (>10 Gy). È stata quindi documentata una relazione lineare dose-dipendente tra esposizione della coda pancreaticca a radioterapia e il rischio di sviluppare DM, senza evidenti plateau di rischio. L'esposizione di altre regioni pancreaticche (corpo e testa) non sembra essere associata ad un rischio aumentato di sviluppare successivamente diabete. Non sono disponibili studi specifici sugli effetti della radioterapia cerebrale sulla omeostasi glicemica.

### Disglicemie e Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Il rischio di diabete aumenta di 2.0-3.6 volte nei bambini sottoposti a TCSE rispetto ai fratelli, con un picco di incidenza del 30% nei due anni successivi a trapianto allogenico (popolazione mista sia pediatrica che adulta) (**Evidenza B**; Majhail 2009).

In una popolazione pediatrica di 74 pazienti, il DM è stato riportato nel 5% dei riceventi di TCSE a una mediana di 11 anni dopo la procedura, fattori di rischio associati con DM2 erano la diagnosi di leucemia, etnia, storia familiare di diabete e pregressa tossicità da asparaginasi (**Evidenza C**; Hoffmeister 2004). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la ciclosporina A (nonché il tacrolimus) è utilizzata nella prevenzione della *graft-versus-host-disease* (GVHD); inibitore della calcineurina, essa regola positivamente gli agonisti dei recettori dei perossisomi (PPAR). Dato che i PPAR sono coinvolti nella regolazione della sensibilità periferica all'insulina, si ipotizza che la ciclosporina induca IR a prescindere dall'utilizzo concomitante di glucocorticoidi (**Evidenza E**; Annaloro 2012).

I fattori di rischio per lo sviluppo di iperglicemia e diabete nei pazienti sottoposti a TCSE sono:

- età maggiore al momento del TCSE,
- l'utilizzo di steroidi e/o inibitori di mTOR dopo TCSE,
- il trapianto allogenico (*vs* autologo),
- l'esposizione ad alte dosi di steroidi (prednisone>0.25mg/kg/die) (Grimes 2019),
- l'utilizzo della TBI nel regime di condizionamento,
- l'utilizzo di inibitori della calcineurina nella profilassi e nel trattamento della GVHD.

Nei pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale (TBI), utilizzata solitamente come regime di pre-condizionamento in pazienti con malignità ematologiche ad alto rischio e prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, il rischio di diabete secondario è stimato essere 12.6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. In questo caso il meccanismo patogenetico è probabilmente da correlare più all'IR periferica con iper-insulinemia che ad un danno diretto sulle cellule  $\beta$ -pancreatiche (**Evidenza B**; Meacham 2009).

### Ulteriori concause di disglicemia nel bambino oncologico

Nei bambini con patologia oncologica, si osserva di frequente un'importante riduzione dell'attività motoria quotidiana (con conseguente atrofia muscolare) e alterazioni o restrizioni nella dieta. Cause di queste modifiche dello stile di vita possono essere le limitazioni alla motilità o i disturbi della deglutizione legati alla

patologia di base ed alla sede del tumore, esiti neurologici degli interventi chirurgici, regimi chemioterapici intensivi somministrati per tempi prolungati, frequenti e prolungate ospedalizzazioni, mucositi, ricorso ad alimentazione parenterale, insorgenza di pancreatite acuta. Inoltre, la cachessia associata a patologia oncologica e le stesse cure chemioterapiche determinano spesso un importante calo ponderale, il cui *rebound* a fine terapia (rapido incremento di peso) può facilitare lo sviluppo di IR e sindrome metabolica (**Evidenza E**; Chueh 2017, Rosen 2013).

### Childhood Cancer Survivors (CCS)

Negli ultimi decenni si è assistito ad un progressivo incremento della sopravvivenza dei pazienti che hanno contratto tumore in età pediatrica e i deficit persistenti in questa categoria di pazienti, definita anche childhood cancer survivors (CCS), rappresentano un campo di studio in grande espansione.

In Italia circa l'80% di bambini trattati per cancro diventa lungo-sopravvive (assenza di malattia a 5 anni dallo stop delle terapie). Sebbene l'aumento della sopravvivenza sia un risultato estremamente incoraggiante, i CCS manifestano spesso una compromissione dello stato di salute come "effetto tardivo" dei trattamenti chemio e radio-terapici a cui sono stati sottoposti. Tali "effetti tardivi" interferiscono con i normali processi di invecchiamento, comportando un aumento del rischio di comparsa di patologie croniche correlate all'età, di ospedalizzazioni frequenti e di mortalità precoce. La chemioterapia e la radioterapia causano, infatti, l'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico di basso grado a cui segue un processo di "invecchiamento" accelerato, definito "inflamm-aging". L'inflamm-aging è responsabile della comparsa di fragilità, caratterizzata da insufficienza di organi vitali, processi di invecchiamento precoce e insorgenza di malattie secondarie, come malattie cardiovascolari, obesità, diabete, osteoporosi ed infertilità (**Evidenza E**; Rossi 2021).

È noto che lo stato infiammatorio cronico di basso grado è strettamente coinvolto nella patogenesi del diabete mellito, in particolare del diabete mellito di tipo 2. L'attivazione a lungo termine del sistema immunitario causa infiammazione cronica che scatena il diabete di tipo 2. I pazienti con diabete di tipo 2 mostrano, infatti, elevati livelli di citochine pro-infiammatorie circolanti, quali fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ , interleuchina (IL)-1 ed IL-6 (**Evidenza B**; Friend 2018).

I CCS sono a rischio di sviluppare un'ampia gamma di problematiche sia endocrinologiche che psicologiche e cardiovascolari, esito delle terapie subite e causa di elevata morbilità e mortalità, quest'ultima da ricondurre prevalentemente a secondi tumori e patologie cardiovascolari. I CCS richiedono un follow-up per il resto della vita per il rischio decisamente più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare disglucemia, diabete, ipertensione e dislipidemia (incidenza cumulativa circa 50%), i cui precisi meccanismi patogenetici sono ancora in via di definizione (**Evidenza B**; Kero 2015).

### Un nuovo tipo di diabete?

Numerosi studi sul rischio di sviluppare diabete dopo terapia oncologica concludono che il rischio maggiore a lungo termine in questi pazienti sia correlato allo sviluppo di DM2. Tuttavia, se consideriamo le "classiche" definizioni di diabete, quello "post-oncologico" non si adatta completamente né al DM1 né al DM2.

I maggiori studi sul rischio di diabete nei pazienti trattati per tumore in età pediatrica hanno raramente valutato l'autoimmunità pancreatica. In uno studio pilota americano condotto su 40 pazienti pediatrici di età mediana all'esordio della malattia di 3,3 anni esposti a abdrT, si è valutato lo stato di autoimmunità pancreatica (dosando gli autoanticorpi GAD, ICA, IA2): nessuno dei partecipanti con disglucemia presentava la positività anche di un solo anticorpo (**Evidenza B**; Friedman, 2018).

Nella popolazione adulta il rischio di sviluppare DM2 correla direttamente con uno stato di eccesso ponderale/obesità, mentre nei pazienti pediatrici persiste un aumentato rischio di DM2 dopo la fine della terapia oncologica anche quando il BMI si è normalizzato, suggerendo come la sua misurazione non sia parametro attendibile di adiposità. Inoltre, nei CCS, il rischio di sviluppare diabete persiste anche dopo aver corretto i dati per il BMI (**Evidenza B**; Friedman, 2018).

Pertanto, nei pazienti in stop terapia e soprattutto se sottoposti a trattamento radiante addominale, si potrebbe ipotizzare un nuovo tipo di diabete, per cui occorre sviluppare specifici accorgimenti diagnostici e valutare le possibili opzioni terapeutiche.



## PERCORSO DIAGNOSTICO

1) In tutti i pazienti con nuova diagnosi di patologia oncologica, si raccomanda di:

A) Eseguire dosaggio **glicemia, insulinemia plasmatica a digiuno e HbA1c (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)**

In caso di alterazioni dell'omeostasi glicemica è indispensabile valutazione diabetologica pediatrica.

B) Indagare durante la raccolta anamnestica:

- ✓ anamnesi familiare per DM
- ✓ comorbidità, nello specifico patologie autoimmunitarie (celiachia, tiroidite, ecc)
- ✓ patologie genetiche associate (S. di Down, Prader-Willi, ecc)
- ✓ anamnesi gravidaica (poli-idramnios, diabete gestazionale)
- ✓ inquadramento auxologico alla nascita (AGA, SGA, LGA),
- ✓ inquadramento auxologico attuale (storia di sovrappeso/obesità)
- ✓ pregresso riscontro di iperglicemie occasionali

C) Il diabetologo pediatrico:

- valuterà esecuzione di: OGTT, insulinemia, C-peptide, esame chimico-fisico urine autoimmunità pancreatica (anti-GAD, anti-ICA, anti-IA2, anti-ZnT8), (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)
- istruirà il paziente sui potenziali sintomi correlati all'iperglicemia (poliuria, nicturia, polidipsia, calo ponderale)
- valuterà l'avvio del monitoraggio glicemico capillare nei pazienti a rischio di sviluppare diabete
- valuterà l'utilizzo di *flash glucose monitoring* (FGM)/CGM in determinate circostanze

D) **Si raccomanda di non interrompere la terapia steroidea o antineoplastica, se non in caso di specifiche indicazioni previste dal protocollo terapeutico.**

2) All'inizio e in corso di terapia steroidea:

La maggior escursione glicemica si verifica dopo 6-8 ore dalla somministrazione dello steroide, seppur questi pazienti presentino una notevole variabilità glicemica nel corso della giornata, a seconda del tipo di glucocorticoide utilizzato e della sua durata d'azione (Tabella 6).

**Tabella 6:** Farmacodinamica e farmacocinetica dei farmaci corticosteroidi [modificata da Hiestand 2019 e Aberer 2021]

Steroide	Dose equivalente (mg)	Azione	Emivita (h)	Picco di concentrazione plasmatica (m)	Durata d'azione (h)
Idrocortisone	20	Short-acting	1.8±0.5	10	8-12
Prednisone	5	Intermediate-acting	3.3±1.3	60-180	12-36
Metilprednisolone	4	Intermediate-acting	2.5±1.2	60	12-36
Desametasone	0.75	Long-acting	4±0.9	60-120	36-72

Si raccomanda di:

- 1) Informare la famiglia sul potenziale rischio di sviluppare iperglicemia/DM e istruirla al riconoscimento dei sintomi iperglicemia-correlati.
- 2) Nei pazienti a rischio di alterata omeostasi glicemica, utile eseguire un consulto col diabetologo pediatra, che provvederà a istruire il paziente circa l'automonitoraggio glicemico capillare, valutando anche l'utilizzo di FGM/CGM.
- 3) Eseguire prelievo venoso per **glicemia, insulinemia, HbA1c in occasione di ogni valutazione dei parametri ematochimici presso l'Ambulatorio/Reparto di Oncologia Pediatrica (almeno una volta al mese)**, e in caso di comparsa di sintomi correlati a iperglicemia (**Evidenza E**; N.J. Hogan 2021)
- 4) **Monitoraggio glicemico capillare almeno una volta al giorno e in diversi momenti della giornata (glicemia pre- e post-prandiale) (Evidenza E; N.J. Hogan 2021)**
- 5) Nonostante ci siano opinioni diverse sulla soglia glicemica oltre la quale intervenire terapeutamente, riteniamo doverosa una valutazione del diabetologo pediatra per **glicemia plasmatica random  $\geq 200$  mg/dl in due determinazioni a distanza di almeno 24 ore e per glicemia plasmatica a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (paziente in terapia con steroidi a lunga durata d'azione o durata d'azione intermedia con dose suddivisa in più somministrazioni giornaliere).**
- 6) In caso di **glicemia plasmatica  $\geq 200$  mg/dl e/o sintomi di iperglicemia** va comunque esclusa una condizione di DKA e valutato l'inizio della terapia insulinica (**Evidenza E**; N.J. Hogan 2021)

### 3) All'inizio e in corso di chemioterapia/radioterapia:

L'iperglicemia può insorgere in corso di chemioterapia/radioterapia e, seppur generalmente transitoria, in alcuni pazienti può persistere a lungo termine.

Si raccomanda:

- 1) Prelievo venoso per **glicemia**, in occasione di ogni valutazione dei parametri ematochimici presso l'Ambulatorio/Reparto di Oncologia Pediatrica e insulinemia e HbA1c almeno una volta al mese (**Evidenza E**; N.J. Hogan 2021)
- 2) In caso di **glicemia plasmatica random  $\geq 200$  mg/dl**, in occasione di **almeno due valutazioni consecutive**
  - Indagare se presenti sintomi di iperglicemia
  - Dosare chetonemia capillare
  - Nonostante i pazienti potrebbero tornare ad una condizione di normoglicemia dopo il termine del trattamento, si raccomanda presa in carico da parte del diabetologo pediatra per follow up e monitoraggio glicemico durante e post-trattamento
  - **Valutare posizionamento monitoraggio glicemico con FGM/CGM**
- 3) In caso di **glicemia plasmatica  $\geq 200$  mg/dl e/o sintomatologia suggestiva** va esclusa una condizione di DKA: nel caso sia possibile instaurare tempestivamente l'adeguato trattamento

### 4) Pazienti dopo la fine della terapia e pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali:

Si raccomanda:

- 1) Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia steroidea prolungata/chemioterapia/radioterapia che presentano una concomitante e persistente alterazione del metabolismo glucidico è auspicabile una **presa in carico c/o Ambulatorio di Diabetologia Pediatrica** e monitoraggio glicemia, insulinemia plasmatica e HbA1c. Va comunque escluso un DM1 (valutazione pannello autoimmunità pancreatica, insulinemia, C-peptide) e, laddove sia presente una storia familiare suggestiva, si suggerisce esecuzione di analisi genetica per sospetto MODY.
- 2) In tutti quei pazienti con normale tolleranza glucidica, ma esposti a radioterapia, si raccomanda dosaggio HbA1c o esecuzione di OGTT **ogni 2 anni** (oppure più frequentemente se clinicamente indicato e/o in presenza di fattori di rischio quali terapia steroidea protratta, obesità, sindrome metabolica, familiarità per iperglicemia/diabete) (**Evidenza E**; COG Guidelines 2018).



- 3) Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali, il dosaggio di HbA1c potrebbe non essere attendibile. Si raccomanda pertanto l'esecuzione di OGTT in caso di sospetta alterazione del metabolismo glucidico (**Evidenza E**; Friedman, 2019).

**Commenti sulla validità degli esami utilizzati per lo screening dei disturbi dell'omeostasi glucidica in corso di malattia oncologica**

Si consiglia di sottoporre ad adeguato screening per valutazione dei disturbi dell'omeostasi glucidica ciascun paziente pre-trattamento e in corso di terapia oncologica.

**Evidenza B**

Lo screening dovrebbe essere effettuato con glicemia, insulinemia a digiuno e OGTT.

**Evidenza B**

L'HbA1c, seppur utile, non deve essere utilizzata come criterio diagnostico.

**Evidenza C**

I sensori glicemici (CGM/FGM), indossati per almeno 3-5 giorni, rilevano le anomalie glicemiche più precocemente e in maniera più sensibile rispetto ad altri metodi (incluso OGTT).

**Evidenza B**

<b>FPG</b>	L'utilizzo a breve termine di dosi elevate di glucocorticoidi per via orale/parenterale può causare elevata FPG con insulinemia pressoché nei limiti.
<b>OGTT</b>	Seppur più preciso nel riscontrare una condizione di alterata omeostasi glucidica, la sua esecuzione potrebbe essere limitata dalle condizioni cliniche del paziente e comunque sotto-stimerrebbe l'iperglicemia da steroidi (che si riscontra soprattutto nelle ore serali).
<b>HbA1c plasmatica</b>	Non è un indicatore affidabile. Il valore è attendibile nel riscontro di una condizione di iperglicemia che dura da almeno due mesi, ma ha scarsa utilità in quei pazienti che hanno iniziato terapia steroidea più recentemente. In presenza di anemia, varianti emoglobiniche, trasfusioni recenti o terapia steroidea iniziata da meno di due mesi, il valore di HbA1c non è comunque attendibile ( <b>Evidenza E</b> ; Friedman 2019)
<b>Insulinemia e C-peptide</b>	L'utilizzo a lungo termine dei glucocorticoidi può causare un aumento, oltre che della FPG, anche dell'insulinemia plasmatica. La radioterapia pancreatica può danneggiare la coda pancreatica (dove si concentra la maggioranza delle isole di Langerhans) causando diabete da insufficienza pancreatica (bassi valori di insulinemia e C-peptide) ( <b>Evidenza E</b> ; Friedman 2019). Al contrario i valori di insulinemia possono essere elevati nel diabete post-radioterapia sistemica (IR) ( <b>Evidenza B</b> ; De Vathaire 2012)
<b>Autoimmunità pancreatica</b>	I più grandi studi condotti finora sul rischio di diabete nei pazienti pediatrici in follow up post-

	<p>terapia non hanno quasi considerato l'autoimmunità pancreatica. Nel 2019 Friedman, in uno studio condotto su 40 pazienti sottoposti a abdRT, ha suggerito che il diabete insulino-dipendente post-radioterapia non sia eziopatogenicamente correlato all'autoimmunità pancreatica (quei pazienti che avevano manifestato alterata omeostasi glucidica presentavano la positività al massimo di una sola classe anticorpale). Gli autoanticorpi pancreatici vanno ricercati, prima dell'inizio di qualsiasi terapia, in quei pazienti con anamnesi suggestiva o pregresso riscontro di iperglicemie occasionali e, in corso di terapia, in quei pazienti con glicemia plasmatica <math>\geq 200</math> mg/dl in almeno due determinazioni a distanza di 24 ore (<b>Evidenza E</b>; Friedman 2019)</p>
<p><b>Misurazione BMI/Circonferenza addominale</b></p>	<p>Mentre nella popolazione generale il rischio di sviluppare diabete correla direttamente con uno stato di eccesso ponderale/obesità, nei pazienti pediatrici dopo la fine della terapia oncologica persiste un aumentato rischio di diabete anche quando il BMI si è normalizzato, suggerendo che il BMI non sia un parametro attendibile nel determinare il grado di adiposità in quei pazienti sottoposti a abdRT o total-body. In questi pazienti la misurazione della circonferenza addominale sembrerebbe essere più utile per definire la distribuzione del grasso corporeo (<b>Evidenza E</b>; Friedman, 2019).</p>

## TRATTAMENTO

### Iperglicemia e diabete da cortisonici

L'utilizzo di glucocorticoidi determina una soppressione della produzione e della secrezione insulinica da parte delle  $\beta$ -cellule pancreatiche concomitante ad un effetto pro-apoptotico diretto e una diminuzione della sensibilità cellulare all'insulina e ad un aumento della gluconeogenesi epatica (Fattorusso 2018). Per questo, il diabete meta-steroidico è principalmente caratterizzato da iperglicemie post-prandiali e generalmente da maggiore stabilità notturna (Fardet 2014). In pazienti esposti ad alte dosi di steroidi, il monitoraggio glicemico deve includere controlli a digiuno e 2 ore dopo i pasti (**Evidenza E**; Gallo 2016). L'inizio della terapia ipoglicemizante è raccomandato in caso di riscontro di glicemia pre-prandiale  $>140$  mg/dl o glicemia post-prandiale  $>200$  mg/dl (**Evidenza E**; Aberer 2021). Tale controllo glicemico può essere interrotto quando la glicemia è stabilmente  $<140$  mg/dl per almeno 24-48 ore dopo la fine della terapia ipoglicemizante (**Evidenza A**; Umpierrez 2012).

In età evolutiva, in considerazione dell'elevata sopravvivenza attualmente garantita nella maggior parte delle diverse patologie oncologiche e al fine di minimizzare gli eventi avversi a breve e a lungo-termine, i goals terapeutici devono essere quelli condivisi con il trattamento di altre forme di iperglicemie e/o diabete (Wolfsdorf 2018; Bonfanti 2015). Nonostante l'elevata prevalenza di iperglicemia e diabete meta-steroidico e la loro nota associazione con l'aumento del rischio di mortalità e complicanze, pochi sono gli studi in letteratura che confrontano l'efficacia di diversi schemi terapeutici (Perez 2014). La terapia insulinica sembra essere necessaria in circa il 50% dei casi (Fattorusso 2018). Considerando che la terapia corticosteroidica antitumorale non può essere ridotta o sospesa in caso di iperglicemia, anche quando questa sia persistente, è quindi necessario intraprendere un trattamento specifico (**Evidenza B**; Gregoriou 2020). **La terapia insulinica è generalmente preferita perché efficace, flessibile e sicura, soprattutto in fase acuta in corso di terapia oncologica: la scelta tra i diversi possibili schemi terapeutici deve essere caso-specifica (Evidenza E;** Gallo 2016). L'inizio della terapia insulina è necessario in caso di sintomi (rari, tipo nel DM2) o quando interventi conservativi, quali la sospensione di fluidi contenenti glucosio o interventi dietetici, non risultino

efficaci (**Evidenza B**; Gregoriou 2020). Lo studio di Baillargeon et al identifica l'età (fascia a maggior rischio dai 13 ai 18 anni, quindi in corso di pubertà), la familiarità per diabete ed il BMI, quali fattori predittivi per la necessità di terapia insulinica in corso di iperglicemia, in bambini trattati per LLA (**Evidenza C**; Baillargeon 2005). Tali fattori di rischio sono stati recentemente confermati anche in pazienti con linfoma non-Hodgkin (**Evidenza C**; Welsch 2022). La dose insulinica iniziale deve seguire le indicazioni internazionali utilizzate nei casi di DM1 e deve essere incrementata gradualmente in base al controllo metabolico raggiunto (**Evidenza A**; Danne T 2018). In questo contesto, alcuni autori descrivono casi di pazienti con estrema IR e fabbisogno insulinico che può raggiungere anche dosi quali 5 UI/kg/die (**Evidenza C**; Gregoriou 2020). L'utilizzo esclusivo di analoghi insulinici lenti al mattino (*basal analog only*) può essere conveniente per limitare il numero di iniezioni, mentre l'uso di boli di analoghi rapidi ai pasti, può essere più flessibile [*basal-plus (with the addition of 1–3 injections of a rapid-acting insulin analog to a basal insulin)*; *basal-bolus*]. **Lo schema insulinico deve essere personalizzato in base all'andamento metabolico, al dosaggio steroideo, alla via di somministrazione [orale vs. endovenosa (EV)], all'emivita dello steroide utilizzato, alla durata della terapia, all'ora di assunzione e al frazionamento della dose dello steroide** (Tabella 7) (**Evidenza E**; Aberer 2021). In età evolutiva, nei protocolli per patologie tumorali ematologiche e non, sono perlopiù utilizzati cortisonici a durata intermedia. In questi casi, l'iperglicemia è ad esordio lento ed è prolungata nell'arco della giornata (Tabella 7). In età adulta, sono raccomandate insuline con profilo d'azione intermedio quali detemir o NPH alla dose iniziale di 0.1-0.4 UI/kg (**Evidenza E**; Aberer 2021). Solo 2 studi condotti in pazienti in età adulta (in prevalenza con DM2) hanno dimostrato la non-inferiorità della glargine U100 (dose iniziale 0.3-0.5 UI/kg) rispetto a NPH, in termini di efficacia e sicurezza, compresa la frequenza di episodi notturni di ipoglicemia (**Evidenza C**; Radhakutty 2017, Ruiz de Adana 2015). In caso di mancato controllo metabolico, è necessario introdurre insuline regolari o analoghi rapidi in modalità *basal-plus* o *basal-bolus*. Analogo approccio è consigliato in caso di somministrazione di desametasone. In questo caso, è possibile programmare due somministrazioni di analoghi intermedi o utilizzare insuline basali quali analoghi ultra-lenti (glargine U100/U300 o degludec) alla dose iniziale di 0.2 UI/kg (**Evidenza E**; Aberer 2021). Quando è indicata una terapia insulinica con analogo rapido, si deve eseguire prima di ogni somministrazione dello steroide, alla dose iniziale di 0.1 IU/kg (**Evidenza E**; Aberer 2021). La tempistica della somministrazione dell'analogo rapido dovrebbe anche considerare il pasto e quindi l'appetito del paziente, la presenza di nausea e/o l'abilità di masticare e/o deglutire: in presenza di complicanze, la somministrazione di analoghi rapidi può essere posticipata immediatamente dopo il pasto, modulando la dose insulinica anche in base ai livelli glicemici preprandiali (**Evidenza E**; Gallo 2016). In letteratura non esistono evidenze in merito in età evolutiva.

**La rivalutazione della dose insulinica deve essere frequente e adeguata alle modifiche terapeutiche dei cortisonici: una loro riduzione comporta un rapido miglioramento dell'andamento glicemico e quindi la necessità di una preventiva e proporzionata riduzione insulinica** (**Evidenza E**; Aberer 2021).


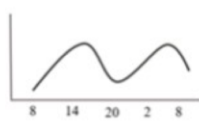
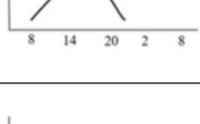
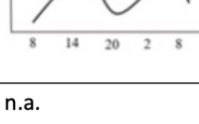

**In età evolutiva, il ruolo degli ipoglicemizzanti orali sembra marginale:** ad esempio, l'utilizzo di metformina può essere proseguito in caso di DM2 pre-esistente, ma il suo proseguimento deve comunque tenere in considerazione possibili effetti avversi, quali la presenza di insufficienza renale acuta, ipossia e ritenzione di liquidi, condizioni non rare in pazienti oncologici in fase acuta di trattamento (**Evidenza E**; Aberer 2021) o la possibilità di indurre e/o peggiorare quadri di tossicità epatica e acidosi metabolica (**Evidenza C**; Bostrom 2013). Inoltre, **l'azione terapeutica degli ipoglicemizzanti orali è spesso di lenta insorgenza, con ridotta efficacia e limitata possibilità di frazionare la dose** (**Evidenza C**; Gregoriou 2020). Si ricorda che tale terapia deve essere sospesa in caso di imaging con mezzo di contrasto e/o procedure richiedenti anestesia generale (**Evidenza B**; Grimes 2019). Nell'adulto, gli ipoglicemizzanti orali possono essere una scelta terapeutica adeguata solo in pazienti stabili, non-critici ed in presenza di escursioni glicemiche moderate (**Evidenza E**; Aberer 2021). Nei pazienti con LLA (fase di induzione), sono descritte alterazioni glucidiche anche quando i corticosteroidi sono somministrati in associazione con L-asparaginasi (**Evidenza C**; Hijiya 2016). In età evolutiva, sono pochi gli studi che hanno valutato l'utilizzo di metformina in corso di iperglicemia in bambini con LLA in trattamento: le popolazioni di studio sono esigue e i disegni di studio sono osservazionali e descrittivi (**Evidenza C**; Bostrom 2013). Nel 2013, Bostrom B e colleghi riportano i dati di 17 bambini e adolescenti con LLA (12 in fase di induzione iniziale, 5 in fase di re-induzione dopo recidiva) (età 2.8-17.4 anni) in terapia con corticosteroidi (in 15 su 17 casi associati a L-asparaginasi) trattati con metformina per comparsa di iperglicemie (valore mediano di glucosio pari a 286 mg/dl, range 112-499 mg/dl) per un periodo mediano di 6 giorni (range 2-46 giorni) (dose iniziale media di metformina pari a 28 mg/kg/die ovvero da 500 a 2000 mg/die). La supplementazione con insulina è stata descritta come necessaria solo in un paziente (per *failure* della metformina), sebbene in altri 4 casi, la terapia orale fosse già utilizzata in

associazione con la terapia insulinica. In 8/12 pazienti in terapia esclusiva con metformina è stato raggiunto un controllo metabolico soddisfacente, che gli autori esplicano come presenza di livelli glicemici <200 mg/dl, dal giorno successivo all'inizio della metformina. Durante la terapia sono descritti: 2 casi di acidosi e aumento dei livelli di creatinina in corso di iperglicemia grave, un caso di moderato aumento della bilirubina totale e 5 casi di moderata ipertransaminasemia. Non sono invece descritti episodi di ipoglicemia. Gli autori, quindi, sostengono la possibilità di utilizzare metformina per controllare valori glicemici  $\leq 300$  mg/dl in assenza di chetonuria, sindrome da lisi tumorale e disidratazione (**Evidenza C**; Bostrom 2013). Viene inoltre menzionato il possibile effetto protettivo della metformina sulla cardiotoxicità da antraciclina (Bostrom 2013).

**Nei pazienti con pregresso DM1, quando sia necessaria terapia steroidea, la terapia insulinica basale deve essere incrementata del 10-30% in caso di scarso controllo glicemico nei primi 2-3 giorni dopo l'inizio della terapia cortisonica. In caso di modifiche del dosaggio steroideo, la terapia insulinica deve essere incrementata della metà circa (ovvero ad un aumento del 50% della dose degli steroidi, dovrebbe corrispondere un aumento insulinico pari al 25% del dosaggio totale giornaliero) (Evidenza E; Aberer 2021). In alternativa, se vengono utilizzati steroidi ad azione intermedia, può essere aumentata solo la dose dell'analogo rapido o di insulina regolare che precede la somministrazione dello steroide (Evidenza E; Aberer 2021). Il proseguimento dell'utilizzo di sistemi di infusione continua di insulina (Continuous Subcutaneous Infusion Sistem - CSII) è raccomandato solo se il paziente non presenta alterazioni dello stato cognitivo o le sue condizioni generali non sono gravi (in caso contrario è consigliabile il passaggio a terapia insulinica EV) (Evidenza E; Aberer 2021). Il trattamento di stati iperglicemici acuti (glicemia >400 mg/dl) o dei quadri di DKA prevede infatti l'infusione insulinica EV associata ad idratazione come da protocolli nazionali e locali (Evidenza A; Wolfsdorf 2018, Bonfanti 2015).**

Alla risoluzione del quadro acuto, tutti i bambini con iperglicemie transitorie (trattate e non) in corso di terapia corticosteroidica e/o altre chemio- o immuno-terapie, dovrebbero essere valutati annualmente presso gli ambulatori specialistici di diabetologia pediatrica al fine di indagare la presenza di condizioni predisponenti futuri squilibri glicemici quali: fattori di rischio per DM2 (e.g. obesità), familiarità per diabete (e.g. escludere forme diabete monogenico) e autoimmunità per DM1, e, quindi, al fine di monitorare e prevenire eventuali complicanze a lungo-termine (**Evidenza C**; Fattorusso 2018, Williams 2020).

**Tabella 7:** Potenziale effetto gluco-metabolico dei diversi farmaci corticosteroidi. Asse X: tempo, asse Y: andamento glicemico (modificato da Aberer 2021)

Glucocorticoidi		Effetto iperglicemico (in ore)			Profilo glicemico	
		Inizio	Picco	Fine	Singola somministrazione (h 8.00)	Duplice Somministrazione (h 8.00 – h 20.00)
Ad azione intermedia	Prednisone	4	8	12-16		
	Metil-prednisolone	4	8	12-16		
A lunga durata d'azione	Desametasone	8	variabile	24-36		n.a.

### Iperglicemia e diabete in corso di immunoterapia

Lo sviluppo di farmaci quali gli inibitori del check-point immunitario (ICIs) ha permesso nuove opportunità terapeutiche in ambito oncologico, anche in età evolutiva dove però il loro uso è attualmente molto limitato. Questi farmaci inibiscono pathways comprendenti Programmed cell Death protein 1 (PD1)/Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) e cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, sistemi che permettono alle cellule tumorali di eludere i sistemi fisiologici di immuno-sorveglianza ma che contribuiscono anche all'immuno-tolleranza verso i tessuti endogeni. Per tale motivo, l'uso di ICIs può determinare eventi avversi immuno-correlati (irAEs) con la conseguente comparsa di sintomi che mimano patologie autoimmuni (**Evidenza C**; Zagouras 2020). Il diabete immuno-mediato è una delle più rare forme di irAEs (<1%) e, tra tutti i ICIs, sembra per lo più associato all'utilizzo di pembrolizumab e nivolumab (**Evidenza B**; Kotwal 2019). **Se compare, il diabete immuno-mediato è permanente. La comparsa di sintomi da iperglicemia e diabete sembra essere precoce ed è descritta tra le 3 settimane e i 12 mesi dopo l'inizio del primo ciclo di ICIs (Evidenza B; Kotwal 2019). L'evoluzione clinica può essere rapida (nei case reports di adulti affetti è infatti documentata una rapida riduzione dei livelli di peptide C): è necessario quindi non ritardare l'inizio della terapia glicoregolatrice, per non incorrere in possibili DKA. In questi casi, è necessaria una terapia insulinica con dosaggi equiparabili al fabbisogno dei pazienti con DM1 non-ICIs indotto (Evidenza A; Danne 2018).** Nell'adulto, *case reports* riportano la necessità di associare ipoglicemizanti orali (quali metformina, agonisti del GLP-1, inibitori di SGLT-2 e glitazoni) al fine di ottenere un adeguato controllo metabolico, soprattutto nei pazienti con fenotipo pre-esistente compatibile con DM2 e obesità (**Evidenza C**; Zagouras 2020). Mancano dati specifici in età evolutiva (**Evidenza C**; Samoa RA 2020). La comparsa di diabete quale irAEs non determina la sospensione della terapia con ICIs se non in casi di mancato raggiungimento di un adeguato controllo metabolico o in presenza di complicanze acute gravi, pericolose per la vita (**Evidenza B**; Brahmer 2018).

Altri farmaci quali gli inibitori di mTOR (e.g. sirolimus, temsirolimus, and everolimus) e di PI3K (e.g. copanlisib, idelalisib, duvelisib, and alpelisib), attualmente utilizzati nel trattamento degli stati avanzati di tumori solidi (renali, pancreatici, mammari ecc), e gli analoghi del 5-fluorouracile (5-FU) possono provocare iperglicemie e diabete. Un quadro di transitoria IR è correlato all'esposizione a mTOR/PI3K inibitori, mentre forme persistenti e più gravi di iperglicemia e diabete, con possibili, seppur rare, DKA, sono descritte in corso di 5-FU e analoghi (**Evidenza C**; Yim 2021).

### Iperglicemia e diabete dopo chirurgia

Trattamenti chirurgici a livello pancreatico, quale pancreatectomia parziale in caso di formazioni neoplastiche locali avanzate ma in assenza di metastasi, riducono la produzione insulinica endogena, con successive frequenti iperglicemie, non solo nel periodo post-chirurgico (determinate anche da stress ed eventuale concomitante utilizzo di farmaci somatostatina-analoghi), ma anche a lungo termine; il rischio di sviluppare diabete è infatti stimato pari a 20-50% (**Evidenza B**; Hiestand 2019). Il trattamento elettivo è la terapia insulinica. In caso di pancreatectomia totale, la chirurgia determina la comparsa acuta di DM1: per tale motivo, **il paziente e la famiglia e/o i caregivers devono essere educati alla gestione del diabete prima della chirurgia e devono affiancare il personale ospedaliero nella gestione del diabete fin dalle prime ore post-intervento (Evidenza B; Hiestand 2019).**

### Iperglicemia e diabete in corso di TMO

In fase acuta e post-acuta, pazienti sottoposti a TMO hanno un rischio aggiuntivo di presentare alterazioni glicemiche, soprattutto quando sottoposti a TBI (**Evidenza C**; Nakagawa 2018) e in caso di GVHD (**Evidenza C**; Healy 2015). Se la GVHD acuta di 1 grado viene trattata con steroide topico o locale (budesonide orale e beclometasone dipropionato), già nelle forme di 2° grado è prevista la somministrazione di metilprednisolone o prednisone ad una dose di 1-2 mg/kg/die per almeno 1-2 settimane, con successivo lento *decalage* (anche più di 8 settimane) in base alla risposta clinica. Nella profilassi di GVHD, il tacrolimus può essere associato a iperglicemia, a causa di un suo effetto diretto sulla sintesi e sul rilascio insulinico, e può determinare apoptosi delle cellule insulari (Healy 2015).

Dopo la fase acuta, è noto che pazienti adulti trattati in età evolutiva con TBI e/o TMO abbiano un rischio 7.2 volte maggiore di presentare diabete rispetto ai non-esposti e la precedente esposizione ad agenti alchilanti aumenta ulteriormente il rischio (OR=1.7; 95% CI, 1.2–2.3; p<0.01) (**Evidenza C**; Meachan 2009, Healy 2015). Pertanto, in questa categoria di pazienti, **l'educazione ad uno stile di vita attivo, alla prevenzione**

**dell'obesità e ad una corretta alimentazione, è da proporre ed iniziare già durante il ricovero in oncologia pediatrica (Evidenza C; DeFilipp 2017, Salchow 2020, Schindera 2021).**

### Iperglicemia e diabete da nutrizione parenterale ed enterale

Nei pazienti con patologia oncologica, l'aspetto nutrizionale è cruciale perché, quando adeguato, permette un miglioramento dell'*outcome* della patologia a breve e lungo termine (**Evidenza B**; August 2009). Nella pratica clinica, è frequente l'utilizzo di supporti nutrizionali per via enterale (EN) o parenterale (PN) che possono però determinare alterazioni glicemiche: si stima che più del 50% dei pazienti con PN e il 30% dei pazienti con EN sperimentino iperglicemia. La patogenesi è complessa: (1) eccessiva quota di carboidrati somministrati, (2) diminuita sensibilità all'insulina, (3) aumento della produzione di glucosio epatico e riduzione del suo utilizzo da parte dei tessuti periferici, (4) presenza di comorbidità e/o effetto sinergico di terapie concomitanti (e.g. glucocorticoidi), (5) disfunzione  $\beta$ -cellulare (Yim 2021). Inoltre, nei pazienti totalmente dipendenti dalla PN, questi fattori sono aggravati dalla perdita dell'effetto dell'incertina sul rilascio insulinico, evento che si verifica quando si bypassa il tratto gastrointestinale (Laesser 2019).

**Attualmente non esistono Linee Guida specifiche che raccomandino obiettivi glicemici e strategie terapeutiche condivise per la gestione dell'iperglicemia e/o diabete durante il supporto nutrizionale specializzato, soprattutto in età evolutiva: in primis, è ipotizzabile consigliare modifiche del contenuto delle preparazioni, ma in caso di mancata risposta metabolica, è necessario l'avvio di terapie farmacologiche specifiche.** Wei-Hsu e colleghi hanno proposto un protocollo rivolto agli adulti per la modulazione dell'insulina EV in funzione delle glicemie in pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva (**Evidenza E** Wei-Hsu 2012).

La gestione complessa di questi pazienti richiede un **approccio multidisciplinare** che coinvolga oncologo, diabetologo e nutrizionista. E' stato proposto l'utilizzo di piattaforme di condivisione dei dati online: questo sistema potrebbe facilitare l'intervento del diabetologo, migliorare la consapevolezza della gestione glicemica dei medici nel reparto oncologico, promuovere la standardizzazione del processo di gestione delle glicemie, migliorare l'efficienza della gestione della glicemia, la qualità della vita, ridurre i rischi legati al cattivo controllo metabolico, e ridurre la durata media di ricovero (**Evidenza E**; Jiang 2021). Una metanalisi che include 17 studi ha analizzato differenti schemi di terapia insulinica in corso di EN, PN, e nutrizione mista, concludendo che gli approcci terapeutici sono eterogenei. Il migliore risultato in termini di riduzione della media glicemica è documentato in corso di NPH in EN e di insulina rapida regolare nella nutrizione mista, ma in assenza di una rilevanza clinica (**Evidenza C**; Viana 2017).

### Nutrizione parenterale

I carboidrati sono la principale fonte di energia e, nelle diete occidentali, di solito forniscono il 40-60% dell'apporto energetico. Nella PN, la fonte dei carboidrati è il destrosio (d-glucosio), nella sua forma monoidrato e contribuisce maggiormente all'osmolalità della soluzione parenterale. Una novità delle linee guida ESPEN/ESPGHAN del 2018 è rappresentato dall'espressione delle indicazioni come velocità di infusione (mg/kg/min) oltre che come apporti complessivi giornalieri per kg di peso corporeo. Infine, in queste linee guida, vengono fornite indicazioni più codificate circa la prevenzione e la gestione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia (**Evidenza B**; Hartman 2018).

Secondo le raccomandazioni ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, l'apporto di carboidrati nell'infusione deve essere stabilito valutando l'età del paziente, la fase di malattia acuta, lo stato nutrizionale e la concomitante fornitura di altri macronutrienti. Oltre ad alterazioni glicemiche, l'eccesso di glucosio può causare lipogenesi e compromettere la funzionalità epatica, soprattutto inducendo la steatosi, mentre il suo contributo allo sviluppo della colestasi non è chiaro. Inoltre, l'assunzione elevata di carboidrati induce IR attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione ChREBP (proteina legante l'elemento di risposta dei carboidrati) a livello epatico, con conseguente aumento della gluconeogenesi (Mesotten 2018). I dati di letteratura confermano la necessità di prevenire o correggere le alterazioni glicemiche, mediante la modifica della composizione dei nutrienti o mediante infusione di insulina, durante PN. Un primo approccio di prevenzione e/o terapia prevede la riduzione della quantità di destrosio sufficiente per soddisfare le esigenze metaboliche cerebrali e delle funzioni cellulari di base (McClave 2009). Studi prospettici randomizzati sono però necessari per determinare efficacia e outcome clinici di tale modifica in pazienti critici, sia in età adulta sia in età pediatrica. L'utilizzo dei lipidi, oltre a permettere un adeguato apporto di acidi grassi essenziali, consente di raggiungere il target calorico e migliora il bilancio azotato evitando un'eccessiva somministrazione di carboidrati. Recentemente, uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato, condotto su adulti, ha



dimostrato che l'integrazione di PN con il dipeptide di alanina-glutammina riduce la quantità di insulina richiesta di circa il 54% rispetto all'uso di PN standard (Grau 2011).

**Durante PN totale, l'insulina è il trattamento di scelta per controllare l'iperglicemia.** In pazienti critici o emodinamicamente compromessi, è da preferire l'infusione continua di insulina in quanto consente frequenti aggiustamenti della dose (**Evidenza E**; Sajbel 1987). Alcuni studi supportano l'uso dell'infusione insulinica ev rispetto all'utilizzo di sacche di PN arricchite da insulina. Tuttavia, altri studi hanno dimostrato che anche l'aggiunta di insulina alla miscela di PN è clinicamente sicura ed efficace nel controllo dell'iperglicemia (rapporto suggerito: inizialmente 1 unità di insulina regolare per 20 gr di destrosio in pazienti con diabete in PN contenente 150-300 g di carboidrati/die, poi titolabile fino a 1: 15-11 gr in caso di persistenza di livelli glicemici >140 mg/dl, o dose insulinica media 0,2-0,3 UI/kg/die) (**Evidenza E**; Hongsermeier T 1993; Gosmanov 2013).

Uno studio RCT condotto in pazienti adulti gravemente compromessi ha dimostrato che il trattamento dell'iperglicemia mediante somministrazione continua di insulina per via EV con un controllo glicemico rigoroso (80-110 mg/dL) riesce a ridurre la durata del ricovero nell'unità di terapia intensiva (**Evidenza C**; van den Berghe 2001). Questi risultati non sono però stati confermati nello studio multicentrico NICE-SUGAR, dove è stato documentato un aumento della mortalità di pazienti in terapia intensiva pur con controllo rigoroso del glucosio tramite terapia insulinica intensiva (sia quando l'insulina veniva aggiunta alla sacca di nutrizione parenterale sia quando veniva somministrata glargine per via sottocutanea) e nessuna riduzione della durata del ricovero ospedaliero (Viana 2017).

### *Nutrizione enterale*

Nella pratica clinica, la EN è preferita alla PN per molteplici ragioni, tra queste la possibilità di preservare la funzione intestinale e la maggiore sicurezza della EN, i livelli più elevati della glicemia e la maggiore frequenza di infezioni con uso di PN. Le formulazioni enterali standard contengono 1-2 Cal/ml e, in generale, contengono proteine, lipidi sotto forma di trigliceridi a catena lunga e carboidrati. Numerosi fattori influenzano l'omeostasi glucicemica nel contesto della EN. Un alterato assorbimento del glucosio può verificarsi in pazienti critici in seguito a svuotamento gastrico ritardato o in pazienti con diabete di lunga data o mal controllato con o senza gastroparesi. La EN ha effetti sulla secrezione e sull'azione dell'incertina, meccanismo che può contribuire all'iperglicemia. In contrasto con le formulazioni standard in cui i carboidrati forniscono il 55-60% delle calorie totali, nuovi preparati specifici per pazienti con diabete hanno sostituito parte dei carboidrati con acidi grassi monoinsaturi (fino al 35% delle calorie totali), fibra alimentare (10-15 g/L) e fruttosio (Kreyman 2006; Florian 2010). Studi condotti in pazienti adulti affetti da diabete hanno dimostrato come l'uso di formule a basso contenuto di carboidrati riduca l'iperglicemia e il fabbisogno di insulina e migliori l'emoglobina A1c rispetto a formule standard (Craig 1998).

Secondo le raccomandazioni di ADA/AAEC, **l'obiettivo terapeutico nei pazienti in EN continua è mantenere la glicemia tra 140-180 mg/dl (Evidenza E; Moghissi 2009).**

La decisione di iniziare la terapia insulinica deve considerare diversi fattori:

- Anamnesi remota positiva per diabete, iperglicemia o ipoglicemia
- Tempi di alimentazione: continuo, bolo o notturno
- Consumo orale oltre EN.

Attualmente mancano dati uniformi che supportino un'unica strategia insulinica: è possibile l'utilizzo di glargine basale una volta al giorno, NPH due volte o ogni 6 ore, o insulina premiscelata e insulina regolare, come dimostrano diversi studi retrospettivi (**Evidenza C**; Fatati 2006). Nel 2009, Korytkowski et al hanno condotto un RCT prospettico che valutava l'efficacia di diversi schemi terapeutici insulinici in pazienti in EN. In questo studio, 50 pazienti adulti sono stati randomizzati in gruppi a seconda dell'uso di insulina regolare al bisogno o glargine somministrata una volta al giorno. Lo studio non ha documentato differenze tra i gruppi. Tuttavia, nel gruppo in trattamento esclusivo con insulina regolare, quasi la metà dei pazienti hanno richiesto l'aggiunta di NPH due volte al giorno al fine di migliorare il controllo glicemico. Gli autori hanno poi documentato una differenza del fabbisogno insulinico tra pazienti diabetici e non: i pazienti con diabete hanno richiesto una dose insulinica giornaliera totale (TDD) di  $0,61 \pm 0,28$  UI/kg, mentre quelli senza storia di diabete  $0,39 \pm 0,28$  UI/kg. In conclusione, **l'utilizzo di insulina a lunga durata d'azione come glargine con correttivi di insulina rapida sembra una strategia efficace per gestire l'iperglicemia durante EN (Evidenza E; Korytkowsky 2009)**

Altri studi hanno confrontato l'efficacia di insulina NPH o premiscelata 70/30. Insulina NPH somministrata ogni 6 ore sembra essere più efficace e più sicura della somministrazione al bisogno di insulina regolare o

NPH ogni 4 ore. In un altro studio, insulina premiscelata 70/30 somministrata tre volte al giorno sembra essere superiore rispetto alla sua somministrazione due volte al giorno, o alla combinazione glargine/lispro. In assenza di studi che confrontino NPH e analoghi dell'insulina lenta (glargine o detemir), non è noto se quest'ultimi possano offrire vantaggi aggiuntivi nel migliorare il controllo glicemico o nel ridurre gli eventi ipoglicemici. Da un lato, l'uso di NPH può essere preferibile a causa della più breve emivita che facilita la sua titolazione o interruzione nel caso in cui le alimentazioni enterali siano interrotte (Gosmanov 2013).

**I farmaci ipoglicemizzanti orali non hanno indicazione in pazienti in EN (Evidenza E; Mabrey 2015).**

**In caso di EN continua, l'insulina per via EV è il metodo di scelta per il controllo della glicemia in terapia intensiva (Evidenza E; Unpierrez 2012).** Fuori dalla fase critica, questo tasso costante di insulina EV può essere moltiplicato per 20 per determinare ~80% della TDD di insulina da eseguirsi sottocute. Se il paziente ha una storia precedente di diabete, il 30-40% del TDD è previsto come insulina basale e il resto è diviso in quattro somministrazioni di insulina regolare. Se il paziente non ha diabete, il TDD è diviso in quattro somministrazioni di insulina regolare, da somministrare ogni 6 ore.

Mabrey et al indicano, in caso di iperglicemia al di fuori dell'area di assistenza critica, di valutare la glicemia mediante test capillare ogni 6 ore e di fornire insulina regolare con dosi programmate (più scala di correzione in pazienti selezionati) ogni 6 ore permettendo, quindi, una copertura di 24 ore.

Il controllo della glicemia nei pazienti che ricevono la EN **in boli** può essere ottenuto mediante due metodi: utilizzando **insulina regolare ogni 6 ore con boli di nutrizione ogni 3 ore o utilizzando insulina analogo rapido (lispro, aspart, glulisina) con boli di nutrizione ogni 3-4 ore (Evidenza E; Mabrey 2015)**. Il vantaggio di utilizzare l'insulina analogo rapido è che può essere somministrata immediatamente dopo l'alimentazione.

Alcuni autori hanno sviluppato una formula per definire uno schema insulinico standard nei casi di **alimentazione notturna** di 14 ore (Figura 5). Questa formula può essere usata per fornire dosi iniziali di insulina, da modificare in base alla risposta glicemica stessa. Quando si inizia questo regime terapeutico, gli autori consigliano di misurare la glicemia minimo sei volte nelle prime 24 ore: all'inizio dell'alimentazione enterale, 4 ore dopo, 2 ore più tardi, 3-4 ore dopo, alla fine della somministrazione e a metà giornata (Mabrey 2015).

La sezione "metabolismo, endocrinologia e nutrizione" della Società Europea di Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale (ESPNIC) ha ritenuto opportuno affrontare alcune domande cliniche rimaste senza risposta riguardanti diversi aspetti della nutrizione, in bambini in condizioni critiche, generando 15 domande cliniche generali. Tra queste, la domanda relativa alla quantità di glucosio presente in una preparazione parenterale adeguata per un corretto compenso glicemico resta pressoché non soddisfatta. La dose di glucosio prevista non è specificata ma, secondo gli autori, deve essere definita come il livello sufficiente per evitare ipoglicemia e tale da prevenire iperglicemia. Le raccomandazioni SCCM (Society of Critical Care Medicine) e ASPEN (American Society of Parenteral ed Enteral Nutrition) relative a tale quesito sono definite non applicabili (Lyvonne 2020, Johnson 2021).

**Figura 5:** Formula per il passaggio da nutrizione enterale continua a ciclica o notturna [modificata da Mabrey 2015]

X= ¼ della dose totale giornaliera nell'alimentazione enterale continua
X unità di insulina Regolare all'inizio dell'alimentazione enterale
½ X unità di insulina regolare + 2X unità di NPH 4 ore dopo
X unità di NPH alla fine dell'alimentazione enterale in paziente con storia di diabete o in terapia con basse dosi di prednisone al mattino

L'iperglicemia nei pazienti ospedalizzati, adulti e bambini, in corso di PN o EN, resta un evento comune, meritevole di un maggiore consenso nella pratica clinica e di ulteriore approfondimento.



## Trattamento del “fine vita”

Il trattamento dell'iperglicemia e del diabete deve considerare la reale aspettativa di vita del paziente. In stadi avanzati della patologia tumorale, la cachessia può associarsi e/o essere peggiorata da uno scarso controllo glico-metabolico. Nonostante un ampio utilizzo dei corticosteroidi nella medicina palliativa (ad esempio nel trattamento sintomatico di edema cerebrale, nausea, dispnea, anoressia, ecc), mancano linee-guida e dati “robusti” di letteratura (Lindskog 2014). In presenza di iperglicemie e/o diabete, autori raccomandano il mantenimento in età adulta di livelli glicemici tra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre i sintomi correlati all'iperglicemia ed evitare episodi sintomatici di ipoglicemia (**Evidenza E**; McCoubrie 2005). Nonostante ciò, range glicemici più stringenti, quali 120-250 mg/dl, sono considerati ottimali al fine di ridurre la comparsa di ulteriori complicanze e/o sintomi quali infezioni e disidratazione da stati iperosmolari (**Evidenza E**; Gallo 2019). Il fabbisogno insulinico può ridursi come risultato di una riduzione dell'apporto calorico e di una perdita di peso; la presenza di insufficienza epatica e/o renale può aumentare il rischio ipoglicemico. L'esperienza clinica è estremamente variabile: alcuni autori propongono addirittura il proseguimento dell'utilizzo di device quali CGM e CSII, anche con ansa chiusa, in pazienti adulti con diabete durante il fine vita (**Evidenza C**; Boughton 2019). In assenza di linee-guida e di studi prospettici, soprattutto in età evolutiva, il management di eventuali alterazioni glicemiche, inteso come frequenza dei controlli glicemici e terapia, deve prevedere una discussione multidisciplinare, che coinvolga anche gli stessi caregivers, ed avere l'obiettivo di limitare l'invasività e, contemporaneamente, ridurre le possibili complicanze acute (**Evidenza E**; Hershey 2017).

## Ruolo della tecnologia

Non esistono ad oggi forti evidenze che supportino l'utilizzo di CGM e CSII in questa categoria di pazienti e l'utilizzo di tali tecnologie non è attualmente comune pratica clinica: il loro utilizzo è prevalentemente riportato in *case-reports* che coinvolgono soprattutto pazienti adulti (**Evidenza C**; Godwin 2017; **Evidenza B**; Hiestand 2019) e in uno studio prospettico osservazionale condotto in una popolazione di 29 pazienti di età mediana 13.1 anni sottoposti a TMO (**Evidenza C**; Sopfe 2020). In quest'ultimo studio è stato utilizzato il sistema FGM, inserito 7 giorni prima del TMO e circa 2 mesi dopo, in regime di ricovero (esclusi periodi di radioterapia e/o infusione di thiotepa, responsabili di possibili rash cutanei desquamanti). Lo studio supporta l'utilizzo di CGM in questa categoria di pazienti perché ben tollerato e sicuro (solo il 2.4% dei casi ha presentato sanguinamenti e/o lividi nel sito d'inserzione e solo 6 sono i *drop out*), ma documenta una precisione del sistema inferiore rispetto a quella desiderata (MARD 20-14%; nel 75% dei casi, FGM misurava 16 mg/dl in meno rispetto al valore glicemico capillare) (**Evidenza C**; Sopfe 2020). Due pubblicazioni precedenti, di cui una è un *case-report* (Visavachaipan 2013), avevano utilizzato CGM per valutare il rischio di ipoglicemie in bambini con diagnosi di LLA in corso di terapia di mantenimento (con analoghi della purina) ma la valutazione dell'affidabilità e/o la tollerabilità di tali sistemi non rientrava negli obiettivi di questi papers ma solo nei metodi (**Evidenze C**; Trelinska 2011, Visavachaipan 2013).

Ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di tali presidi in questa categoria di pazienti.

Teoricamente, il loro utilizzo dovrebbe essere incentivato perché:

- può presentare vantaggi in termini clinici, sia nelle fasi diagnostiche di alterazioni glicemiche (ad esempio, nel decidere l'inizio della terapia e nel monitoraggio del suo effetto) sia in termini terapeutici, ad esempio nella possibilità di modulare con maggior flessibilità la dose insulinica erogata, soprattutto nei casi di possibili rapide modifiche di severità di iperglicemie come in corso di terapia corticosteroidica (**Evidenza B**; Gregorious 2020),
- può presentare vantaggi in termini organizzativi e di qualità di vita, ad esempio permettendo il monitoraggio tramite telemedicina, in pazienti immunodepressi o con recente chirurgia, per i quali i controlli diabetologici in presenza, potrebbero aumentare il rischio infettivo e il *discomfort* quotidiano.

E' necessario però ricordare che il corretto funzionamento di tecnologie quali CGM può essere influenzato dallo stato di salute generale del paziente:

- se è in fase critica e presenta disidratazione (scarsa perfusione dell'interstizio) e/o edema e/o acidosi, è necessario valutare l'accuratezza dei CGM tramite calibrazioni,
- se manifesta deficit coagulativi o immunodepressione, è necessario valutare l'indicazione terapeutica al loro utilizzo al fine di evitare sanguinamenti e/o limitare il rischio infettivo.

Inoltre, l'utilizzo di tale tecnologia, se impiegata in corso di ricovero, deve prevedere l'educazione del personale medico e infermieristico dei reparti di onco-ematologia pediatrica, da parte dell'equipe diabetologica.

### Iperglicemia e diabete dopo abdRT e/o TBI

I pazienti con pregressa patologia oncologica in età evolutiva trattati con abdRT e TBI sono considerati ad alto rischio di sviluppare diabete insulino-dipendente e non, principalmente a causa del danno iatrogeno diretto sulle  $\beta$ -cellule pancreatiche (de Vathaire 2012, Nakagawa 2018). Recentemente, Friedman DN e colleghi hanno valutato l'associazione tra il rischio di sviluppare diabete e la dose e il volume d'esposizione alla abdRT in una popolazione CCS. Tra i 4568 pazienti sottoposti ad abdRT, 137 (2.3%) hanno sviluppato diabete ad un'età mediana di 30 anni e, nello specifico, il 48.2% è stato trattato con soli ipoglicemizzanti orali, il 50.4% con insulina, e l'1.5% con terapia combinata (Friedman 2020). Tale dato evidenzia come l'eziopatogenesi della patologia diabetica in questi pazienti sia ancora da chiarire e come sia ipotizzabile la presenza di IR, correlata al cambiamento della composizione corporea, insieme ad alterazioni a carico di *pathways* degli ormoni *adipose-derived* (tipo adiponectina) e, quindi, a sindrome metabolica e insulino-penia (**Evidenza B**; Friedman 2018). **Per tale motivo, il trattamento di iperglicemie e diabete in questa categoria di pazienti non può essere sintetizzato in evidenze, attualmente mancanti in letteratura, ma deve essere personalizzato, tenendo in considerazione la presenza di specifici fattori di rischio (terapeutici, clinici e familiari) ed essere quindi preceduto da un adeguato percorso diagnostico (dosaggio di peptide C, insulina, autoimmunità specifica per DM1 ed eventuale preventiva esecuzione di OGTT).**

## REFERENZE

- Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. J Clin Med. 2021 May 16;10(10):2154. doi: 10.3390/jcm10102154. PMID: 34065762 PMCID: PMC8157052.
- Aisyi M, Andriastuti M, Kurniati N. The Effect of Combination of Steroid and L-Asparaginase on Hyperglycemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Sep 1;20(9):2619-2624. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2619. PMID: 31554355; PMCID: PMC6976823.
- Annaloro C, Airaghi L, Saporiti G, Onida F, Cortelezzi A, Delilieri GL. Metabolic syndrome in patients with hematological diseases. Expert Rev Hematol. 2012 Aug;5(4):439-58. doi: 10.1586/ehm.12.35. PMID: 22992237.
- Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, de Vries EG, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: innocent bystander or unusual suspect. Cancer Treat Rev. 2015 Apr;41(4):376-84. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.02.007. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25724262.
- August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN. 2009 Sep-Oct;33(5):472-500. doi: 10.1177/0148607109341804. PMID: 19713551.
- Baillargeon J, Langevin A, Mullins J, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2005 Dec;45(7):960-3. doi: 10.1002/pbc.20320. PMID: 15700246 PMCID: PMC3102306.
- Banihashem A, Ghasemi A, Ghaemi N, Moazzen N, Amirabadi A. Prevalence of transient hyperglycemia and diabetes mellitus in pediatric patients with acute leukemia. Iran J Ped Hematol Oncol. 2014;4(1):5-10. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24734157; PMCID: PMC3980015.
- Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, et al. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica - gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P. Acta Biomed. 2015. 86: 4-25.

- Bostrom B, Uppal P, Chu J, Messinger Y, Gandrud L, McEvoy R. Safety and efficacy of metformin for therapy-induced hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;35(7):504-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829cdeba. PMID: 23823111.
- Boughton CK, Bally I, Hartnell S, Wilinska M, Coll AP, Evans M, Stettler C, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in end-of-life care: a case report. *Diabet Med*. 2019 Dec;36(12):1711-1714. doi: 10.1111/dme.13974. PMID: 31002426 PMCID: PMC6900195.
- Brady VJ, Grimes D, Armstrong T, LoBiondo-Wood G. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review. *Oncol Nurs Forum*. 2014 Nov 1;41(6):E355-65. doi: 10.1188/14.ONF.E355-E365. PMID: 25355031.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. PMID: 29442540.
- Carly Y, Kerry M, Nassrein H, Terra A. Current cancer therapies and their influence on glucose control. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):1010-1025. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1010. PMID: 34326951 PMCID: PMC8311484.
- Castellino S, Muir A, Shah A, Shope S, McMullen K, Ruble K, Barber A, Davidoff A, Hudson MM. Hepato-biliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 May;54(5):663-9. doi: 10.1002/pbc.22265. PMID: 19890896; PMCID: PMC2838980.
- Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2012 Jan;106(2):383-9. doi: 10.1007/s11060-011-0676-4. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21833800.
- Chemaitilly W, Boulad F, Oeffinger KC, Sklar CA. Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Sep;44(6):339-43. doi: 10.1038/bmt.2009.40. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19308039.
- Chien-Wei H. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2012 Feb 4;1(1):31-9. doi: 10.5492/wjccm.v1.i1.31. PMID: 24701399 PMCID: PMC3956063.
- Childrens Oncology Group. Long term Follow-up guidelines. Version 5.0, October 2018. [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/cog\\_ltfu\\_guidelines\\_v5.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/cog_ltfu_guidelines_v5.pdf)
- Chueh HW, Yoo JH. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):82-89 doi:10.6065/apem.2017.22.2.82
- Craig LD, Nicholson S, Silverstone FA, Kennedy RD. Use of a reduced-carbohydrate, modified-fat enteral formula for improving metabolic control and clinical outcomes in long-term care residents with type 2 diabetes: results of a pilot trial. *Nutrition*. 1998; 14:529-534. PMID: 9646297. doi: 10.1016/s0899-9007(98)00062-8
- Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-135. doi: 10.1111/pedi.12718. PMID: 29999222.
- Dare JM, Moppett JP, Shield JP, Hunt LP, Stevens MC. The impact of hyperglycemia on risk of infection and early death during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):E157-9. doi: 10.1002/pbc.24689. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23868820.
- DeFilipp Z, Duarte RF et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT.

- Bone Marrow Transplant. 2017 Feb;52(2):173-182. doi: 10.1038/bmt.2016.203. PMID: 27548466  
PMCID: PMC5288134.
- de Grauw AM, Mul D, van Noesel MM, Buddingh EP. Stress hyperglycaemia as a result of a catecholamine producing tumour in an infant. *BMJ Case Rep.* 2015 Sep 4;2015:bcr2014209091. doi: 10.1136/bcr-2014-209091. PMID: 26341160; PMCID: PMC4567728.
  - de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1002-10. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70323-6. PMID: 22921663.
  - Decker M, Sacks P, Abbatematteo J, De Leo E, Brennan M, Rahman M. The effects of hyperglycemia on outcomes in surgical high-grade glioma patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Apr;179:9-13. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.02.011. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30784896.
  - Elhasid R, Leshem YA, Ben Arush MW, Rowe JM, Shehadeh N. Insulin-related metabolism following hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2009 Apr;10(2):149-54. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00420.x. Epub 2008 Aug 1. PMID: 18680545.
  - Fabbrini E, Conte C, Magkos F. Methods for assessing intrahepatic fat content and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Sep;12(5):474-81. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832eb587. PMID: 19550313.
  - Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs.* 2014 Oct;74(15):1731-45. doi: 10.1007/s40265-014-0282-9. PMID: 25204470.
  - Fatati G, Coaccioli S. Artificial nutrition in the patient with hyperglycemia. *Clin Ter.* 2006 Jan-Feb;157(1):5-7. PMID: 16669545.
  - Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, Puxeddu A. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol.* 2005 Dec;42(4):182-6. doi: 10.1007/s00592-005-0200-4. PMID: 16382306.
  - Fattorusso V, Nugnes R, Casertano A, Valerio G, Mozzillo E, Franzese A. Non-Diabetic Hyperglycemia in the Pediatric Age: Why, How, and When to Treat? *Curr Diab Rep.* 2018 Oct 29;18(12):140. doi: 10.1007/s11892-018-1115-0. PMID: 30370431.
  - Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Oct;31(10):790-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b794e8. PMID: 19770681.
  - Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci.* 2010; 118:61–69. PMID: 19426144. doi: 10.1042/CS20090063
  - Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1):50-67. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002. PMID: 16473644.
  - Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Mar;99(3):277-80. doi: 10.1016/j.diabres.2012.12.023. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298665.
  - Friedman DN, Hilden P, Moskowitz CS, Wolden SL, Tonorezos ES, Antal Z, Carlow D, Modak S, Cheung NK, Oeffinger KC, Sklar CA. Insulin and glucose homeostasis in childhood cancer survivors treated with abdominal radiation: A pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Nov;65(11):e27304. doi: 10.1002/pbc.27304. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009519; PMCID: PMC6150783.
  - Friedman DN, Moskowitz C, Hilden P, Howell RM, et al. Radiation Dose and Volume to the Pancreas and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2020 May 1;112(5):525-532. doi: 10.1093/jnci/djz152. PMID: 31329225 PMCID: PMC7225668.
  - Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):118-127. doi: 10.1159/000495698. PMID: 30650414 PMCID: PMC6610586.

- Friend AJ, Feltbower RG, Newton HL, Picton HM, Glaser AW. Late effects of childhood cancer. *Lancet*. 2018 May 5;391(10132):1772. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30572-5. PMID: 29739563.
- Gallo M, Clemente G, Corsi DC, Michelini M, Suraci C, Farci D, Ponziani MC, Candido R, Russo A, Musacchio N, Pinto C, Mannino D, Gori S. An integrated care pathway for cancer patients with diabetes: A proposal from the Italian experience. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jan;159:107721. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.036. PMID: 31085198.
- Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G. Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol*. 2016 Aug;53(4):515-24. doi: 10.1007/s00592-016-0839-z. PMID: 26862082.
- Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, Vigneri R, Colao A. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism*. 2018 Jan;78:141-154. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.013. Epub 2017 Oct 7. PMID: 28993227.
- Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, Veloski C. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2017 May 16;5:40. doi: 10.1186/s40425-017-0245-2. eCollection 2017. PMID: 28515940 PMCID: PMC5433051.
- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy. *Curr Diab Rep*. 2013 Feb;13(1):155-62. doi: 10.1007/s11892-012-0335-y. PMID: 23065369 PMCID: PMC3746491.
- Grau T, Bonet A, Minambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011; 39:1263–1268. PMID: 21336131. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820eb774
- Gregoriou K, Craigie I, Gibson B, Mason A, Shaikh MG. Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Feb;67(2):e28085. doi: 10.1002/pbc.28085. PMID: 31736211 .
- Grimes A, Mohamed A, Sopfe J, Hill R, Lynch J. Hyperglycemia During Childhood Cancer Therapy: Incidence, Implications, and Impact on Outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Sep 1;2019(54):132-138. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz022. PMID: 31532529.
- GunerOzenen G, Aksoylar S, Goksen D, Gozmen S, Darcan S, Ozek G, Kansoy S. Metabolic syndrome and risk factors after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Feb 25;34(4):485-493. doi: 10.1515/jpem-2020-0584. PMID: 33639046.
- Halonen P, Mattila J, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Liver histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: microvesicular fatty change and siderosis are the main findings. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Mar;40(3):148-54. doi: 10.1002/mpo.10231. PMID: 12518342.
- Hartman C, Shamir R, Simchowicz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition: complications. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2418-2429. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.956. PMID: 30033173.
- Healy SJ, Dungan KM. Hyperglycemia in patients with hematologic malignancies. *Curr Diab Rep*. 2015 Mar;15(3):8. doi: 10.1007/s11892-015-0581-x. PMID: 25644817.
- Healy SJ, Nagaraja HN, Alwan D, Dungan KM. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine*. 2017 Apr;56(1):90-97. doi: 10.1007/s12020-016-1220-2. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28058528.
- Hershey DS. Importance of Glycemic Control in Cancer Patients with Diabetes: Treatment through End of Life. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017 Oct-Dec;4(4):313-318. doi: 10.4103/apjon.apjon\_40\_17. PMID: 28966959.

- Hiestand A, Flory J, Chitkara R. Hospitalization as an Opportunity to Optimize Glycemic Control in Oncology Patients. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 27;19(12):149. doi: 10.1007/s11892-019-1283-6. PMID: 31776685.
- Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098. PMID: 26457414.
- Hoffmeister PA, Storer BE, Sanders JE. Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Feb;26(2):81-90. doi: 10.1097/00043426-200402000-00003. PMID: 14767193.
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:190-209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085692.
- Holmqvist AS, Olsen JH, Mellekjær L, Garwicz S, Hjorth L, Moëll C, et al. ALiCCS study group. Autoimmune diseases in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1622-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207659. PMID: 26555403.
- Hongsermeier T, Bistrrian BR. Evaluation of a practical technique for determining insulin requirements in diabetic patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN; J Parenter Enteral Nutr.* 1993; 17:16–19. PMID: 8437317. doi: 10.1177/014860719301700116.
- Hwangbo Y, Lee EK. Acute Hyperglycemia Associated with Anti-Cancer Medication. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017 Mar;32(1):23-29. doi: 10.3803/EnM.2017.32.1.23. PMID: 28345313; PMCID: PMC5368117.
- JBDS-IP, Joint British Diabetes Societies for inpatient care, UK Chemotherapy Board. The management of Glycaemic control in patients with cancer. May 2021. [https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site\\_uploads/JBDS\\_Guidelines\\_Archive/JBDS\\_17\\_Oncology\\_Guideline\\_Final\\_21052021\\_Archive.pdf](https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Archive/JBDS_17_Oncology_Guideline_Final_21052021_Archive.pdf)
- Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, Board R, Joint British Diabetes Society for Inpatient Care (JBDS), UK Chemotherapy Board (UKCB). A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med.* 2022 Jan;39(1):e14636. doi:10.1111/dme.14636. PMID: 34240470
- Johnson MJ, Lapillonne A, Bronsky J, Domellof M, Embleton N, Iacobelli S, Jochum F, Joosten K, Kolacek S, Mihatsch WA, Moltu SJ, Puntis JW, Riskin A, Shamir R, Tabbers MM, Van Goudoever JB, de Pipaon MS and on behalf of ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Working Group on Pediatric Parenteral Nutrition. Research priorities in pediatric parenteral nutrition: a consensus and perspective from ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN. *Pediatr Res.* 2022 Jul;92(1):61-70. doi: 10.1038/s41390-021-01670-9. PMID: 34475525 PMCID: PMC9411056.
- Juan J, Danlan P, Renzhi H, Mingyang H, Qinan W. Evaluation of the Efficacy of the Hospital Glycemic Management System for Patients with Malignant Tumors and Hyperglycemia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jun 16; 14:2717-2725. doi: 10.2147/DMSO.S318435. PMID: 34163199 PMCID: PMC8216063.
- Kero AE, Järvelä LS, Arola M, Malila N, Madanat-Harjuoja LM, Matomäki J, Lähtenmäki PM. Late mortality among 5-year survivors of early onset cancer: a population-based register study. *Int J Cancer.* 2015 Apr 1;136(7):1655-64. doi: 10.1002/ijc.29135. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25110999.
- Koltin D, Sung L, Naqvi A, Urbach SL. Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prevalence, risk factors and characteristics. *Support Care Cancer.* 2012 Sep;20(9):2009-15. doi: 10.1007/s00520-011-1307-5. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22065148.
- Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Feb 13;7(1):e000591. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000591. PMID: 30899528.



- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006; 25:210–223. PMID: 16697087. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021
- Laesser CI, Cumming P, Reber E, Stanga Z, Muka T, Bally L. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019 Jun 28;8(7):935. doi: 10.3390/jcm8070935. PMID: 31261760 PMCID: PMC6678336.
- Larouche V, Bellavance C, Tibout P, Bergeron S, Simonyan D, Gagné J. Screening for asymptomatic diabetes and metabolic comorbidities in pediatric patients during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Apr 12;34(5):627-632. doi: 10.1515/jpem-2020-0457. PMID: 33838097.
- Lindskog M, Kärvestedt L, Fürst CJ. Glycaemic control in end-of-life care. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014 Dec;8(4):378-82. doi: 10.1097/SPC.000000000000095. PMID: 25259543.
- Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jul;52(7):814-8. doi: 10.1002/psc.21980. PMID: 19260096.
- Luogo C, Randazzo E, Iughetti L, di Iorgi N, Loche S, Maghnie M, Valerio G, Delvecchio M. Cardiometabolic risk in childhoodcancersurvivors. *Minerva Paediatrics* 2021, DOI 10.23736/S2724-5276.21.06544-7
- Lu VM, Goyal A, Vaughan LS, McDonald KL. The impact of hyperglycemia on survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin NeurolNeurosurg.* 2018 Jul;170:165-169. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.05.020. Epub 2018 May 19. PMID: 29803727.
- Mabrey ME, Barton AB, Corsino L, Freeman SB, Davis ED, Bell EL, et al. Managing hyperglycemia and diabetes in patients receiving enteral feedings: a health system approach. *Hosp Pract (1995).* 2015;43(2):74-8. doi: 10.1080/21548331.2015.1022493. PMID: 25744356 PMCID: PMC4397647.
- Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Sep;15(9):1100-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.05.010. PMID: 19660723.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN; J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:277–316. PMID: 19398613. doi: 10.1177/0148607109335234.
- McCormick MC, Sharp E, Kalpatthi R, Zullo J, Gurtunca N, Zhang J, Krafty R, Raman S. Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Sep;67(9):e28475. doi: 10.1002/psc.28475. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32589365; PMCID: PMC7674257.
- McCoubrie R, D Jeffrey, C Paton, L Dawes. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005 Jul;14(3):244-8. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x. PMID: 15952968.
- Meacham LR, SklarA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Oeffinger KC. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med.* 2009 Aug 10;169(15):1381-8. doi: 10.1001/archinternmed.2009.209. PMID: 19667301 PMCID: PMC3529471.
- Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, the ESPGHAN/ESPEN/ ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37 (6 Pt B):2337-2343. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.947.PMID: 30037708.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient



glycemic control. *Endocr Pract.* 2009; 15:353–369. PMID: 19454396. doi: 10.4158/EP09102.RA

- Nakagawa R, HosokawaTsuji A, Aoki Y, Takasawa K, Maru M, Nakajima K, Sutani A, Miyakawa Y, Tomizawa D, Kashimada K, Morio T. Total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation during early childhood is associated with the risk for diabetes mellitus. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):76-82. doi: 10.1007/s12020-018-1595-3. PMID: 29691808.
- Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4401-7. doi: 10.1210/jc.2006-0128. Epub 2006 Sep 5. PMID: 16954158.
- Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Aug;140(3):453-62. doi: 10.1007/s10549-013-2630-y. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23907751.
- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2014 Jan;6(1):9-20. doi: 10.1111/1753-0407.12090. PMID: 24103089.
- Pollock NI, Flamand Y, Zhu J, Millington K, Stevenson K, Silverman LB, Vrooman LM, Cohen LE. Hyperglycemia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia is temporally linked to pegaspargase administration. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 Jul;69(7):e29505. doi: 10.1002/pbc.29505. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34931744; PMCID: PMC9133208.
- Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr.* 1981 Jul;99(1):46-50. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80955-9. PMID: 6454771.
- Radhakutty A, Stranks JL, Mangelsdorf BL, Drake SM, Roberts GW, Zimmermann AT, Stranks SN, Thompson H, Burt MG. Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes ObesMetab.* 2017 Apr;19(4):571-578. doi: 10.1111/dom.12859. PMID: 27995731.
- Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):18-27. doi: 10.1111/bjh.12016. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22909259.
- Roberson JR, Raju S, Shelso J, Pui CH, Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1207-12. doi: 10.1002/pbc.21505. PMID: 18266226.
- Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, Corathers SD. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Jun;12(6):319-36. doi: 10.1038/nrendo.2016.45. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27032982.
- Rosen GP, Nguyen HT, Shaibi GQ. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec;60(12):1922-8. doi: 10.1002/pbc.24703. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23913590.
- Rossi F, Di Paola A, Pota E, et al. Biological Aspects of Inflamm-Aging in Childhood Cancer Survivors. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 30;13(19):4933. doi: 10.3390/cancers13194933. PMID: 34638416; PMCID: PMC8508005.
- Ruiz de Adana M.S.; Colomo, N.; Maldonado-Araque, C.; Fontalba, M.I.; Linares, F.; Garcia-Torres, F.; Fernandez, R.; Bautista, C.; Oliveira, G.; de la Cruz, J.L.; et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Nov;110(2):158-65. doi: 10.1016/j.diabres.2015.09.015. PMID: 26474657.
- Sajbel TA, Dutro MP, Radway PR. Use of separate insulin infusions with total parenteral nutrition. *JPEN; J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11:97–99. PMID: 3102788. doi: 10.1177/014860718701100197.

- Salchow J, Mann J, Koch B, et al. Comprehensive assessments and related interventions to enhance the long-term outcomes of child, adolescent and young adult cancer survivors - presentation of the CARE for CAYA-Program study protocol and associated literature review. *BMC Cancer*. 2020 Jan 6;20(1):16. doi: 10.1186/s12885-019-6492-5. PMID: 31906955 PMCID: PMC6945396.
- Samoa RA, Lee HS, Kil SH, Roep BO. Anti-PD-1 Therapy-Associated Type 1 Diabetes in a Pediatric Patient With Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2293-2295. doi: 10.2337/dc20-0740. PMID: 32616607 PMCID: PMC7440902.
- Savage B, Cole PD, Lin H. Racial and Economic Differences in the Risk of Hyperglycemia in Children Hospitalized With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2021 Sep-Oct;38(5):277-284. doi: 10.1177/10434542211011040. Epub 2021 May 5. PMID: 33949234.
- Schindera C, Zürcher SJ, Jung R, Boehringer S, Balder JW, Rueegg CS, Kriemler S, von der Weid NX. Physical fitness and modifiable cardiovascular disease risk factors in survivors of childhood cancer: A report from the SURfit study. *Cancer*. 2021 May 15;127(10):1690-1698. doi: 10.1002/cncr.33351. PMID: 33405260.
- Silvestris N, Argentiero A, Beretta GD, Di Bartolo P, Montagnani M, Danesi R, Ferrari P, D'Oronzo S, Gori S, Russo A, Acquati S, Gallo M. Management of metabolic adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 10.1016/j.critrevonc.2020.103066. PMID: 32853883.
- Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):73-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.072. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394046.
- Sopfe J, Vigers T, Pyle L, Giller RH, Forlenza GP. Safety and Accuracy of Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Oct;22(10):727-733. doi: 10.1089/dia.2019.0521. PMID: 32105513 PMCID: PMC7591371.
- Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, Steffen LM, Goodman P, Mulrooney DA, Dietz AC, Moran A, Perkins JL, Baker KS. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):494-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.018. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21920542; PMCID: PMC3246569.
- Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG, Mason W, Laperriere N, Millar BA, Ménard C, Kiehl TR, Perkins BA, Chung C. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol*. 2015 Aug;124(1):119-26. doi: 10.1007/s11060-015-1815-0. Epub 2015 May 27. PMID: 26015297; PMCID: PMC4498235.
- Trelinska J, Fendler W, Szadkowska A, Czerwoniuk D, Mianowska B, Wegner O, Mlynarski W. Hypoglycemia and glycemic variability among children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Leuk Lymphoma*. 2011 Sep;52(9):1704-10. doi: 10.3109/10428194.2011.580024. PMID: 21585281.
- Tshivhase A, Matsha T, Raghubeer S. Diagnosis and Treatment of MODY: An Updated Mini Review. *Appl. Sci*. 2021, 11, 9436. <https://doi.org/10.3390/app11209436>.
- Tume LN, Valla FV, Joosten K, Chaparro CJ, Latten L, Marino LV, Macleod I, Moullet C, Pathan N, Rooze S, van Rosmalen J, Verbruggen SCAT. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):411-425. doi: 10.1007/s00134-019-05922-5. PMID: 32077997 PMCID: PMC7067708.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098. PMID: 22223765.

- Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based vs olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2012; 40:1792–1798. PMID: 22488002. PMCID: PMC3738173. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182474bf9
- Viana MV, Viana LV, Tavares AL, de Azevedo MJ. Insulin Regimens to Treat Hyperglycemia in Hospitalized Patients on Nutritional Support: Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann NutrMetab.* 2017;71(3-4):183-194. doi: 10.1159/000481355.PMID: 2901717.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359–1367. PMID: 11794168. doi:10.1056/NEJMoa011300
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Raemaekers JM, Kremer LC, Stovall M, Aleman BM, van Leeuwen FE. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 10;32(29):3257-63. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4379. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25154821.
- Visavachai N, Aledo A, Franklin BH, Brar PC. Continuous glucose monitoring: a valuable monitoring tool for management of hypoglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Jan;15(1):97-100. doi: 10.1089/dia.2012.0181. PMID: 23145966.
- Warwick AB, Malempati S, Krailo M, Melemed A, Gorlick R, Ames MM, Safgren SL, Adamson PC, Blaney SM. Phase 2 trial of pemetrexed in children and adolescents with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Feb;60(2):237-41. doi: 10.1002/pbc.24244. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745043; PMCID: PMC3463652.
- Wei C, Unsworth R, Davis N, Cox R, Bradley K, Stevens M, Crowne E. Survivors of childhood leukaemia treated with haematopoietic stem cell transplantation and total body irradiation should undergo screening for diabetes by oral glucose tolerance tests. *Diabet Med.* 2016 Oct;33(10):1347-51. doi: 10.1111/dme.13060. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26757409.
- Wei C, Thyagarajan M, Hunt L, Cox R, Bradley K, Elson R, Hamilton-Shield J, Stevens M, Crowne E. Reduced beta-cell reserve and pancreatic volume in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with bone marrow transplantation and total body irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jan;82(1):59-67. doi: 10.1111/cen.12575. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25132503.
- Welsch S, Sawadogo K, Brichard B, de Ville de Goyet M, Van Damme A, Boulanger C, Lysy PA. Characterization and risk factors of hyperglycaemia during treatment of childhood hematologic malignancies. *Diabet Med.* 2022 Feb;39(2):e14720. doi: 10.1111/dme.14720. PMID: 34652870 PMCID: PMC9297930.
- Williams HE, Howell CR, Chemaitilly W, Wilson CL, Karol SE, Nolan VG, Smeltzer MP, Green DM, Ehrhardt MJ, Mulrooney DA, Pui CH, Hudson MM, Robison LL, Ness KK. Diabetes mellitus among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2020 Feb 15;126(4):870-878. doi: 10.1002/ncr.32596. PMID: 31714590 PMCID: PMC6992468.
- Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 Suppl 27:155-177. doi: 10.1111/pedi.12701. PMID: 29900641.
- Yim C, Mansell K, Hussein N, Arnason T. Current cancer therapies and their influence on glucose control. *World J Diabetes.* 2021 Jul 15;12(7):1010-1025. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1010. PMID: 34326951.
- Zagouras A, Patil PD, Yogi-Morren D, Pennell AN. Cases from the Immune-Related Adverse Event Tumor Board: Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Blockade-Induced Diabetes. *Oncologist.* 2020 Nov;25(11):921-924. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0806.PMID: 32564463 PMCID: PMC7648337.

- Zhang BH, Wang J, Xue HM, Chen C. Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8855-9. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8855. PMID: 25374219.

# Disturbi dell'omeostasi glicemica secondari a trapianto d'organo

## INTRODUZIONE

Il trapianto di organi solidi (SOT) è il trattamento più utilizzato per la maggior parte dei bambini con insufficienza d'organo allo stadio terminale (Magee JC 2008). I progressi degli ultimi anni, sia nell'approccio chirurgico che nei regimi terapeutici utilizzati per l'immunosoppressione, hanno contribuito ad un marcato miglioramento della sopravvivenza del paziente trapiantato. Più dell'80% dei pazienti pediatrici che ricevono un trapianto d'organo sopravvive fino all'età adulta, ma molti sviluppano le complicanze correlate al trapianto stesso. L'insorgenza del DM post trapianto (PTDM) è associata ad un aumento del rischio di complicanze a lungo termine, comprese le malattie cardiovascolari, lo sviluppo di infezioni, il rigetto del trapianto, fino ad un aumento della mortalità (La Rosa C 2008). Nei riceventi SOT in età evolutiva è stato evidenziato un aumento di 3 volte del rischio di morte nei bambini che sviluppano PTDM rispetto a bambini sani (Koshy SM 2009).

Il PTDM si verifica nel 3-20% dei pazienti pediatrici trapiantati ed è correlato al tipo di organo trapiantato, all'età in cui viene effettuato il trapianto, al regime immunosoppressivo utilizzato, alla familiarità per diabete e allo stile di vita (Al-Uzri A 2001, Prokai A 2008; Greig F 2013; Hathout E 2009). In una recente pubblicazione condotta in una popolazione di pazienti pediatrici trapiantati di organi solidi, il tasso di incidenza del diabete è risultato pari al 18,8% (95% intervallo di confidenza [CI], da 14,9 a 23,8) per 1.000 anni-persona (Chanchlani R 2019).

Nel 2003, le prime linee guida per la diagnosi e la gestione del diabete dopo SOT hanno raccomandato l'uso del termine "diabete di nuova insorgenza dopo il trapianto" (NODAT) (Davidson J 2003). Nella consensus del 2014, la nomenclatura è stata modificata in PTDM, acronimo che comprende anche il caso di una diagnosi di PTDM indipendentemente dal fatto che il diabete fosse presente prima del trapianto, ma non diagnosticato a causa di uno screening pre-trapianto non eseguito (Sharif A 2014).

Inoltre, gran parte della letteratura su PTDM si concentra su pazienti adulti con trapianto renale, probabilmente a causa, almeno in parte, della loro frequenza.

In uno studio retrospettivo su 1.364 bambini nel Nord America che sono stati sottoposti a trapianto tra il 1992 e il 1997, il tempo di diagnosi di PTDM variava da poco dopo il trapianto a 1.212 giorni dopo il trapianto. Il 64% dei pazienti ha sviluppato PTDM entro i primi 6 mesi dopo il trapianto, periodo in cui viene effettuata la terapia ad alte dosi con immunosoppressori (Al Uzri A, 2001).

Nonostante l'impatto significativo di questa complicanza sull'outcome del paziente, gli studi attualmente disponibili in letteratura sulla gestione sono esigui per l'età adulta e praticamente inesistenti per il paziente pediatrico. Pertanto, la gestione di tale complicanza da parte del centro trapianti e del diabetologo risulta ad oggi complicata.

Le due principali problematiche da prendere in considerazione nell'affrontare la gestione del PTDM riguardano:

- l'assenza di linee guida pediatriche, in quanto i dati disponibili su prevenzione, diagnosi e trattamento derivano principalmente da studi clinici condotti sull'adulto;
- il differente substrato fisiopatologico, ovvero un'entità metabolica distinta dalle altre forme di diabete.

In particolare, dalla recente letteratura scientifica viene evidenziato come la disfunzione  $\beta$ -cellulare anticipi la comparsa di IR. Al contempo, l'analisi dell'esoma clinico di soggetti con PDTM, ha identificato diversi polimorfismi in geni coinvolti nell'apoptosi della  $\beta$ -cellula, confermando il ruolo critico della disfunzione della  $\beta$ -cellula nello sviluppo del PDTM (Davidson JA 2004; Hecking M, 2013; Zelle DM 2015). Sulla base di tali risultati, è stato ipotizzato un possibile vantaggio nella gestione del PTDM tramite l'utilizzo di farmaci che svolgano un'azione protettiva sulla  $\beta$ -cellula pancreatica o che ne migliorino la sua funzionalità (Sharif A 2015).

## PERCORSO DIAGNOSTICO

La diagnosi di PDMT dovrebbe essere posta in un periodo clinico stabile, quindi almeno 6 settimane dopo il trapianto (Sharif A 2014) (**Evidenza B**).

L'esecuzione dell'OGTT è stata identificata come il gold standard per la diagnosi di PTDM nelle Linee guida internazionali del 2003. Questo approccio diagnostico è in grado di rilevare la maggior parte dei casi di malattia e presenta la più alta sensibilità per la diagnosi di PTDM. La sua esecuzione risulta però spesso difficile e potrebbe essere limitata dalle condizioni cliniche del paziente. Per tale motivo, le più recenti linee guida del 2014 consigliano di utilizzare i criteri diagnostici standard indicati dall'ADA per le persone senza SOT (Sharif A 2014; Werzowa J 2015)

La FPG >126 mg/dL da sola non è considerata un parametro affidabile in quanto la terapia con glucocorticoidi, comunemente usata nei pazienti con SOT, tende a causare un peggioramento dell'iperglicemia (Werzowa J 2015).

La HbA1c è un semplice test di laboratorio che può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, ma il riscontro di un valore  $\geq 6,5\%$  manca di sensibilità per la diagnosi di PTDM e non dovrebbe essere utilizzato come unico test di screening. Il valore di HbA1c può sottostimare o sovrastimare la concentrazione media di glucosio nel sangue, soprattutto nel primo anno dopo il trapianto (Pimentel A 2017). Nei pazienti sottoposti a SOT il valore di HbA1c potrebbe essere falsamente elevato a causa di diversi fattori, quali anemia, trasfusioni del sangue, riduzione del tempo di sopravvivenza degli eritrociti, trattamento con eritropoietina e ridotta proliferazione dei globuli rossi secondaria all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori (Pimentel A 2017). Una recente meta-analisi in pazienti adulti sottoposti a trapianto renale ha mostrato come la sensibilità per la diagnosi di PTDM tramite l'utilizzo di HbA1c rispetto all'OGTT sia rispettivamente del 50% e del 75%, quando la soglia di HbA1c è fissata a 6,5% (48 mmol/mol) e 6,2% (44 mmol/mol), rispettivamente, mentre le specificità sono 96% e 89%. (Pimentel A 2017) (**Evidenza C**). (Tabella 7)

## RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI DI PTDM

**Tabella 7**

Evitare la diagnosi di PTDM nelle prime 6 settimane dopo l'intervento, quando l'iperglicemia transitoria è estremamente comune <b>EVIDENZA B</b>
Una diagnosi formale di PTDM può essere fatta a partire da 6 settimane dopo il trapianto utilizzando OGTT <b>EVIDENZA B</b>
L'OGTT è il gold standard per la diagnosi di PTDM. <b>EVIDENZA B</b>
Si deve usare cautela nell'uso dell'HbA1c come marker diagnostico in presenza di fattori che possono comprometterne un'interpretazione accurata <b>(EVIDENZA A)</b>
I pazienti in attesa di trapianto devono essere sottoposti a test glicemico annuale con dosaggio FPG e HbA1c. I pazienti identificati come alto rischio dovrebbero quindi eseguire l'OGTT per confermare la diagnosi di diabete <b>(EVIDENZA E)</b>

## FATTORI DI RISCHIO

### Corticosteroidi

Il ruolo dei corticosteroidi sullo sviluppo di PTDM è ancora controverso e pochi sono i dati che riguardano la popolazione pediatrica. In uno studio retrospettivo su 2.726 pazienti pediatrici trapiantati di rene è stato evidenziato come l'uso di steroidi sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di PTDM (HR 3,573,  $p = 0,03$ ) (Hung-Tien Kuo 2020) (**Evidenza C**). Studi controllati randomizzati in doppio cieco a lungo termine

negli adulti hanno mostrato come la sospensione precoce dei corticosteroidi abbia avuto un impatto limitato sulla riduzione del PTDM rispetto all'utilizzo di prednisone a basso dosaggio (5 mg/die) (Woodle ES 2008) (**Evidenza A**).

### **Inibitori della calcineurina**

Gli inibitori della calcineurina, inclusi Tacrolimus e Ciclosporina, determinano una diminuzione della sintesi e della secrezione di insulina. L'analisi dei dati di 214 bambini sottoposti a trapianto di fegato (SPLIT) e seguiti in 44 centri negli Stati Uniti e Canada, ha dimostrato come il 14,2% di coloro che hanno poi sviluppato PTDM era in trattamento con tacrolimus rispetto al 5,5% di coloro in terapia con ciclosporina (Hathout E 2009). Uno studio randomizzato-prospettico condotto su 196 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale e trattati con Tacrolimus vs Ciclosporina, non ha evidenziato differenze significative nell'insorgenza di PTDM nei due trattamenti (**Evidenza B**) (Trompeter R, 2002). Uno studio condotto su una popolazione pediatrica sottoposta a trapianto renale ha analizzato la risposta dopo carico endovenoso di glucosio (Intra Venous Glucose Tolerance Test, IVGTT) confrontando 15 pz trattati con tacrolimus e 14 pz trattati con ciclosporina. Il gruppo trattato con tacrolimus ha mostrato una ridotta secrezione insulinica nella first phase e un ridotto valore di c-peptide, rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina (Filler 2009) (**Evidenza D**). Un ulteriore studio retrospettivo condotto su 142 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene ha evidenziato una correlazione tra il trattamento con ciclosporina nei 30 giorni successivi al trapianto e l'insorgenza di PTDM nel primo anno post trapianto (Alejandra A 2021) (**Evidenza C**). Inoltre, uno studio condotto su 1365 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale ha evidenziato una forte correlazione tra terapia con Tacrolimus e incidenza di PTDM nel primo anno post trapianto (Al-Uzri A2001).

### **Iperglicemia**

L'insorgenza di iperglicemia nell'immediato post-trapianto è stata riportata in circa il 15% dei pazienti pediatrici sottoposti a SOT. Di questi, il 40% ha successivamente sviluppato PTDM (Chanchlani R 2017) (**Evidenza C**).

### **Ipomagnesemia**

Sia la letteratura sui trapianti in adulti che quella pediatrica indicano come l'ipomagnesemia conferisca un rischio aumentato per lo sviluppo di PTDM (Hayes W 2017) (**Evidenza D**). Una meta-analisi condotta in pazienti adulti sottoposti a SOT supplementati con magnesio ha mostrato miglioramenti nel controllo glicemico (Simental-Mend LE 2016).

## **SCREENING PRE TRAPIANTO**

Prima del trapianto, i pazienti che presentano fattori di rischio per PTDM (storia familiare di diabete, presenza di alterata glicemia a digiuno o valori di HbA1c patologici) dovrebbero essere sottoposti a screening tramite OGTT. Una consulenza pre-trapianto sulle modifiche dello stile di vita, compreso il mantenimento di un peso corporeo sano, dieta corretta ed esercizio fisico è indicata per i pazienti adulti con SOT ed è probabile che possa essere applicata anche ai pazienti pediatrici.

Le Linee guida del 2003 affermano che la glicemia a digiuno dovrebbe essere controllata almeno settimanalmente per le prime 4 settimane dopo il trapianto, a 3 e 6 mesi, e poi annualmente. I livelli di glucosio plasmatico devono essere monitorati a intervalli regolari di follow-up.

## **TRATTAMENTO**

Ad oggi, non esistono studi che valutino una terapia farmacologica ottimale nel PTDM. Se nell'adulto sono stati studiati farmaci comunemente impiegati nel DM 2 quali metformina, insulina e liraglutide (Ahmed S 2020) nel bambino il loro utilizzo per il trattamento del PDTM rimane off-label. Tuttavia, uno dei limiti è l'esistenza di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali additivi tra i farmaci immunosoppressori assunti dal paziente trapiantato e quelli utilizzati nel PTDM. La maggior parte di esse interessano il citocromo P450 3A4 (CYP3A4), che svolge un ruolo importante nel metabolizzare gli inibitori della calcineurina (Christians U 2002), il più potente e frequente immunosoppressore utilizzato nel trapianto d'organo.

Distinguiamo due tipologie di trattamento dell'iperglicemia post-trapianto: iperglicemia acuta ed il trattamento



a lungo termine (Chowdhury 2021) (Tabella 8).

VALUTAZIONE DIABETEPOST TRAPIANTO D'ORGANO (GIORNI)		
Giorno 0-45	Giorno 46-365	Giorno > 365
<b>ESAMI DEL SANGUE DI ROUTINE</b> Presenza di iperglicemia (non diagnostico di PDTM)	<b>TEST DI SCREENING</b> 1. OGTT <sup>2</sup> 2. Glicemia a digiuno/ glicemia random 3. HbA1c <sup>3</sup>	<b>TEST DI SCREENING</b> 1. OGTT <sup>1</sup> 2. HbA1c 3. Glicemia a digiuno/ glicemia random
<b>GESTIONE DELL' IPERGLICEMIA POST-TRAPIANTO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Giorno 0-7: insulina (ev/sc)<sup>1</sup></li> <li>• Giorno 8-45: insulina (ev/sc)<sup>1</sup>, ipoglicemizzanti orali</li> </ul>	<b>GESTIONE DEL DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifiche dello stile di vita</li> <li>• Ipoglicemizzanti orali</li> <li>• Insulina</li> </ul>	

**Tabella 8**

<sup>1</sup> In base alle condizioni cliniche del paziente

<sup>2</sup> OGTT identificata come il gold standard per la diagnosi di PTDM nelle Linee guida internazionali del 2003

<sup>3</sup> HbA1c non può essere utilizzato come unico test di OGTT nei primi 3 mesi in quanto patologie sottostanti quali anemia e alterazioni della funzionalità immunitaria potrebbero alterarne il dosaggio

Nell'immediato post-trapianto, quando le condizioni cliniche del paziente sono tendenzialmente instabili (per i regimi elevati di immunosoppressori e l'alterata funzionalità d'organo), il trattamento dell'iperglicemia acuta prevede l'utilizzo precoce dell'insulina. In caso di scompenso metabolico o impossibilità ad alimentarsi, l'insulina deve essere somministrata per via EV, da sostituire successivamente con insulina lenta non appena raggiunta la stabilità clinica (**EVIDENZA D**). Se necessario, è possibile associare analogo rapido ai pasti (**EVIDENZA C**) (Chowdhury TA 2021). Nella gestione a lungo termine il cardine fondamentale è rappresentato dal trattamento farmacologico (Metformina, Agonisti GLP-1, Insulina) supportato da modifiche dello stile di vita, come ad esempio il controllo del peso, l'attività fisica, l'alimentazione equilibrata. Tuttavia, contrariamente a quanto accade nel DM2, studi clinici condotti su soggetti adulti hanno evidenziato che le strategie non farmacologiche non hanno un impatto significativo nel prevenire l'insorgenza di PDTM. Ciò nonostante, considerando che i pazienti nel post-trapianto presentano un notevole incremento ponderale, in particolare grasso viscerale, responsabile dell'aumentato rischio di insorgenza del PTDM, dislipidemia e anomalie cardiovascolari (Weight Aksoy N, 2016) appare fondamentale educare il paziente ad uno stile di vita attivo e ad una corretta alimentazione per garantire un buon outcome metabolico (Ahmed S 2020). (**EVIDENZA E**)

### Metformina:

La metformina è la terapia di prima linea per il trattamento del DM2 nell'adulto e secondo le linee guida ISPAD 2018 e ADA 2021 è diventata un'opzione terapeutica anche per l'età pediatrica. La metformina agisce riducendo la gluconeogenesi epatica e stimolando la captazione periferica del glucosio. L'utilizzo della metformina in età pediatrica è approvato a partire dai 10 anni di età. La dose iniziale è di 500-1000 mg/die e può essere incrementata progressivamente ogni 1-2 settimane fino ad un massimo di 1000 mg due volte al giorno o 850 mg tre volte al giorno. In caso di utilizzo di formulazioni a lento rilascio è possibile un dosaggio di 2000 mg una volta al giorno (ISPAD 2018).

La metformina ha il vantaggio di non necessitare del citocromo CYP3A4 per il suo metabolismo; pertanto, non interagisce con i farmaci immunosoppressivi utilizzati dal paziente trapiantato ed è generalmente ben tollerata. Tuttavia, in considerazione della sua escrezione renale, è necessario adeguare la dose in caso di eGFR <45 ml/min/1.73 mq) ed interrompere il trattamento in caso di eventi intercorrenti, di esami radiologici con mezzo di contrasto o procedure che richiedano anestesia generale per il rischio di acidosi lattica, soprattutto se eGFR <30 ml/min/1.73 mq (Ahmed S 2019). Ad oggi la metformina è suggerita come un potenziale farmaco di prima linea per il trattamento della PTDM nell'adulto (Chowdhury TA 2021, **EVIDENZA E**), dato che andrebbe confermato nel paziente pediatrico.

### Agonisti GLP1

Gli agonisti recettoriali GLP1 sono farmaci molto utilizzati nella pratica clinica in quanto, sulla base di numerosi studi pubblicati in letteratura, è emerso che indipendentemente dal loro effetto ipoglicemizzante esercitano una funzione protettiva sulla funzionalità renale e cardiaca (Marzo SP 2016). Inoltre, studi in vitro hanno dimostrato che gli agonisti recettoriali GLP1 proteggono la  $\beta$ -cellula dall'azione nociva sia dei glucocorticoidi che degli inibitori della calcineurina, attraverso l'inibizione della apoptosi della  $\beta$ -cellula e alla promozione della differenziazione mediante il reclutamento dei precursori (Marzo SP 2016).

Ad oggi non sono stati riportati studi sull'utilizzo della liraglutide in pazienti pediatrici con PTDM.

### **Insulina**

Il trattamento insulinico deve essere preso in considerazione non solo nell'iperglicemia dell'immediato post-trapianto, ma anche quando la terapia con ipoglicemizzanti orali non trova la sua indicazione (Chowdhury T A2021). Non sono definiti protocolli di dose, i quali devono essere personalizzati in base alle caratteristiche del paziente. Considerando che nel PTDM i livelli glicemici sembrano essere elevarsi tra le 14:00 e le 20:00 e ridursi tra le 2:00 e le 8:00, è consigliabile utilizzare un'insulina bifasica, somministrata preferibilmente al mattino (Yates CJ 2021). Gli effetti benefici del trattamento con insulina nell'immediato post-trapianto sono stati indagati dal gruppo di ricerca del Professor Hecking che ha dimostrato come nei pazienti con iperglicemia post-trapianto di rene, trattati con insulina ad azione lenta, rispetto ai pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o con insulina ad azione rapida, si verifici una minore incidenza di PTDM. Questo studio suggerisce che l'inizio precoce della terapia insulinica possa avere un effetto protettivo sulla funzionalità della  $\beta$ -cellula (Hecking M 2012)(**Evidenza B**). E' opportuno ricordare che in considerazione del metabolismo renale dell'insulina, nei pazienti con eGFR <60 mL/min/1,73 mq è necessario rimodulare la dose per evitare episodi di ipoglicemia.

Molti studi, ancora in corso, stanno esplorando l'utilizzo di classi aggiuntive di farmaci per il PTDM pediatrico. La speranza futura è che possano essere identificati trattamenti e che la loro sicurezza ed efficacia possano determinare un miglioramento dell'outcome nei pazienti pediatrici con PTDM.

### **REFERENZE**

- Acosta-Gualandri A, Blydt-Hansen T, Islam N, Amed S. Risk Factors for Developing Posttransplant Diabetes After Pediatric Kidney Transplant in a Canadian Tertiary Care Children's Hospital Between 1995 and 2016. *Can J Diabetes*. 2021 Jul;45(5):481-489. doi: 10.1016/j.cjcd.2021.05.004. Epub 2021 May 19. PMID: 34176612.
- Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020 Apr;11(4):779-801. doi: 10.1007/s13300-020-00790-5. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32095994; PMCID: PMC7136383
- Aksoy N. Weight Gain After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016 Nov;14(Suppl 3):138-140. PMID: 27805534
- Al-Uzri A, Stablein DM, A Cohn R. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6):1020-4. doi: 10.1097/00007890-200109270-00007. PMID: 11579294.
- American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S193-S202. doi: 10.2337/dc20-S015. PMID: 31862758.
- Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21<sup>st</sup> century. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(20):409. doi: 10.21037/atm.2018.09.68. PMID: 30498736; PMCID: PMC6230860.
- Chanchlani R, Joseph Kim S, Kim ED, Banh T, Borges K, Vasilevska-Ristovska J, Li Y, Ng V, Dipchand AI, Solomon M, Hebert D, Parekh RS. Incidence of hyperglycemia and diabetes and association with electrolyte abnormalities in pediatric solid organ transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Sep 1;32(9):1579-1586. doi: 10.1093/ndt/gfx205. PMID: 29059403; PMCID: PMC5837606.

- Chanchlani R, Kim SJ, Dixon SN, Jassal V, Banh T, Borges K, Vasilevska-Ristovska J, Paterson JM, Ng V, Dipchand A, Solomon M, Hebert D, Parekh RS. Incidence of new-onset diabetes mellitus and association with mortality in childhood solid organ transplant recipients: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):524-531. doi: 10.1093/ndt/gfy213. PMID: 30060206; PMCID: PMC6399486.
- Chowdhury TA, Wahba M, Mallik R, Peracha J, Patel D, De P, Fogarty D, Frankel A, Karalliedde J, Mark PB, Montero RM, Pokrajac A, Zac-Varghese S, Bain SC, Dasgupta I, Banerjee D, Winocour P, Sharif A. Association of British Clinical Diabetologists and Renal Association guidelines on the detection and management of diabetes post solid organ transplantation. *DiabetMed*. 2021 Jun;38(6):e14523. doi: 10.1111/dme.14523. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33434362.
- Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(11):813-51. doi: 10.2165/00003088-200241110-00003. PMID: 12190331.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E. PMID: 12775942.
- Dienemann T, Fujii N, Li Y, Govani S, Kosaraju N, Bloom RD, Feldman HI. Long-term patient survival and kidney allograft survival in post-transplant diabetes mellitus: a single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2016 Sep;29(9):1017-28. doi: 10.1111/tri.12807. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27284760.
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
- Eide IA, Halden TA, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisaeter AV, Jenssen T. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int*. 2016 May;29(5):568-78. doi: 10.1111/tri.12757. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26875590.
- Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):165-74. doi: 10.2165/00148581-200709030-00005. PMID: 17523697.
- Greig F, Rapaport R, Klein G, Akler G, Annunziato R, Miloh T, Arnon R, Florman S, Kerkar N. Characteristics of diabetes after pediatric liver transplant. *PediatrTransplant*. 2013 Feb;17(1):27-33. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01779.x. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22905982.
- Hathout E, Alonso E, Anand R, Martz K, Imseis E, Johnston J, Lopez J, Chinnock R, McDiarmid S; SPLIT study group. Post-transplant diabetes mellitus in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Aug;13(5):599-605. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00603.x. Epub 2007 Dec 30. PMID: 18179639.
- Hayes W, Boyle S, Carroll A, Bockenbauer D, Marks SD. Erratum to: Hypomagnesemia and increased risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):903. doi: 10.1007/s00467-017-3609-4. Erratum for: *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):879-884. PMID: 28185013; PMCID: PMC6828345.
- Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, Tekoglu H, Pleiner J, Wrba T, Rasoul-Rockenschaub S, Mühlbacher F, Schmaldienst S, Druml W, Hörl WH, Krebs M, Wolzt M, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):739-49. doi: 10.1681/ASN.2011080835. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22343119; PMCID: PMC3312499. HECKING M. et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013
- Kuo HT, Poommipanit N, Sampaio M, Reddy P, Cho YW, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2010 Feb 27;89(4):434-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c47a91. PMID: 20177345.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x. PMID: 12603213.
- Koshy SM, Guttman A, Hebert D, Parkes RK, Logan AG. Incidence and risk factors for cardiovascular events and death in pediatric renal transplant patients: a single center long-term

- outcome study. *Pediatr Transplant*. 2009 Dec;13(8):1027-33. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.01111.x. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19077134.
- LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011 Mar;15(2):128-41. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01434.x. PMID: 21309962.
  - Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, Hsu DT, Shneider BL. Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4 Pt 2):935-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02172.x. PMID: 18336697.
  - Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
  - Pimentel AL, Cavagnoli G, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):565-572. doi: 10.1093/ndt/gfw437. PMID: 28088775.
  - Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, Wagner L, Tulassay T, Szabo AJ. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):643-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00862.x. Epub 2007 Nov 30. PMID: 18093088.
  - Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Scherthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnen S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):1992-2000. doi: 10.1111/ajt.12850. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25307034; PMCID: PMC4374739.
  - Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016 Sep;111:272-282. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.019. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27329332.
  - Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrlich JH, Klare B, Zacchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *PediatrNephrol*. 2002 Mar;17(3):141-9. doi: 10.1007/s00467-001-0795-9. PMID: 11956848.
  - Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Döller D, Sharif A, Tura A, Säemann MD. The diagnosis of posttransplantation diabetes mellitus: meeting the challenges. *Curr Diab Rep*. 2015 May;15(5):27. doi: 10.1007/s11892-015-0601-x. PMID: 25777999.
  - Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):564-77. doi: 10.1097/SLA.0b013e318187d1da. PMID: 18936569.
  - Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohnen SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation*. 2013 Oct 27;96(8):726-31. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a012f3. PMID: 23902993.
  - Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, Stolk RP, Gans RO, Navis G, Bakker SJ. Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):1926-32. doi: 10.2337/dc12-1894. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23378624; PMCID: PMC3687295