

???????

## Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia

### Secondary diabetes mellitus: focusing on type 3c diabetes and post-immunotherapy new onset diabetes

**Alberto Ragni<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Corresponding author: [alberto.ragni@ospedale.al.it](mailto:alberto.ragni@ospedale.al.it)

### Abstract

Although the most frequent subtype of diabetes mellitus (DM) globally is type 2 DM (DMT2), pathophysiologically associated with insulin resistance, a small but significant portion of DM cases is caused by other clinical conditions, such as drugs, hormonal derangements, etc.: this clinical entity goes by the name of secondary diabetes. It is a highly heterogeneous condition, given the fact that it may be produced by a number of different conditions, like pancreas-related conditions, cystic fibrosis and other systemic diseases, endocrinopathies, drug-related metabolic derangements, etc. In this subtype of DM it is possible to find both well-known-diseases (like steroid-induced DM) and more recently-characterized conditions (such as post-immunotherapy DM).

Given its etiological heterogeneity, secondary diabetes presents often with various clinical characteristics and needs peculiar management strategies. It is therefore essential for clinicians to be able to comprehend the etiological, clinical and therapeutical features of these different subtypes of DM, in order to accurately recognise, manage and treat subjects with these conditions.

This review, therefore, focuses on the clinical characteristics of two particular subtypes of secondary diabetes, that is type 3c diabetes and post-immunotherapy diabetes.

**KEY WORDS** pancreatitis; pancreatic cancer; exocrine insufficiency; oncology; immune checkpoint inhibitors.

### Riassunto

Sebbene la forma più frequente di diabete mellito (DM) a livello globale sia il tipo 2 (DMT2), caratterizzato da un punto di vista fisiopatologico da insulino-resistenza, una quota non trascurabile di casi di DM è causata da altre condizioni cliniche (farmaci, patologie ormonali e non, ecc...): tale tipologia di diabete prende il nome di diabete secondario. Quest'ultimo risulta essere un'entità nosologica altamente eterogenea:



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Ragni A. Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia. JAMD 26:000-000, 2023.

**DOI** 00.00000/jamd00.00.0.0

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** xxxxx, 2023

**Accepted** xxxxx, 2023

**Published** xxxxx, 2023

**Copyright** © 2023 Ragni A. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

all'interno di tale classificazione troviamo, infatti, alterazioni metaboliche secondarie a patologie o chirurgia pancreaticata, fibrosi cistica, endocrinopatie ma anche correlate a varie tipologie di farmaci. Proprio nella sottoclasse del DM da farmaci troviamo le condizioni cliniche note da più tempo (ad esempio il DM metasteroideo) ma anche quelle di categorizzazione nosologica più recente e ancora in fase di studio (ad esempio il DM post-immunoterapia).

A causa della sua eterogeneità eziologica, il diabete secondario mostra spesso caratteristiche cliniche e modalità di trattamento altamente eterogenee e, talora, peculiari. È di primaria importanza, pertanto, conoscere tali peculiarità eziologiche, clinico-diagnostiche e terapeutiche, con l'obiettivo di riconoscere, gestire e trattare nel migliore dei modi i soggetti affetti da tale condizione.

Lo scopo di questa rassegna, pertanto, è quello di raccogliere e approfondire le conoscenze cliniche riguardanti alcune forme di diabete secondario, quali il DM tipo 3c e il DM secondario ad immunoterapia.

**PAROLE CHIAVE** pancreatite; carcinoma pancreatico; insufficienza esocrina; oncologia; immune checkpoint inhibitors.

## Diabete tipo 3c

Il termine DM tipo 3c identifica il DM secondario alle patologie del pancreas esocrino; il termine deriva da una tabella pubblicata dall'American Diabetes Association<sup>(1)</sup> nella quale le patologie pancreatiche cause di DM erano elencate sotto il punto III.C, da cui il nome.

### Epidemiologia

A causa dell'eterogeneità clinico-eziologica e della verosimile sottostima della sua reale prevalenza, è difficile fornire stime precise sull'epidemiologia del

DM tipo 3c. Basandosi su dati epidemiologici riguardanti la prevalenza delle principali patologie pancreatiche e su studi comprendenti ampie coorti di soggetti diabetici, si ritiene che il DM tipo 3c possa rappresentare il 4-5% dei casi totali di DM (con alcune stime che raggiungono il 9%)<sup>(2,3)</sup>.

### Eziologia e patogenesi

L'eziologia del DM tipo 3c è molto eterogenea poiché esiste un alto numero di condizioni patologiche coinvolgenti il parenchima pancreatico che, direttamente o indirettamente, possono indurre alterazioni della beta-cellula (vedi Tabella 1)<sup>(4,5)</sup>.

La causa più frequente di DM tipo 3c è la pancreatite cronica, che risulta essere alla base del DM in circa tre quarti dei pazienti<sup>3</sup>. A sua volta, il DM è una frequente conseguenza della pancreatite, con percentuali di prevalenza di DM tra pazienti con pancreatite cronica tra il 26 e l'80%<sup>(2,3,6)</sup>; maggior durata di malattia e presenza di calcificazioni pancreatiche sono fattori di rischio per insorgenza di DM.

Il principale meccanismo patogenetico sembra essere la graduale distruzione delle beta-cellule con conseguente deficit di secrezione insulinica e iperglicemia. A ciò si associa anche la distruzione delle cellule produttrici di polipeptide pancreatico (PP), con derivante incremento dell'insulino-resistenza epatica; anche il malassorbimento conseguente all'insufficienza pancreaticata esocrina sembra contribuire allo sviluppo di DM attraverso la minore risposta incretinica<sup>(2)</sup>.

È bene ricordare che anche la pancreatite acuta può indurre iperglicemia transitoria che può, tuttavia, permanere anche per diverso tempo (settimane o mesi) ed essere anche permanente. La severità (e conseguente entità del coinvolgimento parenchimale e beta-cellulare) e, secondo alcuni Autori, anche l'eziologia (possibile maggior rischio con eziologia

**Tabella 1** | Classificazione del DM tipo 3c. Modificata da<sup>2</sup>.

Meccanismi fisiopatologici	Condizione patologica
Deficit beta-cellulare completo	Agenesia pancreaticata
	Pancreasectomia totale
Deficit beta-cellulare acquisito parziale	Pancreatite cronica
	Pancreatite acuta severa
	Pancreasectomia parziale
	Fibrosi cistica
	Emocromatosi
Paraneoplastico	Adenocarcinoma duttale pancreatico

logia alcolica) dell'episodio acuto sono fattori di rischio per il successivo sviluppo di DM<sup>(7)</sup>.

In paesi tropicali (es. India) una significativa porzione di pazienti con DM tipo 3c risulta affetta da una particolare forma di pancreatite cronica, definita pancreatite tropicale (o fibrocalcifica), ad eziologia ignota; tale patologia, che colpisce solitamente persone giovani e normopeso, sembra conferire un alto rischio di sviluppare sia DM che carcinoma pancreatico (PC)<sup>(8)</sup>.

Un'altra frequente causa di DM tipo 3c è la chirurgia pancreatico. Se la pancreatectomia totale risulta, per ovvie ragioni, causa di DM secondario nella totalità dei casi, le varie forme di pancreatectomia parziale si associano a percentuali di insorgenza di DM diverse<sup>(4,9)</sup>. Tale variabilità dipende dalla quantità di tessuto pancreatico rimosso e dalla funzionalità del parenchima rimanente, ma anche dalla differente distribuzione delle cellule endocrine nell'organo pancreatico: le beta- e alfa-cellule sono infatti molto più concentrate nella regione della coda pancreatica, mentre le cellule secernenti PP sono più abbondanti nella testa. Da ciò deriva che la forma di pancreatectomia parziale più frequentemente associata a sviluppo di DM è la pancreatectomia distale (prevalenza post-operatoria di DM: 21% in media), seguita dalla duodenocefalopancreatectomia (16%) e dalla pancreatectomia centrale (6%)<sup>(9)</sup>.

È noto che il PC risulta fortemente associato con il DM, e viceversa: un'alta percentuale (50-66%) dei pazienti affetti da PC è anche diabetico e un alto numero di studi ha dimostrato l'aumento del rischio di PC nei soggetti con DM<sup>(2,10)</sup>. In particolare, il rischio di PC nel DM di lunga durata (>3 anni; c.d. *long standing diabetes*, LSD) risulta 1,5-2 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale; in modo apparentemente paradossale, tuttavia, il rischio di sviluppare PC risulta molto più alto nei soggetti con diagnosi di DM nei 2-3 anni precedenti la diagnosi di PC (c.d. *new onset diabetes*, NOD)<sup>(2)</sup>. Tale paradosso può essere spiegato, in realtà, abbastanza facilmente attraverso il concetto di causalità inversa: mentre i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumentato rischio di PC nel LSD derivano da iperinsulinismo, insulino-resistenza e obesità (fattori presenti nel LSD e associati indipendentemente a maggior rischio di PC), il NOD non risulta essere causa bensì conseguenza della presenza di PC<sup>(2,10)</sup>. Il NOD, pertanto, sarebbe la conseguenza di un meccanismo paraneoplastico con il quale il PC produrrebbe iperglicemia e insulino-resistenza attraverso mediatori

non ancora ben caratterizzati (sembra possibile un ruolo dell'adrenomedullina); ciò sarebbe dimostrato anche dal frequente miglioramento dei parametri glicemici nei soggetti con NOD dopo un'efficace terapia antineoplastica<sup>(2)</sup>.

Il sovraccarico di ferro, come può accadere nelle forme gravi di talassemia o nell'emocromatosi, può anch'esso indurre diabete secondario, attraverso la tossicità beta-cellulare e il conseguente deficit insulinico. Di nota la specificità di tale tossicità (non comprende le cellule glucagone- e PP-secernenti) e l'associazione con insulino-resistenza legata ad accumulo epatico di ferro<sup>(4)</sup>. La prevalenza di questa complicanza si è nettamente ridotta nel tempo, grazie all'uso sempre più frequente della terapia ferrochelante; rimane tuttavia indicato il regolare screening per il DM nei soggetti con emocromatosi. Infine, il diabete pancreatico è una complicanza anche della fibrosi cistica, essendo legata ad una graduale atrofia e fibrosi del parenchima pancreatico<sup>(4)</sup>.

### Aspetti clinici

Dalla già citata eterogeneità eziologica del DM tipo 3c derivano aspetti clinici altrettanto eterogenei che, pertanto, diventano difficili da generalizzare. Tuttavia, possiamo identificare, da un lato, alcuni caratteri comuni alle diverse forme di DM tipo 3c e, dall'altro, caratteristiche che distinguono questo tipo di DM dal maggiormente diffuso DMT2.

Per quanto concerne queste ultime, il DM tipo 3c è caratterizzato, a differenza del DMT2, non solo da deficit insulinico ma anche, soprattutto nelle fasi tardive della malattia, da mancanza di altri ormoni pancreatici (glucagone, PP) e non (incretine) che possono indurre ulteriori alterazioni fisiopatologiche (maggiore insulino-resistenza epatica e maggior rischio ipoglicemico per riduzione della risposta controregolatoria)<sup>(11)</sup>. Inoltre, il diabete pancreatico si associa ad un alto tasso di insufficienza pancreatico esocrina con conseguenti problemi nutrizionali che rendono la gestione dei livelli glicemici ancora più complessa<sup>(11,12)</sup>.

Il DM tipo 3c è stato storicamente associato ad una maggiore variabilità glicemica, con andamento glicemico dei soggetti affetti definito come "precario" ("*brittle diabetes*" in inglese), legata principalmente al deficit di glucagone e ridotta risposta controregolatoria. Recenti studi, valutando l'andamento glicemico di soggetti con DM tipo 3c mediante mo-

nitoraggio continuo del glucosio (CGM), hanno confermato tale rilievo<sup>(13,14)</sup> sebbene un *paper* del 2022 non abbia riscontrato una maggior variabilità glicemica nei soggetti con DM tipo 3c confrontati con pazienti con DMT2 e DMT1<sup>(15)</sup>. In tale studio, inoltre, la variabilità glicemica risultava significativamente correlata ai livelli di c-peptide (e, quindi, all'entità della riserva beta-cellulare rimanente) e all'assunzione di terapia enzimatica sostitutiva per l'insufficienza esocrina<sup>(15)</sup>.

La letteratura è tuttavia concorde nel mostrare come i soggetti con DM tipo 3c abbiano, in media, un compenso glicemico peggiore rispetto ai soggetti con DMT2 e DMT1<sup>(15,16)</sup>. Inoltre, sembrano avere lo stesso rischio della popolazione diabetica generale di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari; pertanto, anche in tale *setting* è generalmente indicato avviare un programma strutturato di screening<sup>(4)</sup>.

Infine, un'altra caratteristica del DM tipo 3c, è la maggiore e più precoce, rispetto ai soggetti con DMT2, necessità di terapia insulinica (fino quasi al 50% a 5 anni per i soggetti con pancreatite cronica)<sup>(16)</sup>.

### Aspetti diagnostici

Non esistono criteri diagnostici universalmente accettati per il DM tipo 3c, anche a causa dell'ampio numero di condizioni patologiche che ne possono rappresentare la causa. Questo fatto, insieme ad una scarsa conoscenza di tale entità nosologica, può essere alla base di una frequente errata classificazione dei soggetti con DM tipo 3c<sup>(16)</sup>, da cui può derivare una gestione altrettanto errata.

In passato, sono stati proposti dei criteri diagnostici per identificare il DM tipo 3c (vedi Tabella 2) che, tuttavia, non sono stati validati in modo rigoroso e non sono pertanto utilizzati di routine nella pratica clinica. Inoltre, mostrano sicuramente dei limiti, come il significativo *overlap* dei criteri con altre forme di DM (una quota significativa di pazienti con DMT2 e

DMT1 ha una insufficienza pancreatica esocrina associata) e la mancata standardizzazione delle tecniche laboratoristiche per valutare insulino-resistenza e funzione beta-cellulare<sup>(2)</sup>.

Con tali limiti, vi è un relativo consenso nel considerare l'esecuzione di alcuni esami nei casi sospetti per DM tipo 3c, con l'obiettivo di ottimizzare la classificazione: autoanticorpi DMT1-associati, c-peptide e rapporto c-peptide/glucosio, HOMA-IR, imaging pancreatico e test di funzionalità pancreatica esocrina (es. elastasi fecale)<sup>(12)</sup>. Quest'ultimo test permette di identificare precocemente un'eventuale insufficienza pancreatica, il cui trattamento potrebbe migliorare il controllo glicemico nel DM tipo 3c<sup>(15)</sup>.

Tra le singole cause di DM tipo 3c, la fibrosi cistica presenta le raccomandazioni e i criteri più strutturati per la diagnosi di DM. In particolare, le linee guida sull'argomento (scritte in collaborazione con l'American Diabetes Association) sconsigliano il dosaggio dell'emoglobina glicata (poco sensibile per la diagnosi in questo *setting*), mentre raccomandano lo screening annuale (a partire dai 10 anni) con l'esecuzione di OGTT con 75 g di glucosio<sup>(17)</sup>.

La stretta associazione tra DM (in particolare NOD) e PC, il rischio di insorgenza di PC in corso di pancreatite cronica (causa più comune di DM tipo 3c) e la sua alta aggressività sono fattori che renderebbero clinicamente utile identificare precocemente tale patologia. A causa di vari fattori, tuttavia, uno *screening* universale dei soggetti con NOD non è consigliato a causa principalmente dell'alta incidenza di DM (e la relativa bassa prevalenza di PC) e l'assenza di un test di *screening* affidabile per il PC (il dosaggio del CA 19-9 non risulta abbastanza sensibile)<sup>(11)</sup>. Tuttavia, vari modelli predittivi hanno dimostrato che, selezionando soggetti con NOD sulla base di alcune caratteristiche clinico-anamnestiche, è possibile identificare dei gruppi di pazienti con un rischio significativamente aumentato di essere affetti da PC;

**Tabella 2** | Criteri diagnostici proposti da Ewald e Bretzel<sup>5</sup>.

<b>Criteri maggiori</b>	Insufficienza pancreatica esocrina (elastasi fecale o test diretti di funzione)
	Imaging pancreatico patologico (ecoendoscopia, RM, TC)
	Assenza dei marcatori autoimmuni associati al DMT1
<b>Criteri minori</b>	Alterata secrezione di PP
	Alterata secrezione incretinica
	Assenza di eccesso di insulino-resistenza (HOMA-IR)
	Alterata funzione beta-cellulare (HOMA-B, rapporto c-peptide/glucosio)
	Bassi livelli sierici di vitamine liposolubili (A, D, E, K)

è quindi consigliato monitorare più attentamente i soggetti con NOD di età avanzata (>50, ma secondo alcuni Autori >65 anni) con basso BMI e/o perdita di peso o con peggioramento marcato e rapido del compenso glicemico<sup>(11,18-20)</sup>. Gli studi futuri sull'argomento potranno permettere di identificare biomarkers accurati per la diagnosi di PC, i cui risultati potranno essere integrati con dati radiologici con l'obiettivo di sottoporre a screening-popolazioni ad alto rischio di sviluppare PC<sup>(11)</sup>.

### Gestione terapeutica

La gestione terapeutica del DM tipo 3c non è codificata, ma risente della nota eterogeneità clinico-eziologica di tale tipologia di DM.

Per quanto riguarda la terapia ipoglicemizzante, il deficit beta-cellulare frequentemente associato al DM tipo 3c rende la terapia insulinica quella di prima scelta in varie situazioni patologiche (es. pancreatite cronica, pancreasectomia parziale, PC)<sup>(2,4)</sup>. Nelle forme iniziali di DM secondario a pancreatite cronica con modesta iperglicemia (HbA1c <8%), la terapia con metformina può essere presa in considerazione come terapia di prima linea<sup>(2,6)</sup>. Questa raccomandazione si basa anche sul possibile effetto protettivo della metformina sul rischio di sviluppare PC, sebbene tale dato derivi da studi sul DMT2 e non sul DM secondario a pancreatite cronica<sup>(21)</sup>. È bene inoltre sottolineare che, nonostante vari studi osservazionali inficiati da *immortal time bias* sembrassero mostrare il contrario, trial clinici specifici sull'argomento non hanno dimostrato un ruolo della metformina nel prolungare la sopravvivenza o migliorare altri *outcomes* oncologici nel PC<sup>(22,23)</sup>.

Altri farmaci ipoglicemizzanti di ampio utilizzo nella pratica clinica possono avere limitazioni nel DM tipo 3c o, perlomeno, richiedono maggiore cautela nel loro impiego. È il caso dei farmaci incretinici (agonisti recettoriali del GLP-1 [GLP1-RA] e gli inibitori di DPP4 [DPP4i]) a causa del possibile aumentato rischio di pancreatite acuta e di sviluppo di PC; è bene tuttavia sottolineare come tali dati siano molto controversi, con recenti studi sull'argomento che rigettano tale conclusione<sup>(24)</sup>. Anche gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) andrebbero usati con cautela nei soggetti con deficit beta-cellulare (parziale o totale) a causa del maggior rischio di chetoacidosi euglicemica<sup>(25)</sup> (segnalata anche dopo episodi di pancreatite acuta<sup>(26)</sup>).

Per gestire la maggiore variabilità glicemica del DM tipo 3c, può essere preso in considerazione il monitoraggio glicemico in continuo (CGM) sebbene

in letteratura il numero degli studi specifici sull'argomento sia limitato<sup>(14,15,27)</sup>. Analogamente, vi sono solo singoli *case reports* che trattano della terapia con microinfusore insulinico in questo *setting*<sup>(28)</sup>.

Infine, nei soggetti con insufficienza pancreatica esocrina accertata, va presa in considerazione la terapia enzimatica sostitutiva con enzimi pancreatici in quanto potenzialmente in grado di migliorare il controllo glicemico favorendo la funzione incretinica<sup>(6,12)</sup>. Inoltre è molto importante per i soggetti con DM tipo 3c una presa in carico dietetico-nutrizionale con l'obiettivo di ottimizzare il controllo glicemico, prevenire ipo- ed iperglicemie e prevenire/trattare le complicanze della malnutrizione da cui spesso questi soggetti sono affetti<sup>(12)</sup>.

## Diabete secondario ad immunoterapia

Negli ultimi anni, l'immunoterapia oncologica (IO) è stata approvata per il trattamento di un numero sempre maggiore di neoplasie solide, con risultati molto positivi in termini di miglioramento della sopravvivenza. Di pari passo con il suo sempre più diffuso utilizzo, è cresciuto l'interesse riguardo agli eventi avversi correlati alla IO (c.d. "immuno-relati"), tra cui l'insorgenza di DM secondario, cosiddetto *post-immunotherapy new onset diabetes* (PINOD). Tale evento avverso, per quanto raro, ha un forte impatto sulla situazione clinica e sulla qualità di vita del paziente trattato con IO, presenta caratteristiche cliniche peculiari e deve pertanto essere identificato e gestito correttamente.

### Generalità sull'immunoterapia

La IO si avvale di anticorpi monoclonali definiti inibitori del *checkpoint* immunitario (ICIs) diretti contro proteine (CTLA-4, PD-1, PD-L1) che regolano alcune fasi dell'attivazione dei linfociti T e che, pertanto, modulano l'attivazione e la risposta immunitaria nei confronti delle cellule neoplastiche. L'inibizione di tali recettori fa venire meno il fenomeno della tolleranza immunitaria che è sfruttato dalle cellule tumorali per evadere la risposta immune dell'organismo; gli ICIs, quindi, comportano attivazione del sistema immunitario con maggiore attività nei confronti delle cellule neoplastiche. Tuttavia, come conseguenza di tale attivazione, non è infrequente lo sviluppo di processi immunomediati (*immune-related adverse events*, IrAEs) che si manifestano come processi autoimmuni nei confronti di vari tessuti, tra cui anche le ghiandole endocrine<sup>(29)</sup>.

## Epidemiologia

L'insorgenza di PINOD è un evento avverso raro, con un'incidenza stimata dello 0.9-1.9%<sup>(29)</sup> e risulta significativamente più frequente nei soggetti trattati con inibitori di PD-1 e PD-L1 rispetto agli anticorpi monoclonali anti-CTLA4<sup>(29)</sup>. L'epidemiologia di PINOD risulta, tuttavia, poco dettagliata e caratterizzata, in quanto riflette le caratteristiche della popolazione inizialmente trattata con IO: prevalenza di maschi, con più di 60 anni e affetti da melanoma<sup>(30)</sup>.

## Patogenesi

La patogenesi del PINOD è strettamente correlata all'attivazione del sistema immunitario da parte degli ICIs, in particolare quelli bloccanti PD-1 e PD-L1; l'inibizione di tale molecole, infatti, induce l'espansione di popolazioni di linfociti T CD4+ e CD8+ autoreattive, con conseguente insulite autoimmune e rapida distruzione beta-cellulare<sup>(29)</sup>. In circa metà dei soggetti con PINOD, è stata riscontrata una positività per gli autoanticorpi tipici del DM (soprattutto anti-GAD) dopo l'avvio della terapia con ICIs, ma vi è ancora dibattito sull'effettivo ruolo patogenetico di questi marcatori: potrebbero, infatti, rappresentare una conseguenza di un rilascio massivo dell'antigene intracellulare GAD a seguito di necrosi cellulare massiva<sup>(30)</sup>. Non è tuttavia da escludere che, in soggetti con positività ad anti-GAD precedente l'esposizione ad ICIs, tali anticorpi possano risultare favorevoli l'insorgenza di PINOD; un dato in questo senso potrebbe essere il riscontro di un esordio più precoce di PINOD in soggetti con anticorpi positivi rispetto ai soggetti negativi per autoanticorpi<sup>(30)</sup>.

L'insorgenza di PINOD è stata anche associata alla presenza di particolari aplotipi HLA, in particolare HLA-DR4 che è risultato in vari studi sovrarappresentato nelle coorti di soggetti con PINOD e associato ad esordio più precoce di iperglicemia<sup>(31)</sup>. Altri aplotipi considerati ad alto rischio per l'insorgenza di DMT1 nella popolazione generale (come HLA-DR3, DQ2 e DQ8) non risultavano sovrarappresentati<sup>(32)</sup>. Recentemente, vari Autori hanno provato a caratterizzare meglio la tipologia e l'esordio del PINOD, proponendo la suddivisione in due forme cliniche: PINOD *DMT1-like* (caratterizzato a positività ad anti-GAD, danno beta-cellulare relativamente più lento, presenza di HLA-DR4 e assenza di coinvolgimento esocrino/alfa-cellulare) e forma fulminante (PINOD *FM-like*)<sup>(30)</sup>. Quest'ultima forma di PINOD sarebbe infatti caratterizzata da un esordio iperacuto

con danno beta-cellulare estremamente rapido e massivo e frequente riscontro di coinvolgimento del pancreas esocrino (rialzo di enzimi pancreatici in assenza di segni clinici e/o radiologici di pancreatite) e delle alfa-cellule (deficit di glucagone)<sup>(30,32)</sup>.

Infine, è bene ricordare che lo spettro clinico del PINOD si sta allargando man mano che vengono riscontrate e descritte nuove entità cliniche associate all'esposizione ad ICIs, come il DM secondario a pancreatite autoimmune<sup>(33)</sup>, la lipodistrofia generalizzata acquisita<sup>(34,35)</sup> e una forma di PINOD "temporanea" con iniziale perdita beta-cellulare ma successivo recupero<sup>(30)</sup>. Un recente studio ha mostrato, inoltre, che nel 12.5% dei casi il PINOD è insorto su un DMT2 precedente già noto e trattato; in tali casi, l'insorgenza di chetoacidosi diabetica (DKA) risultava meno frequente<sup>(30)</sup>.

## Aspetti clinici

L'esordio di PINOD è solitamente molto precoce, intorno alle 9-11 settimane dall'avvio della terapia con ICIs, sebbene siano stati descritti anche casi con esordio tardivo<sup>(30)</sup>.

La maggior parte dei casi di PINOD (60-75%) si manifesta all'esordio, a causa della massiccia e rapida distruzione beta-cellulare, con chetoacidosi diabetica (DKA) e i tipici segni e sintomi catabolici<sup>(30)</sup>. La rapidità della distruzione delle insule e, quindi, dei livelli glicemici comporta il frequente riscontro di valori di HbA1c solo moderatamente alterati; tale dato trova conferma anche nella correlazione inversa tra i livelli glicemici e la tempistica di insorgenza di PINOD, mentre i livelli di HbA1c aumentano all'aumentare del tempo di insorgenza<sup>(30)</sup>.

Vi è ancora dibattito sul potenziale valore prognostico dell'insorgenza di PINOD sugli *outcome* oncologici; sebbene alcuni studi abbiano riscontrato un'alta frequenza di risposte parziali o complete all'IO nei soggetti con PINOD, il numero dei pazienti indagati in letteratura non è sufficiente per giungere a conclusioni a riguardo e, inoltre, la presenza di DM *per se* è un fattore indipendente di prognosi negativa per il paziente oncologico<sup>(29)</sup>.

Un'altra problematica aperta riguardante il PINOD è l'eventuale presenza di fattori che possano predire l'insorgenza, argomento sul quale la letteratura si sta concentrando per la sua importanza clinica<sup>(29)</sup>. Alcuni fattori con possibile valore predittivo sono stati proposti (vedi Tabella 3) ma dovranno essere ovviamente valutati in coorti di dimensioni maggiori e, soprattutto, con *setting* prospettico.

**Tabella 3 |** Possibili fattori predittivi di PINOD.

Fattori predittivi	Possibili bias/problematiche
Storia personale/familiare di patologie autoimmuni	L'insorgenza di IrAEs di grado 3-4 non è risultato significativamente diverso in pazienti con o senza storia di patologie autoimmuni
Presenza di altri IrAEs (in particolare tiroidei)	IrAEs tiroidei sono i più comuni
Presenza di autoanticorpi DM-correlati (es. anti-GAD)	Assenza di dati prospettici a riguardo
Presenza di aplotipi HLA (es. DR4)	Assenza di dati prospettici a riguardo

### Aspetti diagnostici e gestione terapeutica

Raccomandazioni riguardanti il monitoraggio della terapia con ICIs e la gestione delle complicanze endocrino-metaboliche conseguenti sono state pubblicate recentemente anche in un documento intersocietario congiunto AMD-AIOM-SIE-SIF<sup>(36-38)</sup>.

Tutti i documenti sono concordi nel raccomandare un controllo pre-avvio di IO di glicemia e HbA1c e un successivo regolare monitoraggio di tali parametri, con frequenza gradualmente decrescente. I soggetti trattati con ICIs, inoltre, dovrebbero essere informati della possibilità di insorgenza di PINOD ed essere istruiti al pronto riconoscimento dei sintomi di iperglicemia e di DKA. Soggetti già affetti da DM dovrebbero intensificare il monitoraggio glicemico durante IO<sup>(36-38)</sup>.

In caso di insorgenza di iperglicemia in un soggetto trattato con ICIs, è indicato il dosaggio di insulina, c-peptide (quasi sempre ridotto, se non indosabile), autoanticorpi DM-correlati e chetoni urinari, mentre può essere preso in considerazione il dosaggio degli enzimi pancreatici per escludere coinvolgimento esocrino<sup>(36)</sup>. L'eventuale DKA (o lo stato iperosmolare iperglicemico) dovrebbero essere gestiti come da linee guida/protocolli locali e/o nazionali.

Non vi è evidenza che la terapia steroidea ad alte dosi (tipicamente la prima linea di terapia per gli IrAEs da ICIs) sia in grado di permettere il recupero della funzione beta-cellulare, pertanto tale terapia non è indicata. I soggetti che sviluppano PINOD possono proseguire la IO una volta stabilizzate le condizioni generali e i livelli glicemici<sup>(37)</sup>. È comunque raccomandabile la stretta collaborazione tra oncologi ed endocrinologi/diabetologi nella gestione delle terapie antitumorali e dell'IO in particolare.

In considerazione della perdita quasi completa della funzione beta-cellulare, il PINOD deve essere trattato con terapia insulinica multi-iniettiva, con individualizzazione degli obiettivi glicemici e della ge-

stione di malattia<sup>(36,37)</sup>. Tale terapia è da considerarsi necessaria *ad vitam*, in quanto casi di ripresa della funzione beta-cellulare con possibilità di sospensione della terapia insulinica sono sostanzialmente aneddotici<sup>(29)</sup>.



### Bibliografia

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20. doi:10.2337/diacare.26.2007.s5, 2003.
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1:226-237. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6, 2016
- Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 28:338-342. doi:10.1002/dmrr.2260, 2012.
- Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. MDText.com, Inc.; 2000.
- Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 24:203-6, 2013.
- Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 13:336-342. doi:10.1016/j.pan.2013.05.002, 2013.
- Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: A review. *Korean Journal of Internal Medicine* 36:15-24. doi:10.3904/kjim.2020.505, 2021.
- Unnikrishnan A, Kumaran S, Kalra S. Fibrocalculous Pancreatic Diabetes, 2000.
- Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 92:396-406. doi:10.1111/cen.14168, 2020.
- Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 27:4939-4962. doi:10.3748/wjg.v27.i30.4939, 2021.
- Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione

- Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open* 6. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100155, 2021.
12. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 71:3-8. doi:10.1038/ejcn.2016.127, 2017.
13. Shivaprasad C, Aiswarya Y, Kejal S, et al. Comparison of CGM-Derived Measures of Glycemic Variability Between Pancreatogenic Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 15:134-140. doi:10.1177/1932296819860133, 2021.
14. Juel CTB, Dejgaard TF, Hansen CP, et al. Glycemic Control and Variability of Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 106:168-173. doi:10.1210/clinem/dgaa731, 2021.
15. Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabetic Medicine* 39. doi:10.1111/dme.14882, 2022.
16. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 40:1486-1493. doi:10.2337/dc17-0542, 2017.
17. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 33:2697-2708. doi:10.2337/dc10-1768, 2010.
18. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 155:730-739.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023, 2018.
19. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* 6:e118. doi:10.1038/ctg.2015.44, 2015.
20. Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, et al. A Clinical Prediction Model to Assess Risk for Pancreatic Cancer Among Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 152:840-850.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.046, 2017.
21. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 106:19-26. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.007, 2014.
22. Wei M, Liu Y, Bi Y, Zhang ZJ. Metformin and pancreatic cancer survival: Real effect or immortal time bias? *Int J Cancer* 145:1822-1828. doi:10.1002/ijc.32254, 2019.
23. Kordes S, Pollak MN, Zwiderman AH, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:839-847. doi:10.1016/S1470-2045(15)00027-3, 2015.
24. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol*. Published online doi:10.23736/S0391-1977.20.03219-8, 2020.
25. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med* 63:9-14. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.014, 2019.
26. Chaudhry A, Biggiani C, Afzal M, Chaudhry S, Vvich Y. Acute Pancreatitis-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Cureus* 13:e15949. doi:10.7759/cureus.15949, 2021.
27. McEachron KR, Potlapalli N, Rayannavar A, et al. Early use of continuous glucose monitoring in children and adolescents after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Pediatr Diabetes* 22:434-438. doi:10.1111/pedi.13168, 2021.
28. Scott ES, Fulcher GR, Clifton-Bligh RJ. Sensor-augmented CSII therapy with predictive low-glucose suspend following total pancreatectomy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017. doi:10.1530/EDM-17-0093, 2017.
29. Zheng Z, Liu Y, Yang J, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev* 37. doi:10.1002/dmrr.3366.
30. Io Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. doi:10.1007/s11154-020-09618-w/ Published
31. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigo AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 67:1471-1480. doi:10.2337/dbi18-0002, 2018.
32. Kyriacou A, Melson E, Chen W, Kempgowda P. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 20:417-423. doi:10.7861/CLINMED.2020-0054, 2020.
33. Zhang AL, Wang F, Chang LS, McDonnell ME, Min L. Coexistence of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Autoimmune Diabetes and Pancreatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12. doi:10.3389/fendo.2021.620522, 2021.
34. Jehl A, Cugnet-Anceau C, Vigouroux C, et al. Acquired Generalized Lipodystrophy: A New Cause of Anti-PD-1 Immune-Related Diabetes. *Diabetes Care* 42:2008-2010. doi:10.2337/dc18-2535, 2019.
35. Falcao CK, Cabral MCS, Mota JM, et al. Acquired Lipodystrophy Associated With Nivolumab in a Patient With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 104:3245-3248. doi:10.1210/jc.2018-02221, 2019.
36. Silvestris N, Argentiero A, Beretta GD, et al. Management of metabolic adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 154. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103066, 2020.
37. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 187:G1-G21. doi:10.1530/EJE-22-0689, 2022.
38. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida - Gestione della tossicità da immunoterapia. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-gestione-della-tossicita-da-immunoterapia/>.