



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di medicina interna e specialità mediche - DIMI

**IMPATTO DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA  
SUL COMPENSO GLICOMETABOLICO NEI  
PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1**

Relatore:  
**Prof. Dr. Davide Carlo Maggi**

Correlatore:  
**Dr.ssa Grazia Piras**

Tesi di Laurea di:  
**Debandi Alberto**  
Matr. 442215

ANNO ACCADEMICO 2024/2025



# ABSTRACT

## ORIGINALE

L'obiettivo principale di questo studio retrospettivo è stato valutare l'impatto della funzionalità tiroidea sul compenso metabolico in Pazienti affetti da Diabete Mellito di tipo 1 (DM1). Allo studio hanno partecipato 292 Pazienti in età adulta afferenti alla Clinica Diabetologica del Policlinico San Martino ed alla Clinica Diabetologica dell'Ospedale Pediatrico G. Gaslini. Tutti i Pazienti avevano un monitoraggio continuo della glicemia (CGM). La terapia insulinica poteva essere multi-iniettiva od utilizzare un microinfusore. Sono stati valutati i parametri antropometrici, biochimici e quelli indicativi del compenso glicemico, forniti dal CGM e/o dal microinfusore, tra cui: TiR (90-180 mg%), TaR (> 250 mg/dl%), TbR (< 70 mg/dl %), glicemia media (mg/dl), total daily dose (UI; solo per microinfusori), rapporto insulina basale/bolo.

È stata anche valutata la presenza di altre patologie autoimmuni in particolare quella tiroidea, la pregressa tiroidectomia e l'eventuale presenza di anticorpi antitiroide. Infine, è stata valutata la dose settimanale di Levotiroxina (mcg/sett) assunta.

Dall'analisi statistica è emerso che i pazienti con  $TIR \geq 65\%$  presentano livelli di glicemia media significativamente più bassi indipendentemente dall'uso della levotiroxina in terapia o dal loro compenso tiroideo. Considerando invece chi assume levotiroxina, il compenso glicemico (espresso in termini di  $TIR \geq 65\%$ ) è tendenzialmente migliore ma non raggiunge la significatività statistica anche considerando i due Centri separatamente.

Nonostante le evidenze che legano la funzione tiroidea al compenso glicemico, è interessante che nel nostro studio non siano state osservate differenze significative nel compenso glicemico tra i pazienti con diverse classi di TSH o tra quelli in trattamento con tiroxina e quelli non trattati. Questo potrebbe essere dovuto alla limitata numerosità campionaria, ma anche a variabili non ancora sufficientemente considerate nel diabete mellito di tipo 1.

## TRADUZIONE

The main objective of this retrospective study was to evaluate the impact of thyroid function on metabolic control in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). The study included 292 adult patients treated at the Diabetes Clinic of the Policlinico San Martino and the Diabetes Clinic of the G. Gaslini Pediatric Hospital. All patients were undergoing continuous glucose monitoring (CGM) and their insulin therapy could be either multiple daily injections or delivered through an insulin pump. Anthropometric, biochemical parameters, and indicators of glycemic control provided by CGM and/or the insulin pump were evaluated,

including: TiR (90-180 mg/dl), TaR (> 250 mg/dl), TbrR (< 70 mg/dl), average blood glucose (mg/dl), total daily dose (UI; for insulin pumps only), and basal/bolus insulin ratio.

The presence of other autoimmune diseases, particularly thyroid disease, previous thyroidectomy, and the possible presence of antithyroid antibodies were also assessed. Finally, the weekly dose of Levothyroxine (mcg/week) was evaluated.

Statistical analysis showed that patients with TIR  $\geq$ 65% had significantly lower average blood glucose levels regardless of Levothyroxine use or thyroid function. When focusing on patients taking Levothyroxine, glycemic control (expressed as TIR  $\geq$ 65%) tended to be better but did not reach statistical significance, even when considering the two centers separately.

Despite the evidence linking thyroid function to glycemic control, it is noteworthy that in our study no significant differences in glycemic control were observed among patients with different TSH levels or between those treated with Levothyroxine and those not treated. This may be due to the limited sample size but also to variables that are not yet sufficiently considered in Type 1 Diabetes Mellitus.

# ACRONIMI

AD	Malattia di Addison
ADA	American Diabetes Association
Ag	Antigene/i
AGE	Prodotti di glicazione avanzata
AIRE	Autoimmune Regulator
AITD	Malattia Autoimmune della Tiroide
ALT	Alanine Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AST	Aspartate Aminotransferase
ATP	Adenosintrifosfato
BMI	Body Mass Index
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CV	Coefficient of Variation
DKA	Chetoacidosi Diabetica
DM	Diabete Mellito
DM1	Diabete Mellito di Tipo 1
DM2	Diabete Mellito di Tipo 2
DPP-4	Dipeptidil-peptidasi IV
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
FSH	Ormone Follicolostimolante
FSI	Fattore Sensibilità Insulinica
FT3	Triiodotironina libera
FT4	Tiroxina libera
GAD	Acido glutammico
GDM	Diabete Mellito Gestazionale
GI	Gastro-Intestinale
GLP-1	Glucagon Like peptide-1
GMI	Glucose Management Indicator
Hb	Emoglobina
HbA1c	Emoglobina Glicata
HDL	High-Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antigene leucocitario umano)
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose)
IgG	Immunoglobulina G
IGT	Ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance)
IL6	Interleuchina 6
IMA	Infarto Miocardico Acuto
KPD	Diabete di tipo 2 suscettibile alla chetosi
LADA	Late Autoimmunity Diabetes Adult

LDLc	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
LH	Ormone luteinizzante
MDI	Terapia Insulinica Multiniettiva
MODY	Diabete Monogenico
NODAT	DM che compare dopo trapianto di rene (New Onset Diabetes After Transplant)
OGTT	Test da Carico Orale di Glucosio
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAS	Sindromi Poliendocrine Autoimmuni
Red-Ox	Ossidoriduzione
ROS	Radicali Liberi dell'Ossigeno
RM	Risonanza Magnetica Nucleare
RS	Spearman's Rank Correlation
SGLT2	Cotransporter 2 di sodio / glucosio
SHH	Sindrome Iperosmolare
TaR	Time above Range
TbR	Time below Range
TC	Tomografia Computerizzata
TG	Tireoglobulina
TiR	Time in Range
TNF- $\alpha$	Fattore di necrosi tumorale
TPO	Tireoperossidasi
TSH	Ormone tireostimolante
U.O.	Unità Operativa



# INDICE

INTRODUZIONE .....	1
SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI .....	2
TIROIDITE LINFOCITARIA AUTOIMMUNE .....	7
MORBO DI BASEDOW-GRAVES .....	12
DIABETE MELLITO .....	16
Metabolismo fisiologico dell'insulina .....	27
Microinfusori .....	28
Ipoglicemia.....	30
INTRODUZIONE SULL'ANALISI STATISTICA.....	31
SCOPO DEL LAVORO e MATERIALI E METODI.....	32
SCOPO DEL LAVORO .....	33
MATERIALI E METODI.....	33
RISULTATI.....	36
DISCUSSIONE .....	53
CONCLUSIONI .....	56
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....	58
RINGRAZIAMENTI .....	72





# Capitolo 1

## **INTRODUZIONE**

# INQUADRAMENTO GENERALE SULLE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le PAS sono un gruppo di disordini rari caratterizzati dalla coesistenza di due o più endocrinopatie ad eziologia autoimmune in uno stesso individuo, generando quadri patologici clinicamente complessi e articolati, le cui manifestazioni variano individualmente<sup>1, 2, 3</sup>.

Le PAS possono essere classificate principalmente in **quattro principali categorie**:

- PAS – I (sindrome di Witahcker). È l'unica caratterizzata da un esordio prevalentemente pediatrico. Insorge generalmente come Candidosi Mucocutanea Cronica (causata da Candida Albicanis) entro il 5° anno di età, dopodiché compaiono altri quadri. I più frequenti sono ipoparatiroidismo e AD<sup>5, 9, 10</sup>.
- PAS – II (sindrome di Schmidt). È definita dalla presenza di AITD nel 100% dei casi, che può associarsi a DM1 e/o AD<sup>4, 7, 8</sup>.
- PAS – III. È definita dalla presenza di AITD con qualsiasi altro disordine autoimmune. AD risulta assente nel 100% dei casi.
- PAS – IV. Casi non classificabili nelle precedenti categorie<sup>6</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Le **PAS - I** sono quadri patologici rari che insorgono primariamente in età pediatrica, con prevalenza di circa 1-2 casi ogni 100'000 persone, soprattutto nel sesso femminile<sup>1, 2, 9</sup>. La frequenza aumenta all'interno di popolazioni isolate, come in Finlandia, popolazioni ebrae iraniane, Norvegia, Sardegna, Slovenia<sup>10, 11, 12, 13, 21</sup>.

Le **PAS – II, III e IV** sono forme che insorgono preferenzialmente nell'età adulta (tra i 20 e i 40 anni mediamente) e sono più comuni nella popolazione rispetto alle PAS - I, con predominanza stimata tra 1 su 10.000 e 1 su 20.000 persone. Colpiscono prevalentemente le donne, con un rapporto femmine/maschi di circa 3:1. Le PAS-II sono mediamente più frequenti rispetto le III e IV<sup>14, 15</sup>.

## EZIOPATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Le PAS sono processi patologici multifattoriali. In un soggetto geneticamente predisposto, un insulto ambientale (generalmente infettivo) determina fenomeni di mimetismo molecolare e cross-reazione nei confronti di Ag self, scatenando un processo autoimmune<sup>16, 17</sup>.

Tra i **geni maggiormente coinvolti** in questi quadri patologici ricordiamo:

- Geni HLA. Gli alleli HLA-DR3 e HLA-DR4 sono frequentemente implicati nelle AITD e nel DM1<sup>18, 19</sup>.

- Mutazioni nel gene AIRE. Nella PAS-1, mutazioni nel gene AIRE sono responsabili della malattia. AIRE è un fattore di trascrizione cruciale per l'educazione delle cellule T nel timo e la prevenzione dell'autoimmunità<sup>9, 10, 20, 22</sup>.
- Altri. Polimorfismi in geni come CTLA-4, PTPN22 e FOXP3 sono associati a diverse forme di PAS<sup>23</sup>.

Tra i **fattori ambientali** più importanti ricordiamo:

- Infezioni. Le infezioni, soprattutto virali, possono scatenare risposte autoimmuni attraverso meccanismi di mimetismo molecolare e cross reazione: i patogeni espongono Ag simili a nostri self, innescando una risposta immune crociata che, se perpetrata nel tempo, determina un quadro di deficit autoimmune d'organo, endocrino in questo caso<sup>24, 25, 26</sup>.
- Fattori Tossici e Dietetici. Carenze di vitamina D o esposizione a tossine di vario tipo (fumo di sigaretta, alcol sono i più frequenti), possono influenzare la suscettibilità allo sviluppo di malattie autoimmuni<sup>40</sup>.
- Stress. Lo stress cronico può modulare il sistema immunitario e contribuire all'insorgenza delle PAS, alterando la produzione di citochine infiammatorie e l'attivazione delle cellule immunitarie<sup>27</sup>.

### **CLINICA: SINTOMI E SEGNI**

Le PAS sono caratterizzate da un ampio spettro di sintomi e segni clinici che variano in base alle ghiandole endocrine coinvolte. La presentazione clinica può variare notevolmente da paziente a paziente e può evolversi e mutare nel tempo.

**PAS – I.** Le PAS - I sono caratterizzate da almeno due delle seguenti tre condizioni: candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica autoimmune.

- Nella Candidiasi Mucocutanea Cronica vi sono infezioni ricorrenti da *Candida Albicans* a livello di pelle, cuoio capelluto, annessi cutanei, unghie, tratto GI e mucosa vaginale<sup>1, 28</sup>.
- L'Ipoparatiroidismo si manifesta con ipocalcemia, con spasmi muscolari, tetania, parestesie, crampi o convulsioni.
- L'Insufficienza Surrenalica si presenta con fatica e debolezza muscolari croniche, ipotensione ortostatica e iperpigmentazione della pelle e delle mucose<sup>28, 29</sup>.

**PAS – II.** Le PAS - II si presentano tipicamente nell'adolescenza o nella prima età adulta, caratterizzandosi con insufficienza surrenalica autoimmune in combinazione con altre endocrinopatie autoimmuni, soprattutto quadri di AITD e DM1.

- L'Insufficienza Surrenalica (Morbo di Addison) presenta sintomi simili a quelli descritti per PAS - I.

- Il **DM1** frequentemente si manifesta con poliuria, polidipsia, perdita di peso non intenzionale, e chetoacidosi diabetica in casi gravi<sup>30</sup>.
- La **AITD** ha due importanti spettri di manifestazione, ossia *Tiroidite di Hashimoto e Malattia di Graves*. L'Hashimoto si manifesta con ipotiroidismo, i cui sintomi sono fatica, aumento di peso, freddo, pelle secca, perdita di capelli, e alterazioni del tono dell'umore. Il Graves, invece, è un quadro di ipertiroidismo con perdita di peso, tachicardia, sudorazione, nervosismo ed esoftalmo<sup>31, 32, 33, 34</sup>.

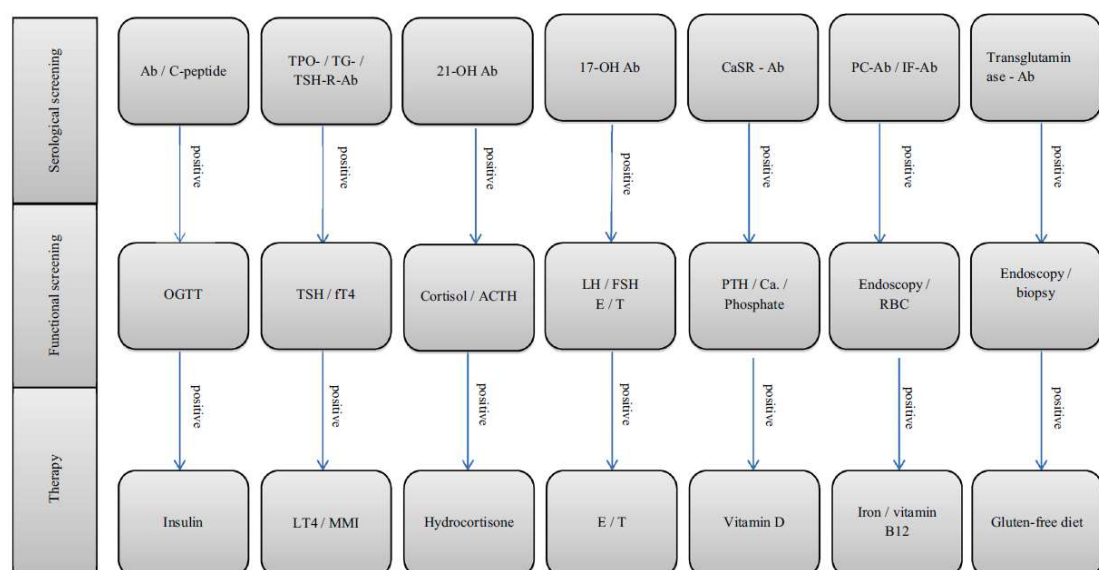
**PAS – III.** Le PAS – III sono caratterizzate da AITD (come nelle PAS – II) senza insufficienza surrenalica, spesso associata a<sup>35</sup>:

- **AITD e DM1.** Sintomi simili a quelli descritti per PAS - II.
- **Anemia Perniciosa.** Si presenta con fatica, debolezza, pallore, dispnea e glossite<sup>50</sup>.
- **Vitiligine.** Chiazze depigmentate sulla pelle, solitamente simmetriche e distribuite su mani, volto, e aree di pressione.
- **Sindrome di Sjögren.**
- **Miastenia Gravis**<sup>35</sup>.

**PAS – IV.** PAS - IV include combinazioni di due o più malattie autoimmuni endocrine non coperte dalle altre categorie<sup>1, 2, 6, 7</sup>.

## DIAGNOSTICA

La diagnosi delle PAS richiede un approccio multidisciplinare che include valutazioni cliniche, esami di laboratorio e studi genetici.



**Figura 1.** Screening sierologici e funzionali e relativa terapia per le principali malattie autoimmuni (<https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-017-0740-9>)

**Esami di Laboratorio.** Servono a valutare la funzione delle ghiandole endocrine coinvolte e permettere di fare diagnosi differenziale rispetto quadri autoimmuni che coinvolgono una singola ghiandola. I principali test da valutare sono:

- Cortisolo Plasmatico e ACTH. Bassi livelli di cortisolo e alti livelli di ACTH indicano insufficienza surrenalica primaria.
- Test di Stimolazione con ACTH. Valuta la riserva surrenalica.
- TSH e Ormoni Tiroidei (FT4, FT3). Un TSH elevato con FT4 basso indica ipotiroidismo primario, mentre un TSH basso con FT4 e FT3 alti indica ipertiroidismo.
- Glucosio Plasmatico a Digiuno e HbA1c. Elevati nel DM1.
- Calcio Sierico e PTH. Bassi livelli di calcio e PTH sono indicativi di ipoparatiroidismo<sup>1, 2, 36, 38</sup>.

**Test Immunologici.** Identificazione di autoanticorpi diretti contro antigeni specifici delle ghiandole endocrine coinvolte. Tra i tanti, questi includono:

- Anticorpi Anti-21-idrossilasi. Associati all'insufficienza surrenalica autoimmune.
- Anticorpi Anti-TPO, Anti-TG e Anti-Recettore del TSH. Associati alle tiroiditi autoimmuni.
- Anticorpi Anti-GAD e Anti-IA2. Associati al DM1<sup>1, 2, 37</sup>.

**Studi Genetici.** L'analisi genetica è particolarmente importante nella diagnosi della PAS-1 e può essere utile anche nelle altre forme di PAS. Ricordiamo:

- Mutazioni del Gene AIRE. Si effettuano screening per mutazioni nel gene AIRE in pazienti con sospetta PAS-1, poiché queste mutazioni sono patognomoniche.
- HLA Typing. Si possono ricercare e identificare gli alleli HLA associati a un rischio aumentato per le malattie autoimmuni endocrine, come HLA-DR3 e HLA-DR4<sup>1, 2, 40</sup>.

**Diagnostica per Immagini.** Le tecniche di imaging possono essere utilizzate per valutare le dimensioni e la struttura delle ghiandole endocrine, identificando anomalie che supportano la diagnosi clinica. Ad esempio:

- Ecografia Tiroidea. Può rivelare una tiroide ipoecogena o pseudonoduli, tipici delle tiroiditi autoimmuni<sup>41</sup>.
- TC e/o RM delle Ghiandole Surrenali. Utili per escludere altre cause di insufficienza surrenalica come le masse surrenali<sup>42, 43</sup>.
- Densitometria Ossea. Utile per valutare la densità minerale ossea in pazienti con ipoparatiroidismo o insufficienza surrenalica cronica<sup>39, 44</sup>.

## **DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE**

È importante escludere altre condizioni che possono mimare le PAS. Queste includono malattie infettive, neoplastiche, e altre malattie autoimmuni che possono presentare sintomi simili<sup>1, 2</sup>.

## **TERAPIA**

Come abbiamo visto, le PAS sono quadri patologici multidisciplinari che richiedono la cooperazione di un'ampia equipe, con endocrinologi, dermatologi, gastroenterologi e altri specialisti secondo necessità<sup>1</sup>.

**Educazione del Paziente.** Informare i pazienti sui sintomi di qualsiasi patologia, soprattutto i quadri emergenziali come le crisi ipoglicemiche del DM1 e le crisi surrenaliche. È necessario fare in modo che i pazienti aderiscano alla terapia e la assumano correttamente.

**Supporto Psicologico.** Offrire supporto psicologico ai pazienti che affrontano malattie croniche è fondamentale, sia per aumentare la compliance del paziente alla terapia che per migliorare la sua qualità di vita<sup>49</sup>.

**Terapia Farmacologica.** L'obiettivo è un trattamento sostitutivo e follow up con alcune eccezioni o aggiunte.

- Nelle PAS – I, sono stati riscontrati numerosi benefici con terapie immunosoppressive<sup>45, 46, 47</sup>.
- Nell'ipoparatiroidismo è utile aggiungere Calcio Carbonato e colecalciferolo per mantenere costanti i livelli sierici di Calcio.
- Nella Candidiasi Mucocutanea Cronica sono indicati antifungini orali o topici, dipendentemente dalla localizzazione delle lesioni.
- Nella Vitiligine, sono utili corticosteroidi topici e inibitori della calcineurina. Può essere utile la fototerapia UVB per indurre repigmentazione cutanea<sup>1, 48</sup>.

# INQUADRAMENTO GENERALE SULLA TIROIDITE LINFOCITARIA AUTOIMMUNE

## DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La tiroidite di Hashimoto, nota anche come tiroidite cronica linfocitaria, è una malattia infiammatoria autoimmune cronica della tiroide, una ghiandola situata nel collo che produce ormoni essenziali per il metabolismo del nostro organismo. Il tessuto tiroideo viene progressivamente distrutto, causando ipotiroidismo<sup>51, 53</sup>.

La tiroidite di Hashimoto è la forma di tiroidite più comune ed è la causa più frequente di ipotiroidismo. Ha una marcata predisposizione per il sesso femminile, con rapporto femmine-maschi di 3:1<sup>60</sup>. La malattia può colpire persone di tutte le età, ma esordisce tipicamente tra i 30 e i 60 anni. Dal punto di vista geografico, la prevalenza varia in relazione al contenuto di iodio nella dieta. In aree con deficit di iodio, come alcune zone rurali dei paesi in via di sviluppo, la tiroidite di Hashimoto può essere meno frequente rispetto a regioni con un eccessivo apporto di iodio<sup>52, 54, 59, 64</sup>.

La tiroidite può presentarsi come malattia singola o associata ad altre patologie autoimmuni, come già osservato nell'inquadramento sulle PAS<sup>55, 56, 57</sup>.

## EZIOPATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

La tiroidite di Hashimoto è una malattia multifattoriale, in cui fattori genetici, immunologici e ambientali contribuiscono alla sua insorgenza, anche se la precisa fisiopatologia non è ancora del tutto nota.

In un soggetto predisposto geneticamente, ossia che presenta particolari alleli del complesso di istocompatibilità (HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5), uno o più insulti ambientali chimici (pesticidi, fumo di sigaretta, eccesso/carenza di iodio nella dieta, ecc..) e/o infettivi (in genere virali)<sup>26, 27</sup>, determinano fenomeni di mimetismo molecolare nei confronti di Ag tiroidei da parte dei linfociti T CD8 citotossici (che attaccano direttamente le cellule tiroidee) e dei T CD4 Helper (che stimolano la produzione di autoanticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi da parte dei linfociti B). Questo processo determina una progressiva distruzione dei follicoli tiroidei, portando all'ipotiroidismo (ed eventualmente a tireotossicosi)<sup>58, 61, 62</sup>.

## SINTOMI E SEGNI

La tiroidite di Hashimoto può evolvere attraverso **diverse fasi cliniche**. Inizialmente, la malattia può essere asintomatica (fase subclinica<sup>67, 69</sup>) o manifestarsi con crisi di tireotossicosi (per via della distruzione delle cellule tiroidee e rilascio di ormoni immagazzinati nei follicoli all'interno del circolo ematico). Con il progredire della distruzione, la tiroide perde



la capacità di mantenere un'adeguata produzione di ormoni, portando all'ipotiroidismo conclamato<sup>63</sup>.

I casi sintomatici hanno segni e sintomi caratteristici che coinvolgono diversi organi e apparati.

In primis vi sono **manifestazioni metaboliche**:

- Affaticamento e Stanchezza. Uno dei sintomi più comuni, spesso descritto dai pazienti come una sensazione persistente di stanchezza, non alleviata dal riposo.
- Ipotermia e intolleranza al freddo. Gli ormoni tiroidei sono coinvolti nei processi mitocondriali di fosforilazione ossidativa, determinando consumo di ATP e produzione di calore. Un deficit di ormoni tiroidei si traduce in una ridotta temperatura corporea.
- Modesto aumento di peso. Nonostante un apporto calorico normale, il rallentamento del metabolismo porta a un graduale aumento ponderale.
- Alterazioni ematologiche. Anemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia<sup>51, 63, 65, 75</sup>.

Le **modifiche neuromuscolari e psichiatriche** sono comuni e possono includere:

- Lievi deficit cognitivi. Come ad esempio, rallentamento psicomotorio, amnesie e deficit di apprendimento.
- Patologie Psichiatriche. Alterazioni del tono dell'umore, cambiamenti di personalità, psicosi e depressione.
- Sintomi e patologie neurologiche. Iporefflessia, demenze, parestesie e dolore alle estremità, crampi muscolari<sup>66</sup>.

La **cute e le mucose** sono particolarmente interessate, manifestando:

- Anomalie cutanee. Pelle spessa, squamosa, secca e carotenemica (cute color cera).
- Anomalie sottocutanee. Gonfiore, mixedema.
- Anomalie degli annessi cutanei. Capelli e peli radi, secchi e grassi
- Anomalie Oculari. Gonfiore periorbitale e blefarocalasi.
- Anomalie della mucosa orale. Macroglossia.

A livello **gastrointestinale** riscontriamo stitichezza.

Gli **apparati cardiovascolare e respiratorio** vedono numerosi eventi:

- Anomalie strutturali. Dilatazioni ventricolari, versamenti pericardici e pleurici, aterosclerosi.
- Sintomi compressivi. Dispnea.
- Anomalie funzionali. Bradicardia, diminuita risposta ventilatoria a ipossia e ipercapnia<sup>85</sup>.

Anche la **funzione renale** è ridotta<sup>51, 63, 65, 75</sup>.

L'ipotiroidismo aumenta, per mancato feedback negativo, **l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi**, aumentando la produzione di tutte le tropine ipofisarie, in particolar modo il TSH. Questo è particolarmente evidente con LH e FSH: soprattutto le pazienti donne con ipotiroidismo possono manifestare molte **anomalie del flusso mestruale**, dall'ipermenorrea all'amenorrea (ed infertilità).

In alcuni pazienti, può svilupparsi un **gozzo**, ovvero un ingrossamento visibile e palpabile della tiroide. I sintomi correlati al gozzo possono includere:

- Tensione al collo e sensazione di "pienezza". Sensazione di pressione, pesantezza o fastidio nella regione anteriore del collo.
- Voce rauca. Dovuta a compressione del nervo laringeo ricorrente.
- Dispnea e/o disfagia. Un gozzo di grandi dimensioni può comprimere l'esofago e/o la trachea<sup>51, 63, 65, 75</sup>.

In alcuni casi, nelle fasi iniziali della malattia, la distruzione delle cellule tiroidee può provocare il rilascio di quantità eccessive di ormoni tiroidei nel sangue, causando una **fase temporanea di tireotossicosi**. Questo può avvenire anche in caso di scorretta autosomministrazione della terapia. I sintomi possono includere:

- Manifestazioni metaboliche. Intolleranza al caldo, ipertermia, perdita di peso.
- Manifestazioni cardiovascolari. Tachicardia, palpitazioni, fibrillazione atriale, aumento della pressione sistolica e differenziale<sup>85</sup>.
- Manifestazioni neuropsichiatriche. Ansia, agitazione, insonnia e irritabilità.
- Manifestazioni Gastrointestinali. Aumento della motilità GI con diarrea.
- Manifestazioni muscolari. Tremori, astenia e faticabilità.
- Manifestazioni cutanee. La cute si presenta calda, umida (iperidrosi) e sottile. Gli annessi cutanei sono fragili e fini.
- Manifestazioni endocrine. Anomalie del ciclo mestruale<sup>65, 70, 75</sup>.

## DIAGNOSI

Il sospetto clinico sorge ad anamnesi ed esame obiettivo, dove il medico riscontra i sintomi e segni prima elencati. La diagnosi, quindi, va confermata attraverso esami di laboratorio e imaging<sup>54</sup>.

Il primo approccio, in genere, sono gli **esami di laboratorio**, che prevedono il dosaggio di T4 libero (FT4), T3 libera (FT3) e TSH plasmatici. L'aumento di TSH (sopra un valore soglia) suggerisce una riduzione di produzione di ormoni tiroidei e un tentativo da parte dell'ipofisi di stimolare la tiroide per sopperire a tale mancanza. L'FT4 invece potrà essere normale (tra 0,7 e 1,9 ng/dL; valori che variano di laboratorio in laboratorio) o ridotto (inferiore a 0.7 ng/dL): nel primo

caso parliamo di ipotiroidismo subclinico, mentre nel secondo di ipotiroidismo franco. FT3 è molto importante da valutare nelle fasi iniziali: dopo il raggiungimento di un buon compenso con la terapia, si può soprassedere dal valutarlo e dosare esclusivamente FT4.

La presenza di **autoanticorpi specifici** contro Ag tiroidei è altrettanto elemento cardine nella diagnosi di tiroidite di Hashimoto: tipicamente si valuta la presenza di Autoanticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg). La positività per questi anticorpi suggerisce una base autoimmune per il danno tiroideo.

**L'imaging** è un potente strumento diagnostico che ci permette di valutare la struttura della ghiandola. Si utilizza l'ecografia, dove la tiroide appare diffusamente ipoecogena. Nelle fasi iniziali il parenchima è ingrandito da infiltrazioni linfocitaria e ipervascolarizzato, mentre nelle fasi avanzate risulta atrofico. L'ecografia (soprattutto se associata a studio doppler della vascolarizzazione) è utile anche per identificare la presenza di pseudonoduli<sup>64, 67, 70, 71</sup>.

## **TERAPIA**

L'ipotiroidismo non trattato o mal controllato può portare a una serie di **complicanze**, tra cui dislipidemia e malattie cardiovascolari. Pertanto, è essenziale monitorare e trattare adeguatamente queste condizioni associate, soprattutto nei pazienti anziani o con comorbidità. La malattia, di per sé, non ha una cura definitiva, poiché l'origine autoimmune della condizione non può essere eliminata, ma il trattamento è volto a correggere le alterazioni ormonali e a migliorare la qualità della vita del paziente, portando a remissione dei sintomi. Nei pazienti con gozzo, la terapia può anche aiutare a ridurre il volume della tiroide<sup>51, 54, 68, 69</sup>.

Il trattamento standard per l'ipotiroidismo è la levotiroxina sodica, una forma sintetica dell'ormone tiroideo FT4. La dose di levotiroxina è personalizzata in base all'età, al peso corporeo, alla gravità dell'ipotiroidismo e alla presenza di comorbidità. In generale, nei pazienti adulti si utilizza una dose di 1.6 µg/kg/die, ma nei pazienti anziani o con malattie cardiovascolari si inizia con dosi più basse per evitare la tireotossicosi iatrogena. I livelli di TSH devono essere monitorati circa 6-8 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo modifiche del dosaggio per garantire un adeguato controllo della terapia. Una volta stabilizzata la dose, il TSH viene controllato ogni 6-12 mesi. In alcuni pazienti, soprattutto quelli con ipotiroidismo subclinico (TSH elevato con FT4 normale) o senza sintomi evidenti, il trattamento con levotiroxina può non essere immediatamente necessario. Tuttavia, il monitoraggio regolare dei livelli di TSH, FT4 e degli anticorpi tiroidei è fondamentale per identificare un eventuale peggioramento della funzione tiroidea nel tempo

Quando il gozzo è di dimensioni considerevoli e provoca sintomi compressivi può essere considerata la tiroidectomia parziale o totale<sup>68, 72, 73</sup>.

Attualmente, non esistono terapie immunomodulanti approvate per la tiroidite di Hashimoto, che sono tutt'ora sperimentali<sup>74, 76</sup>.

# **INQUADRAMENTO GENERALE SUL MORBO DI BASEDOW-GRAVES**

## **DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA**

Il Morbo di Basedow-Graves è una malattia autoimmune sistemica che colpisce la ghiandola tiroidea, determinando ipertiroidismo. È caratterizzata dall'iperproduzione di anticorpi diretti contro il recettore del TSH: si legano ad esso e lo attivano, stimolando così la tiroide a secernere un'eccessiva quantità di ormoni tiroidei<sup>61, 77</sup>.

Il Morbo di Basedow-Graves è la causa più comune di ipertiroidismo, rappresentando circa il 60-80% dei casi di questa condizione a livello mondiale. Colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto femmine-maschi di circa 5:1. La malattia si presenta più frequentemente tra i 30 e i 50 anni, ma può verificarsi in qualsiasi fascia d'età.

In termini di distribuzione geografica, la prevalenza della malattia è generalmente più alta nei paesi sviluppati, anche se studi recenti suggeriscono che potrebbe essere sottodiagnosticata in alcune regioni a basso reddito. L'incidenza annuale è stimata intorno a 20-30 casi per 100.000 persone, con una tendenza a crescere negli ultimi decenni, probabilmente a causa di un miglioramento nella diagnosi e nell'accesso alle cure<sup>77, 78, 79, 80</sup>.

## **EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA**

Il Morbo di Basedow-Graves è una patologia autoimmune con un'eziopatogenesi multifattoriale, in cui vengono coinvolti fattori genetici, ambientali e immunologici, anche se la precisa fisiopatologia non è ancora del tutto nota.

In un soggetto geneticamente predisposto, che presenta particolari varianti alleliche dei geni HLA, un insulto ambientale (in genere di origine virale) e/o chimico (come fumo di sigaretta<sup>81</sup>, stress psico-fisico, assunzione eccessiva di iodio, ecc...)<sup>26, 27</sup>, determinano fenomeni di mimetismo molecolare nei confronti di Ag tiroidei da parte dei linfociti. La componente umorale è particolarmente importante in questo processo: i linfociti B producono autoanticorpi IgG diretti verso il recettore del TSH, che stimolano abnormemente il recettore, mimando l'effetto del TSH ipofisario e scatenando la produzione di ormoni tiroidei. Gli stessi autoanticorpi provocano una risposta infiammatoria anche nei tessuti connettivi, principalmente in sede pretibiale e retro-orbitale, che conduce a edema, fibrosi e accumulo di glicosaminoglicani, determinando oftalmopatia e dermopatia pretibiale<sup>64, 83, 84, 86</sup>.

## SEGNII E SINTOMI

La patologia si manifesta con segni e sintomi di tireotossicosi, visti in precedenza, e specifiche manifestazioni extra-tiroidee. A differenza dell'ipotiroidismo di Hashimoto, nella tireotossicosi i sintomi si manifestano in modo continuo e non in episodi acuti<sup>77</sup>.

### Symptoms

- Nervous / shaky
- Fatigue
- Muscle weakness
- Increased perspiration
- Heat intolerance
- Tremor
- Palpitations
- Appetite/weight changes
- Menstrual disturbances

### Signs

- Goiter
- Hyperactivity
- Tachycardia / arrhythmia
- Systolic hypertension
- Warm, moist, or smooth skin
- Stare and eyelid retraction
- Tremor
- Hyper-reflexia

**Figura 2.** Sintomi e segni della tireotossicosi ([https://images.slideplayer.com/27/9047172/slides/slide\\_58.jpg](https://images.slideplayer.com/27/9047172/slides/slide_58.jpg))

Tra le manifestazioni specifiche ricordiamo:

- Mixedema pretibiale. La dermopatia pretibiale è un quadro caratterizzato da una cute inspessita e arrossata (ad aspetto simile alla buccia d'arancia) in sede pretibiale<sup>87</sup>.
- Esoftalmo. Gli occhi sono affetti da oftalmopatia basedowiana, caratterizzata da esoftalmo e infiammazione della congiuntiva. L'intera muscolatura estrinseca dell'occhio è indebolita. Le palpebre sono affette da lagoftalmo<sup>82, 88</sup>.
- Acropachia tiroidea. Condizione rara caratterizzata da inspessimento delle falangi distali delle dita di mani e piedi, che si presenta con tipico aspetto a "bacchetta di tamburo"<sup>89</sup>.

## DIAGNOSI

La diagnosi di Morbo di Graves ricalca molto tutto ciò già visto per l'ipotiroidismo di Hashimoto, ma con parametri totalmente opposti: grazie ad anamnesi ed esame obiettivo, riusciamo a individuare sintomi e segni che ci danno un sospetto clinico e attraverso esami di laboratorio e di imaging possiamo confermare la diagnosi<sup>58</sup>.

Agli **esami di laboratorio**, riscontriamo livelli di FT4 alti (sopra un valore soglia di 1,9 ng/dL), FT3 alti (sopra un valore soglia di 4,2 pg/mL) e TSH estremamente ridotto (sotto 0,4 ng/dL). Il riscontro anche di

**autoanticorpi** stimolanti il recettore del TSH conferma la natura autoimmune del quadro clinico del paziente, ed è patognomico per questa patologia<sup>90</sup>.

**L'imaging** viene effettuato per mezzo di ecografia e scintigrafia tiroidee. All'eco, la tiroide appare disomogenea in termini di ecogenicità e ipervascolarizzata (indicativa di condizioni infiammatorie). Il doppler può rivelare un aumento della vascolarizzazione della ghiandola, segno dell'iperattività funzionale. La scintigrafia con iodio radioattivo ci permette di individuare una captazione aumentata diffusamente<sup>77, 82</sup>.

Infine, **l'oftalmopatia**, elemento più grave di questa patologia, viene diagnosticata clinicamente e, se necessario, viene confermata tramite TC o RM<sup>82, 88</sup>.

Come per la malattia di Hashimoto, è fondamentale un follow-up periodico al fine di individuare, monitorare ed eventualmente rimuovere noduli potenzialmente maligni<sup>70, 71</sup>.

## **TERAPIA**

Il trattamento del Morbo di Basedow-Graves ha l'obiettivo di normalizzare i livelli di ormoni tiroidei circolanti, così da ridurre la sintomatologia, e prevenire le complicanze extra-tiroidee.

I **farmaci antitiroidei** sono il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Agiscono inibendo la sintesi e/o il rilascio di ormoni tiroidei. Tra questi ricordiamo:

- Metimazolo. Farmaco più comunemente usato, per via della sua alta efficacia e basso rischio di effetti collaterali.
- Propiltiouracile. Meno usato a causa dei suoi effetti collaterali. Viene preferito nelle donne in gravidanza (soprattutto nel primo trimestre), poiché ha un ridotto passaggio attraverso la barriera emato-placentare ed è meno teratogeno, rispetto al metimazolo<sup>77, 91, 92</sup>.

I **beta-bloccanti** sono spesso utilizzati in combinazione con i farmaci antitiroidei per alleviare i sintomi cardiovascolari e neurologici dell'ipertiroidismo<sup>85</sup>.

Qualora i farmaci antitiroidei falliscano o siano controindicati, si possono ricercare **soluzioni più radicali**.

- La terapia con iodio radioattivo prevede di iniettare I-131, che viene assorbito preferenzialmente dalle cellule tiroidee, e la radioattività emessa distrugge selettivamente il tessuto tiroideo, soprattutto se iperfunzionante.
- La tiroidectomia totale o subtotale è particolarmente importante per pazienti con gozzo tanto voluminoso da determinare dispnea,

disfagia e disfonia o pazienti con sospetto di malignità, oppure nelle forme di ipertiroidismo che non si riescono a controllare con la terapia o dove la terapia dà impattanti effetti collaterali. Questa è l'unica terapia in grado di ridurre notevolmente il rischio di oftalmopatia.

Entrambe le opzioni terapeutiche precedenti non sono esenti da **effetti collaterali**. Tra i più importanti ricordiamo:

- Ipotiroidismo iatrogeno. Sia la tiroidectomia che la terapia con iodio radioattivo determinano diminuzione del parenchima funzionante, con perdita della secrezione di ormoni tiroidei e necessità di terapia sostitutiva orale.
- Ipocalcemia iatrogena. Quadro frequente in corso di tiroidectomia, dovuto a lesione di una o più paratiroidi.
- Disfonia. Complicanza dovuta a lesione del nervo laringeo ricorrente in corso di tiroidectomia<sup>93, 94, 95, 96</sup>.

Le **manifestazioni extra-tiroidee** possono richiedere specifiche terapie:

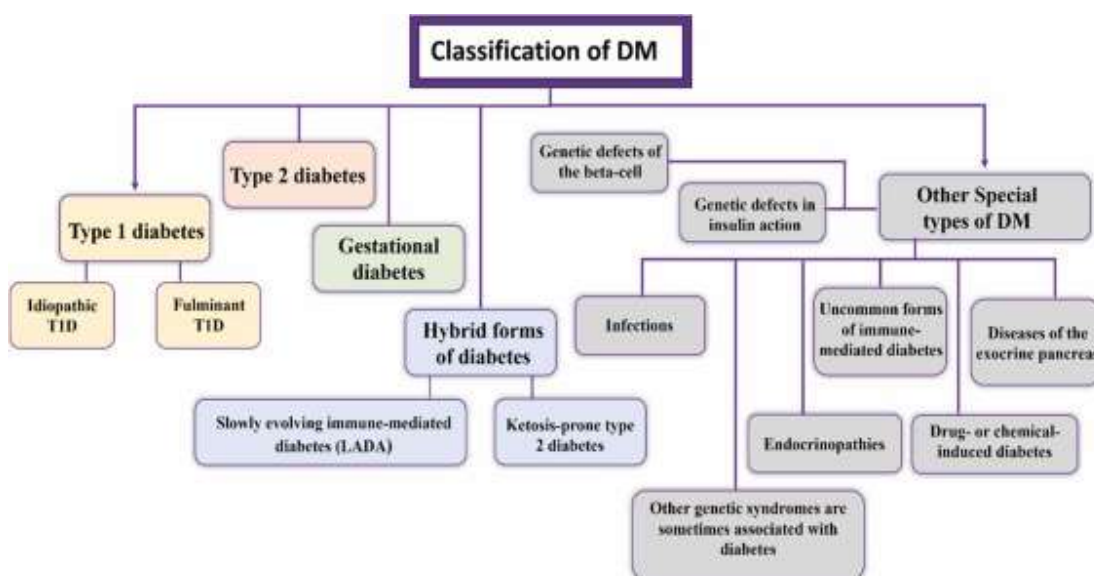
- Per affrontare l'oftalmopatia, possiamo utilizzare glucocorticoidi (in grado di ridurre l'infiammazione retro-orbitale nelle forme moderate e gravi) e/o chirurgia orbitale (necessaria per ridurre la pressione sui nervi ottici e preservare la vista nei casi avanzati)<sup>82, 88</sup>.
- La dermopatia pretibiale è trattata con applicazioni locali di corticosteroidi potenti, spesso accompagnate da bendaggi compressivi per ridurre il gonfiore e l'infiammazione<sup>87, 89</sup>.



# INQUADRAMENTO GENERALE SUL DIABETE MELLITO

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il Diabete Mellito (DM) è un insieme di disordini metabolici cronici caratterizzati da alterazioni glicemiche, dovute a difetti di secrezione insulinica, dell'azione di questo ormone sulle cellule o ad entrambi, con importanti complicanze a breve e lungo termine<sup>97, 109</sup>.



**Figura 3.** Classificazione del DM (<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0753332223015329-gr1.jpg>)

Il DM è tradizionalmente classificato nelle seguenti tipologie:

- **DM di tipo 1 (DM1).** È una malattia autoimmune che comporta la distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, responsabili della produzione di insulina. Si manifesta soprattutto in età pediatrica o giovanile, con esordio acuto. Come trattamento prevede terapia insulinica<sup>97, 101, 102, 103, 104, 111</sup>.

Esistono casi in cui il DM autoimmune insorge in pazienti adulti, che spesso vengono etichettati come DM2 prima di una corretta diagnosi. Si definiscono questi casi come Late Autoimmunity Diabetes Adult (LADA). Proprio per questa complessa diagnosi differenziale, viene frequentemente iniziato il trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali prima di richiedere una terapia insulinica sostitutiva<sup>99, 105, 145</sup>.

- **DM di tipo 2 (DM2).** È caratterizzato da resistenza tissutale all'insulina e, progressivamente, da una riduzione della secrezione insulinica da parte delle cellule  $\beta$ , che, tuttavia, non si arresta mai. I fattori di rischio includono obesità, inattività fisica, dieta inadeguata e predisposizione genetica<sup>106, 107, 108, 110</sup>.
- **DM Gestazionale (GDM).** È una complicanza dello stato di gravidanza che si verifica tra il secondo e il terzo trimestre di gestazione. La comparsa di questa condizione è legata ad un alterato asset ormonale (progesterone, estrogeni, HPL, cortisolo, ecc...), che antagonizza l'azione dell'insulina, causando così resistenza insulinica e iperglicemia. Questa patologia comporta un aumento del rischio di complicazioni per la madre e il neonato, come ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, macrosomia fetale, parto pretermine, e la necessità di un parto cesareo. Sebbene il GDM tenda a risolversi dopo il parto, le donne che ne sono state affette hanno un rischio aumentato di sviluppare il DM2 nel corso della loro vita<sup>98, 117, 126, 127</sup>.
- **Altri Tipi di DM.** Forme molto rare di DM.
  - Difetti monogenici delle cellule  $\beta$  (MODY). Svianti quadri rari. I più frequenti sono quelli che coinvolgono i geni della glucochinasi<sup>105, 142, 143</sup>.
  - Malattie del pancreas esocrino. Si estendono e coinvolgono il pancreas endocrino in fasi avanzate, come pancreatiti croniche o adenocarcinomi pancreatici<sup>146</sup>.
  - DM iatrogeno. Frequentemente in seguito a terapie immunosoppressive o terapie post-trapianto (glucocorticoidi in primis). È importante un'attenta anamnesi farmacologica del paziente<sup>119, 120, 149</sup>.
  - DM suscettibile alla chetosi (KPD), o "atipico". È una forma ibrida di DM che presenta caratteristiche intermedie tra il DM1 e il DM2. È una patologia causata a insulino-resistenza (non dalla distruzione autoimmune di cellule  $\beta$  pancreatiche) che insorge tipicamente nell'adulto, come il DM2. Si manifesta, però, con profili biochimici e acido-base simili al DM1 (soprattutto chetosi e DKA), mancando di tutti i marker autoimmuni tipici del DM1<sup>152, 153, 154</sup>.
  - Altre endocrinopatie. Patologie come sindrome di Cushing, acromegalia e feocromocitoma possono causare iperglicemia attraverso la secrezione eccessiva di ormoni contro-regolatori dell'insulina<sup>147, 148</sup>.

Tipo MODY	Difetto genetico	Prevalenza relativa	Caratteristiche cliniche
1	HNF4A	Circa 5%	Iperinsulinemia neonatale e ipoglicemia associata con macrosomia, diabete gestazionale, ipocolesterolemia, marcata sensibilità alle sulfoniluree
2	GCK	20-70%	Lieve iperglicemia a digiuno, spesso asintomatica, diabete gestazionale, basso peso alla nascita
3	HNF1A	20-70%	Diminuita soglia plasmatica renale al glucosio, marcata sensibilità alle sulfoniluree
4	IPF1 o PDX t	<1%	Agenesia pancreatica
5	HNF1B	Circa 5%	Anormalità ed insufficienza renale in giovane età, diabete spesso diagnosticato più tardi, ipomagnesemia, iperuricemia, atrofia o parziale agenesia pancreatica, disfunzione del pancreas esocrino, alterazione enzimi epatici, anomalie genitali
6	NEURODI-	Molto raro	Anomalie pancreatiche
7	KLF II	Molto raro	Lesioni maligne del pancreas
8	CEL	Molto raro	Disfunzione pancreas esocrino
9	PAX4	Molto raro	
10	INS	Molto raro	Diabete neonatale
11	BLK	Molto raro	
12	ABCC8	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfoniluree
13	KCNJ II	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfoniluree

**Figura 4.** Geni coinvolti nel MODY ([https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto2.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf))

## EPIDEMIOLOGIA

Il DM rappresenta una delle principali emergenze sanitarie non solo in Italia, ma a livello globale. Secondo l'International Diabetes Federation (IDF), si stima che nel 2021 circa 537 milioni di adulti (tra i 20 e i 79 anni) nel mondo fossero affetti da DM, con una prevalenza in continuo aumento, proiettata a raggiungere i 643 milioni entro il 2030<sup>100</sup>.

## EZIOPATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

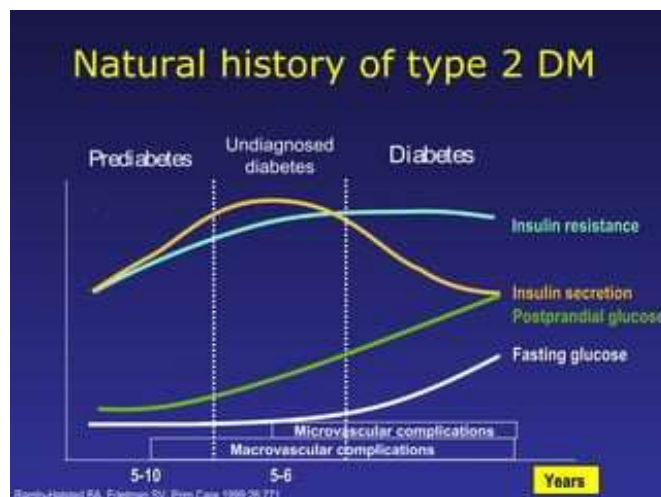
Il **DM1** è ha un'eziopatogenesi autoimmune: in un soggetto geneticamente predisposto (con HLA-DR3 e DR4) un insulto ambientale (in genere virale)<sup>26, 27</sup>, scatena autoreattività da parte dei linfociti T verso Ag specifici delle cellule  $\beta$  pancreatiche (soprattutto insulina e proteine di superficie GAD), determinando distruzione selettiva delle cellule  $\beta$ . Quando la perdita della massa  $\beta$  cellulare raggiunge il 70-80%, la malattia diventa sintomatica: in assenza di insulina, il glucosio non può essere utilizzato dai tessuti e si accumula nel sangue. La glicemia elevata induce diuresi osmotica, con conseguenti disidratazione e perdita di

elettroliti. Inoltre, l'organismo entra in uno stato catabolico, con lipolisi e produzione di corpi chetonici che possono portare a chetoacidosi, una condizione potenzialmente fatale<sup>101, 102, 103, 104, 111, 112</sup>.

Il **DM2** è un quadro di insulino-resistenza che può avere diverse cause:

- Genetiche. Molti sono i geni che contribuiscono a determinare DM2, motivo per cui viene definita "poligenica"<sup>105</sup>.
- Ambientali. Tipicamente l'obesità. Gli adipociti rilasciano citochine pro-infiammatorie (come TNF- $\alpha$  e IL-6), scatenando un debole ma cronico quadro infiammatorio e citochinico, che altera le vie di segnalazione intracellulari, tra cui quelle dell'insulina<sup>107, 108</sup>.

La resistenza insulinica nei tessuti periferici riduce l'assorbimento del glucosio (determinando iperglicemia) e un'inadeguata soppressione della gluconeogenesi epatica (aggravando la già presente iperglicemia). A fronte di un'aumentata resistenza periferica, l'organismo compensa con una maggior secrezione di insulina, fino a quando cellule  $\beta$  pancreatiche non vanno incontro ad un progressivo deterioramento, dovuto all'iperfunzionalità<sup>115, 116</sup>.



**Figura 5.** Storia naturale del DM, valutando insulino resistenza, secrezione insulinica, glucosio post-prandiale e glucosio a digiuno nell'unità di tempo (<https://www.slideshare.net/slideshow/diabetes-screening-diagnosis/129369077>).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il DM è una condizione caratterizzata da iperglicemia, che si manifesta clinicamente con una varietà di sintomi e segni legati all'alterato metabolismo del glucosio.

La presentazione clinica varia a seconda del tipo di DM:

- **DM1**. Solitamente si manifesta in maniera acuta, con poliuria, polidipsia, polifagia e significativa perdita di peso. I pazienti possono presentarsi con chetoacidosi diabetica già all'esordio<sup>111, 112, 124, 125</sup>.
- **DM2**. Ha un'insorgenza più insidiosa, con sintomi più lievi, o addirittura asintomatico nelle fasi iniziali. Spesso viene diagnosticato durante controlli di routine o a seguito alla manifestazione di complicanze micro- e/o macrovascolari<sup>119, 120</sup>.
- **GDM**. I sintomi spesso sono essere assenti o lievi, e la diagnosi è spesso effettuata attraverso screening glicemico durante la gravidanza<sup>98, 117, 126, 127</sup>.

## COMPLICANZE ACUTE DEL DM

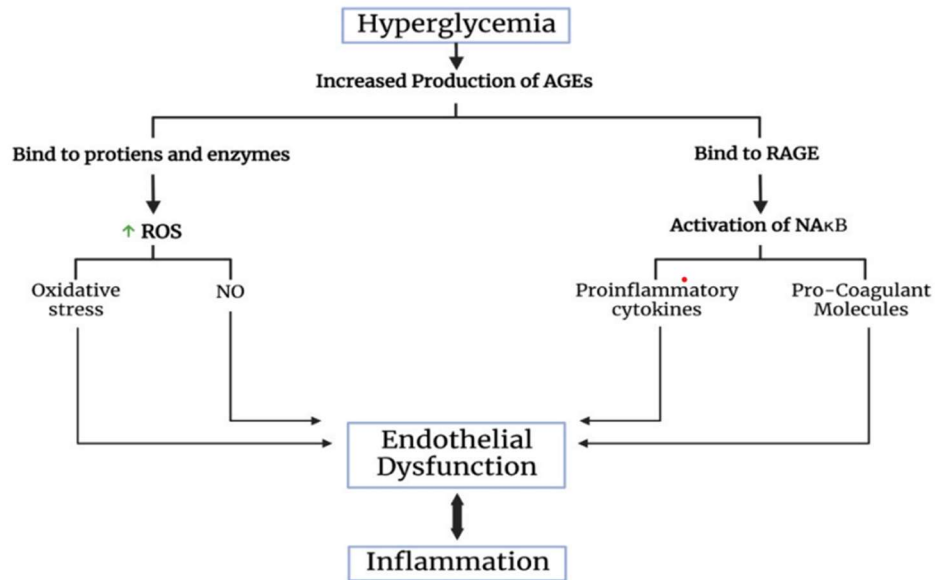
Le complicanze acute sono eventi che si manifestano rapidamente, con potenziali gravi rischi per la vita del paziente.

La **chetoacidosi diabetica** (DKA) è una complicanza acuta tipica del DM1. La DKA si sviluppa a causa di un deficit severo di insulina, che porta a una significativa produzione di corpi chetonici derivati dalla lipolisi tissutale non regolata. Questo processo si traduce in un'acidosi metabolica, caratterizzata da iperglicemia, disidratazione e squilibri elettrolitici. Clinicamente, la DKA si presenta con sintomi quali poliuria, polidipsia, nausea, vomito, dolori addominali e respiro di Kussmaul. Il trattamento tempestivo con fluidi, insulina e correzione degli squilibri elettrolitici è essenziale per prevenire gravi complicanze, che possono arrivare fino a coma ed exitus<sup>137, 139</sup>.

La **sindrome iperosmolare iperglicemica (SHH)** è più comune nel DM2 ed è caratterizzata da una glicemia molto elevata (spesso superiore a 600 mg/dl), che determina iperosmolarità plasmatica e severa disidratazione senza significativa acidosi chetonica. La SHH si sviluppa lentamente, con sintomi neurologici come confusione, letargia e, nei casi gravi, coma. Il trattamento prevede la somministrazione di fluidi, insulina e il monitoraggio attento degli elettroliti<sup>138, 139</sup>.

## COMPLICANZE CRONICHE DEL DM

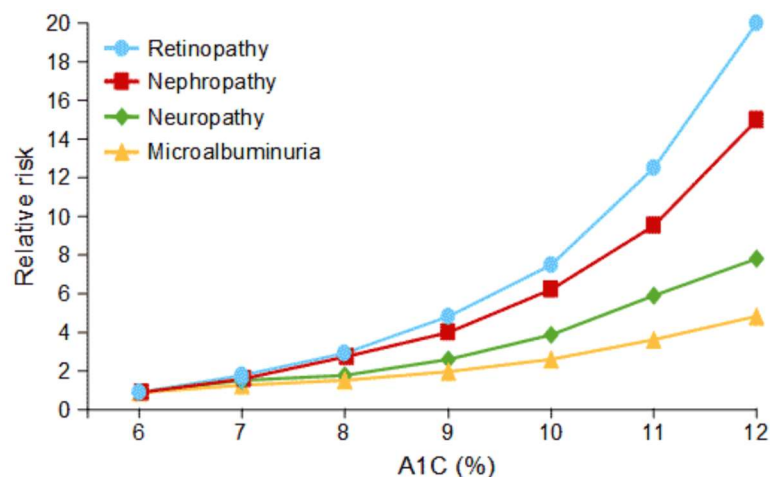
Le complicanze croniche del DM si sviluppano nel corso degli anni a causa della continua esposizione a livelli elevati di glucosio nel sangue e comprendono microangiopatia e macroangiopatia.



**Figura 6.** Patogenesi delle complicanze croniche del DM (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223015329>)

Queste sono dovute a **diverse ipotesi eziopatogenetiche**:

- Glicazione non enzimatica di proteine. Il glucosio dopo una prima fase labile reversibile, si lega irreversibilmente a una proteina, dando origine a un "prodotto di Amadori" e successivamente ai prodotti di glicazione avanzata (AGE). Gli AGE si depositano nei tessuti, inducendo produzione di Radicali Liberi dell'Ossigeno (ROS).
- Via dei polioli e Stress Ossidativo. Secondo questa ipotesi, il glucosio liberamente penetrato nelle cellule viene convertito dall'enzima aldoso-reduttasi in sorbitolo, a sua volta trasformato in fruttosio. L'eccessiva attivazione di questa via altera il potenziale di ossidoriduzione (Red-Ox) delle cellule, rendendole più suscettibili all'attacco dei ROS, generalmente aumentati in questa condizione clinica a causa della glicazione non enzimatica<sup>133, 139</sup>.



**Figura 7.** Tasso di complicanze microangiopatiche all'aumentare dell'HbA1C (<https://forum.fudiabetes.org/t/libre-cgm-vs-a1c/3728/3>)

La **microangiopatia** è un quadro patologico con lesione del microcircolo che si manifesta con:

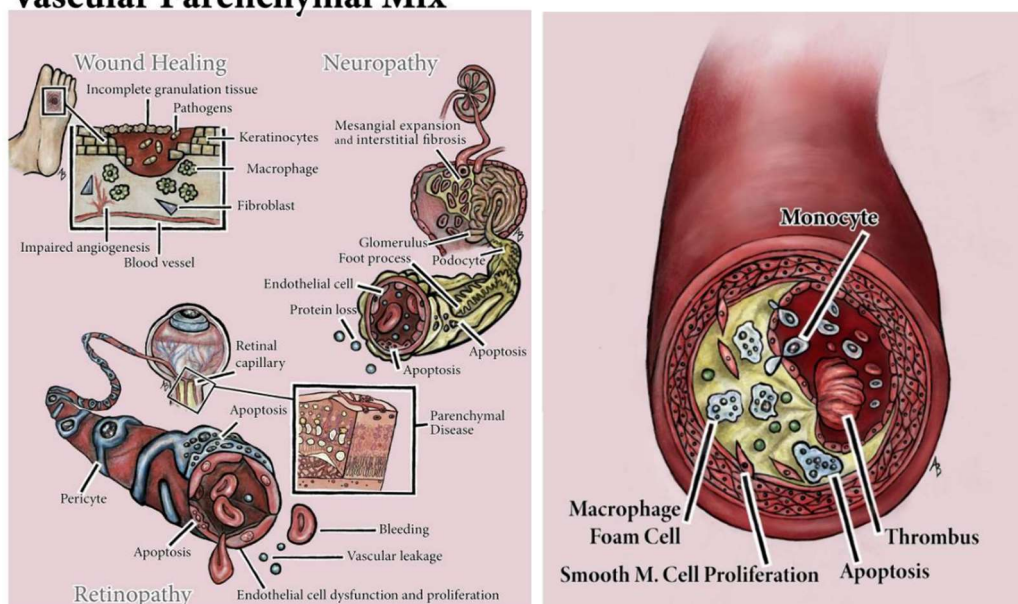
- **Retinopatia.** L'iperglicemia cronica causa la formazione di microaneurismi, emorragie retiniche e anomala neoangiogenesi nella retina. La retinopatia diabetica è una delle principali cause di cecità nel mondo<sup>135</sup>.
- **Neuropatia Periferica.** Quadri patologici molto variegati dominati da disestesie, parestesie, dolore neuropatico, ipo/anestesia, deficit motori e/o sfinteriali. Può comprometersi, evolvendo in una condizione nota come "piede diabetico": lesioni anche banali, vengono ignorate a causa di parestesie e ipo/anestesia, complicandosi con infezioni che possono diventare talmente gravi da necessitare amputazioni di arti<sup>136</sup>.
- **Nefropatia.** L'iperglicemia induce iperfiltrazione glomerulare del glucosio, che si accumula in loco e danneggia i glomeruli, portando a proteinuria, ipertensione e, nei casi avanzati, insufficienza renale terminale<sup>172</sup>.

Le **complicanze macrovascolari** sono dovute all'aterosclerosi dei grandi vasi sanguigni, con conseguenze prevalentemente in tre distretti corporei:

- **Tronchi sovraortici (Carotidi),** dove può portare a ictus ischemico.
- **Coronarie,** dove può causare miocardiopatia ischemica e IMA.
- **Arterie degli arti inferiori,** dove può determinare arteriopatia obliterante.

Tutti gli eventi associati a macroangiopatia si manifestano in media precocemente nel diabetico rispetto alla popolazione generale<sup>128, 132, 141</sup>.

## Vascular Parenchymal Mix



**Figura 8.** Microangiopatie e Macroangiopatie (<https://helda.helsinki.fi/bitstream/10138/567472/1/bnad030.pdf>)

## DIAGNOSI

In **presenza di sintomi tipici della malattia**, la diagnosi di diabete è posta con il riscontro di glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo)<sup>97,112, 120, 129</sup>.

In **assenza dei sintomi tipici della malattia**, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)<sup>134, 136</sup>.
- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75g di glucosio (OGTT).
- HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio<sup>130</sup>.

Per formulare la diagnosi di diabete **non sono necessarie** le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la beta cellula<sup>97</sup>.

Oltre al diabete sono conosciuti altri **stati di disglycemia**. Per definire queste condizioni deve tuttavia essere evitato l'uso del termine "pre-diabete". I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a



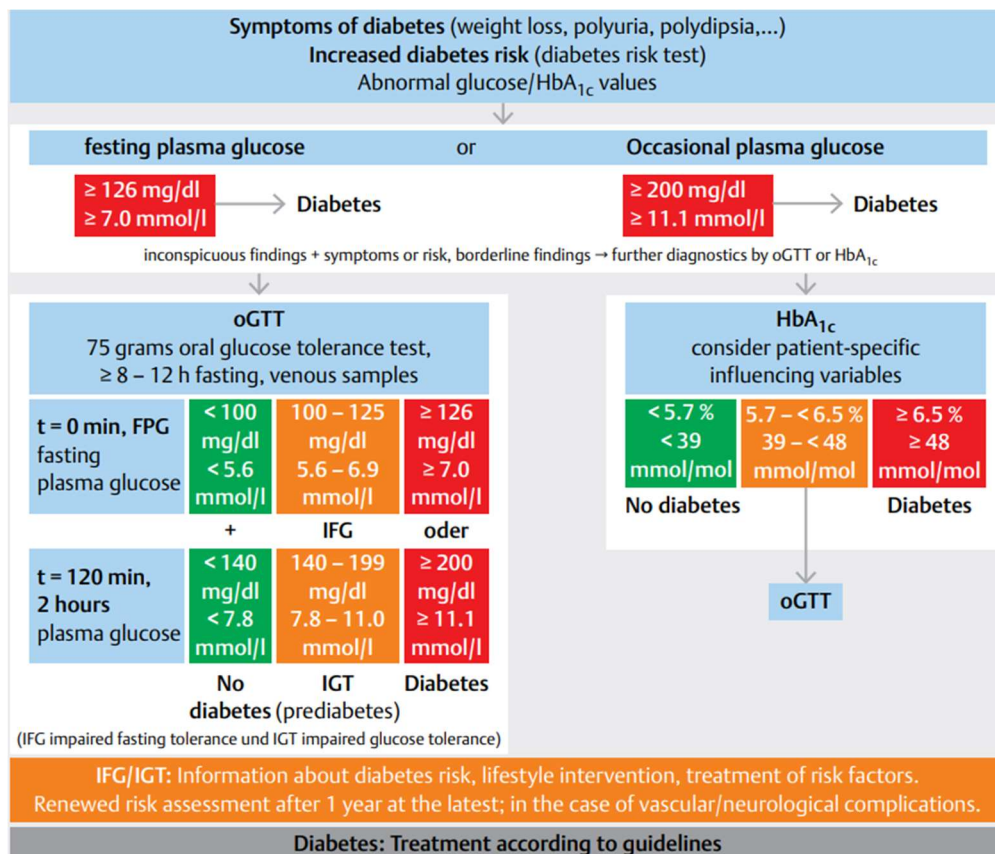
rischio di DM e malattie cardiovascolari (che potrebbero non evolvere in diabete):

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose, IFG);
- glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o impaired glucose tolerance, IGT);
- HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC)<sup>97, 109, 111, 113</sup>.

Nei soggetti con IFG e/o IGT anomali oppure HbA1c con valori di 42-48 mmol/mol (6.00-6.49%) devono essere ricercati:

- altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio di insorgenza della malattia
- la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

Una corretta diagnosi differenziale tra le diverse forme di DM è importante per l'impostazione corretta della terapia<sup>97, 129, 130, 131</sup>.



**Figura 9.** Algoritmo diagnostico per la diagnosi di DM ([https://www.linkedin.com/posts/michellelaw1\\_easd2023-t1d-enddiabetesstigma-activity-7115973676985901056-aIaj](https://www.linkedin.com/posts/michellelaw1_easd2023-t1d-enddiabetesstigma-activity-7115973676985901056-aIaj))

## PREVENZIONE E TERAPIA DEL DM1

La gestione del DM si basa su un approccio multifattoriale che comprende cambiamenti nello stile di vita e terapie farmacologiche. **L'obiettivo principale della terapia** è mantenere i livelli glicemici entro un range ottimale, prevenendo complicanze acute e croniche<sup>109, 129</sup>. Tutto viene affrontato dal paziente insieme a un team diabetologico, che comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti della salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica. Le persone affette da diabete devono essere periodicamente sottoposte a visita presso i centri diabetologici allo scopo di ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause già viste.

Come prevenzione per tutte le forme di DM, soprattutto quelle insulino-resistenti, è fondamentale **raggiungere e mantenere un BMI adeguato** ad età e sesso, nonché abbinare **attività fisica** regolare. Altrettanto importante è modificare la propria alimentazione, riducendo l'assunzione di grassi (soprattutto saturi) e aumentando l'apporto fibro-vitaminico<sup>107</sup>.

Il piano di cura deve comprendere un programma di **educazione all'autogestione del diabete**, che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda di fenotipo clinico, modalità terapeutica, età, livello socioculturale e abilità individuali del paziente, un adeguato apprendimento delle modalità di gestione delle varie problematiche proprie della malattia<sup>159, 160</sup>.

Nel **DM1**, data la distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  pancreatiche con conseguente deficit assoluto di insulina, la terapia farmacologica prevede di somministrare insulina esogena, da realizzare attraverso terapia basal-bolus multi-iniettiva o microinfusore<sup>111, 112, 161</sup>.

La terapia basal-bolus multi-iniettiva viene applicata tramite due tipologie di farmaci insulinici:

- **Insulina Basale**. Fornisce un controllo glicemico continuo durante la giornata e viene somministrata con insuline a lunga durata d'azione (es. glargine, degludec).
- **Insulina Prandiale**. Gestisce l'aumento della glicemia post-prandiale e si somministra prima dei pasti utilizzando insuline rapide o ultrarapide (es. lispro, aspart).

Gli algoritmi terapeutici prevedono di somministrare dosaggi di insulina adatti alla "conta dei carboidrati", così da raggiungere range glicemici ottimali<sup>162, 163, 164</sup>.

L'uso della terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore è indicato in soggetti selezionati che presentino livelli di HbA1C persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente,

nonostante terapia multi-iniettiva intensiva e ottimizzata, e/o con ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna. Nei pazienti in età pediatrica, il microinfusore è raccomandato anche in caso di elevata insulino-sensibilità, compromissione dello stile di vita con la terapia multi-iniettiva, età inferiore a 2 anni. Questo tipo di terapia si realizza per mezzo di microinfusori, dispositivi che vengono applicati alla cute del paziente e che iniettano insulina per mezzo di un ago in tessuto sottocutaneo, in modo continuo e relazionato alla glicemia interstiziale<sup>155, 166, 167</sup>.

Il trapianto di pancreas è l'ultima possibilità terapeutica per il DM1. Questo intervento mira a ripristinare la produzione di insulina, mediante trapianto di parenchima isolato o combinato ad altri organi (ad esempio, rene) da donatore sano. Generalmente, viene indicato a pazienti con grave instabilità glicemica e/o complicanze macro e microvascolari avanzate. Anche se può portare alla remissione del diabete, presenta rischi significativi, tra cui il rigetto dell'organo trapiantato e la necessità di una terapia immunosoppressiva a lungo termine<sup>168, 169, 170</sup>.

A prescindere dal tipo di malattia e di terapia, **l'autocontrollo glicemico domiciliare** è indispensabile per il benessere del paziente e l'efficacia della terapia. Può essere effettuato per mezzo di automonitoraggio della glicemia capillare o monitoraggio della glicemia interstiziale con rilevatori sottocute. L'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico devono essere stabiliti sulla base della terapia del diabete. Tra i **sistemi automatizzati e manuali di monitoraggio della glicemia** più utilizzati in clinico-terapeutico ricordiamo<sup>171</sup>:

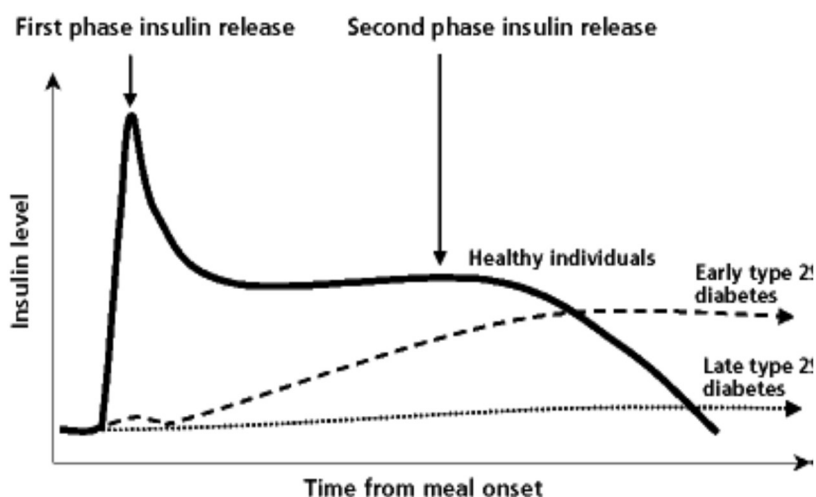
- Il sistema di monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale (RT-CGM) consiste in un sensore sottocutaneo che misura i livelli di glucosio nel liquido interstiziale continuamente ogni pochi minuti (in genere ogni 1-5 minuti) in modo automatico e avvisa con segnali acustici se la glicemia supera o scende sotto determinati valori soglia, così da intervenire tempestivamente con terapia iniettiva. I CSII più innovativi possono comunicare direttamente con il CGM e regolare in autonomia l'iniezione di insulina. Il CGM, inoltre, permette di ottenere grafici e previsioni sui dati raccolti, così da aiutare il medico nella gestione del paziente.
- Il monitoraggio flash della glicemia (FGM) è un sistema di monitoraggio continuo del glucosio, analogo al RT-CGM, che, però, richiede scansioni manuali all'utente per ottenere le letture dei dati: l'insieme delle scansioni delle otto ore permette di studiare gli andamenti glicemici e farne previsioni. Questo sistema non avvisa automaticamente in caso di glicemia fuori norma<sup>112, 131</sup>.

## NOTA SULLA TERAPIA INSULINICA: Metabolismo fisiologico dell'insulina

La secrezione insulinica ha due periodi: basale e post-prandiale. A digiuno, serve a regolare i bilanci epatici tra gluconeogenesi e glicogenosintesi. In periodo post-prandiale, invece, la secrezione insulinica è bifasica:

- 1) La prima fase è rapida, data da granuli già pronti a essere rilasciati (insulina pre-sintetizzata)
- 2) La seconda fase è lenta, dovuta alla neosintesi di insulina e successivo rilascio.

È molto importante che, quando un paziente viene sottoposto a una terapia insulinica, essa venga strutturata in modo da vicariare la fisiologia che è venuta a mancare<sup>150, 151</sup>.



**Figura 10.** Livelli di insulina nell'unità di tempo, in fase post-prandiale (<https://seekingalpha.com/article/4267020-5-years-since-mankind-received-fda-approval-for-afrezza-doubts-swirl>)

## NOTE SULLA TERAPIA INSULINICA: Microinfusori

I microinfusori insulinici CSII sono dispositivi medici utilizzati nel trattamento del DM, che permettono di emulare la secrezione fisiologica di insulina da parte del pancreas. Questi strumenti sono formati da **varie componenti**:

- Sensore Glicemico CGM. Come detto in precedenza, monitora costantemente la glicemia del paziente e fornisce dati in tempo reale alla pompa, regolando automaticamente il flusso di insulina.
- Pompa. Dispositivo che contiene un software, il cui algoritmo permette di regolare dose di insulina da iniettare e il tempo di insulina attiva, in relazione a un input da parte del rilevatore CGM e/o da parte dell'utente.

Gli algoritmi più recenti e innovativi, utilizzati nei sistemi "Hybrid Closed Loop", sono sistemi ibridi, ossia in cui la somministrazione basale di insulina è responsabilità del microinfusore, ma il paziente deve inserire manualmente dati relativi ai pasti. Di questi, il sistema tiene conto della FSI (Fattore Sensibilità Insulinica) e del rapporto insulina-carboidrati. Ciò consente una maggiore flessibilità e precisione nella gestione del diabete, migliorando il controllo glicemico a breve e lungo termine<sup>158</sup>.

- Serbatoio dell'insulina. Può essere riempito manualmente dall'utente o essere compatibile con cartucce di insulina a un catetere sottocutaneo.
- Infusore. Un tubo flessibile che collega il serbatoio di insulina a un sistema di erogazione sottocutaneo, che permette di iniettare insulina nel sottocute del paziente. I sistemi di erogazione sono dei cateteri flessibili nei dispositivi più recenti ed efficaci<sup>156, 157</sup>.

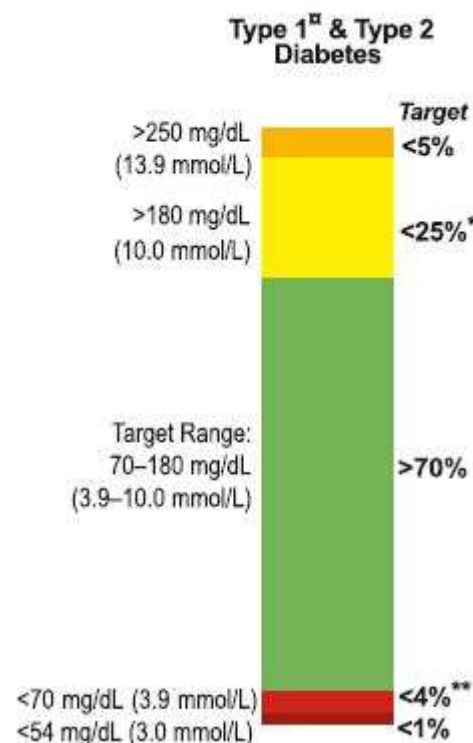


**Figura 11.** Rappresentazione di un microinfusore 670G <https://www.diabete.com/dt1-finalmente-disponibile-in-italia-il-sistema-integrato-di-ultima-generazione/>

Ciascun sensore glicemico possiede un software di registrazione che annota ed elabora **vari parametri**, che sono poi analizzati durante la visita medica al fine di identificare il compenso glicemico che il paziente ha avuto nel periodo antecedente. Tra questi troviamo:

- **TiR (Time In Range)**, ossia l'intervallo di tempo in cui la glicemia si è mantenuta tra 70 e 180 mg/dL. Questo valore dovrebbe mantenersi superiore al 70% nell'intervallo di tempo preso in esame, generalmente due settimane. Il personale medico può modificare le impostazioni a schermo e valutare periodi differenti, qualora ne avesse necessità.
- **TaR (Time Above Range)**, ovvero l'intervallo di tempo in cui la glicemia si è mantenuta > 180 mg/dL; questo valore dovrebbe mantenersi al di sotto del 25%. Di questa percentuale fanno inoltre parte le iperglicemie gravi (ovvero quelle per valori superiori a 250 mg/dL), le quali dovrebbero sempre essere mantenute al di sotto del 5%.
- **TbR (Time Below Range)**, ovvero l'intervallo di tempo in cui la glicemia si è mantenuta <70 mg/dL; questo valore dovrebbe sempre sottostare al 4% e le ipoglicemie severe (<54 mg/dL) dovrebbero essere appena misurabili (<1%).
- **CV (coefficiente di variabilità)**, dato dal rapporto tra la deviazione standard delle glicemie e la glicemia media; sono accettabili valori di  $\leq 33\%$ <sup>131, 155, 156</sup>.

I microinfusori insulinici richiedono una buona compliance e impegno da parte del paziente: per ciò, richiedono un periodo di training all'uso del dispositivo prima di acquisirlo, nonché una revisione sistematica dei parametri di funzionamento del microinfusore da parte del personale medico a cadenza variabile (in genere ogni 3-6 mesi)<sup>157</sup>.



**Figura 12.** Grafico ideale dei rilevatori CGM (<https://drsue.ca/2020/05/diabetes-during-covid-19-and-beyond-time-in-range/>)

## NOTE SULLA TERAPIA INSULINICA: Ipoglicemia

Tra gli effetti collaterali più frequenti della terapia insulinica, vi è proprio l'ipoglicemia, ossia bassa concentrazione di glucosio nel sangue, inferiore alle richieste metaboliche dell'organismo.

Esistono diversi criteri di classificazione dell'ipoglicemia. Uno di questi prevede proprio **i livelli glicemici**:

- Lieve. < 70 mg/dl (3,9 mmol/L). È sufficientemente bassa per poter essere trattata con carboidrati per risolvere la sintomatologia.
- Grave. Caratterizzato da un'alterazione cognitiva tanto importante da richiede assistenza medica. La soglia è irrilevante (anche se molti clinici considerano la soglia dei 54 mg/dl)<sup>122</sup>.

Un altro metodo classificatorio prevede di **suddividerle in base ai sintomi**, come nella **Figura 13**.

Ipoglicemia lieve	Ipoglicemia moderata	Ipoglicemia grave
Caratterizzata da segni e sintomi neurologici autonomici come: <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; tremori</li><li>&gt; tachicardia</li><li>&gt; diaforesi</li></ul>	Al quadro tipico dell'ipoglicemia lieve si associano: <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; cefalea</li><li>&gt; confusione mentale</li><li>&gt; difficoltà nell'eloquio</li></ul> dovuti al ridotto apporto di glucosio all'encefalo	Domina la riduzione del livello di coscienza fino al coma

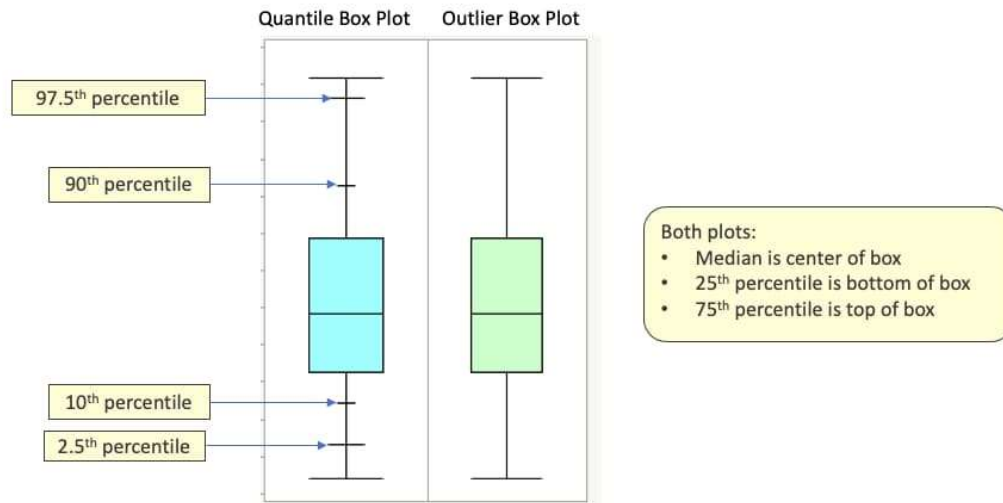
**Figura 13.** Classificazione delle ipoglicemie sulla base dei sintomi (<https://www.nurse24.it/studenti/patologia/ipoglicemia-abbassamento-concentrazione-glucosio-sangue.html>)

L'ipoglicemia si manifesta con sintomi neurologici. I neuroni, infatti, necessitano di 120 g/die di glucosio e non sono in grado di sintetizzare/degradare glicogeno, quindi utilizzano solo il glucosio circolante. La sofferenza cerebrale compare già dopo pochi minuti di ipoglicemia e valori protratti per ore di glicemia < 20 mg/dl possono condurre a morte cerebrale<sup>123</sup>.

# INTRODUZIONE SULL'ANALISI STATISTICA

## BOX PLOTS

I grafici Box sono delle rappresentazioni grafiche di dati che permettono di studiare i **percentili**, ossia misure statistiche che dividono un insieme di dati ordinati in 100 parti uguali. Ogni percentile rappresenta il valore sotto il quale cade una certa percentuale dei dati.



**Figura 14.** Rappresentazione grafica di un Box Plot ([https://www.jmp.com/it\\_it/statistics-knowledge-portal/exploratory-data-analysis/box-plot.html](https://www.jmp.com/it_it/statistics-knowledge-portal/exploratory-data-analysis/box-plot.html))

In un box plot vi sono dei **riferimenti da dover conoscere** per saperli interpretare:

- **Mediana.** Il 50° percentile, ossia la linea centrale nel quadrato colorato del box plot.
- **25° percentile.** Il lato più basso del quadrato del box plot.
- **75° percentile.** Il lato più alto del quadrato del box plot.
- **Baffi (o estremi).** Sono i risultati massimo (quello in alto) e minimo (quello in basso) della casistica del box plot.
- **Outlier.** Sono dei punti molto distanti dagli estremi del box plot. Rappresentano casi isolati e molto al di fuori della normale casistica che vengono ignorati e scartati, perché non statisticamente significativi<sup>173</sup>.



## Capitolo 2

# **SCOPO DEL LAVORO e MATERIALI E METODI**

## SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo primario di questo studio retrospettivo è valutare la correlazione tra i livelli glicemici e di HbA1c con il TSH, esaminando le differenze dei livelli glicemici fra diverse classi di TSH e la relazione con l'assunzione di tiroxina, in pazienti in trattamento stabile per DM1 a cui viene fatto lo screening tiroideo annualmente, come da linee guida.

## MATERIALI E METODI

### SETTING DELLO STUDIO

Lo studio ha previsto raccolta dei dati presso due Istituti Ospedalieri: la Clinica Diabetologica dell'Istituto Ospedaliero San Martino ed il Centro Endocrinologia del Bambino e dell'Adolescente dell'Istituto Ospedaliero Giannina Gaslini, entrambi con sede a Genova.

La Clinica Diabetologica del Centro Policlinico San Martino è centro di riferimento regionale per il diabete dell'adulto. L'assistenza al Paziente diabetico è erogata in contesti di pazienti ambulatoriali, ricoverati e in day service (in terapia multi-iniettiva o con microinfusore). L'Unità Operativa segue pazienti con DM1 e DM2. L'Unità Operativa coopera con l'U.O. di Ginecologia e Ostetricia alla cura del GDM e con le U.O. trapiantologiche per la gestione del NODAT<sup>164</sup>.

Il Centro di Endocrinologia Pediatrica del Gaslini si occupa di bambini e adolescenti con patologie endocrine, come problemi di crescita, tiroide, pubertà anticipata o ritardata e malattie rare come la sindrome di Turner. Offre consulenza e follow-up per neonati con ipotiroidismo e patologie ossee. È l'unico in Italia con un'Infermiera Educatrice per supportare i pazienti e le loro famiglie. Il Centro di Diabetologia Pediatrica si concentra sulla diagnosi e cura del diabete, con attività di prevenzione, supporto psicologico e educazione per l'autocontrollo. Inoltre, organizza campi educativi per giovani diabetici. Il Centro Regionale per gli screening neonatali si occupa di malattie metaboliche e coordina il programma di screening neonatale della Regione Liguria<sup>165</sup>.

### CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Abbiamo analizzato **292 pazienti**, di età  $\geq 18$  anni, in trattamento stabile per DM1 a cui viene fatto lo screening tiroideo annualmente, come da linee guida. I dati sono stati raccolti nel corso del 2023. I pazienti sono così suddivisi:

- **155** pazienti afferenti alla Clinica Diabetologica dell'Ospedale San Martino.
- **137** pazienti afferenti al Centro di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Giannina Gaslini.

### **Criteri di inclusione:**

- Età  $\geq$  18 anni.
- Screening annuale di funzione tiroidea.
- Pazienti portatori di microinfusore e rilevatore continuo di glicemia CGM o FGM
- Pazienti in terapia MDI e portatori di rilevatore continuo di glicemia CGM o FGM.

### **Criteri di Esclusione:**

- Età  $<$  18 anni.
- Pazienti con endocrinopatie e patologie autoimmuni diverse dalle PAS di tipo III.
- Pazienti in stato di gravidanza.

### **VARIABILI ANALIZZATE**

In corso di visita sono stati valutati le seguenti variabili:

- Parametri biochimici. Ottenuti tramite analisi ematochimiche eseguite presso i Laboratori Centrali del Centro Policlinico San Martino, i Laboratori Centrali dell'Ospedale Gaslini o presso altri laboratori accreditati, in particolare: **HbA1c** (%), Hb (g/dl), creatinina (mg/dl), eGFR (ml/min), rapporto A/C (mg/g), transaminasi ALT (U/L) e AST (U/L), HDL (mg/dl), trigliceridi (mg/dl), LDL calcolate (mg/dl).
- Parametri indicativi di compenso glico-metabolico. Estrapolati dallo scarico dati del microinfusore di insulina (intervallo temporale di quattordici giorni), quali: **TiR**(90-180 mg/dl), **TaR** ( $>250$  mg/dl%), **TbR** (anche 54 mg/dl %), glicemia media misurata dal sensore (mg/dl), CV (%), GMI (%), total daily dose (UI; solo per microinfusori), rapporto basale/bolo (UI tot basale; UI tot bolo).
- Parametri antropometrici. Peso (kg), altezza (cm), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), pressione arteriosa sistolica e diastolica (mmHg).
- Parametri indicativi di funzione tiroidea. **TSH** (mUI/L), **ft4** (ng/L). Valutazione della presenza di altre autoimmunità (quali celiachia, vitiligine, sclerosi multipla, gastrite atrofica autoimmune o altro), di patologia tiroidea autoimmune in remissione (Morbo di Basedow-Graves e Tiroidite Linfocitaria di Hashimoto), pregressa tiroidectomia ed eventuale presenza di anticorpi antitiroidei agli ematochimici.
- Valutazione della dose settimanale di Levotiroxina (mcg/sett) assunta dal singolo paziente.

La raccolta dati è stata effettuata attraverso la consultazione di cartelle cliniche e attraverso le apposite piattaforme Carelink, Glooko, Tidepool e Dexcom Clarity.

## VALUTAZIONE DELL'OUTCOME

Per la valutazione dell'outcome, i pazienti sono stati stratificati in base a:

- Quartili di TSH (<0.4 mUI/L; tra 0.4 e 1 mUI/L; tra 1 e 4 mUI/L; >4 mUI/L);
- TiR glicemico ( $\geq 65\%$  o  $< 65\%$ )
- Terapia con levotiroxina (se assumevano o meno il farmaco)

## ANALISI STATISTICA

Sono stati utilizzati i seguenti metodi statistici:

- **Analisi di Correlazione (RS)**: Utilizzata per valutare la relazione tra glicemia (HbA1c %) e altri parametri continui come l'età, il TiR e il GMI. Questo test è stato impiegato per la sua capacità di gestire distribuzioni non normali<sup>177</sup>.
- **Test di Mann-Whitney**: È stato utilizzato per confrontare la glicemia fra le classi di TSH e fra chi assume tiroxina e chi no. Questo test non parametrico è stato scelto per la sua capacità di rilevare differenze fra gruppi indipendenti con campioni di dimensioni ridotte e distribuzioni non necessariamente normali<sup>176</sup>.
- **ANOVA a due vie**: È stata condotta per valutare l'effetto combinato del TiR e dell'assunzione di tiroxina sulla glicemia, controllando per co-variabili come età e BMI. Questa tecnica consente di esaminare l'interazione tra più fattori e di verificare se uno o entrambi influenzano in modo significativo i livelli di glicemia<sup>180, 181</sup>.
- **Test di Fisher**: Utilizzato per determinare se ci sono differenze significative nella distribuzione del tir ( $\geq 65$  o  $< 65$ ) tra chi assume tiroxina e chi non lo fa<sup>173, 187</sup>.

Un'ulteriore analisi è stata condotta separatamente per ciascuno dei due centri, con i dati accorpati per confronti globali.

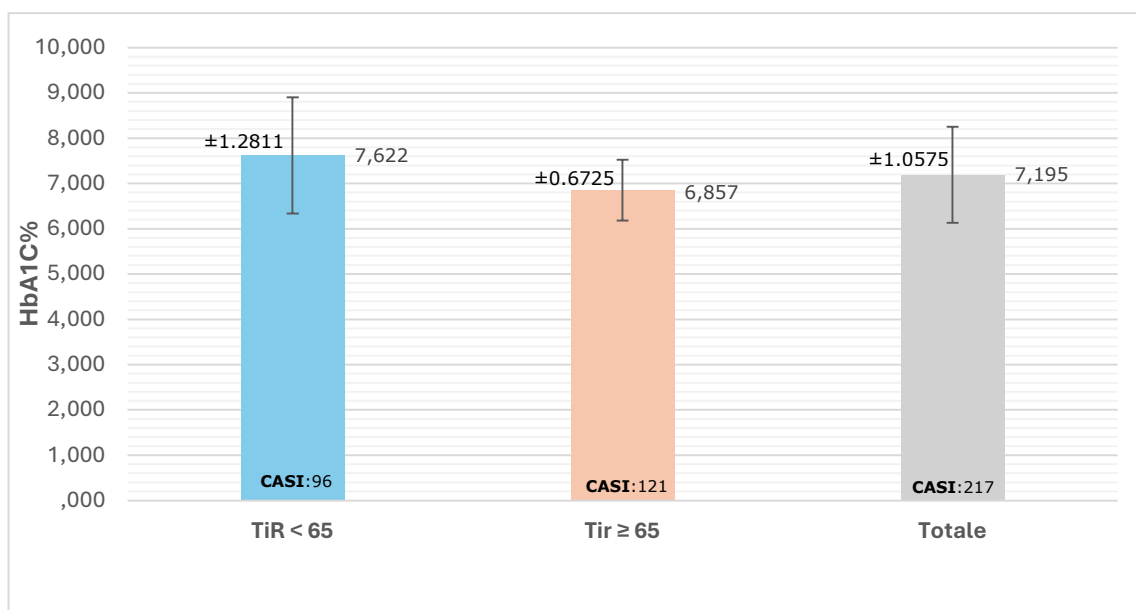
## Capitolo 3

# **RISULTATI**

## MEDIA DI HbA1C% NEI DUE CENTRI CONGIUNTI

La media di HbA1C% dei **due centri congiunti** è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.857% con deviazione standard di 0.6725; 121 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.622% con deviazione standard di 1.2811; 96 pazienti osservati).

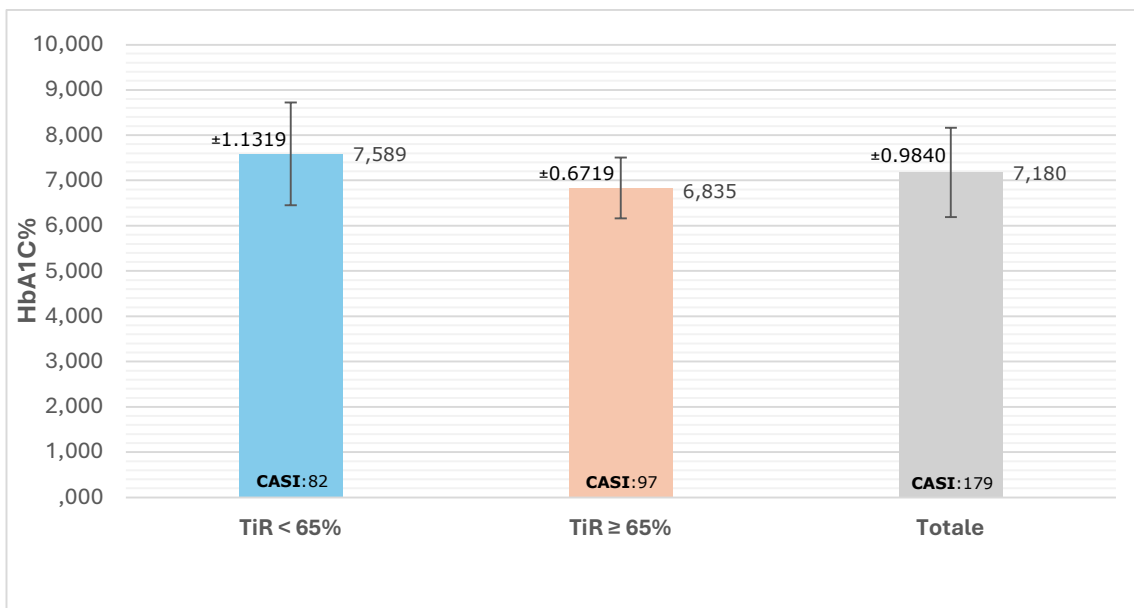
La HbA1C% media della totalità dei pazienti dei due centri, indipendentemente dall'assunzione di tiroxina, è 7.195% con deviazione standard di 1.0575. Sono stati osservati in totale 217 pazienti.



**Figura 15.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che non assumono tiroxina dei due centri congiunti**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.835% con deviazione standard di 0.6719; 97 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.589% con deviazione standard di 1.1319; 82 pazienti osservati).

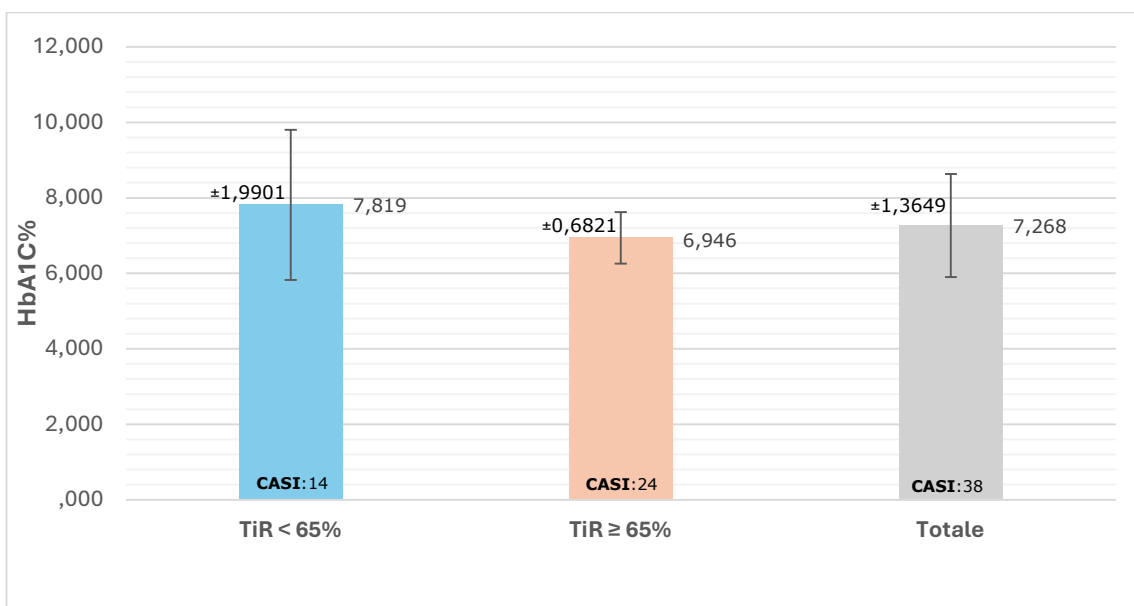
La HbA1C% media della totalità dei pazienti che non assumono tiroxina dei due centri congiunti è di 7.180% con una deviazione standard di 0.9840. Sono stati osservati in totale 179 pazienti che non assumono tiroxina.



**Figura 16.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti che non assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che assumono tiroxina dei due centri congiunti**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.946% con deviazione standard di 0.6821; 24 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.819% con deviazione standard di 1.9901; 14 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti che non assumono tiroxina dei due centri congiunti è di 7.268% con una deviazione standard di 1.3649. Sono stati osservati in totale 38 pazienti che assumono tiroxina.



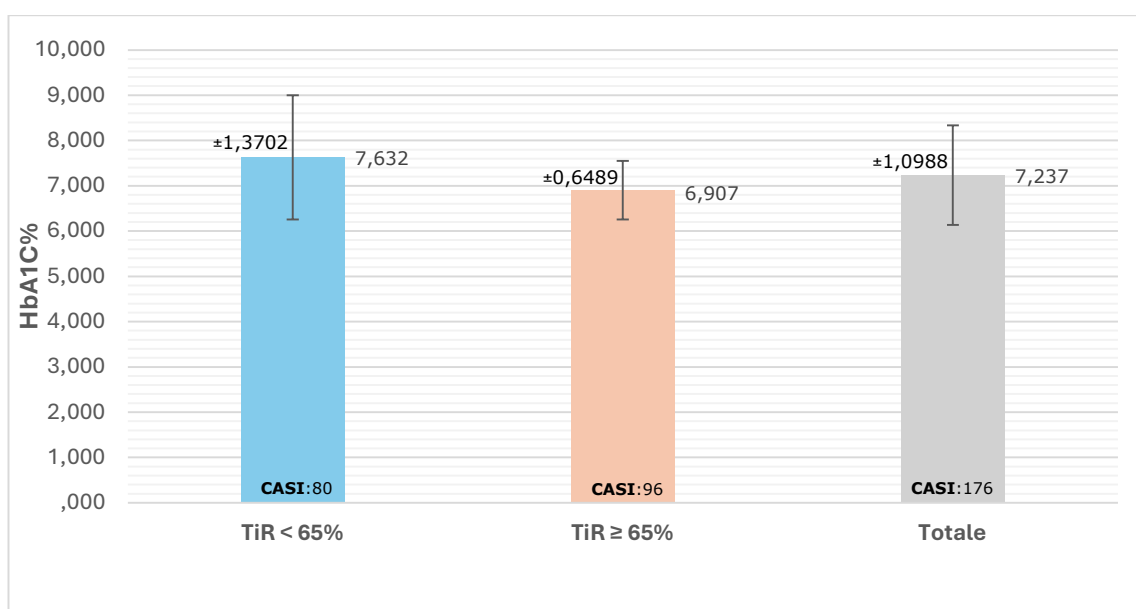
**Figura 17.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti che assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica.

## MEDIA DI HbA1C% NEI DUE CENTRI CONGIUNTI, CONSIDERANDO ETÀ E BMI

A questa analisi sono stati esclusi i pazienti a cui in cartella clinica mancavano i parametri età e BMI.

La media di HbA1C% dei **due centri congiunti, considerando età e BMI**, è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.907% con deviazione standard di 0.6489; 96 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.632% con deviazione standard di 1.3702; 80 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti dei due centri, considerando età e BMI, indipendentemente dall'assunzione di tiroxina, è 7.237% con deviazione standard di 1.0988. Sono stati osservati in totale 176 pazienti che non assumono tiroxina.

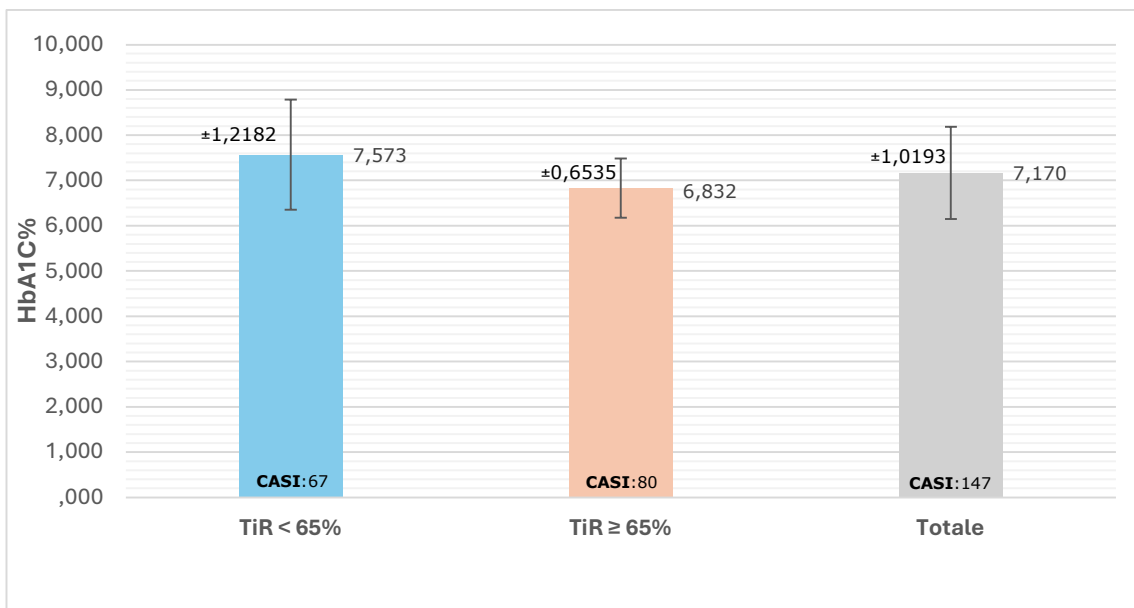


**Figura 18.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti, considerando età e BMI.

Nei **pazienti che non assumono tiroxina due centri congiunti, considerando età e BMI**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.832% con deviazione standard di 0.6535; 80 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.573% con deviazione standard di 1.2182; 67 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti che non assumono tiroxina dei due centri congiunti, considerando età e BMI, è di 7.170% con una deviazione standard di 1.0193. Sono stati osservati in totale 147 pazienti che non assumono tiroxina.

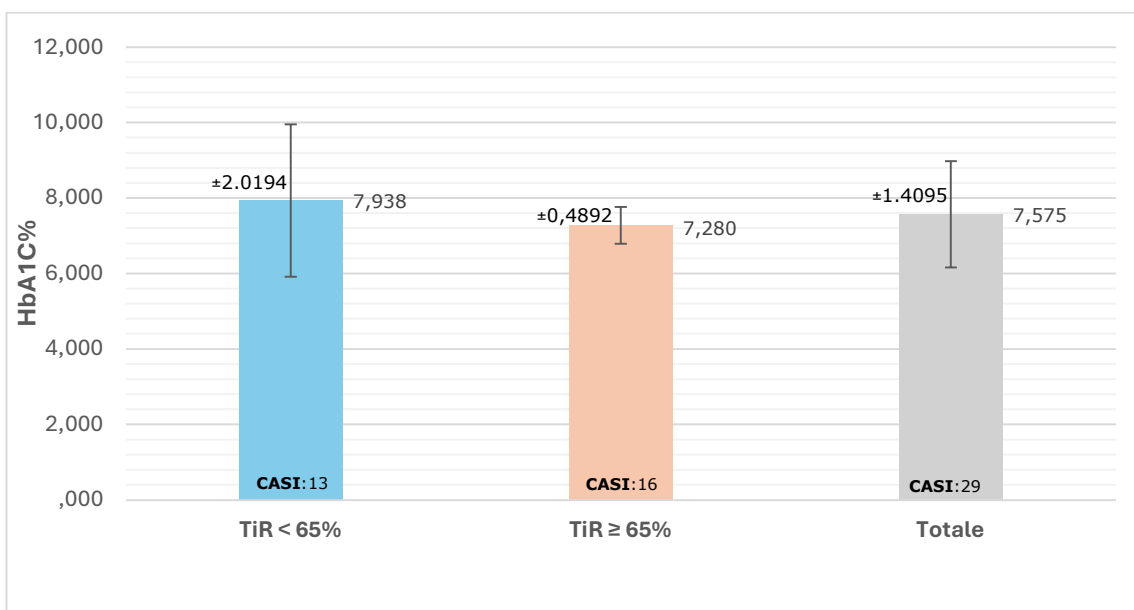




**Figura 19.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti che non assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica, considerando età e BMI.

Nei **pazienti che assumono tiroxina dei due centri congiunti, considerando età e BMI**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (7.280% con deviazione standard di 0.4892; 16 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.938% con deviazione standard di 2.0194; 13 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti che assumono tiroxina dei due centri congiunti, considerando età e BMI, è di 7.575% con una deviazione standard di 1.4095. Sono stati osservati in totale 29 pazienti che non assumono tiroxina.

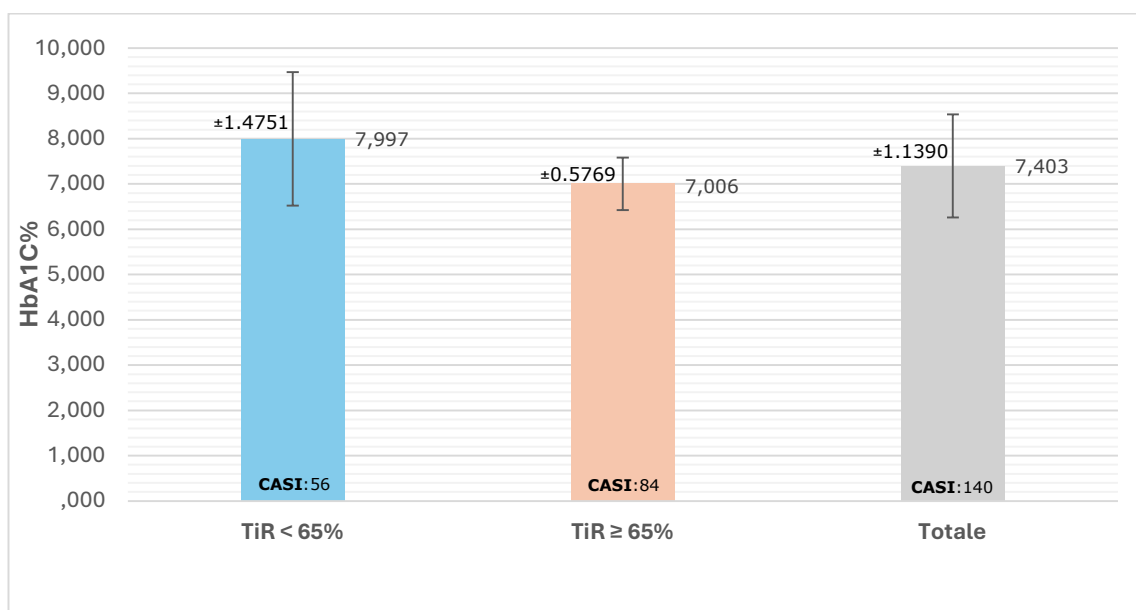


**Figura 20.** HbA1C% media nei pazienti dei due centri congiunti che assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica, considerando età e BMI.

## MEDIA DI HbA1C% NEL CENTRO POLICLINICO SAN MARTINO

La media di HbA1C% dei **del Centro Policlinico San Martino** è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (7.006% con deviazione standard di 0.5769; 84 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.997% con deviazione standard di 1.4751; 56 pazienti osservati).

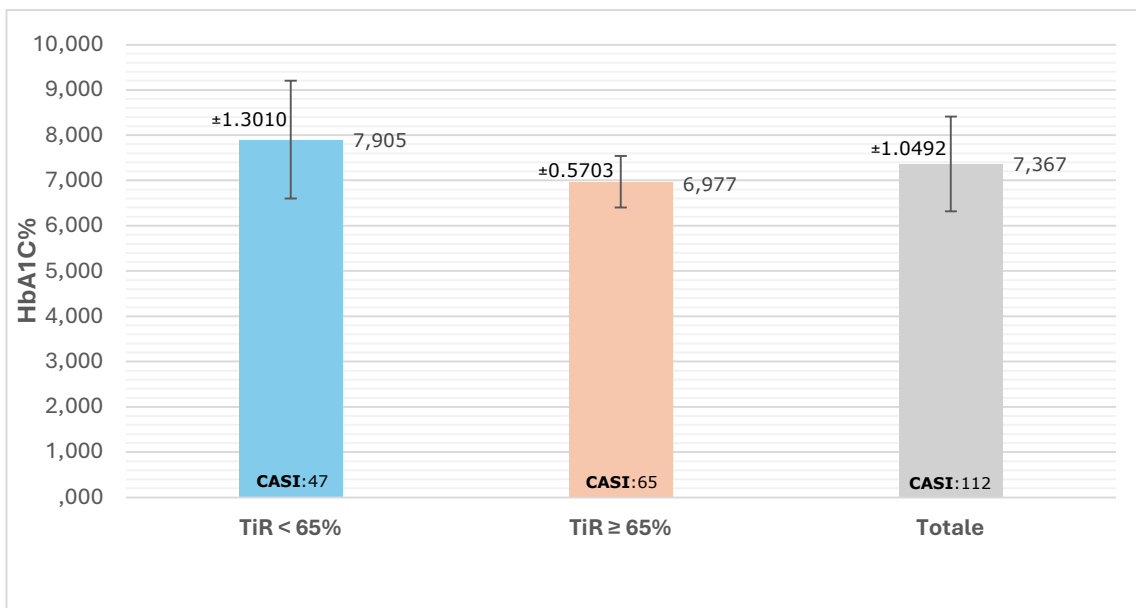
La HbA1C% media della totalità dei pazienti del Centro Policlinico San Martino, indipendentemente dall'assunzione di tiroxina, è 7.403% con deviazione standard di 1.1390. Sono stati osservati in totale 140 pazienti.



**Figura 21.** HbA1C% media nei pazienti del Centro Policlinico San Martino alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che non assumono tiroxina del Centro Policlinico San Martino**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.977% con deviazione standard di 0.5703; 65 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.905% con deviazione standard di 1.3010; 47 pazienti osservati).

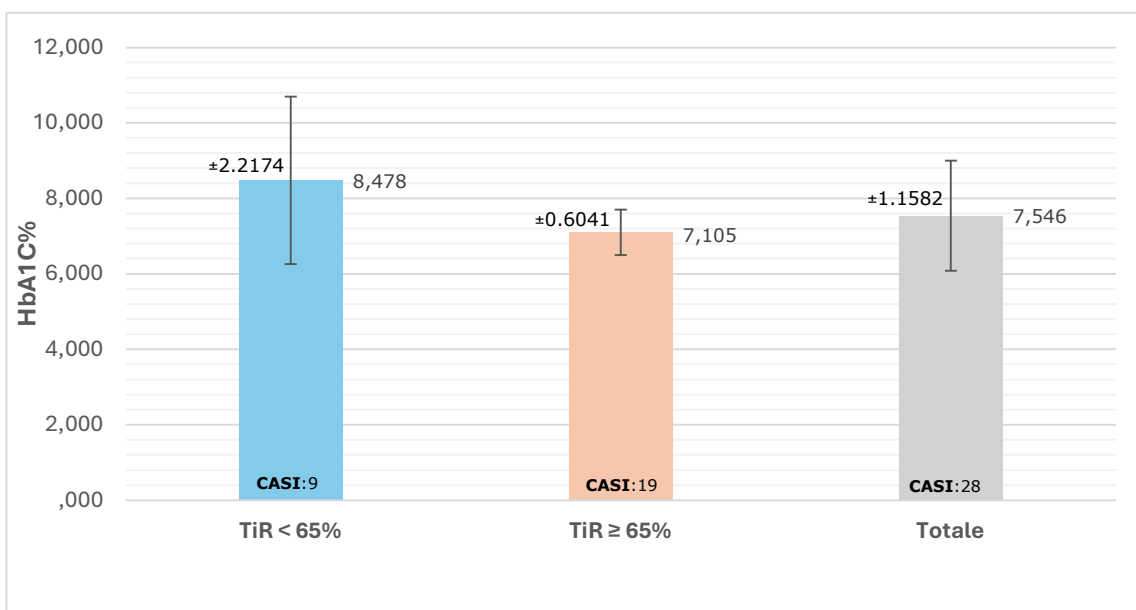
La HbA1C% media della totalità dei pazienti che non assumono tiroxina del Centro Policlinico San Martino è di 7.367% con una deviazione standard di 1,0492. Sono stati osservati in totale 112 pazienti che non assumono tiroxina.



**Figura 22.** HbA1C% media nei pazienti del Centro Policlinico San Martino che non assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che assumono tiroxina del del Centro Policlinico San Martino**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (7.105% con deviazione standard di 0.6041; 19 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (8.478% con deviazione standard di 2.2174; 9 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti che assumono tiroxina del Centro Policlinico San Martino è di 7.546% con una deviazione standard di 1.1582. Sono stati osservati in totale 28 pazienti che assumono tiroxina.

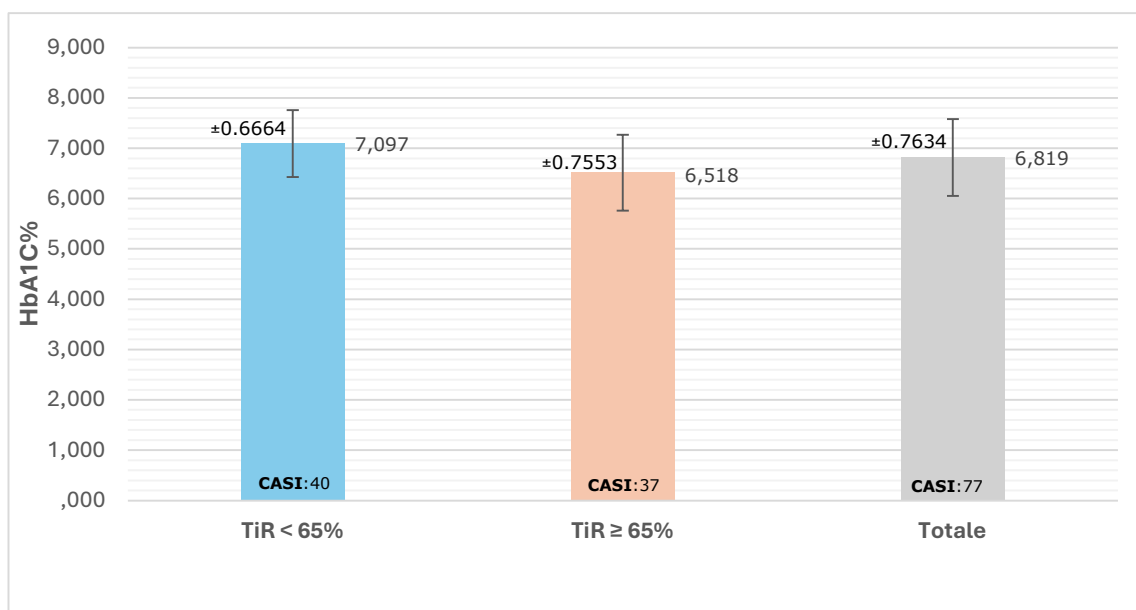


**Figura 23.** HbA1C% media nei pazienti del Centro Policlinico San Martino che assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica.

## MEDIA DI HbA1C% NEL CENTRO OSPEDALE GASLINI

La media di HbA1C% dei **del centro Ospedale Gaslini** è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.518% con deviazione standard di 0.7553; 37 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.097% con deviazione standard di 0.6664; 40 pazienti osservati).

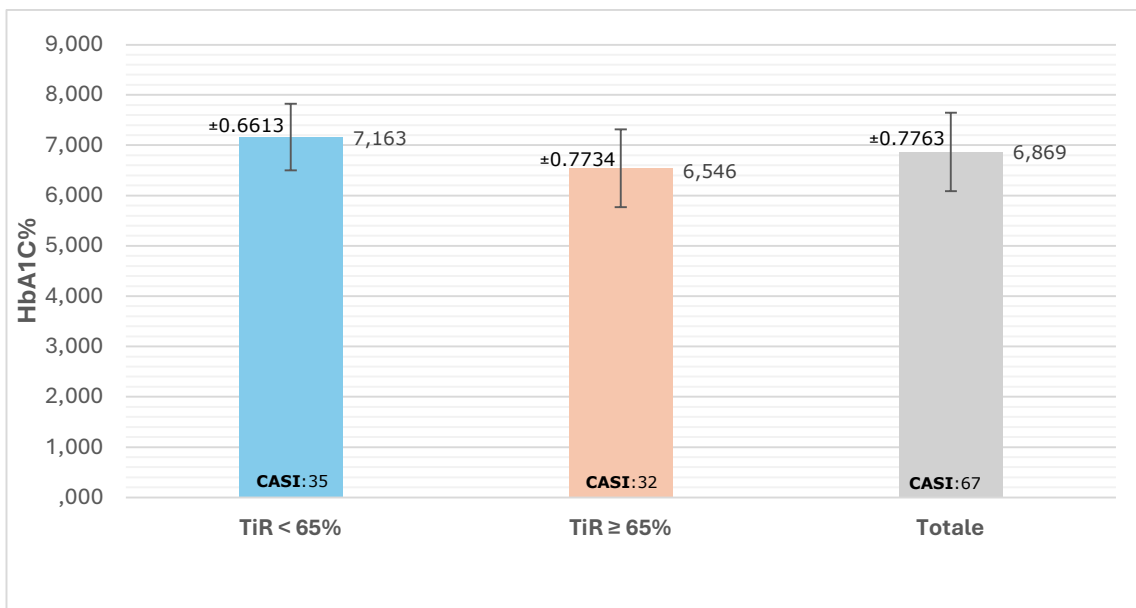
La HbA1C% media della totalità dei pazienti del centro Ospedale Gaslini, indipendentemente dall'assunzione di tiroxina, è 6.819% con deviazione standard di 0.7634. Sono stati osservati in totale 77 pazienti.



**Figura 24.** HbA1C% media nei pazienti del centro Ospedale Gaslini alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che non assumono tiroxina del centro Ospedale Gaslini**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  (6.546% con deviazione standard di 0.7734; 32 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con  $TiR < 65\%$  (7.163% con deviazione standard di 0.6613; 35 pazienti osservati).

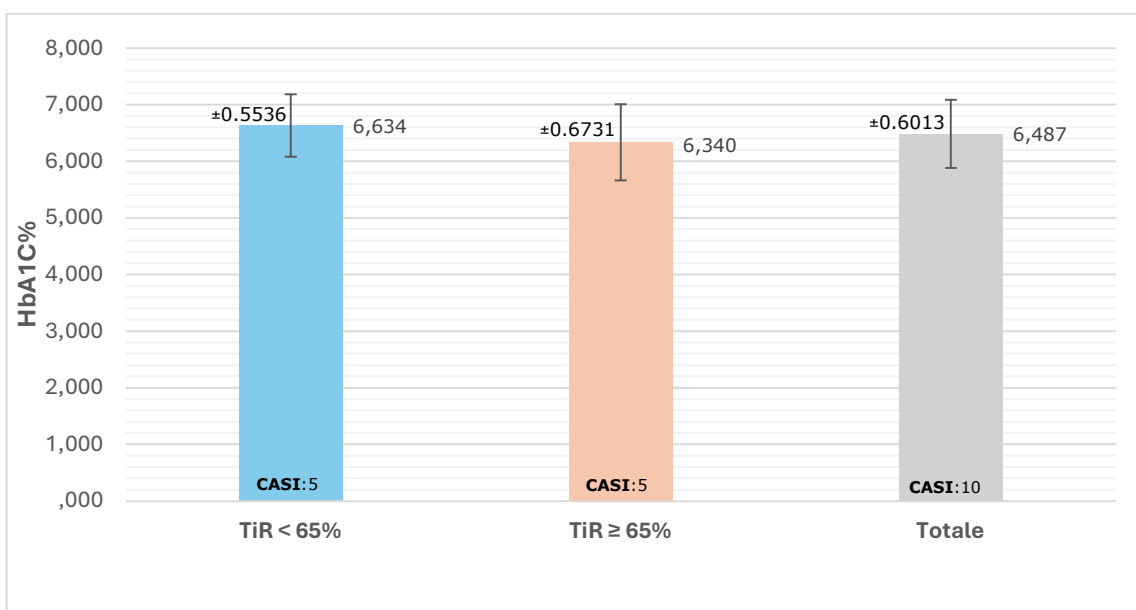
La HbA1C% media della totalità dei pazienti che non assumono tiroxina del centro Ospedale Gaslini è di 6.869% con una deviazione standard di 0.7763. Sono stati osservati in totale 67 pazienti che non assumono tiroxina.



**Figura 25.** HbA1C% media nei pazienti del centro Ospedale Gaslini che non assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica.

Nei **pazienti che assumono tiroxina del centro Ospedale Gaslini**, la media di HbA1C% è minore nei pazienti con TiR≥65% (6.340% con deviazione standard di 0.6731; 5 pazienti osservati), rispetto ai pazienti con TiR<65% (6.634% con deviazione standard di 0.5536; 5 pazienti osservati).

La HbA1C% media della totalità dei pazienti che assumono tiroxina del centro Ospedale Gaslini è di 6.487% con una deviazione standard di 0.6013. Sono stati osservati in totale 10 pazienti che assumevano tiroxina.



**Figura 26.** HbA1C% media nei pazienti del centro Ospedale Gaslini che assumevano tiroxina alla visione della cartella clinica

## ANOVA A DUE VIE DEI CENTRI CONGIUNTI

La tabella "Tests of Between-Subjects Effects" riporta i risultati dell'analisi della varianza (ANOVA) a due vie, utilizzata per analizzare l'effetto di due fattori indipendenti (la somministrazione di **tiroxina** e il **TiR**) sui livelli di HbA1C% nelle varie categorie dei pazienti dei due centri congiunti.

TESTS OF BETWEEN-SUBJECTS EFFECTS							
Dependent Variable: HbA1c_perc							
	TYPE III SUM OF SQUARES	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.	PARTIAL ETA SQUARED	
Corrected Model	32.228a	3	10,743	10,932	0,000	0,133	
Intercept	6282,971	1	6282,971	6393,903	0,000	0,968	
<b>tiroxina</b>	0,861	1	0,861	0,876	<b>0,350</b>	0,004	
<b>Tir≥65</b>	19,525	1	19,525	19,870	<b>0,000</b>	0,085	
<b>tiroxina*Tir≥65</b>	0,106	1	0,106	0,108	<b>0,743</b>	0,001	
<b>Error</b>	209,305	213	0,983				
Total	11476,561	217					
Corrected Total	241,532	216					

a. R Squared = .133 (Adjusted R Squared = .121)

**Type III Sum of Squares** rappresenta la varianza spiegata da ciascun fattore e dalla loro interazione, calcolata tenendo conto di tutti gli altri fattori nel modello. Questo valore indica quanta parte della variazione di HbA1c% può essere attribuita a ciascun fattore. Se questo valore per un fattore è maggiore rispetto a un altro, significa che quel fattore spiega una parte maggiore della varianza della variabile dipendente: quel fattore ha un'influenza maggiore sulla dispersione dei valori di HbA1c%. Viceversa, se il valore del Type III Sum of Squares per un fattore è minore rispetto a un altro, significa che l'influenza di quel fattore sui valori di HbA1c% è più ridotta.

**Valutare il Type III Sum of Squares da solo non è utile**, poiché rappresenta un dato grezzo; senza una normalizzazione, un fattore con un numero maggiore di osservazioni o dimensioni potrebbe alterare l'analisi e apparire, forse erroneamente, come il più impattante sulla varianza di HbA1c%. Per ovviare a questo problema si utilizzano df, Mean Square, F e Sig (anche detto p-value)<sup>182</sup>.

**DF (Degrees of Freedom)** indica il numero di gradi di libertà (ossia il numero di categorie o di misurazioni) associati a ciascun fattore. Per i fattori come tiroxina e Tir\_65, i gradi di libertà sono pari a 1, poiché entrambi i fattori sono suddivisi in due categorie. Il fattore di errore

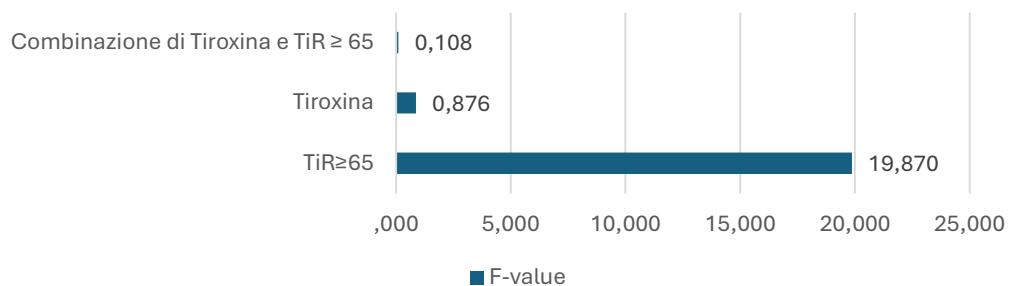
(Error) ha gradi di libertà pari a 213, che rappresentano il numero di osservazioni meno il numero di parametri stimati. Questo valore serve a calcolare Mean Square<sup>183</sup>.

**Mean Square** è ottenuto dividendo la somma dei quadrati (Type III Sum of Squares) per i rispettivi gradi di libertà. Il mean square rappresenta la varianza media attribuibile a ciascun fattore o alla loro interazione. Questo parametro consente di confrontare la varianza spiegata dai fattori con la varianza residua, ossia l'errore, nel modello<sup>184</sup>.

$$\text{Mean Square} = \frac{\text{Type III Sum of Squares}}{df}$$

**F (F-Value)** è il rapporto tra il mean square del fattore e il mean square dell'errore. Questo valore è utilizzato per testare l'ipotesi nulla, ovvero che il fattore non abbia un effetto significativo sulla variabile dipendente (HbA1c%). Un valore di F più alto indica che la varianza spiegata dal fattore è relativamente grande rispetto alla varianza residua; quindi, il suo impatto sulla variabile dipendente è significativo. In questo contesto, **possiamo già stabilire che TiR≥65 ha un impatto maggiore (F=19.870) sui valori ematici di HbA1C% rispetto la tiroxina (F=0.876) e anche alla combinazione di TiR≥65 e tiroxina (F=0.108)**<sup>185</sup>.

$$F = \frac{\text{Mean Square del fattore in esame}}{\text{Mean Square dell'errore}}$$



**Figura 27.** F-Value di HbA1C% riferito a TiR≥65%, tiroxina e combinazione dei due.

**Sig. (p-value)** indica il livello di significatività statistica associato all'F-value. Un p-value inferiore a 0.05 indica che l'effetto del fattore è statisticamente significativo. I valori di significatività sono riportati per ciascun fattore e per l'interazione tra i fattori. Ad esempio, se il p-value associato a **Tir≥65** è inferiore a 0.05 (p-value=0.000), ciò indica che ha un effetto significativo su HbA1c%. Per quanto riguarda la **tiroxina**, il p-value associato è 0.350, indicando che non raggiunge la soglia di significatività statistica. Questo suggerisce che l'effetto della tiroxina sui livelli di HbA1c% non è significativo nel contesto di questo modello. Analogamente, l'interazione tra **tiroxina e Tir≥65** presenta un p-value di 0.743, che è molto al di sopra della soglia di 0.05, indicando che l'interazione tra questi due fattori non ha un effetto significativo sui livelli di HbA1c%<sup>186</sup>.

Infine, **Partial Eta Squared** indica la proporzione della varianza totale spiegata da ciascun fattore o interazione, escludendo l'effetto degli altri fattori. Questo valore fornisce una misura dell'entità dell'effetto di ciascun fattore sul modello. Un valore più alto indica che una parte maggiore della varianza di HbA1c% è spiegata dal fattore in questione. Si nota che la variabilità dei dati è spiegata in maniera maggiore dal Tir>65<sup>187</sup>.

La tabella "Tests of Between-Subjects Effects" riporta **anche le seguenti informazioni:**

- Corrected Model. Varianza complessiva del modello. Indica l'ammontare di varianza di HbA1C% in relazione a tiroxina, Tir≥65% e dalle loro interazioni.
- Intercept. Media di HbA1C% attesa in assenza di fattori inclusi nel modello.
- Error. Varianza residua non spiegata dal modello. Indispensabile per calcolare F-value.
- Total. Somma complessiva di varianze, che considera tutti i fattori considerati.
- Corrected Total. Totale della varianza, dopo aver corretto il modello per il numero di parametri stimati.



## ANOVA A DUE VIE DEI CENTRI CONGIUNTI, CONSIDERANDO ETÀ e BMI

La tabella "Tests of Between-Subjects Effects" riporta i risultati dell'analisi della varianza (ANOVA) a due vie, utilizzata per analizzare l'effetto di due fattori indipendenti (la somministrazione di **tiroxina** e il **TiR**) sui livelli di HbA1C% nelle varie categorie dei pazienti dei due centri congiunti, **considerando anche età e BMI**.

TESTS OF BETWEEN-SUBJECTS EFFECTS							
Dependent Variable: HbA1c_perc							
Source	TYPE III SUM OF SQUARES	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.	PARTIAL ETA SQUARED	
Corrected Model	35.492a	5	7,098	6,864	0,000	0,168	
Intercept	228,892	1	228,892	221,346	0,000	0,566	
<b>Age</b>	7,831	1	7,831	<b>7,573</b>	<b>0,007</b>	0,043	
<b>BMI</b>	0,896	1	0,896	<b>0,867</b>	<b>0,353</b>	0,005	
<b>tiroxina</b>	1,601	1	1,601	<b>1,548</b>	<b>0,215</b>	0,009	
<b>Tir≥65</b>	13,668	1	13,668	<b>13,218</b>	<b>0,000</b>	0,072	
<b>tiroxina*Tir≥65</b>	0,054	1	0,054	<b>0,053</b>	<b>0,819</b>	0,000	
<b>Error</b>	175,795	170	1,034				
Total	9428,099	176					
Corrected Total	211,287	175					

a. R Squared = .133 (Adjusted R Squared = .121)

**F-value del Tir≥65** diminuisce da 19.870 a 13.218. Sebbene ci sia una riduzione, questo valore rimane elevato, indicando che TIR≥65 continua ad avere un impatto significativo anche dopo aver considerato l'età e il BMI. Tuttavia, la diminuzione del valore F suggerisce che parte dell'effetto osservato inizialmente era, in realtà, influenzato dai fattori di età e BMI.

**F-value della tiroxina** aumenta da 0.876 a 1.548. Questa lieve crescita indica che, anche se l'effetto della tiroxina rimane basso, potrebbe esserci un po' più di variabilità nei risultati quando si considerano anche età e BMI. Tuttavia, rimane un valore F ben al di sotto della soglia di significatività, suggerendo che la tiroxina ha ancora un impatto trascurabile.

**F-value di tiroxina\*Tir≥65** diminuisce ulteriormente da 0.108 a 0.053. Questo ulteriore abbassamento indica che l'interazione diventa ancora meno significativa quando si aggiungono età e BMI all'analisi. Questo suggerisce che l'interazione tra tiroxina e TIR≥65 è poco rilevante, soprattutto se si considerano altri fattori.

F-value	Non considerando età e BMI	Considerando età e BMI
TIR≥65	19.870	13.218
Tiroxina	0.876	1,548
tiroxina*Tir≥65	0.108	0.053

**P-value TIR≥65** rimane a 0,000. Questo conferma che l'effetto di TIR≥65 è robusto e significativo anche dopo aver considerato altri fattori come l'età e il BMI.

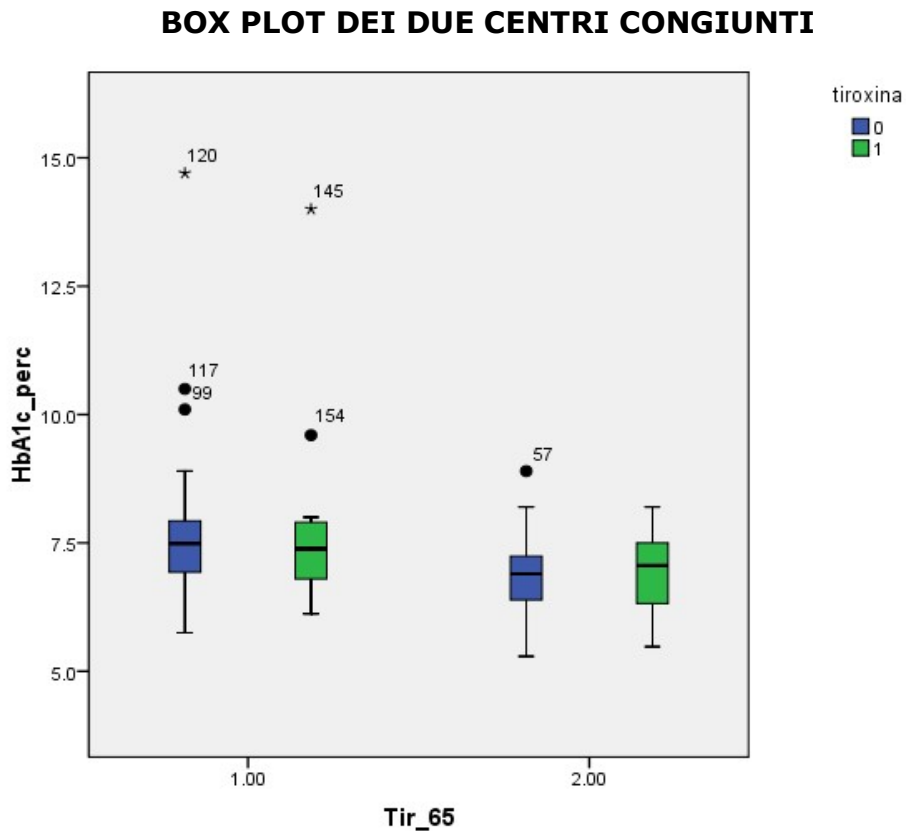
**P-value della tiroxina** diminuisce da 0.350 a 0,215. Anche se c'è una diminuzione, questo valore rimane al di sopra della soglia di significatività. Questo suggerisce che, anche dopo aver considerato l'età e il BMI, l'effetto della tiroxina continua a non essere statisticamente significativo.

**P-value di tiroxina\*Tir≥65** aumenta da 0.743 a 0,819. Questo ulteriore aumento indica che l'interazione diventa ancora meno significativa quando si considerano età e BMI. Non ci sono evidenze sufficienti per affermare che l'interazione tra tiroxina e TIR≥65 abbia un impatto sui risultati.

P-value	Non considerando età e BMI	Considerando età e BMI
TIR≥65	0,000	0,000
Tiroxina	0,350	0,215
Tiroxina*Tir≥65	0,743	0,819

## BOX PLOTS

Nell'analisi statistica condotta per costruire i seguenti box plot, i pazienti sono stati suddivisi in 2 macrogruppi, ossia 1 (TiR < 65%) e 2 (TiR > 65%). Sono stati ulteriormente suddivisi in base all'assunzione di tiroxina in blu (non assumevano tiroxina) e verdi (assumevano tiroxina).

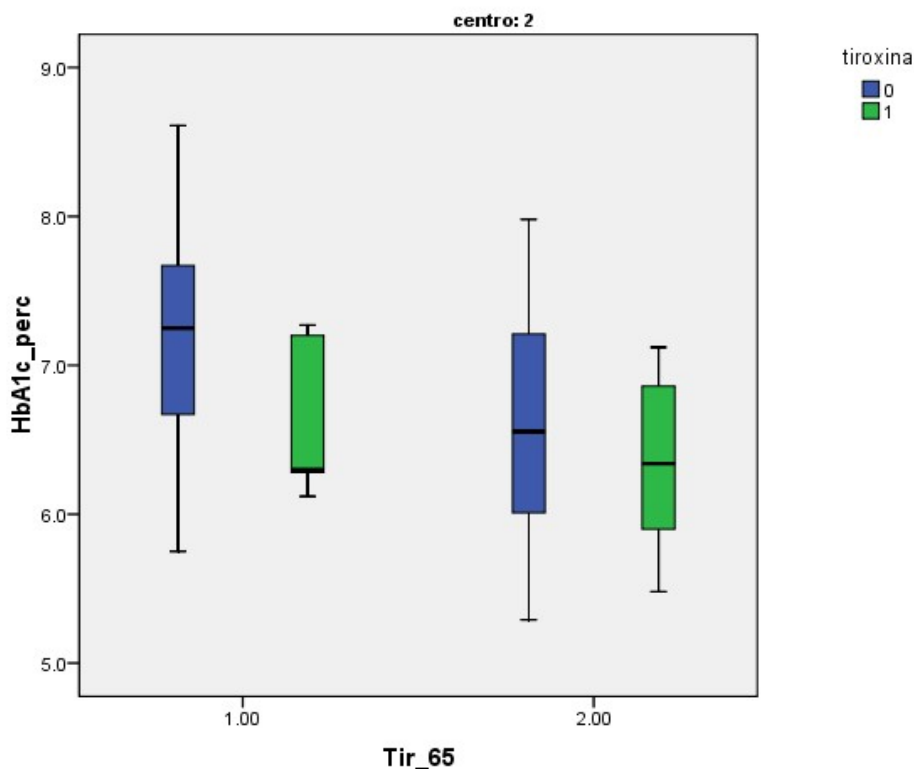


**Figura 28.** Box Plot dei due centri congiunti. Le due popolazioni di sinistra (blu e verde) rappresentano il  $TiR < 65\%$ , mentre quelle di destra (blu e verde) rappresentano il  $TiR \geq 65\%$ . Tiroxina 0 (blu) indica che il paziente non assume tiroxina, mentre tiroxina 1 (verde) indica che il paziente assume tiroxina.

Da come si può vedere nella **Figura 29**, le popolazioni 1 e 2 hanno mediane differenti. La popolazione 2 ha una mediana inferiore a quella della popolazione 1, quindi significa che il 50% dei pazienti con  $TiR \geq 65\%$  hanno livelli di HbA1C% inferiori al 50% dei pazienti con  $TiR < 65\%$ .

Invece, confrontando poi in ciascuna popolazione, le sottopopolazioni verde e blu, si può notare come cambi poco la mediana; quindi, la presenza o assenza di una terapia con tiroxina impatta poco (rispetto a TiR) sui livelli di HbA1C%.

## BOX PLOT DEL CENTRO OSPEDALE GASLINI

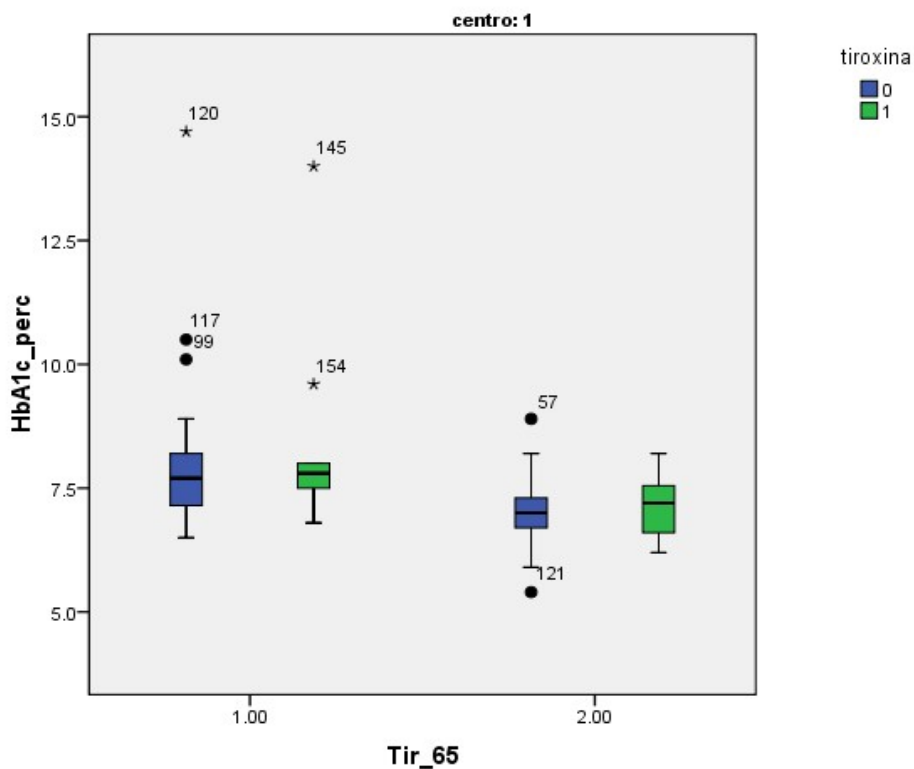


**Figura 29.** Box Plot dei del centro Ospedale Gaslini. Le due popolazioni di sinistra (blu e verde) rappresentano il  $TiR < 65\%$ , mentre quelle di destra (blu e verde) rappresentano il  $TiR \geq 65\%$ . Tiroxina 0 (blu) indica che il paziente non assume tiroxina, mentre tiroxina 1 (verde) indica che il paziente assume tiroxina.

Le due macropopolazioni 1 e 2 mantengono le stesse caratteristiche viste in Figura 15, ossia della minor mediana nei pazienti con  $TiR \geq 65\%$ , rispetto quelli con  $TiR < 5\%$ .

Si può notare una sostanziale differenza nella mediana della popolazione 1 che assume tiroxina: non è da interpretarsi come impatto notevole della terapia nei livelli di HbA1C%, ma piuttosto per ridotto numero di casi che compongono il campione. Ciò rende il campione non rappresentativo, quindi non significativo statisticamente; pertanto, non è indicato valutarlo in modo isolato.

## BOX PLOT DEL CENTRO POLICLINICO SAN MARTINO



**Figura 30.** Box Plot dei del Centro Policlinico San Martino. Le due popolazioni di sinistra (blu e verde) rappresentano il  $TiR < 65\%$ , mentre quelle di destra (blu e verde) rappresentano il  $TiR \geq 65\%$ . Tiroxina 0 (blu) indica che il paziente non assume tiroxina, mentre tiroxina 1 (verde) indica che il paziente assume tiroxina.

Il box plot dell'analisi dei dati del Centro Policlinico San Martino è molto simile a quello dei due centri congiunti.

Dato che non interpretiamo isolatamente i dati provenienti dal centro Ospedale Gaslini, non interpretiamo isolatamente neanche i risultati provenienti dal Centro Policlinico San Martino: bisogna combinare entrambi i campioni per ottenere un'analisi più rappresentativa della realtà.

## Capitolo 4

# **DISCUSSIONE**

## DISCUSSIONI

La terapia con microinfusori di insulina (CSII) ha dimostrato di migliorare significativamente il compenso glico-metabolico nei pazienti con DM1. La letteratura evidenzia non solo la riduzione dei livelli di HbA1c%, ma anche una diminuzione delle ipoglicemie e delle ipoglicemie severe, nonché delle complicanze a lungo termine, confermando l'importanza di tali sistemi nel migliorare la qualità della vita dei pazienti<sup>180, 181, 182, 183, 184</sup>.

### **Discrepanze dei dati prima e dopo la considerazione di età e BMI**

Le eventuali discrepanze tra i dati dei due centri congiunti, prima e dopo aver considerato BMI ed età, potrebbero essere spiegate dall'esclusione di tutti i pazienti che non presentavano età e BMI correttamente riportati nelle cartelle cliniche: ciò potrebbe aver introdotto un bias nella comparazione tra i centri, influenzando i risultati osservati.

### **HbA1C% comparata tra i due centri**

L'analisi comparativa dei due centri ha mostrato che l'HbA1c% nel centro Ospedale Gaslini era mediamente inferiore rispetto al Centro Policlinico San Martino. Questo risultato potrebbe essere attribuibile allo scarso numero di dati disponibili per il centro Ospedale Gaslini, limitando la robustezza statistica della comparazione. Tuttavia, non possiamo escludere completamente che questa differenza rappresenti una variazione reale nei parametri glicemici tra i due centri, anche se la bassa numerosità campionaria suggerisce cautela nell'interpretazione dei risultati.

### **Correlazione tra Time in Range e HbA1c**

Un aspetto cruciale emerso dallo studio in atto (e confermato dalla letteratura) è la correlazione negativa tra TiR e i livelli di HbA1c%. Un incremento di TiR, quindi, si traduce in una diminuzione dei livelli di HbA1c, suggerendo che i pazienti che riescono a mantenere la glicemia nella gamma desiderata tendono a mostrare un migliore controllo glicemico e, ciò, determina una ridotta incidenza di complicanze a lungo termine<sup>183, 184, 185, 186</sup>.

### **TaR, HbA1c e Glicemia Media a Sensore**

Lo studio ha dimostrato una correlazione tra TaR e HbA1c positiva e moderata. Ciò implica che un aumento del TaR è associato a un incremento dei livelli di HbA1c, suggerendo che i pazienti che trascorrono più tempo in condizioni di iperglicemia mostrano valori di HbA1c più elevati. Inoltre, la relazione tra TaR e glicemia media a sensore è forte, confermando che il tempo trascorso in iperglicemia influisce notevolmente sulla misurazione della glicemia<sup>185, 186, 187, 188</sup>.

## **BMI e Dosaggi di Insulina**

Si osserva una correlazione positiva tra il BMI e i dosaggi di insulina necessari per gestire i livelli glicemici. Come la letteratura insegna, un aumento del BMI è associato a un incremento dei dosaggi di insulina richiesti per il controllo della glicemia. Questo fenomeno può riflettere una maggiore insulino-resistenza, che è frequentemente osservata nei pazienti con un BMI più elevato<sup>189, 190, 191</sup>.

## **Dosaggio di Tiroxina, FT4 e TSH**

Dall'analisi dei dati emerge una correlazione positiva tra l'aumento del dosaggio di tiroxina e i livelli ematici di FT4, mentre si osserva una correlazione negativa con i livelli di TSH. Come previsto dalla letteratura, all'aumentare dei dosaggi di tiroxina, i livelli di FT4 nel sangue tendono ad aumentare. Questo è coerente: la tiroxina è FT4 e la sua somministrazione aumenta i livelli ematici di questo ormone. Contemporaneamente, si osserva una diminuzione dei livelli di TSH, il che riflette il feedback negativo esercitato dalla tiroxina sul sistema ipotalamo-ipofisario. In particolare, è stato dimostrato che l'incremento dei livelli di tiroxina porta a una soppressione della secrezione di TSH dall'ipofisi<sup>192, 193</sup>.

## **Influenze del profilo tiroideo sul compenso glicometabolico nel DM1**

Il ruolo della funzione tiroidea nel controllo glicemico dei pazienti con DM1 è oggetto di studio da diversi anni. L'associazione tra ipotiroidismo e peggioramento del controllo glicemico è supportata da evidenze scientifiche, le quali spiegano che:

- L'ipotiroidismo determina aumento del tessuto adiposo corporeo, il quale è un fattore peggiorativo della resistenza insulinica periferica
- L'ipotiroidismo ha un effetto modulante diretto sul metabolismo dei carboidrati: determina ridotta sensibilità all'insulina e influenza la gluconeogenesi e glicogenolisi epatiche.

Tutto questo comporta una maggior difficoltà nel raggiungere un compenso glicemico ottimale in questo tipo di pazienti: vi è un aumento delle concentrazioni di glucosio ematiche<sup>207, 208, 209, 210</sup>.

Nonostante queste evidenze, è importante sottolineare che nel nostro studio non sono state osservate differenze significative nel compenso glicemico tra i pazienti con diverse classi di TSH o tra quelli in trattamento con tiroxina e quelli non trattati. Ciò potrebbe essere dovuto alla limitata numerosità campionaria, che non ha permesso di rilevare differenze statisticamente significative, o ad altre variabili confondenti che necessitano di ulteriori studi per essere comprese appieno.



## Capitolo 5

# **CONCLUSIONI**

## CONCLUSIONI

In questo studio, abbiamo valutato se vi fosse una correlazione tra l'andamento del compenso glicometabolico dei nostri pazienti e la loro funzione tiroidea, indipendentemente dal fatto che fossero in terapia con levotiroxina o meno. **Verosimilmente, non è risultata statisticamente significativa per diverse ipotesi:**

- La numerosità dei campioni
- Le variabili osservate
- La raccolta dei dati è avvenuta in modo retrospettivo
- Lo studio in un unico tempo

Questi possibili limiti potrebbero aver compromesso la robustezza delle nostre osservazioni, specialmente quando i dati sono stati analizzati separatamente per ciascun centro.

Anche suddividendo i valori di TSH del nostro campione in quartili, non abbiamo riscontrato risultati significativi nel tentativo di correlare il profilo glicemico con i livelli di TSH.

È emerso che i pazienti con  $TIR \geq 65\%$  presentano livelli di glicemia significativamente più bassi, indipendentemente dall'uso della tiroxina. Nonostante la glicemia risulti leggermente più alta in chi non assume tiroxina, non vi sono risultati statisticamente significativi.

Dalla nostra analisi, non è emerso che l'uso di levotiroxina migliori il compenso glicometabolico nei pazienti in trattamento (né tantomeno il contrario), in quanto non è stata rilevata una significatività statistica.

Risultati analoghi sono stati ottenuti sul GMI%.

## PROGETTI FUTURI

In futuro si potrebbe considerare un'analisi prospettica, valutando un maggior numero di parametri (come stile di vita, dieta, attività fisica, farmaci assunti, ecc...) in un più elevato numero di pazienti, su più tempi, così da fornire dati più robusti e chiarire meglio le dinamiche profilo tiroideo e controllo glicemico.

## Capitolo 6

# **BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Kahaly, G.J., Frommer, L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 41, 91–98 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9>
- [2] Kahaly GJ (2009) Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 161(1):11–20. doi:10.1530/eje-09-0044
- [3] Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350(20):2068–2079. doi:10.1056/NEJMra030158
- [4] Cutolo M (2014) Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 13(2):85–89. doi:10.1016/j.autrev.2013.07.006
- [5] Martinez Lopez MM, Gonzalez Casado I, Alvarez Doforno R, Delgado Cervino E, Gracia Bouthelie R (2006) AIRE gene mutation in polyglandular syndrome type 1. *Anales de pediatria* 64(6):583–587
- [6] Hansen MP, Kahaly GJ (2013) Autoimmune polyglandular syndromes. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 138(7):319–326. doi:10.1055/s-0032-1327355 (quiz 327–318)
- [7] Forster G, Krummenauer F, Kuhn I, Beyer J, Kahaly G (1999) Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 124(49):1476–1481. doi:10.1055/s-2008-1035684
- [8] Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ (2015) Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes* 6(1):67–79. doi:10.4239/wjd.v6.i1.67
- [9] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23(3):327–364.
- [10] Kisand K, Peterson P (2015) Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol* 35(5):463–478. doi:10.1007/s10875-015-0176-y
- [11] Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, Ekwall O, Hedstrand H, Rorsman F, Kampe O, Husebye ES (2001) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol* 54(2):211–217
- [12] Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Takano K (2002) A Novel Missense Mutation of *AIRE* gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan. *Endocr J* 49(6):625–633. doi:10.1507/endocrj.49.625
- [13] Dominguez M, Crushell E, Ilmarinen T, McGovern E, Collins S, Chang B, Fleming P, Irvine AD, Brosnahan D, Ulmanen I, Murphy N, Costigan C (2006) Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in the Irish population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(11):1343–1352
- [14] Betterle C, Zanchetta R (2003) Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta bio-medica: Atenei Parm* 74(1):9–33
- [15] Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F (2004) Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 137(2):225–233. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x
- [16] Bellone M (2001) Autoimmune disease: pathogenesis. In: eLS. Wiley. doi:10.1038/npg.els.0004000
- [17] Ortega SB, Noorbhai I, Poinatte K, Kong X, Anderson A, Monson NL, Stowe AM (2015) Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med* 19(106):381–392
- [18] Barkia Beradhi S, Flesch BK, Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ (2015) HLA class II differentiates between thyroid and polyglandular autoimmunity. *Horm Metab Res* 48(4):232–237. doi:10.1055/s-0035-1559622
- [19] Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ (2014) HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1):E177–E182. doi:10.1210/jc.2013-2852

- [20] Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H, Willenberg HS, Meyer G, Penna-Martinez M, Reisch N, Hahner S, Seissler J, Badenhoop K (2008) Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Med Genet* 9:65. doi:10.1186/1471-2350-9-65
- [21] Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES (2007) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 97(1):103–110. doi:10.1210/clinem.2006-1111
- [22] Chan AY, Anderson MS (2015) Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. *Ann N Y Acad Sci* 1356(1):80–89. doi:10.1111/nyas.12960
- [23] Dittmar M, Kahaly GJ (2010) Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid: Off J Am Thyroid Assoc* 20(7):737–743. doi:10.1089/thy.2010.1639
- [24] Cusick, M.F., Libbey, J.E. & Fujinami, R.S. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* 42, 102–111 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8294-7>
- [25] Habibi, M.A., Nezhad Shamohammadi, F., Rajaei, T. et al. Immunopathogenesis of viral infections in neurological autoimmune disease. *BMC Neurol* 23, 201 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03239-x>
- [26] Feng, Z., Yang, X., Zhang, B. et al. Exploring the relationship between infectious agents and autoimmune diseases: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43, 1505–1516 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04869-w>
- [27] Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, Fall K, Valdimarsdóttir UA. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2388–2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028. PMID: 29922828; PMCID: PMC6583688.
- [28] "Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1." National Organization for Rare Disorders, [rarediseases.org/rare-diseases/autoimmune-polyglandular-syndrome-type-1/](http://rarediseases.org/rare-diseases/autoimmune-polyglandular-syndrome-type-1/). Accessed 6 Oct. 2024.
- [29] "Polyglandular Autoimmune Syndrome Type 1 or Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED)." Johns Hopkins University Pathology, [labs.pathology.jhu.edu/cihakova/endocrine-diseases/polyglandular-autoimmune-syndrome-type-1-or-autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy-apeced/](http://labs.pathology.jhu.edu/cihakova/endocrine-diseases/polyglandular-autoimmune-syndrome-type-1-or-autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy-apeced/). Accessed 6 Oct. 2024.
- [30] Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C (2009) Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Medicine* 67(11):376–387
- [31] Bartalena L, Chiovato L, Vitti P (2016) Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *J Endocrinol Invest* 39(10):1105–1114. doi:10.1007/s40618-016-0505-x
- [32] Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, Gaiti M, Spreafico E, Gallo D, Premoli P, Piantanida E, Tanda ML, Ferrario M, Vitti P, Chiovato L (2016) The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest* 39(12):1445–1451. doi:10.1007/s40618-016-0516-7
- [33] Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, Perros P, Kahaly GJ, European Group on Graves O (2017) Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest* 40(5):547–553. doi:10.1007/s40618-017-0608-z
- [34] Kobayashi I, Inukai T, Takahashi M, Ishii A, Ohshima K, Mori M, Shimomura Y, Kobayashi S, Hashimoto A, Sugiura M (1988) Anterior pituitary cell antibodies detected in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Endocrinologia japonica* 35(5):705–708

- [35] The Čiháková Laboratory, Johns Hopkins School of Medicine, 21/7/2024, <https://labs.pathology.jhu.edu/cihakova/endocrine-diseases/polyglandular-autoimmune-syndrome-type-3-pas-3/>
- [36] Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O (2009) Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 265(5):514–529. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x
- [37] Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, Cobat A, Ouachee-Chardin M, Toulon A, Bustamante J, Al-Muhsen S, Al-Owain M, Arkwright PD, Costigan C, McConnell V, Cant AJ, Abinun M, Polak M, Bougneres PF, Kumararatne D, Marodi L, Nahum A, Roifman C, Blanche S, Fischer A, Bodemer C, Abel L, Lilic D, Casanova JL (2010) Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 207(2):291–297. doi:10.1084/jem.20091983
- [38] "Genetics, Microbiomes, and Environmental Factors in Autoimmunity: From Bench to Bedside." *Frontiers in Immunology*, 2023, [www.frontiersin.org/research-topics/65781/genetics-microbiomes-and-environmental-factors-in-autoimmunity-from-bench-to-bedside](http://www.frontiersin.org/research-topics/65781/genetics-microbiomes-and-environmental-factors-in-autoimmunity-from-bench-to-bedside). Accessed 6 Oct. 2024.
- [39] Paul D. Miller, Carol Zapalowski, Carolina A. M. Kulak, John P. Bilezikian, Bone Densitometry: The Best Way to Detect Osteoporosis and to Monitor Therapy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 84, Issue 6, 1 June 1999, Pages 1867–1871, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5710>
- [40] Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM (2013) How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 11:73. doi:10.1186/1741-7015-11-73
- [41] "Imaging in Thyroid Diseases." *Radiology Key*, 2024, [radiologykey.com/imaging-in-thyroid-diseases/](http://radiologykey.com/imaging-in-thyroid-diseases/). Accessed 6 Oct. 2024.
- [42] "Imaging of Adrenal-Related Endocrine Disorders." *Radiology Key*, 2024, [radiologykey.com/imaging-of-adrenal-related-endocrine-disorders/](http://radiologykey.com/imaging-of-adrenal-related-endocrine-disorders/). Accessed 6 Oct. 2024.
- [43] Albano, D., Agnello, F., Midiri, F. et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging* 10, 1 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0688-8>
- [44] Kalra S, Joshi A, Kapoor N. Osteoporosis and diabetes: The dual pandemics. *J Pak Med Assoc.* 2022 Aug;72(8):1663-1664. doi: 10.47391/JPMA.22-86. PMID: 36280942.
- [45] Ward L, Paquette J, Seidman E, Huot C, Alvarez F, Crock P, Delvin E, Kampe O, Deal C (1999) Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 84(3):844–852. doi:10.1210/jcem.84.3.5580
- [46] O’Gorman CS, Shulman R, Lara-Corrales I, Pope E, Marcon M, Grasemann H, Schneider R, Upton J, Sochett EB, Koltin D, Cohen E (2013) A child with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dysplasia treated with immunosuppression: a case report. *J Med Case Rep* 7:44. doi:10.1186/1752-1947-7-44
- [47] Abinun M, Hodges S, Cheetham T, Ognjanovic M, Hopper N, Burt A, Wood K, Lilic D (2014) ESID-0264 immunomodulatory therapy for severe autoimmune polyendocrinopathy type-1 (APS- 1). *J Clin Immunol* 34(Suppl 2):139–515
- [48] Pala, V.; Ribero, S.; Quaglino, P.; Mastorino, L. Updates on Potential Therapeutic Approaches for Vitiligo: Janus Kinase Inhibitors and Biologics. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7486. <https://doi.org/10.3390/jcm12237486>
- [49] Manuela Dittmar, George J. Kahaly, Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 88, Issue 7, 1 July 2003, Pages 2983–2992, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021845>
- [50] MSD, Larry E. Johnson, 11/2022, <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-nutrizionali/carenza-dipendenza-e-tossicit%C3%A0-vitaminica/carenza-di-vitamina-b12>

- [51] Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. [Updated 2017 Jul 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
- [52] Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;84:223–243. doi: 10.1006/clin.1997.4412.
- [53] Cappa M., Bizzarri C., Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *J. Thyroid Res.* 2010;2011:675703. doi: 10.4061/2011/675703.
- [54] Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. [Updated 2023 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
- [55] Tagoe CE, Sheth T, Golub E, Sorensen K. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2019 Jul;38(7):1801-1809. [PubMed]
- [56] Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao XH, Wu Y, Chen HD. The Prevalence of Thyroid Disorders in Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:803.
- [57] Singh G, Jialal I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 8, 2023. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. [PubMed]
- [58] Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):231-9. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.007. PMID: 19307103; PMCID: PMC3561494.
- [59] Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030. PMID: 21893493.
- [60] McLeod, D.S.A., Cooper, D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 2012.
- [61] Duntas, L. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Rev Endocrinol* 4, 454–460 (2008). <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0896>
- [62] Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):755-61. doi: 10.1089/thy.2010.1636. PMID: 20578899; PMCID: PMC2935336.
- [63] Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/>
- [64] Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):839-47. doi: 10.1089/105072502761016458. PMID: 12487765.
- [65] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):620. PMID: 12826640.
- [66] Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, Khan MI, Patel N, Meda RT. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Aug 20;14(8):e28201. doi: 10.7759/cureus.28201. PMID: 36003348; PMCID: PMC9392461.
- [67] Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):581-5; discussion 586-7. doi: 10.1210/jc.2004-1231. PMID: 15643019.
- [68] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
- [69] Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT; American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; Endocrine Society. Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical

- Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):24-8; response 32-3. doi: 10.1089/thy.2005.15.24. PMID: 15687817.
- [70] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):1941-6. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504. PMID: 11994321.
- [71] Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):913-28. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.016. PMID: 19041822.
- [72] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woebler KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL. Erratum in: *Endocr Pract*. 2013 Jan-Feb;19(1):175. PMID: 23246686.
- [73] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028. PMID: 25266247; PMCID: PMC4267409.
- [74] Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1163-73. doi: 10.1089/thy.2009.0351. PMID: 20883174
- [75] Syrenicz, A. Hashimoto's disease - from theory to practice. *Thyroid Res* **6** (Suppl 2), A60 (2013). <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A60>
- [76] Baraka, B., Abosheaishaa, H. & Nassar, M. Immunotherapy-induced thyroid dysfunction: an updated review. *Egypt J Intern Med* 35, 48 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00210-7>
- [77] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030. PMID: 27797318.
- [78] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569622.
- [79] Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 May;78(5):768-76. doi: 10.1111/cen.12060. PMID: 23421407.
- [80] Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24423323.
- [81] Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*. 1993 Jan 27;269(4):479-82. PMID: 8419666.
- [82] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000 Apr;21(2):168-99. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393. PMID: 10782363.
- [83] Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):457-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x. PMID: 22168537.
- [84] Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):755-61. doi: 10.1089/thy.2010.1636. PMID: 20578899; PMCID: PMC2935336.



- [85] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707. PMID: 11172193.
- [86] Shah SS, Patel BC. Thyroid Eye Disease. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582134/>
- [87] Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309. doi: 10.2165/00128071-200506050-00003. PMID: 16252929.
- [88] Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol*. 2002 Apr;146(4):457-61. doi: 10.1530/eje.0.1460457. PMID: 11916611.
- [89] Kraus CN, Sodha P, Vaidyanathan P, Kirkorian AY. Thyroid dermopathy and acropachy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):e371-e374. doi: 10.1111/pde.13670. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30187962.
- [90] Takasu N, Oshiro C, Akamine H, Komiya I, Nagata A, Sato Y, Yoshimura H, Ito K. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1997 Sep;20(8):452-61. doi: 10.1007/BF03348001. PMID: 9364248.
- [91] Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3704-20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646. PMID: 32929476; PMCID: PMC7543578.
- [92] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx. PMID: 27521067.
- [93] Edward B. Silberstein, Abass Alavi, Helena R. Balon, Susan E.M. Clarke, Chaitanya Divgi, Michael J. Gelfand, Stanley J. Goldsmith, Hossein Jadvar, Carol S. Marcus, William H. Martin, J. Anthony Parker, Henry D. Royal, Salil D. Sarkar, Michael Stabin and Alan D. Waxman; The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0; *The Journal of Nuclear Medicine*; October 2012; <https://jnm.snmjournals.org/content/53/10/1633>
- [94] Hu, RT., Liu, DS. & Li, B. Predictive factors for early hypothyroidism following the radioactive iodine therapy in Graves' disease patients. *BMC Endocr Disord* 20, 76 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00557-w>
- [95] Cannizzaro, M.A., Lo Bianco, S., Picardo, M.C. *et al.* How to avoid and to manage post-operative complications in thyroid surgery. *Updates Surg* 69, 211-215 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0475-3>
- [96] Ludwig, B.; Ludwig, M.; Dziekiewicz, A.; Mikuła, A.; Cisek, J.; Biernat, S.; Kaliszewski, K. Modern Surgical Techniques of Thyroidectomy and Advances in the Prevention and Treatment of Perioperative Complications. *Cancers* 2023, 15, 2931. <https://doi.org/10.3390/cancers15112931>

- [97] Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860923.
- [98] Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, (Hrsg.) S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 057-008. 2018; 2. Auflage. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008l\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-DiagnostikTherapie-Nachsorge\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-DiagnostikTherapie-Nachsorge_2019-06.pdf) Stand: 14.08.2019\
- [99] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E et al. Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 674–686
- [100] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed., 2021, [diabetesatlas.org/data/en/](https://diabetesatlas.org/data/en/). Accessed 6 Oct. 2024.
- [101] Hämäläinen A-M, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2:347–353
- [102] Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, Lane JA, Lavant E, Rappner R, Louey A, Concannon P, Mychaleckyj JC, Erlich HA; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2972-9. doi: 10.2337/db10-0699. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20798335; PMCID: PMC2963558. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes* 2010;59:2972–2979
- [103] Cooper JD, Howson JMM, Smyth D, et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Confirmation of novel type 1 diabetes risk loci in families. *Diabetologia* 2012;55:996–1000
- [104] Pugliese A, Zeller M, Fernandez A Jr, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD3 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 1997;15:293–297
- [105] Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SFA. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep* 2014;14:550
- [106] Van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CCM, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on b-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:459–467
- [107] Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–486
- [108] Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961–969
- [109] American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- [110] Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
- [111] Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1293-300. doi: 10.1038/nature08933. PMID: 20432533; PMCID: PMC4959889.
- [112] Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):79-118. doi: 10.1152/physrev.00003.2010. PMID: 21248163.
- [113] Chase HP, Voss MA, Butler-Simon N, Hoops S, O'Brien D, Dobersen MJ. Diagnosis of pre-type I diabetes. *J Pediatr* 1987;111:807–812

- [114] Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–2514
- [115] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. b-Cell deficit and increased b-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102–110
- [116] Laybutt DR, Kaneto H, Hasenkamp W, et al. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to b-cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 2002;51:413–423
- [117] Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405.
- [118] Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, Roh EJ, Elkamhawy A, Al-Karmalawy AA. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37857245.
- [119] C.C. Thomas, L.H. Philipson, Update on diabetes classification, *Med. Clin.* 99 (1) (2015) 1–16, <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>.
- [120] A.D. Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl. 1): S62-S69, Erratum in: *Diabetes Care* 33, 2010: e57. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>.
- [121] A.A. Kazi, L. Blonde, Classification of diabetes mellitus, *Clin. Lab. Med.* 21 (1) (2001) 1–13, <https://doi.org/10.1002/hep4.1105>.
- [122] M.C. Rossi, A. Nicolucci, A. Ozzello, S. Gentile, A. Agliatoro, A. Chiambretti, F. Baccetti, F.M. Gentile, F. Romeo, G. Lucisano, Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study, *Nutr., Metab. Cardiovasc*
- [123] L. Kahanovitz, P.M. Sluss, S.J.J.Poc Russell, Type 1 diabetes—a clinical perspective 16 (1) (2017) 37, <https://doi.org/10.1097%2FPOC.000000000000125>.
- [124] A. Imagawa, T.J.Ej Hanafusa, Fulminant type 1 diabetes mellitus 53 (5) (2006) 577–584, <https://doi.org/10.1507/endocrj.KR-72>.
- [125] S. Merger, R.D. Leslie, B.O. Boehm, The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation, *Diabetic Medicine* 30 (2) (2013) 170–178.
- [126] M.L. Geurtsen, E.E. van Soest, E. Voerman, E.A. Steegers, V.W. Jaddoe, R.J. D. Gaillard, High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes 62 (10) (2019) 1880–1890, <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4957-3>.
- [127] M.H. Hollander, K.M. Paarlberg, A.J.J.O. Huisjes, Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines, *G. Surv.* 62 (2) (2007) 125–136, <https://doi.org/10.1097/01.ogx.00000253303.92229.59>.
- [128] S. Genuth, K.G.M.M. Alberti, P. Bennett, J. Buse, R. DeFronzo, R. Kahn, J. Kitzmiller, W. C. Knowler, H. Lebovitz, A. Lernmark, D. Nathan, Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus, *Diabetes care* 26 (11) (2003) 3160–3167.
- [129] American Diabetes Association, 2021. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*, 44(Supplement\_1), pp. S15-S33.
- [130] N. Xu, H. Wu, D. Li, J.J.Dr Wang, c practice, Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes mellitus in Chinese adults: a meta-analysis, 106(1), 2014: 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.010>.
- [131] Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito.* 2018, [www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto2.pdf](http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf). Accessed 6 Oct. 2024.

- [132] T. Grant, Y. Soriano, P.R. Marantz, I. Nelson, E. Williams, D. Ramirez, J. Burg, C.J. Ajopm Nordin, Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c, 26(4), 2004: 271–275. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2003.12.015>.
- [133] S.A. Antar, N.A. Ashour, M.E. Marawan, A.A. Al-Karmalawy, Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation, *Int. J. Mol. Sci.* 24 (4) (2023) 4004, <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>.
- [134] Q. Kang, C.J.R.B. Yang, *Oxid. Stress Diabet. Retin.: Mol. Mech., Pathog. role Ther. Implic.* 37 (2020), 101799, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>.
- [135] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2401-11. doi: 10.2337/db05-1635. PMID: 16936187.
- [136] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):521-34. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0. Epub 2012 May 16. PMID: 22608666; PMCID: PMC4254767.
- [137] Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):587-606. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011. PMID: 28372715; PMCID: PMC6535398.
- [138] Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):3124-31. doi: 10.2337/dc14-0984. PMID: 25342831; PMCID: PMC4207202.
- [139] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):137-88. doi: 10.1152/physrev.00045.2011. PMID: 23303908.
- [140] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001 Sep;44 Suppl 2:S14-21. doi: 10.1007/pl00002934. PMID: 11587045.
- [141] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.039. PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.
- [142] Carmody D, Støy J, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH. Chapter 2—A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Academic Press, 2016
- [143] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32(1):193-203. doi: 10.2337/dc08-9025. Epub 2008 Oct 22. PMID: 18945920; PMCID: PMC2606813.
- [144] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.

- [145] Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 21;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169. PMID: 35937817; PMCID: PMC9350734.
- [146] Nils Ewald, Reinhard G. Bretzel, Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — Are we neglecting an important disease?, *European Journal of Internal Medicine*, Volume 24, Issue 3, 2013, Pages 203-206, ISSN 0953-6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620513000046>)
- [147] Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29261900.
- [148] Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. [Updated 2018 Jan 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481899/>
- [149] Barker HL, Morrison D, Llano A, Sainsbury CAR, Jones GC. Practical Guide to Glucocorticoid Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Diabetes Ther*. 2023 May;14(5):937-945. doi: 10.1007/s13300-023-01393-6. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36961675; PMCID: PMC10037401.
- [150] Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Physiology, Glucose Metabolism. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
- [151] Komatsu M, Takei M, Ishii H, Sato Y. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig*. 2013 Nov 27;4(6):511-6. doi: 10.1111/jdi.12094. Epub 2013 May 15. PMID: 24843702; PMCID: PMC4020243.
- [152] Makahleh L, Othman A, Vedantam V, Vedantam N. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus: An Unusual Presentation. *Cureus*. 2022 Oct 7;14(10):e30031. doi: 10.7759/cureus.30031. PMID: 36348924; PMCID: PMC9637373.
- [153] Safder SB, Mortada R. Diabetes 1.5: Ketone-Prone Diabetes. *Clin Diabetes*. 2015;33:150–151.
- [154] Boike S, Mir M, Rauf I, Jama AB, Sunesara S, Mushtaq H, Khedr A, Nitesh J, Surani S, Khan SA. Ketosis-prone diabetes mellitus: A phenotype that hospitalists need to understand. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 26;10(30):10867-10872. doi: 10.12998/wjcc.v10.i30.10867. PMID: 36338201; PMCID: PMC9631166.
- [155] Policlinico Universitario Campus Bio-Medico. "Somministrazione di Insulina Tramite Microinfusore." Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, <https://www.policlinicocampusbiomedico.it/cure/somministrazione-di-insulina-tramite-microinfusore>. Accesso 20 settembre 2024.
- [156] Elizabeth R. Seaquist, &lt;Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society&gt;, *Diabetes Care* 2013;36(5):1384–1395
- [157] Jin Yu, Seung-Hwan Lee, Mee Kyoung Kim, &lt;Recent Updates to Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus&gt;, *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2022 Feb; 37(1): 26–37
- [158] Integrated Diabetes Services. "What Is a Hybrid Closed Loop System?" *Integrated Diabetes Services*, 28 Feb. 2020, <https://integrateddiabetes.com/what-is-a-hybrid-closed-loop-system/>. Accessed 22 Sept. 2024.
- [159] Uusitupa, M.; Khan, T.A.; Vigiliouk, E.; Kahleova, H.; Rivellese, A.A.; Hermansen, K.; Pfeiffer, A.; Thanopoulou, A.; Salas-Salvadó, J.; Schwab, U.; et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2019**, *11*, 2611. <https://doi.org/10.3390/nu11112611>
- [160] American Diabetes Association; 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care* 1 January 2017; 40 (Supplement\_1): S33–S43. <https://doi.org/10.2337/dc17-S007>
- [161] "Intensive Insulin Therapy." *Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco*, [dts.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/intensive-insulin-therapy/](https://dts.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/intensive-insulin-therapy/). Accessed 30 Sept. 2024.

- [162] Janež, A., Guja, C., Mitrakou, A. *et al.* Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Ther* **11**, 387–409 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00743-7>
- [163] Muccioli, Maria. "The Basal and Bolus Approach to Insulin Delivery." *Diabetes Daily*, [www.diabetesdaily.com/learn-about-diabetes/treatment/insulin-101/how-to-use-insulin/the-basal-and-bolus-approach-to-insulin-delivery/](http://www.diabetesdaily.com/learn-about-diabetes/treatment/insulin-101/how-to-use-insulin/the-basal-and-bolus-approach-to-insulin-delivery/). Accessed 30 Sept. 2024.
- [164] Candido R, Wyne K, Romoli E. A Review of Basal-Bolus Therapy Using Insulin Glargine and Insulin Lispro in the Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2018 Jun;9(3):927-949. doi: 10.1007/s13300-018-0422-4. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29654514; PMCID: PMC5984925.
- [165] Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, Wolfsdorf JI, Schatz D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044. doi: 10.2337/dci18-0023. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30093549; PMCID: PMC6105320.
- [166] Alvarenga, C.S., La Banca, R.O., Neris, R.R. *et al.* Use of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic mapping review. *BMC Endocr Disord* **22**, 43 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00950-7>
- [167] Fox, Lorraine A., *et al.* "Persistence of Benefits of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pediatric Diabetes Care." *Pediatrics*, vol. 114, no. 6, 2004, pp. 1601-1605, <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/114/6/1601/67847>. Accessed 30 Sept. 2024.
- [168] American Diabetes Association; Pancreas Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1 January 2003; 26 (suppl\_1): s120.
- [169] Boggi, U., Vistoli, F., Egidi, F.M. *et al.* Transplantation of the Pancreas. *Curr Diab Rep* **12**, 568–579 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0293-4>
- [170] Christian Morath, Martin Zeier, Transplantation in type 1 diabetes, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 24, Issue 7, July 2009, Pages 2026–2029, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp179>
- [171] Pleus, S., Freckmann, G., Schauer, S. *et al.* Self-Monitoring of Blood Glucose as an Integral Part in the Management of People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* **13**, 829–846 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01254-8>
- [172] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116. Epub 2017 May 18. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284
- [173] A Complete Guide to Box Plots." *Atlassian*, <https://www.atlassian.com/data/charts/box-plot-complete-guide>. Accessed 29 Sept. 2024.
- [174] Ospedale Policlinico San Martino. "Clinica Diabetologica." Ospedale Policlinico San Martino, n.d., <https://www.ospedalesanmartino.it/it/dove-siamo/come-muoversi/ubicazioni/padiglione-7/clinica-diabetologica.html>.
- [175] Istituto Giannina Gaslini. "Clinica Pediatrica ed Endocrinologia." Istituto Giannina Gaslini, <https://www.gaslini.org/reparti/clinica-pediatrica-ed-endocrinologia/>. Accesso 20 settembre 2024.
- [176] Laerd Statistics. "Mann-Whitney U Test Using SPSS Statistics." Laerd Statistics, <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/mann-whitney-u-test-using-spss-statistics.php>. Accessed 19 Sept. 2024.
- [177] Simplilearn. "Spearman's Rank Correlation: The Definitive Guide To Understand." Simplilearn, 2024, [www.simplilearn.com](http://www.simplilearn.com).
- [178] Osmosis. "Fisher's Exact Test." Osmosis, [https://www.osmosis.org/learn/Fisher's\\_exact\\_test](https://www.osmosis.org/learn/Fisher's_exact_test). Accessed 19 Sept. 2024.

- [179] Cleveland Clinic Journal of Medicine. "Chi-square and Fisher's Exact Tests." *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 84, no. 9 suppl 2, 2017, pp. e20–e22. [https://www.ccm.org/content/84/9\\_suppl\\_2/e20](https://www.ccm.org/content/84/9_suppl_2/e20). Accessed 19 Sept. 2024.
- [180] Data Science for Health Informatists. "ANOVAs with Healthcare Data." *Applied Health Informatics*, 2024, <https://book.datascience.appliedhealthinformatics.com/docs/Ch5/anovas>. Accessed 19 Sept. 2024.
- [181] GraphPad Software. "The Ultimate Guide to ANOVA." GraphPad, <https://www.graphpad.com/guides/the-ultimate-guide-to-anova>. Accessed 19 Sept. 2024.
- [182] LaMotte, Lynn R. "Type III Sum of Squares for General ANOVA Designs." *arXiv*, 5 Apr. 2018, <https://arxiv.org/abs/1804.00545>.
- [183] "Degrees of Freedom (Statistics)." *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, 28 Sept. 2023, [https://en.wikipedia.org/wiki/Degrees\\_of\\_freedom\\_\(statistics\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Degrees_of_freedom_(statistics)).
- [184] "Mean Square." *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, 23 Sept. 2023, [https://en.wikipedia.org/wiki/Mean\\_square](https://en.wikipedia.org/wiki/Mean_square).
- [185] "F-Value." *IBM Documentation*, IBM, <https://www.ibm.com/docs/it/cognos-analytics/11.1.0?topic=terms-f-value>. Accessed 29 Sept. 2024
- [186] "Valore p." *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, 27 Sept. 2023, [https://it.wikipedia.org/wiki/Valore\\_p](https://it.wikipedia.org/wiki/Valore_p).
- [187] Adams, M.A., Conway, T.L. (2014). Eta Squared. In: Michalos, A.C. (eds) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, Dordrecht. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_918](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_918)
- [188] Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):77-84. doi: 10.1007/s12020-016-1039-x. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27477293.
- [189] Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical Considerations on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Pediatrics and Older Adults and Nonadjunctive Use. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun;19(S3):S13-S20. doi: 10.1089/dia.2017.0034. PMID: 28585878; PMCID: PMC5467117.
- [190] Miller EM. Using Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Clin Diabetes*. 2020 Dec;38(5):429-438. doi: 10.2337/cd20-0043. PMID: 33384468; PMCID: PMC7755046.
- [191] Quirós C, Giménez M, Ríos P, Careaga M, Roca D, Vidal M, Conget I. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med*. 2016 Oct;33(10):1422-6. doi: 10.1111/dme.13094. Epub 2016 Apr 28. PMID: 26870914.
- [192] Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Jan;17(1):49-54. doi: 10.1089/dia.2014.0131. PMID: 25317602.
- [193] Yoo JH, Kim JH. Time in Range from Continuous Glucose Monitoring: A Novel Metric for Glycemic Control. *Diabetes Metab J*. 2020 Dec;44(6):828-839. doi: 10.4093/dmj.2020.0257. Epub 2020 Dec 23. Erratum in: *Diabetes Metab J*. 2021 Sep;45(5):795. doi: 10.4093/dmj.2021.0256. PMID: 33389957; PMCID: PMC7801761.
- [194] Guo Q, Zang P, Xu S, Song W, Zhang Z, Liu C, Guo Z, Chen J, Lu B, Gu P, Shao J. Time in Range, as a Novel Metric of Glycemic Control, Is Reversely Associated with Presence of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Independent of HbA1c in Chinese Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 6;2020:5817074. doi: 10.1155/2020/5817074. PMID: 32090120; PMCID: PMC7026737.
- [195] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(2):81-85. doi: 10.1089/dia.2018.0310. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575414.
- [196] Alazmi AA, Brema I, Alzahrani SH, Almehtel MS. The Relationship Between Hemoglobin A1c, Time in Range, and Glycemic Management Indicator in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes in a Tertiary

- Care Hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024 Jul 6;16(7):e63947. doi: 10.7759/cureus.63947. PMID: 39105008; PMCID: PMC11299043.
- [197] Deeb A, Abu-Awad S, Tomy M, Suliman S, Mustafa H. Relationship between Basal insulin requirement and body mass index in children and adults with type 1 diabetes on insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):711-2. doi: 10.1177/1932296815572681. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25691654; PMCID: PMC4604548.
- [198] Cho J, Hong H, Park S, Kim S, Kang H. Insulin Resistance and Its Association with Metabolic Syndrome in Korean Children. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8728017. doi: 10.1155/2017/8728017. Epub 2017 Dec 31. PMID: 29457038; PMCID: PMC5804402.
- [199] Hayes MJ. An Overview of Insulin Therapy in the Management of Diabetes Mellitus. *Home Healthc Now*. 2023 Nov-Dec 01;41(6):298-303. doi: 10.1097/NHH.0000000000001216. PMID: 37922131.
- [200] Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2013 Mar;9(1):40-47. doi: 10.17925/EE.2013.09.01.40. Epub 2013 Mar 15. PMID: 30349610; PMCID: PMC6193522.
- [201] Zhang, Yang, et al. "The Impact of Thyroid Hormones on Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 15, 2024, article 1340204, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1340204/full>.
- [202] Iwakura H, Takagi T, Inaba H, Doi A, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Ishibashi T, Morita S, Matsuno S, Nishi M, Furuta H, Matsuoka TA, Akamizu T. Thyroid function, glycemic control, and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes over 24 months: prospective observational study. *BMC Endocr Disord*. 2023 Jul 10;23(1):146. doi: 10.1186/s12902-023-01393-4. PMID: 37430240; PMCID: PMC10332001.
- [203] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
- [204] Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res*. 2011;2011:439463. doi: 10.4061/2011/439463. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21785689; PMCID: PMC3139205
- [205] Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab J*. 2022 Mar;46(2):239-256. doi: 10.4093/dmj.2022.0013. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35385635; PMCID: PMC8987680.



# RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più profonda gratitudine a tutte le persone che hanno contribuito, in modi diversi, al mio percorso di studi.

Innanzitutto, un sincero ringraziamento al mio Relatore, il professore e dottore **Davide Maggi** per la sua costante guida, i preziosi consigli e l'incoraggiamento durante tutto il percorso di ricerca. Ringrazio anche la mia correlatrice, la dottoressa **Grazia Piras**, per il suo sorriso, il suo indispensabile aiuto e la sua disponibilità. Sono grato anche al dottor **Alessandro Veresani**, che mi ha aiutato a strutturare la base dello studio, e alla dottoressa **Marta Bassi** del Gaslini, che mi ha aiutato a raccogliere i dati dei pazienti nel reparto di diabetologia, dove lavora.

Rivolgo un ringraziamento sentito alla mia famiglia, il mio pilastro. Mia madre **Vanda** e mio padre **Roberto**, che con il loro esempio mi hanno insegnato il valore della professione che andrò a ricoprire. A mio fratello **Luca**, che ha saputo regalare momenti di spensieratezza e chiacchiere quando ne avevo bisogno. I miei nonni, **Carla e Aldo**, e a tutti i miei zii **Anna, Flavio, Luciano e Vilma**, che con la loro vicinanza hanno reso il mio percorso più sereno. Non dimenticherò mai l'importanza che avete avuto nella mia vita e in questo traguardo. Vi voglio bene e sono profondamente grato per tutto ciò che avete fatto per me.

Uno spazio speciale nel mio cuore lo riservo alla mia fidanzata **Alice**, che mi ha sostenuto con pazienza e passione durante questo percorso. Grazie Cucciola, anche per avermi aiutato a sistemare tesi e segnalato molti errori. Ringrazio anche la sua famiglia per il contributo durante i tirocini, **Cristina e Massimo**.

Un saluto e una risata di soddisfazione li voglio dedicare alla mia ex coinquilina **Claudia**, con cui ho condiviso tanti momenti difficili e altrettanti indimenticabili (la sedia). Non dimenticherò mai tutte le serate a parlare di Sherlock Holmes e quando bevevi caffè, troppo caffè (caffeinomane!).

Poi voglio ricordare **Enrico**, amico che mi ha ospitato a casa sua quando dovevo fare i tirocini. Enrico, per la tua ospitalità e generosità, sei stato speciale e so che potrai contare sempre su di me.

Infine, ringrazio tutti gli amici che mi stanno intorno e che hanno contribuito a questo successo: **Vincenzo** (per il supporto con la parte statistica) e **Tiziano** (per la revisione della grafica della presentazione), nonché tutti gli altri che hanno reso questo percorso più leggero e piacevole con la loro presenza.

Concludo con un abbraccio affettuoso a mio nonno **Achille**, che purtroppo non è più con noi, anche se sarebbe stato in prima fila. Nonno, finalmente ce l'abbiamo fatta! Questo traguardo è anche per te.