

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE*



DIPARTIMENTO DI
MEDICINA E SCIENZE DELLA SALUTE
“Vincenzo Tiberio”

DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA TRASLAZIONALE
CLINICA

Tesi di Dottorato di Ricerca

**NUOVI PARAMETRI METABOLICI NEL PAZIENTE CON
DIABETE MELLITO TIPO 2**

Coordinatore

Prof. Giovanni Scapagnini

Relatore

Chiar.mo Prof Gianluca Testa

Correlatore

Chiar.mo Prof. Pasquale Mone

Candidato

Dott. Federico Di Renzo

XXVIII CICLO

INDICE

Introduzione

STUDIO SPERIMENTALE

Background.....

Metodi.....

Risultati.....

Discussione.....

Conclusioni.....

BIBLOGRAFIA

INTRODUZIONE

DIABETE MELLITO

Definizione e fisiopatologia

Con il termine “diabete mellito” si intende un gruppo di condizioni caratterizzate da iperglicemia. Il diabete mellito tipo due è il più frequente (circa 90% dei casi) ed è caratterizzato da insulino-resistenza fino a deficit insulinico. L’insulino-resistenza è una condizione nella quale è presente minore risposta dei tessuti allo stimolo insulinico; ad esserne maggiormente interessati sono i tessuti epatico, adiposo e muscolare. Nelle prime fasi della malattia si può assistere a un aumento dei valori di insulina, che è maggiormente presente per far fronte alla mancata risposta dei tessuti: la risultante iperinsulinemia genera quindi un circolo vizioso. Con l’evoluzione della patologia si osserva invece l’esacerbarsi dell’iperglicemia per diminuita produzione di insulina, a causa della distruzione delle cellule beta pancreatiche. Questa patologia può essere favorita da fattori genetici e obesità addominale, che di per sé può indurre insulino-resistenza e precedere di dieci anni il diabete, ma anche dall’assunzione di farmaci, come glucocorticoidi e tiazidici (1, 2).

Diagnosi di diabete mellito

Per effettuare diagnosi di diabete mellito viene richiesta una delle seguenti:

-emoglobina glicata $A1c \geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)

-glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)

-glicemia a due ore dalla curva di carico orale ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

-glicemia random ≥ 200 mg/dl in paziente con sintomi classici di iperglicemia o crisi iperglicemica (astenia, polidipsia, poliuria, vista offuscata) (2).

Complicanze del diabete

Le complicanze del diabete di tipo due sono svariate, e vengono divise in acute, come il coma iperosmolare e chetoacidosi diabetica, e croniche. Le complicanze croniche sono a loro volta divise in microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatiche (aterosclerosi delle media e grandi arterie). Per quanto attiene le complicanze microangiopatiche, queste possono essere valutate tramite periodico esame del fondo oculare per la retinopatia; esame obiettivo per la neuropatia – le cui manifestazioni più frequenti sono la polineuropatia sensomotoria distale simmetrica e la neuropatia autonoma - e analisi di laboratorio come albuminuria e velocità di filtrazione glomerulare per la funzionalità renale (3-5).

Complicanze metaboliche

Negli ultimi decenni, l'evoluzione dello stile di vita nei Paesi industrializzati e in via di sviluppo ha determinato un progressivo incremento della prevalenza di patologie croniche non trasmissibili, in particolare dei disturbi cardiometabolici. Questo gruppo eterogeneo di condizioni comprende o, più nello specifico, è causato da fattori di rischio come il diabete mellito di tipo 2, l'obesità viscerale, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, frequentemente coesistenti e sinergicamente responsabili di un aumentato rischio cardiovascolare. Nonostante i considerevoli progressi nella diagnosi precoce, nella farmacoterapia e nella gestione del rischio cardiovascolare globale, una percentuale significativa di pazienti non raggiunge gli obiettivi terapeutici stabiliti dalle linee guida internazionali: questi soggetti vengono definiti “non a target” (6).

L'espressione “non a target” indica pazienti che, pur in trattamento, non riescono a conseguire i valori raccomandati per parametri clinici chiave, quali colesterolemia LDL, emoglobina glicata (HbA1c), pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI) o altri indicatori di rischio metabolico. Questo fenomeno è particolarmente rilevante nel contesto delle patologie croniche, dove il mancato controllo di uno o più fattori di rischio si traduce in un progressivo deterioramento

dello stato di salute e in un rischio aumentato di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, morte improvvisa) (7).

I disturbi cardiometabolici costituiscono un insieme eterogeneo ma interconnesso di condizioni cliniche che condividono una patogenesi comune legata a insulino-resistenza, infiammazione cronica di basso grado, disfunzione endoteliale e alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico. La loro rilevanza clinica risiede nel fatto che, quando presenti in combinazione, questi fattori determinano un incremento esponenziale del rischio cardiovascolare, anche in soggetti apparentemente sani. L'identificazione e la gestione precoce di questi disturbi rappresentano un obiettivo prioritario delle strategie di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari (6).

Gestione globale del paziente diabetico

Il diabete di tipo due rappresenta il 90-95% di casi di diabete mellito, e il classico paziente è anziano con comorbidità quali obesità, ipertensione e dislipidemia. Queste sono associate a maggior rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCA), che rappresenta la principale causa di morte in pazienti affetti da diabete. Per stratificare il paziente e valutare l'inizio della terapia, si possono utilizzare dei tool come il Risk Estimator Plus, che indica il rischio a dieci anni di sviluppare MCA. Risulta quindi molto importante effettuare una gestione completa del paziente, per evitare l'insorgenza di condizioni che si associano ad aumentata mortalità e ridotta qualità di vita, tra tutte lo scompenso cardiaco (3, 8).

STUDIO SPERIMENTALE

BACKGROUND

Abbiamo condotto uno studio di tipo osservazionale e prospettico, basato sull'analisi di una coorte di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. Abbiamo raccolto dati di pazienti diabetici da una cartella clinica informatizzata comprendente parametri anagrafici, clinici, laboratoristici e farmacologici. Ci siamo posti l'obiettivo di dimostrare come il compenso metabolico, valutato con l'HbA1c, avesse relazione con il Triglyceride to Glucose index (TyG Index). Il TyG Index è un marcatore surrogato di insulino-resistenza che è anche utilizzato anche come marker di rischio cardio-metabolico (9, 10).

Un ulteriore indicatore emergente nella valutazione del rischio cardiovascolare è l'Iperglicemia da Stress (SHR), calcolato come $\text{Glicemia (mmol/L)} / (1,59 \times \text{HbA1c}) - 2,59$. Questo indice riflette lo stress infiammatorio connesso ad iperglicemia, che può essere una conseguenza dell'infiammazione stessa. Sulla base di precedenti studi abbiamo impostato come cut-off 1.0 (11-13).

Abbiamo pertanto correlato il TyG Index con l'SHR per valutare le relazioni tra un parametro metabolico ed uno infiammatorio.

METODI

Abbiamo incluso nello studio i pazienti che rispettavano i seguenti criteri:

- Età ≥ 18 anni;
- Presenza documentata di diabete mellito tipo 2;
- Follow-up clinico presso ambulatorio di medicina generale;
- Disponibilità di dati completi relativi a:
 - Emoglobina glicata (HbA1c);
 - Glicemia
 - Colesterolo LDL;
 - Trigliceridi e colesterolo HDL.
 - Terapia in atto

Abbiamo escluso i soggetti con:

- Età inferiore a 18 anni;
- Assenza di diabete;
- Diagnosi di malattie rare o genetiche a impatto metabolico (es. dislipidemie familiari, sindromi genetiche);
- Incompleta documentazione clinica;
- Stato acuto (es. infezioni, riacutizzazioni di malattie croniche) al momento della valutazione.

Abbiamo calcolato il TyG Index secondo la formula: $\text{TyG Index} = \ln [\text{Trigliceridi (mg/dL)} \times \text{Glicemia (mg/dL)} / 2]$. Abbiamo calcolato l'SHR secondo la formula: $\text{SHR} = \text{Glicemia (mmol/L)} / (1,59 \times \text{HbA1c}) - 2,59$.

RISULTATI

Abbiamo valutato 131 pazienti. Alla fine, abbiamo arruolato 113 pazienti ambulatoriali affetti da diabete mellito tipo 2, perché 18 non presentavano tutti i criteri o non avevamo tutti i parametri ematochimici (Figura 1). Le caratteristiche cliniche di base sono riportate in Tabella 1. I dati sono espressi come valori medi $\pm$ deviazione standard dei principali parametri rilevati.

Figura 1: Flow-chart dello studio.

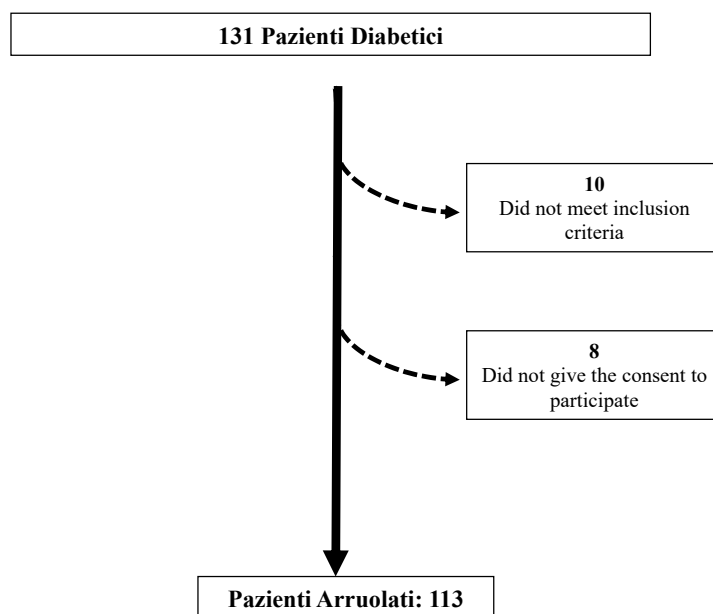


Tabella 1: Caratteristiche Cliniche dei Pazienti. I valori sono medie $\pm$ deviazione standard o percentuali.

	Basale
N	113
Età	70.7 $\pm$ 13.5
Colesterolo Totale	170.9 $\pm$ 42.6
Colesterolo HDL	48.2 $\pm$ 13.7
Colesterolo LDL	98.6 $\pm$ 37.6
Trigliceridi	120.6 $\pm$ 56.7
Glicemia	122.1 $\pm$ 32.9
HbA1c	6.8 $\pm$ 1.2
Creatinina	1.0 $\pm$ 0.3
TyG Index	4.2 $\pm$ 0.2
SHR	0.80 $\pm$ 0.12
Hypertension	96 (85)
COPD	13 (11.5)
Metabolic Syndrome	87 (77)
CKD	25 (22.1)

Correlazione tra TyG Index e HbA1c

L'analisi di correlazione mostra una relazione statisticamente significativa tra il TyG Index e l'HbA1c (Figura2), $r: 0.375$ e $p < 0.0001$. Il risultato è stato confermato con analisi multivariata dopo correzione per fattori confondenti, utilizzando HbA1c come variabile dipendente.

Figura 2: Modello di Dispersione che mostra la correlazione tra TyG Index e HbA1c ($r: 0.389$ e $p < 0.0001$).

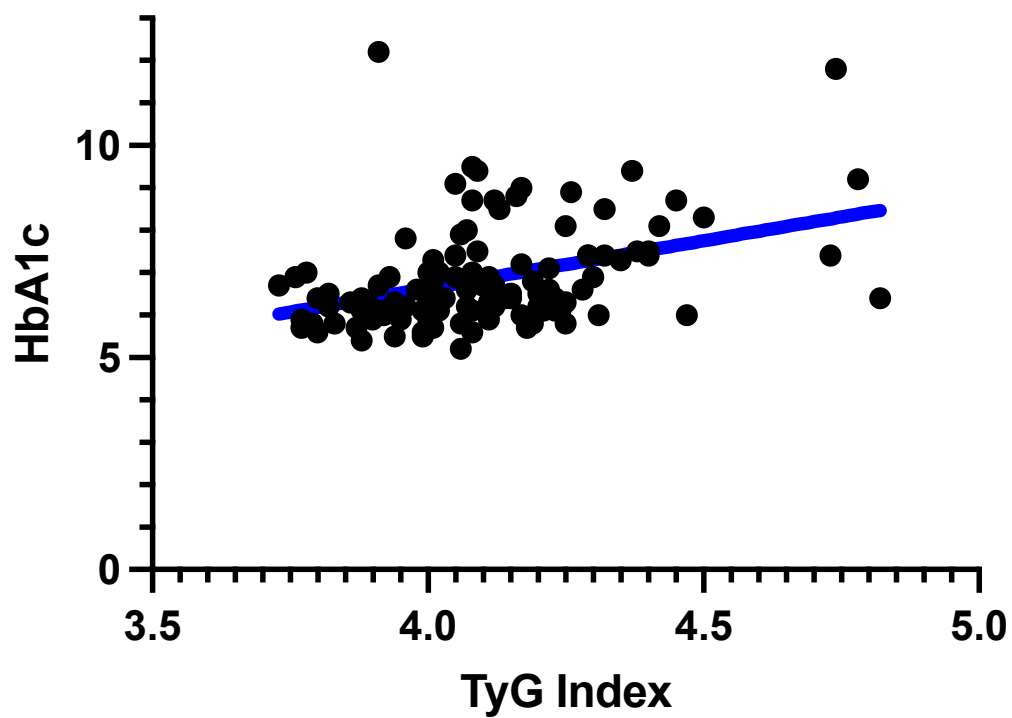


Tabella 2: Analisi multivariata con Regressione Lineare utilizzando HbA1c come variabile dipendente.

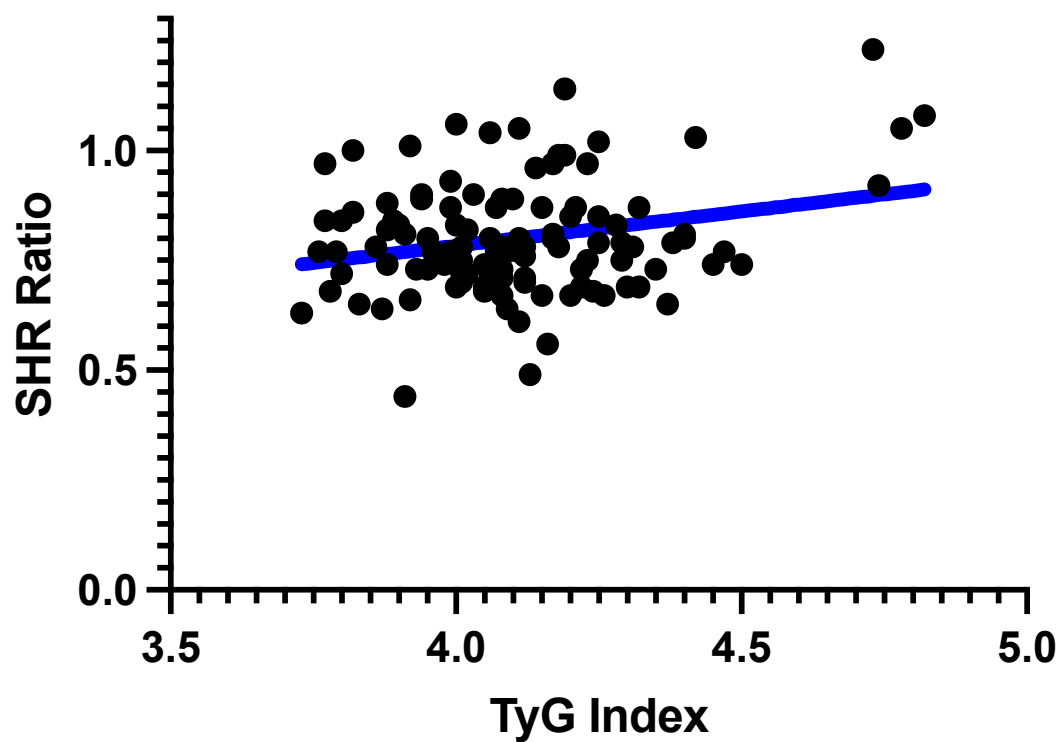
			t	p	Intervallo di confidenza 95,0% di B	
	B	Beta			Limite inferiore	Limite superiore
Ipertensione Arteriosa	,196	,057	,563	,574	-,493	,884
BPCO	-,108	-,028	-,302	,763	-,818	,602
Sindrome Metabolica	,031	,011	,104	,918	-,561	,623
IRC	,199	,067	,709	,480	-,358	,755
SHR	-2,742	-,290	-3,109	,002	-4,491	-,993

Correlazione tra TyG Index e SHR

L'analisi di correlazione mostra una relazione statisticamente significativa tra il TyG Index e SHR (Figura 3), $r: 0.256$ e $p: 0.006$. Il risultato è stato confermato con analisi multivariata dopo correzione per fattori confondenti, utilizzando SHR come variabile dipendente.

Figura 3: Correlazione tra TyG Index e SHR

L'analisi di correlazione mostra una relazione statisticamente significativa tra il TyG Index e SHR
(r : 0.256 e p : 0.006).



DISCUSSIONE

L'analisi trasversale condotta su una popolazione ambulatoriale affetta da diabete mellito tipo 2 ha evidenziato una realtà clinica ben nota ma ancora sottovalutata: una parte significativa dei pazienti non raggiunge i target terapeutici raccomandati, nonostante siano in trattamento farmacologico. Questo dato sottolinea l'importanza di valutare costantemente l'efficacia delle strategie terapeutiche in atto e di adottare un approccio sempre più personalizzato.

L'integrazione di parametri clinico-laboratoristici, lo stato nutrizionale e la tipologia di terapia ipoglicemizzante ha permesso di evidenziare differenze significative nei profili metabolici dei pazienti in base al trattamento. Un dato di rilievo è emerso anche dall'analisi del TyG Index, un indice semplice e non invasivo per stimare l'insulino-resistenza: la significativa correlazione positiva con l'HbA1c suggerisce che una maggiore insulino-resistenza si associa a un controllo glicemico non ottimale ($r: 0.389$, $p < 0.0001$) (Figura 2). Inoltre SHR è risultato significativamente correlato al TyG Index ($r: 0.256$ e $p: 0.006$) (Figura 3), dimostrando il ruolo dell'infiammazione nei pazienti diabetici. Questo dato rafforza la necessità di considerare il TyG Index come strumento aggiuntivo nella valutazione del rischio metabolico, facilmente calcolabile nella pratica clinica quotidiana. Il TyG andrebbe associato alla valutazione di SHR per evidenziare la necessità di agire sull'infiammazione in tali pazienti. Purtroppo non avevamo i dati relativi alla proteina C reattiva in tutti i pazienti e questo è un limite.

Le correlazioni evidenziate suggeriscono che:

- Il profilo metabolico complessivo è subottimale in una quota significativa della popolazione;
- Esiste una correlazione significativa tra insulino-resistenza e controllo glicemico;
- Esiste una correlazione significativa tra insulino-resistenza e infiammazione;

- La stratificazione del rischio basata su parametri combinati come il TyG Index e SHR potrebbe essere utile nella pratica clinica.
- Un aumento dell'insulino-resistenza si associa a un peggior controllo glicemico.

Da un punto di vista di medicina territoriale, i dati confermano la necessità di una personalizzazione della terapia antidiabetica, orientata non solo ai livelli di HbA1c ma anche alla valutazione integrata di trigliceridi, colesterolo LDL/HDL e profilo clinico del paziente. L'impiego razionale delle terapie moderne deve essere accompagnato da una strategia di monitoraggio multifattoriale e dinamica.

L'utilizzo del TyG Index, facilmente calcolabile da parametri di routine (trigliceridi e glicemia a digiuno), rappresenta un potenziale strumento di screening e stratificazione del rischio cardiometabolico nella medicina di famiglia. La sua semplicità operativa e la correlazione con il controllo glicemico lo rendono adatto alla valutazione integrata del paziente con diabete tipo 2, in particolare nei contesti di risorse limitate o di assistenza territoriale.

Stesso dicasi per SHR, altrettanto facilmente riproducibile perché utilizza glucosio e HbA1c. Tale indice ci indirizza verso uno stato infiammatorio da individuare e trattare.

Andrebbe sottolineato che, durante la fase di raccolta dati, non abbiamo ottenuto lo schema terapeutico preciso della popolazione in oggetto. Questa è una grande limitazione, considerando che alcuni farmaci anti-diabete hanno effetti cardiometabolici molto utili. Nello specifico, gli agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), farmaci che negli ultimi anni hanno dimostrato benefici significativi non solo sul controllo glicemico, ma anche su parametri metabolici e cardiovascolari, soprattutto nei pazienti obesi. Studi hanno infatti evidenziato che gli agonisti del GLP-1, oltre a ridurre significativamente i livelli di HbA1c e a favorire la perdita di

peso, contribuiscono al miglioramento del profilo lipidico e pressorio, alla riduzione della steatosi epatica e al contenimento dell'inflammazione cronica di basso grado.

Le Gliflozine, farmaci inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio, e la Metformina potrebbero altresì avere effetti sullo stato infiammatorio riducendo lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale.

CONCLUSIONI

Il TyG Index correla con il compenso metabolico e, pertanto, potrebbe essere utilizzato come marcatore e predittore cardio-metabolico in pazienti diabetici. Correla, inoltre, con SHR ed ha pertanto relazioni con lo stato infiammatorio del paziente ambulatoriale. Ulteriori studi con popolazioni più ampie e disegni più mirati sono necessari per confermare i nostri risultati.

Bibliografia

1. Bacha F, Hannon TS, Tosur M, Pike JM, Butler A, Tommerdahl KL, et al. Pathophysiology and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care*. 2024;47(12):2038-49.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S27-S49.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S216-S45.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S246-S60.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S261-S76.
6. Santulli G, Sabatelli G, Wang B, Savino M, Bruno FP, Jankauskas SS, et al. Interplay between frailty and cardiometabolic disorders: from pathophysiology to clinical implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;25(1):1.
7. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S50-S60.
9. Santulli G, Visco V, Varzideh F, Guerra G, Kansakar U, Gasperi M, et al. Prediabetes Increases the Risk of Frailty in Pre frail Older Adults With Hypertension: Beneficial Effects of Metformin. *Hypertension*. 2024;81(7):1637-43.
10. Lv L, Zhang P, Chen X, Gao Y. The association between triglyceride glucose-waist height ratio index and cardiometabolic multimorbidity among Chinese middle-aged and older adults: a national prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):358.
11. Mone P, Komici K, Guerra G, Dazzetti T, Kansakar U, Gennarelli G, et al. Stress hyperglycemia ratio and physical frailty in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;25(1):6.
12. Mone P, Lombardi A, Salemm L, Cioppa A, Popuso G, Varzideh F, et al. Stress Hyperglycemia Drives the Risk of Hospitalization for Chest Pain in Patients With Ischemia and Nonobstructive Coronary Arteries (INOCA). *Diabetes Care*. 2023;46(2):450-4.
13. Mone P, Ciccarelli M, Jankauskas SS, Picone F, Guerra G, Testa G, et al. Natural Killer T Cells Link Stress Hyperglycemia to Cognitive Decline in HFpEF. *Circ Res*. 2025;136(11):1507-9.