

Az immunellenőrzőpont-gátlók és a diabetes mellitus: esetismertetés és irodalmi áttekintés

Buzás György Miklós dr.¹

¹ MEDOC Egészségközpont, Budapest

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- immunellenőrzőpont-gátló

Összefoglalás

A 73 éves nőbetegnél a pulmonológiai kivizsgálás, CT és PET-CT jobb felső lebenyt érintő tüdődaganatot igazolt. A kettős lobectomiát követően az elváltozás szövettanilag mucinosus adenocarcinomának bizonyult. Első vonalbeli carboplatin + paclitaxel kezelés után 4 alkalommal második vonalbeli atelozimumabkezelést kapott, amely után 1-es típusú diabetes mellitus alakult ki. C-peptid-szintje 0,05 nmol/l volt. Gyors és közepes hatástartamú humán inzulin, majd aszpart inzulin + degludek kezelés során vércukorértékei végig ingadoztak, de csökkenő tendenciát mutattak, HbA_{1c}-értéke is 10,6-ról 6,5%-ra csökkent. Harmadik vonalbeli paclitaxel + tirozinkinázgátló kezelés után betegsége tovább progrediált, CT-felvételén tüdejében többszörös másodlagos eltérések jelentek meg. Az ingadozások ellenére CH-anyagcseréje javult, ami vagy az inzulinkezelésnek, vagy a daganat progressziójának tulajdonítható, ami fokozott glükózfelhasználással jár. A háziorvosoknak és diabetológusoknak, de a betegnek is fontos tudniuk a cukorbetegség új formájáról.

Key words

- diabetes mellitus
- immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors and diabetes: case presentation and review

The case of a 73-year-old female patient is presented. She was smoking for 52 years. The chest X-ray, CT and PET-CT found a left upper lobe pulmonary tumour. The patient underwent a double lobectomy and the pathological examination revealed a mucinous adenocarcinoma. As first-line therapy, she received carboplatin and

paclitaxel, followed by a second-line regimen comprising 4 sessions of atezolimumab. After last the session of the immune checkpoint inhibitor, acute hyperglycaemia and acidosis occurred, her C peptide level dropped to 0,05 nmol/l. Human rapid and intermediate-acting insulin was started as intensive regimen then switched to an analog regimen (aspart insulin + degludec). Glucose levels decreased slowly, during the treatment, but still fluctuated, haemoglobin A_{1c} dropped to 6,5%. Further progression meant a third-line treatment with paclitaxel + a tyrosine-kinase inhibitor was started. The last CT revealed massive tumoural involvement of both remnant right lobe and left lung. The natural course of this new form of diabetes is not yet known. In our case, the improvement in the diabetes could be due to either to insulin treatment or to the tumour progression, consuming more glucose. Family physicians, diabetologists, but also patients must be aware of this new form of diabetes.

A gyógyszeres kezelések bővülésével együtt jár, hogy olyan szerek/gyógyszercsoportok kerülnek forgalomba, amelyek befolyásolják a diabetes mellitus prevalenciáját és/vagy klinikai lefolyását: a maguk idejében a szteroid-, az interferon-, a neuroleptikum-, HIV-ellenes kezeléseket kísérte ez a jelenség. Az IEG-k esetében röviddel bevezetésük után leírták a DM megjelenését. A téma jelentős érdeklődést váltott ki: a PubMeden (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) „immune checkpoint inhibitors and diabetes mellitus” keresőkifejezésre 997 közlemény olvasható (2023. 07. 28). A kórkép még nem került bele sem az MDT, sem az ADA osztályozásába,^{1,2} a GDA a T1DM csoportjába sorolta.³ A témáról összefoglalók jelentek meg a hazai irodalomban.^{4,5,6} A rákellenes terápia története során több gyógyszercsoportól derült ki diabetológiai hatás.⁶

A közleményben egy eset kapcsán foglaljuk össze az irodalmi adatokat. Az esetbemutatáshoz a beteg tájékoztatás után írásos beleegyezését adta, a MEDOC Egészségház vezetősége a kézirat tartalmával egyetértett és közlését engedélyezte.

I ESETBEMUTATÁS

A 75 éves nőbetegnél 2019 februárjában az Újpesti Egészségügyi Kft. tüdőgyógyászati szakrendelésén fél éve tartó hurutos köhögés miatt mellkasi röntgenfelvételen a jobb felső lebenyben lévő fedettség alapján térszűkítő folyamat gyanúja merült fel, amit a területileg

illetékes székesfehérvári pulmonológiai ambulancián igazoltak. A saját és a családi előzményekben diabetesz nem szerepelt. Húsz éves kora óta – azaz 52 évig – napi 5-6 szál cigarettát szívott. A mellkasi CT jobb oldali infiltratív térfoglalást mutatott ki. A PET-CT a jobb felső tüdőlebenyben, az S2-3 szegmentumban a középső lebenybe kiterjedő folyamatot igazolt paratracheális nyirokcsomókkal. Bronchoszkópia során vett szövettani minta adenocarcinómát véleményezett. Éhomi vércukorértékei a normális tartományban voltak, HbA_{1c}-meghatározás nem történt.

2019. augusztus 2-án az OOI-ben jobb oldali bilobectomy és nyirokcsomó-eltávolítás történt. Szövettanilag invazív mucinosus adenocarcinómát mutattak ki, vaszkuláris és pleurális invázió nélkül. Műtét után egy hónappal 4-szer havi karboplatin-paclitaxel kemoterápiát kapott, vércukra mindvégig normális volt, a kezelést jól tolerálta. Progresszió miatt 2020. április-június között 4-szer második vonalbeli atezolizumabkezelést kapott, amit jól tolerált, de az utolsó kezelés során vércukorértéke már 13,5 mmol volt. További progresszió miatt harmadik vonalbeli paclitaxel-nintedanib kezelés után neutropenia alakult ki. Pegfilgrastimot kapott, a tirozin-kináz-gátlót elhagyták.

2020. július 7-én hiperglikémia (35 mmol/mol) és acidózis (pH: 7,14, BE: -24) miatt kórházi felvétel történt, humán gyors (12-8-8 E) és intermediér hatású (10-10 E reggel és este) kezelést kezdtek, 16 mg methylprednisolont is kapott. A HbA_{1c} 10,6%-os (93,3 mmol/mol) értéke alapján feltételezhető volt, hogy betegsége régebbi eredetű. Otthoni vércukorértékeinek ingadozása miatt (3,6-21,9 mmol) 2020. októberben aszpart inzulin (8-10-8 E) és degludec (8 E) kezelésre állították át. 2021. júniusi kontroll során HbA_{1c}-értéke 8,12%-ra csökkent (66,1 mmol/mol).

2022. március 17-én magánrendelésünkön jelentkezett. Az otthoni vércukormérések értékei 3–25,6 mmol között ingadoztak, ritkán hipoglikémiát észlelt, de külső segítségre nem szorult. C-peptid-szintje 0,05 nmol/l volt. GAD és inzulinellenes antitestek mérésére nem volt lehetőség. CEA-értéke 2,4, CA 19-9 szintje viszont 344 U/ml volt. Hasi ultrahangon és CT-n pancreaseltérés nem volt látható. Inzulinkezelését módosítottam (aszpart inzulin 13-6-8 E, degludek 16 E). A HbA_{1c} 9,3% (78 mmol/mol) volt. A 2022. augusztusi vizit alkalmával vércukorértékei 6–16 mmol között voltak. Empagliflozin szedését a beteg hivatkozva a mellékhatásokra nem fogadta el, ezért 12,5 mg alogliptint adtam, gondolva, hogy a DDP-4-gátlók hatásosak lehetnek alacsony C-peptid-szint mellett is.⁷ Az utolsó konzílium 2023. március 2-án történt, otthoni vércukorértékei 6–14 mmol között voltak, HbA_{1c}-értéke 6,5% (45 mmol/mol) volt. Addigi kezelésének folytatását tanácsoltam.

2023. május 15-én ismét a területileg illetékes szakrendelésen jelentkezett, HbA_{1c}-értéke 6,6% volt, hipoglikémiák miatt inzulin-adagját csökkentették (aszpart inzulin 8-6-8 E, degludek 14 E). 2023. június 22-én újabb pulmonológiai konzílium történt, és a CT-n lényeges progressziót észleltek (jobb oldali szolid góccok, bal alsó lebeny 8 cm-es térfoglalása). A betegről további információ nem áll rendelkezésre.

AZ IMMUNTERÁPIA RÖVID TÖRTÉNETE AZ ONKOLÓGIÁBAN

Az immunterápia története több mint 100 éves: az 1. táblázatban feltüntetjük a főbb felfedezéseket, amelyek

1. táblázat. A daganatellenes immunterápia szemelvényes története⁸

Év	Személy	Hely	Felfedezés	Megjegyzés
1890	Shibhasaburo Kitasato (1852–1931)	Berlin	Szérumban lévő idegen anyagokkal reagáló mediátor (diftéria-antitoxin felfedezése)	A humorális immunológia kezdete
1891	William Bradley Coley (1862–1936)	New York	<i>Streptococcus pyogenes</i> és <i>Serratia marcescens</i> adásával jatrogén orbáncot idézett elő több mint 1000 tumoros betegben, 52%-ban regressziót írt le	Az első tumorelles immunterápia
1891	Emil von Behring (1854–1917)	Berlin	A diftéria-antitoxin első alkalmazása gyermekben	Az első orvosi Nobel-díj (1901)
1897	Paul Ehrlich (1854–1915)	Berlin	Az antigén-antitest reakció oldallánc elmélete; a kemoterápia első alkalmazása (1911)	Nobel-díj (1908)
1889	Émile Roux (1853–1933)	Párizs	Diftéria-antitoxin kidolgozása	Nobel-díj (1903)
1897	Detre (Deutsch) László (1874–1939)	Párizs	Az antiszomatogén terminus bevezetése, amelyből később az antigén kifejezés származik	1901-ben májölő szérumot készített, ez lett az első autoimmun hepatitis kísérleti modell
1940	Linus Pauling (1901–1994)	California Institute of Technology	Az antigén-antitest reakció leírása	Nobel-díj (1954)
1963	Niels Kaj Jerne (1911–1994)	Pittsburghi egyetem	Az első monoklonális antitestet termelő sejtek tenyésztése	Nobel-díj (1984)
1975	César Milstein (1927–2002) Georges Köhler (1945–1996)	Cambridge, Anglia	Monoklonális antitest előállítás hibríd sejtekből	Nobel-díj (1984)
1992	Tasuku Honjo (1942–)	Kiotói egyetem	A programozott sejthalál receptor-1 felfedezése (PD-1)	Nobel-díj (2018)
1996	James P. Allison (1948–)	Berkeley egyetem	A T sejt válaszá gátlása PD-1-receptorgátlóval	Nobel-díj (2018)

az immunellenőrzőpont-gátlók felfedezéséhez vezettek. Felismerve korszakos jelentőségüket, legtöbbjük Nobel-díjat érdemelt.⁸

I RÖVIDEN AZ IMMUNELLENŐRZŐ PONTOKRÓL

Az immunellenőrző pontokon olyan PD-fehérjék helyezkednek el, amelyek az autoimmunitást felügyelik

a nyirokcsomókban lévő antigénspecifikus T-sejtek apoptózisának gátlása és a szuppresszív T-sejtek apoptózisának csökkentése révén. A következő struktúrákat nevezzük immunellenőrző pontoknak: A CTLA-4 vagy CD-152 egy T-sejteken konstitutívan (alkatilag) kifejeződő fehérjereceptor. 1991-ben fedezték fel. Aktivált T- és szabályozó T-sejteken fejeződik ki, gátolja a T-sejtes funkciót. A CTLA-4 gén a 2. kromoszómán helyezkedik el. Szerepe nem teljesen tisztázott. Leírták, hogy a T-sejt-receptorokhoz foszfatazt köt,

2. táblázat. Az immunellenőrzőpont-gátlók adatai^{9,10}

Előállítás/FDA/EMA engedély (év)*	Név	Hatás	Szerkezet	Onkológiai indikációk	Mellékhatás	Diabetes-gyakoriság
2000/2011/2012	Ipilimumab	CTLA-4-gátlás	Humán IgG1 antitest	CRC, HCC, melanoma, mesotelioma, RCC	perifériás neuropathia, anaemia, neutropenia, hasmenés, autoimmun hepatitis	nagyon ritka**
2015/2016/2017	Atezolizumab	PD-L1-gátlás	Humanizált IgG1 monoklonális antitest	SCLC, NSCLC, HC, emlőrák, uroepiteliális rák	húgyúti fertőzés, hányinger	0,7%
2005/2014/2015	Nivolumab	PD-1-gátlás	Humán IgG4 monoklonális antitest	CRC, nyelőcsőrák, HCC, NSCLC, RCC, melanoma	hypo- vagy hyperthyreosis, psoriasis, iridocyclitis, vitiligo, erythema multiforme	2–3,5%
2006/2014/2015	Pembrolizumab	PD-1-gátlás	Egér humanizált IgG4 monoklonális antitest	CRC, nyelőcső- és gyomorrák, HCC, RCC, NSCLC, SCLC, B-sejtes lymphoma, emlőrák	pneumonitis, thyroiditis, hypophysitis, pancreatitis, hasmenés, pruritus, ízületi fájdalom, hasmenés	1,8%
2017/2020/–	Durvalumab	PD-L1-és PD-1-gátlás	IgG1 kappa monoklonális antitest	SCCLC, SCLC, uroteliális rák, cholangiocarcinoma	neutropenia, pancytopenia, enterocolitis, szepszis	0,3%
2015/2018/2019	Cemiplinib	PD-1-és PD-L1-gátlás	IgG4 monoklonális antitest	nem melanomás bőrrák, myeloma multiplex, méhnyakrák	hypo-, vagy hyperthyreosis, pneumonitis, Stevens–Johnson-szindróma	0,8%

Számos más készítmény létezik kísérleti/fázis 1-2 stádiumban, ezek leírásától eltekintek.

CRC: kolorektális carcinoma; HCC: hepatocelluláris carcinoma; NSCLC: nem kisesejtes tüdőrák; SCLC: kisesejtes tüdőrák; RCC: vesesejtes carcinoma

* Az évszámok a vegyület előállításának évét és az első FDA-, illetve EMA-engedély kiadását jelzik. Évente adnak újabb engedélyeket a kutatási eredmények szerint, esetenként gyorsított eljárással.

** Nivolumabbal kombinált adásánál írták le.

és ezáltal gátolja a jelátvitelt, az antigént prezentáló sejteken lévő B7 (CD-80 és CD-86)-molekulához kötődve gátolja a T-sejtek aktivációját.⁶ A CTLA-4–B7 kapcsolódás a nyirokcsomókban jön létre a bent lévő T-sejtek és antigént prezentáló sejtek között.

A PD-1 fehérje egy 288 aminosavból álló membránprotein, amelyet a 2. kromoszómán lévő PDCD-1 gén kódol. A CD-179 differenciáló csoport tagja. A T- és B-sejtek felszínén helyezkedik el. Feladata a T-sejtek gyulladásoktól való megóvása, ezáltal megelőzi az autoimmun folyamatokat és elpusztítja a daganatos sejteket.

A PD-1 ligandfehérje (PD-L1) 40 kDa súlyú transzmembrán fehérje, amelyet a 9. kromoszómán elhelyezkedő CD-274 gén kódol. 1999-ben a Mayo klinikán fedezték fel mint immunszabályozó molekulát, 2003 óta az IEG-közé sorolják. A PD-L1 interferon- γ hatására fejeződik ki a T, NK, B, epiteliális és endoteliális sejteken, makrofágokon és mieloid dendritikus sejteken. A PD-L1

a DNS-metilálás promotere. Emellett jelentős kifejeződéssel bír számos szerv daganatos sejtjein (tüdő, vese, pancreas, máj, colon, mieloid sejtek). A PD-1 és PD-L1 kapcsolódása révén a T-sejtek aktiválása és a citokintermelés csökken. Élettani körülmények között a jelenségnek az immunrendszer homeosztázisában és a gyulladásos folyamatokban zajló immunválasz szabályozásában van, innen az immunellenőrző elnevezés.

A PD-1–PD-L1 kapcsolódás közvetlenül a daganat környezetében lévő T-sejtek és tumorsejtek között jön létre.^{4,6}

I AZ IEG-K OKOZTA DIABÉTESZ JELLEGZETESSÉGEI

Előfordulás

Az IEG-kezelés számos endokrin mellékhatást válthat ki (2. táblázat), ezek közé tartozik a diabetes mellitus.

3. táblázat. Az IEG-k okozta diabetes mellitus klinikai formái^{13,14,15,16,17}

Klinikai forma	Klinikai/élettani jellegzetességek	Terápia elvei	Megjegyzés
Akut autoimmun diabetes mellitus	Ketoacidózis ± súlyos hiperglikémia. Ritkán hiperosmoláris kóma, illetve a két anyagcserezavar együttesen is előfordulhat. • C-peptid alacsony vagy nem mérhető • HbA _{1c} alig emelkedett (rövid kórtörténetre utal) • GAD, inzulinellenes antitest pozitívitas (50%) • HLA-DR4-pozitívitas	Intenzív inzulin adása szükséges, szteroid nem indokolt	A leggyakrabban észlelt T1DM-forma IEG adása során. Szövettanilag a T1DM-hez hasonló insulitis jellemzi.
T2DM-szerű kórkép	• magas HbA _{1c} • mérhető C-peptid-szint • magas BMI • T2DM az anamnézisben	Metformin + inzulin (átmenetileg vagy véglegesen), GLP-1 agonista, SGLT-2-gátló (adásuk vizsgálat alatt)	De novo vagy előzőekben ismert T2DM súlyosbodása.
Autoimmun lipoatrófia során fellépő DM	• lipoatrófia klinikai jelenléte • mérhető C-peptid-szint • súlyos inzulinrezisztencia • NASH • hypertriglyceridaemia	Metformin, tiazolidindion vagy inzulin adható	Az endokrin autoimmun lipodisztrófiához tartozó ritka kórkép, a zsírszövet gyors elvesztésével jár (2–18 hónap), eddig 5 eset ismert nivolumab és pembrolizumab után.
Autoimmun pancreatitis ± DM	• amiláz, lipáz emelkedett • a C-peptid-szint mérhető • az esetek 25%-a tünetmentes • szövettan 2-es típusú autoimmun pancreatitist mutat ki • szteroidkezelésre reagál	DM megjelenése esetén a korai stádium: szulfonilurea + bázisinzulin adása, késői stádiumban intenzív inzulinkezelés javasolt	Nem tudni, hogy idővel hasnyálmirigy-elégtelenség alakul ki, amely esetleg enzimpótlásra szorul.

Az első IEG-kezelés után jelentkező cukorbetegséget 2015-ben írták le, és kezdetben ritka szövődménynek tartották: egy 2018-as metaanalízisben 7551, klinikai tanulmányokban kezelt betegnél 13 esetet (0,2%) észleltek.⁹ A Mayo klinikán 1444 betegnél 6 év alatt 1,8%-ban lépett fel diabétesz PD-1-gátló után, míg CTLA-4-gátló után nem írtak le diabéteszt.¹⁰ Meglévő autoimmun T1DM súlyosbodása is kiváltható IEG-kezeléssel.¹¹ A kezelések elterjedésével azonban 2023-as tajvani populációs tanulmányban 3375 kezelt betegnél 457 új diabétesz (13,5%) jelentkezett, férfiak körében gyakrabban, mint nőknél.¹² Az új diabétesz gyakoribb azoknál a betegeknek, akik az IEG-gátló kezelés mellett más hatástani csoportba tartozó kemoterápiában is részesültek. Ismert, hogy egyes antimetabolitok, alkilálószeresek, tirozin-kináz-gátlók, mTOR-inhibitorok, PI3-K-gátlók és az interferon önmagukban is okozhatnak hiperglikémiát vagy T2DM-szerű kórképet.⁴ A különböző IEG-k diabétogén hatása változó (2. táblázat).

Klinikai jellegzetességek

Az IEG-k okozta diabétesz klinikailag heterogén, több formában jelentkezhet: ezek jellegzetességeit a 3. táblázat

szemlélteti. Nincs összefüggés az egyes IEG-k és az általuk kiváltott diabétesz klinikai formája között.^{13,14,15,16,17}

KÖVETKEZTETÉSEK

Esetünkben a tüdőadenocarcinoma miatt operált betegnél második vonalbeli kezelésben adott atelozimumab váltotta ki a diabéteszt, amely ketoacidózis formájában jelentkezett. Hajlamosító tényezőként az előző kemoterápia és a kis adagú szteroid szerepelhetett. A betegség kórlefolyását végig az ingadozó vércukor jellemezte, emiatt kezelését a mindenkori vércukor- és HbA_{1c}-értékekhez kellett illeszteni. Megfelelő diéta és kombinált inzulinanalóg-kezelés mellett bár a HbA_{1c}-értéke céltartományba került, vércukorértékei a csökkenő tendencia mellett továbbra is ingadozóak maradtak. Felmerül a kérdés, hogy a szénhidrát-anyagcsere javulása az inzulinkezelésnek, vagy a malignus tüdőbetegség progressziójának tulajdonítható-e, ez utóbbi fokozott glükózfelhasználással járhat. IEG-kezelés előtt fontos a beteg tájékoztatása a cukorbetegség kialakulásának vagy súlyosbodásának lehetőségéről és annak következményeiről. Az eset ugyanakkor példázza a betegutak kanyargós voltát a diabetológiai ellátásban.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADA: American Diabetes Association; **CD:** csoportdifferenciálódás (cluster differentiation); **CT:** komputertomográfia; **CTLA-4:** citotoxikus T-sejt-asz-szociált protein 4; **DPP-4:** dipeptidil-dipeptidáz-4; **GAD:** glutamát-dehidrogenáz; **GDA:** German Diabetes Association; **IEG:** immunellenőrzőpont-gátló; **MDT:** Magyar Diabetes Társaság; **mTOR:** rapamicin emlős célpont kináz (mammalian target of rapamycin); **OOI:** Országos Onkológiai Intézet; **PD:** programozott sejthalál (programmed cell death); **PD-L1:** PD-ligand 1; **PET-CT:** pozitronemissziós tomográfia CT; **PI3K:** foszfoinozitol-3-kináz

IRODALOMJEGYZÉK

1. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk. Jermendy Gy, írta: Gaál Zs., Gerő L, Hidvégi T, et al). Diabetologia Hungarica 2020; 28(3): 119-204. doi:10.2412/dh2020.14
2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 abridged for primary care providers. Clin Diabetes 2022; 40(1): 10-38. doi:10.2337/cd22-as01
3. Petersman A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al.: Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019; 127(Suppl 1): S1-S7. doi:10.1055/a-1018-9078
4. Bánhegyi RJ, Veréb B, Gazdag A, et al.: Onkodiabetológia III. Az antineoplasztikus terápia és a szénhidrát anyagcsere viszonya. Orv Hetil 2022; 163(41): 1614-1628. doi:10.1556/650.2022.32635
5. Dienes T, Horváth O, Géczi L: Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta mellékhatások és kezelésük. Magyar Onkológia 2019; 63(4): 246-255.
6. Kiss E: Az elmúlt tíz év legfontosabb immunológiai eredményei. Orvostovábbképző Szemle 2023; 30: 46-53.

7. Sudan A, Kalras A, Mirza AA, et al.: Efficacy of DDP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors compared to sulphonureas in adult patients with diabetes with low C-peptide levels with or without anti-GAD65 antibody positivity. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 102-1097. doi:10.1016/j.dsx.2021.102197
8. Dobosz P, Dzieciatkowski T: The intriguing history of cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 2955. doi:10.3389/fimmu.2019.02965
9. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al.: Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitors regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology* 2018; 4: 173-183. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
10. Stelmachowska-Banas M, Czajka-Oraniec I: Management of endocrine immune-checkpoint -related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocrine Connections* 2020; 9: R207-R228. doi:10.1530/EC-20-0342
11. Hughes J, Vuduttu N, Sznol M, et al.: Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 58: e556-e57. doi:10.2337/dc14-2349
12. Chan JSK, Lee S, Kong D, et al.: Risk of diabetes mellitus among users of immune checkpoint inhibitors: a population-based study. *Cancer Med* 2023; 12(7): 8144-8153. doi:10.1002/cam4.5616
13. Marchand L, Disse E, Dalle S, et al.: The multifaceted nature of diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1239-1245. doi:10.1007/s00592-019-01402-w
14. Tachibana M, Imagawa A: Type 1 diabetes related to immune checkpoint inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022; 36: 101657. doi:10.1016/j.beem.2022.101657
15. Zhang W, Chen J, Bi J, et al.: Combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in type 1 diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: underrecognized and underreported emergency in ICI-DM. *Front Endocrinol* 2023; 13: 1084441. doi:10.3389/fendo.2022.1084441
16. Hana CF, Rehman T, Park K, et al.: Pancreatic adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JGH Open* 2023; 7: 204-207. doi:10.1002/jgh3.12875
17. Ceccarini G, Magno S, Gilio D, et al.: Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *Presse Med* 2021; 50: 104073. doi:10.1016/j.lpm.2021.104073