

il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024



- RASSEGNE

Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY

Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

- EDITORIALI

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del "diabeto-oncologo"

- AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

- AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

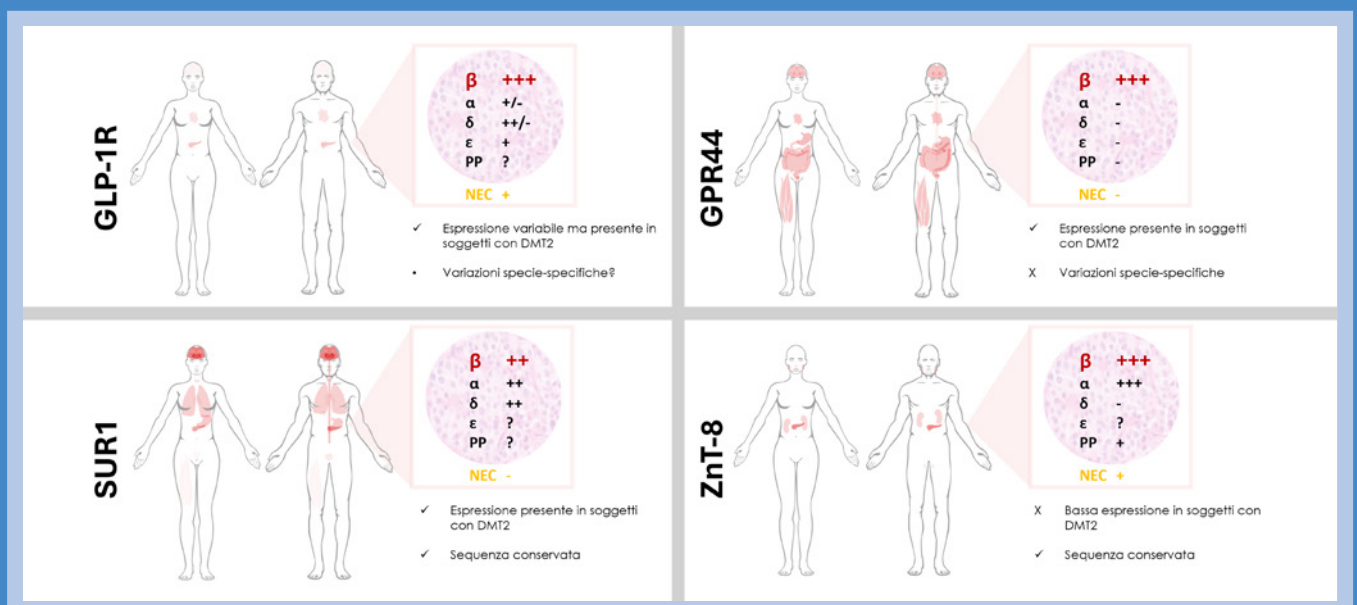
Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

- JOURNAL CLUB

- MEDICINA TRASLAZIONALE

Strategie di targeting farmacologico delle betacellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

- LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

- 223 **Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY**
Concetta Irace, Roberta Assaloni, Angelo Avogaro, Riccardo Candido, Valentino Cherubini, Sara Coluzzi, Ilenia Decembrini, Paolo Di Bartolo, Elena Frattolin, Daniela Marcello, Matteo Neri, Stefano Nervo, Ivana Rabbone, Alessandro Rapellino, Davide Tinti, Andrea Scaramuzza

- 231 **Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH**
Stefania Capuccio, Sabrina Scilletta, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino

243 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

- Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”**
Dario Giuffrida, Giuseppe Corsaro, Federica D’Anna, Paola Marino, Dorotea Sciacca, Ivana Puliafito

258 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

- Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento**
Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Roberto Baratta, Lucia Frittitta

267 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche**

269 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

273 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

- Strategie di targeting farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2**

Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino

- LA VITA DELLA SID

288 **Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise, Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024**

291 **30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia, Bergamo 22-23 novembre 2024**
La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione

303 **Congresso Regionale SID-AMD Lazio, Roma, 29-30 novembre 2024**
Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche

il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-552-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2404

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia Bergamo 22-23 novembre 2024

La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione

COMUNICAZIONI ORALI

ESISTE UN “SOTTOTRATTAMENTO” DELLE DONNE CON DIABETE RISPETTO AGLI UOMINI? I DATI DI UN’ANALISI DI MEDICINA DI GENERE NELLA DIABETOLOGIA DEL BASSINI DI CINISELLO BALSAMO

Galli P¹, Ghelfi DA¹, Magistro A¹, Squicciarro G¹, De Felice G¹, Rocca A²

¹S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche “G. Segalini”, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI) – ASST Nord Milano; ²Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD

Il “Gruppo Donna AMD” si occupa dal 2010 di approfondire le tematiche relative alle differenze di genere in diabetologia (l’ultima monografia degli Annali sul tema risale al 2021: https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/04/1_MONO_OK5-prot.pdf).

Per valutare in ottica di genere la popolazione della nostra Diabetologia, abbiamo effettuato un’analisi mirata sul Report Indicatori relativo all’anno 2023 (dati in tabelle).

L’analisi dei dati mostra che non ci sono differenze significative di monitoraggio fra uomini e donne negli indicatori di processo (accesso a P.V., determinazione di HbA_{1c}, lipidi, creatinina e albuminuria, controllo PA e fundus oculi); vi è maggior utilizzo di tecnologie nelle donne DM1 (micro 36.5 vs 31.1%), ma peggior compenso metabolico rispetto agli uomini. Le donne sono

decisamente più anziane sia per DM1 che DM2 ed hanno BMI maggiore; nel DM1 sono meno trattate con ipolipemizzanti rispetto agli uomini, ma più trattate per IA; nel DM2 hanno peggior controllo lipidico e pressorio (a parità di frequenza di trattamento); nelle donne il filtrato glomerulare è peggiore sia per DM1 che DM2, mentre l’albuminuria è maggiore nelle donne DM1 e negli uomini DM2; il compenso metabolico è analogo nel DM2, nonostante un netto minor utilizzo di GLP1 RA e soprattutto di SGLT2i nelle donne, in cui vi è maggior impiego di insulina (33.4 vs 30.6%). Nelle donne DM2 è però decisamente meno frequente la presenza di eventi CV (IMA/Ictus) e di ulcerazione del piede (0.4 vs 1.8%); nelle donne DM1 è invece più presente retinopatia (33.3 vs 23.3%). I dati riportati confermano quindi che non vi è minor monitoraggio nel genere femminile, mentre si evidenzia un possibile sottotrattamento per l’impiego dei farmaci innovativi nel DM2, in particolare SGLT2i (per inerzia/maggior frequenza di effetti collaterali genito-urinari?). Nonostante il peggior profilo di rischio CV nelle donne DM2, gli indicatori di esito finale sono peggiori negli uomini, che hanno abitudine al fumo più diffusa. Altre analisi mirate alle differenze di genere tra i due sessi (terapia ipolipemizzante/anti-ipertensiva impiegata; analisi da glucometria/tipologia di sistemi infusivi; influenza di età/BMI) potranno fornire ipotesi interpretative più significative.

BASSINI 2023	PZ	PRIME VISITE	NEO DIAGN	ETÀ >65	DETER. HBA1C	DETER. LIPIDI	DETER. PA	DETER. ALBUM	DETER. CREAT.	VALUT. PIEDE	FUNDUS OCULI	HBA1C MEDIA	MICRO/BASAL BOLUS
DM1 F	52 (5.8%)	11.5%	0%	21.1%	98.1%	96.2%	100%	96.2%	100%	78.8%	57.7%	7.7%	7.3/8.0
DM1 M	74 (6.1%)	10.8%	5.4%	12.2%	98.6%	89.2%	98.6%	86.5%	93.2%	81.1%	58.1%	7.3%	6.9/7.5
DM2 F	808 (90.1%)	14.1%	5.2%	76.6%	96.7%	92.2%	98.9%	94.9%	95.9%	73.4%	43.4%	6.9%	/
DM2 M	1.116 (92%)	14.3%	5.3%	67.0%	97.7%	93.0%	98.7%	85.5%	96.9%	65.3%	48.3%	6.9%	/

BASSINI 2023	FUMO	GLP1 RA	SGLT2 INIB.	HBA1C <7%	LDL <70	BMI >30	PA< 140/90	GFR <60	ALBUM.	T. IPOL.	T. IA	NO ARB ALB. +	IMA	ICT-US
DM1 F	17.2%	0%	1.9%	26.9%	32%	19.2%	80.8%	11.5%	14.0%	46.2%	34.6%	42.9%	3.8%	0%
DM1 M	21.5%	1.4%	1.4%	44.6%	31.8%	12.2%	82.2%	1.4%	3.1%	55.4%	29.7%	0%	0%	1.4%
DM2 F	14.0%	42.4%	32.8%	63.2%	48.2%	41%	69.6%	39.0%	20.1%	83.7%	78.8%	39.9%	5.3%	2.8%
DM2 M	22.4%	52.5%	51.5%	63.5%	56.6%	35.6%	74.7%	35.1%	27%	84.2%	78.8%	40.3%	16.7%	4.7%

L'ELEVATA VARIABILITÀ ORARIA NOTTURNA DEL FABBISOGNO INSULINICO COME POSSIBILE SPIEGAZIONE DELLA SUPERIORITÀ DELLA TERAPIA CON SISTEMA IBRIDO AVANZATO

Castagna G^{1,2}, Borella ND¹, Lepore G¹, Trevisan R^{1,2}

¹ASST Papa Giovanni XXIII, Unità di Malattie Endocrine 1 - Diabetologia; ²Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Introduzione: i sistemi Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) rappresentano ad oggi la più avanzata modalità di somministrazione insulinica. Ad oggi, solamente due studi hanno valutato la variabilità del fabbisogno insulinico in adulti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) in terapia con AHCL. **Scopo:** valutare la variabilità oraria del fabbisogno insulinico durante il periodo notturno (00.00 - 07.00) in pazienti adulti trattati con AHCL. **Materiali e metodi:** sono stati retrospettivamente raccolti i dati di 55 adulti affetti da DMT1 in terapia con AHCL da almeno 6 mesi (M/F 22/33; età 41.2±15.6 anni; BMI 24.1±4.1 kg/m²; durata di diabete 19.4±11.4 anni; fabbisogno insulinico giornaliero 0.6±0.3 U/kg). Ventidue partecipanti erano in terapia con Minimed 780G system, 18 con Tandem t:slim X2 con Control-IQ e 15 con DBLG1.

Il criterio di inclusione era un Glucose Management Index (GMI) 7.0-7.4% nel precedente trimestre. Durante le 14 notti di osservazione i partecipanti dovevano aver cenato prima delle 21.00 e aver fatto colazione successivamente alle 07.00. **Risultati:** tutti i partecipanti hanno raggiunto i target glicemici raccomandati (TIR 73.4±11.1%, TBR 1±2.6%, CV 31.7±7.1%). I CV dei valori glicemici orari sono risultati bassi e non statisticamente differenti durante tutte le ore notturne (da 29.1±9% a 00.00 a 25.2±9.4% alle 07:00). La media del fabbisogno insulinico notturno è stata 0.13±0.08 U/Kg (range 0.04-0.28 U/Kg). Il CV del fabbisogno insulinico orario individuale è risultato molto più elevato rispetto al CV dei valori glicemici ed era >63% durante tutte le ore notturne. **Conclusioni:** l'elevata variabilità del fabbisogno insulinico durante il periodo notturno, dove non intervengono particolari fattori esterni come i pasti e l'attività fisica, aiuta a comprendere la superiorità dei sistemi AHCL nel raggiungere le metriche glicemiche raccomandate in comparazione con la terapia insulinica basal-bolus: ad oggi i sistemi AHCL rappresentano la miglior opzione terapeutica per ottimizzare il controllo glicemico notturno nei pazienti con DMT1.

CORRELAZIONE TRA METABOLISMO DEL GLUCOSIO, BMI E MAFLD IN UNA POPOLAZIONE RAPPRESENTATIVA DEL NORD ITALIA

Bignotto M¹, Centofanti L¹, Bifari F², Dei Cas M¹, Bianco E^{1,3}, Zermiani P¹, Morano C¹, Mortola U^{1,3}, Berra C⁴, Zuin M^{1,3}, Paroni R¹, Battezzati PM^{1,3}, Folli F^{1,3}

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano; ³ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; ⁴Dipartimento Endocrino-Metabolico, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni

Introduzione: il progetto CA.ME.LI.A (CArdiovascular risks, MEtabolic syndrome, Liver, and Autoimmune disease) è uno studio epidemiologico con l'obiettivo d'individuare i fattori di rischio per malattie cardiovascolari, epatiche e metaboliche, in una popolazione rappresentativa del Nord Italia (Abbiategrosso). La presenza di MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease), VAT (visceral adipose tissue) e SAT (subcutaneous adipose tissue) è stata valutata in relazione al BMI e alla glicemia. **Materiali e metodi:** la popolazione (2545, 1251 uomini e 1254 donne) è stata stratificata in 6 categorie in base alla glicemia a digiuno (FG) e al BMI: (1) normale glicemia a digiuno (NFG, FG<100 mg/dL)/NBW (peso normale, BMI<25 kg/m²); (2) NFG/BMI ≥25 kg/m² (sovrappeso/obeso, OWO); (3) alterata glicemia a digiuno (IFG, FG 100-125 mg/dL)/NBW; (4) IFG/OWO; (5) diabete (DM, FG≥126 mg/dL)/NBW; (6) DM/OWO. **Risultati:** la prevalenza di MAFLD è diversa nelle sei classi di stratificazione. Nei soggetti NBW, la percentuale aumenta considerevolmente dalla classe NFG a quella DM (dal 10,3% al 48%); l'aumento è simile nei soggetti OWO (50,3% in NFG fino a 83% in DM) (p <0.0001). Le femmine, indipendentemente dal BMI, hanno una minore incidenza di MAFLD rispetto ai maschi nei gruppi NFG e IFG (p<0.0001), mentre nel gruppo DM hanno un'incidenza maggiore (50,0% vs 46,1% in NBW, e 79,4% vs 88,1% in OWO). I maschi, in tutti i gruppi, hanno valori maggiori di SAT, ma minori di VAT, rispetto alle femmine. Sia il BMI che la glicemia hanno effetto nell'aumentare VAT e SAT (entrambi, p<0.0001). **Conclusioni:** VAT, SAT e MAFLD hanno mostrato trend simili alle variazioni del BMI e della glicemia a digiuno, confermando la loro connessione.

SEMAGLUTIDE ORALE E SOTTOCUTANEA PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: PERSISTENZA ED EFFICACIA TERAPEUTICA NELLA REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

Conti M¹, Pontiggia L¹, Perra S², Vergani M¹, Muraca E², Cannistraci R², Perseghin G¹, Lattuada G², Ciardullo S¹

¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, e Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; ²Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza

Semaglutide è il primo agonista recettoriale del glucagon-like-peptide 1 disponibile sia come iniezione sottocutanea settimanale che come compressa orale giornaliera per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Essendo limitate le evidenze sull'argomento nella pratica clinica, l'obiettivo del presente studio è stato quello di confrontare le due formulazioni in termini di efficacia e persistenza terapeutica.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico che ha riguardato pazienti con DMT2 che hanno iniziato il trattamento con semaglutide tra il 1° gennaio 2019 e il 31 luglio 2023 e che hanno effettuato almeno una visita di controllo a sei mesi. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con semaglutide sottocutanea per motivi non clinici sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati inclusi 242 pazienti totali, equamente distribuiti tra semaglutide orale ed iniettiva. Al basale, i pazienti del gruppo semaglutide orale erano significativamente più anziani (età media: 67±11 vs 63±11 anni, p=0.002) e avevano un indice di massa corporea inferiore (BMI: 30,5±5,6 vs 33,9±7,1 kg/m², p<0.001). La percentuale di pazienti persistenti al trattamento è risultata significativamente più bassa nel gruppo orale rispetto a quello sottocutaneo a 6, 12 e 18 mesi (46,0% vs 83,8%; log-rank test p<0.001). In un modello di Cox aggiustato per età e BMI, i pazienti in semaglutide sottocutanea avevano un rischio minore di interrompere il trattamento (HR 0.30, 95% CI 0.16-0.57, p<0.001). Le cause più frequenti di interruzione sono stati gli effetti avversi gastrointestinali. Al termine del follow-up, la distribuzione dei dosaggi raggiunti è risultata simile nei due gruppi, con una ripartizione equivalente tra dosaggio intermedio e massimo. Aggiustati per età e BMI, la riduzione del peso corporeo (orale: -5.2 kg; iniettivo: -3.6 kg; p=0.314) e la riduzione dell'HbA1c (-1.07 vs -1.15%) non erano diverse tra i due gruppi. Una percentuale maggiore di pazienti

in trattamento iniettivo ha raggiunto una HbA_{1c} <7.0% (71.9% vs. 55.4%; p=0,011) almeno una volta durante il follow-up.

In conclusione, il presente studio ha evidenziato un'efficacia paragonabile ma una persistenza significativamente più bassa quando semaglutide viene somministrato oralmente una volta al giorno rispetto a un'iniezione settimanale.

OFF-LABEL ADVANCED HYBRID CLOSED-LOOP VS APPROCCIO NON-ALGORITMICO NELLE DONNE CON DIABETE DI TIPO 1 IN GRAVIDANZA

Pigotskaya Y, Gaglio A, Grancini V, Orsi E, Resi V
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione: i sistemi ibridi ad ansa chiusa (aHCL) sono considerati come standard di cura per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1D). Tuttavia, gli obiettivi glicemici della maggior parte dei sistemi ibridi ad ansa chiusa sono generalmente più alti di quelli desiderati in gravidanza. Solo il sistema HCL (CamAPS FX), a seguito dello studio AiDAPT, è stato approvato in Europa per l'uso in gravidanza complicata da T1D. **Obiettivo:** studio osservazionale monocentrico mirato a valutare il controllo glicemico e gli esiti materno-fetali nelle donne con T1D in gravidanza che utilizzano sistemi aHCL off-label rispetto a quelle con pompe insuliniche non-aHCL e terapia insulinica multiniettiva (MDI). **Metodi:** analisi retrospettiva del compenso metabolico e degli esiti neonatali di 55 donne con T1D in gravidanza (16,4% con aHCL off-label, 38,2% con non-aHCL, 45,4% con MDI). **Risultati:** le pazienti con sistemi infusivi non-aHCL iniziavano la gravidanza con livelli di HbA_{1c} più elevati nel primo trimestre (6,9±0,8% vs 6,3±0,7% vs 6,5±1,4%), senza raggiungere il target glicemico specifico per la gravidanza (ps-TIR 63-140 mg/dL) (60±15% vs 71±12% vs 74±11%, p=0,029) con TBR più alto (12±11% vs 5±4% vs 7±6%, p=0,09) e peggior coefficiente di variazione (CV) rispetto agli altri gruppi (36,6±5% vs 32,4±4% vs 33,7±4%). Mentre le pazienti in MDI e aHCL hanno raggiunto i livelli di ps-TIR nel I trimestre, nel gruppo non-aHCL il ps-TIR non è stato raggiunto neppure nel III trimestre (67,8±11% vs 76,1±10% vs 70,5±14%). È stata osservata un'incidenza maggiore di neonati grandi per età gestazionale (LGA) nelle donne trattate con pom-

pe insuliniche non-aHCL rispetto alle donne in aHCL e MDI (47,4% vs 22,2% vs 10%, p=0,03). **Conclusioni:** nella nostra esperienza real-world, le donne in off-label aHCL e le donne MDI hanno raggiunto un controllo glicemico simile in termini di ps-TIR e HbA_{1c} e outcome neonatali sovrapponibili. Le donne in non-aHCL non hanno raggiunto il ps-target desiderato con un numero maggiore di neonati LGA, in linea con la letteratura. Ulteriori studi con casistica più ampia e confronto head-to-head potranno sostenere questi dati.

UNA PROFILAZIONE MULTI-OMICA DELLA FASE DI LUNA DI MIELE ESTESA RIVELA NUOVI BERSAGLI TERAPEUTICI

Zocchi M¹, Loretelli C¹, Abdelsalam A¹, Ben Nasr M^{1,2}, Usuelli V¹, Assi E¹, Petrazzuolo A¹, Maestroni A¹, Nardini M¹, Lodovichi S¹, Khalefa S¹, Yerra P¹, Petitti A³, Cannalire G⁴, D'Addio F^{1,5}, Mameli C³, Zuccotti G³, Fiorina P^{1,2,5}
¹Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Boston Children's Hospital, Boston, USA; ³Pediatria Ospedale V. Buzzi, Milano; ⁴Pediatria Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; ⁵Endocrinologia Ospedale FBF-Sacco, Milano

Circa il 50% dei pazienti con esordio recente di Diabete di Tipo 1 (T1D) sperimenta un recupero temporaneo della funzione delle cellule β-pancreatiche, noto come "luna di miele" (HoneyMoon, HM), che dura mediamente 7-9 mesi, con rare estensioni a diversi anni. Questa fase rappresenta una finestra cruciale per interventi mirati a preservare la secrezione di insulina, benché i fattori che ne determinano l'insorgenza siano ancora poco chiari. Questo studio presenta il primo profilo multi-omico completo di giovani pazienti con esordio recente di T1D in una fase di luna di miele prolungata (ExMoon), rivelando nuovi potenziali bersagli molecolari per la preservazione della funzione delle cellule β. I pazienti in fase ExMoon sono stati identificati mediante un valore IDAA_{1c} (HbA_{1c} aggiustata per fabbisogno insulinico) inferiore a 9 e un valore di C-peptide superiore a 300 pmol/l, entrambi mantenuti per almeno 9 mesi. Sono state effettuate analisi dell'immunofenotipo delle PBMC, dell'immunoreattività agli autoantigeni insulari, del secretoma, del proteoma/metaboloma/lipidoma sierico e del trascrittoma delle PBMC utilizzando, rispettivamente, citofluorimetria, ELISpot, separazione

immunomagnetica, spettrometria di massa ed RNA-seq. I profili dei pazienti ExMoon sono stati confrontati con quelli di pazienti T1D non in fase HM, di età e genere corrispondenti (n=10 per gruppo). Altri 10 soggetti non diabetici sono stati inclusi quali controlli aggiuntivi. Nel siero dei pazienti in ExMoon sono stati osservati livelli differenziali di alcuni fattori immunitari, proteine, metaboliti e lipidi rispetto a quelli del gruppo T1D. Inoltre, le PBMC ottenute dai pazienti dei due gruppi hanno mostrato distinti pattern di espressione di alcuni mRNA e miRNA. Non sono state rilevate differenze nelle sottopopolazioni di cellule immunitarie e nella loro risposta auto-reattiva agli antigeni delle isole pancreatiche. In conclusione, il nostro approccio multi-omico ha permesso di identificare diversi fattori immunitari e non immunitari come potenziali nuovi candidati molecolari per terapie mirate alla preservazione della massa e della funzione delle cellule β -pancreatiche.

POSTER DISCUSSION

TMEM219 REGOLA L'ESPRESSIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE E LA PROLIFERAZIONE DELLE BETA CELLULE

Assi E¹, D'Addio F^{1,2}, Maestroni A¹, Rossi G¹, Uselli V¹, Petrazzuolo A¹, Nardini ^{1,3}, Loretelli C¹, Ben Nasr M^{1,3}, and Fiorina P^{1,2,3}

¹International Center for Type 1 Diabetes, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università di Milano, Milan, Italy; ²Division of Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy; ³Nephrology Division, Boston Children's Hospital and Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

La rigenerazione delle beta cellule pancreatiche è considerata la prossima strategia terapeutica per il diabete di tipo 1; mentre la stimolazione della proliferazione delle cellule beta endogene, è considerata il "Santo Graal" per i pazienti con una massa beta cellulare residua. In questo studio abbiamo dimostrato che il recettore di morte TMEM219 è espresso nel pancreas fetale, nei precursori beta cellulari e nei progenitori endocrini derivati da cellule embrionali *in vitro*. Il signaling di TMEM219 induce morte mediata da caspasi 8 negli stadi iniziali

di sviluppo delle beta cellule. Nelle isole pancreatiche e nei progenitori endocrini *in vitro*, il blocco farmacologico di TMEM219 stimola la proliferazione e l'espressione di marcatori di precursori beta cellulari e riduce la morte cellulare permettendo di preservare le beta cellule. Al fine di studiare la regolazione dell'espressione di MEM219, abbiamo definito il TMEM219- miRNet. Tra i miRNA identificati, miR-129-2 è molto espresso nelle isole umane, in particolare nei pazienti a rischio o con diabete di tipo 1 conclamato. L'utilizzo di miR-129-2 diminuisce l'espressione di TMEM219 nelle isole, nei progenitori endocrini derivati da cellule embrionali *in vitro* e nelle cellule altamente proliferanti derivanti da insulinoma. Inoltre, l'inibitore del miR-129-2 induce l'over-espressione di TMEM219 nelle cellule di insulinoma regolandone la proliferazione e i marcatori funzionali e agendo, così, come regolatore endogeno dell'espressione di TMEM219. Possiamo, quindi, concludere che miR-129-2, regolando l'espressione di TMEM219, controlla il destino dei precursori beta cellulari e potrebbe stimolare il loro potenziale rigenerativo aumentando la riserva di cellule beta nel diabete di tipo 1.

UTILIZZO DI UN SISTEMA AVANZATO DI EROGAZIONE AUTOMATICA DI INSULINA (AHCL) IN DONNE CON DIABETE TIPO 1 (T1D) IN GRAVIDANZA: ESPERIENZA REAL WORD AL PAPA GIOVANNI XXIII BERGAMO

Bonfadini S¹, Corsi A¹, Scaranna C¹, Bellante R¹, Lepore G¹, Dodesini AR¹, Trevisan R^{1,2}

¹SC Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Per prevenire complicanze materno-fetali nelle donne T1D in gravidanza è importante un ottimale controllo glicemico. I sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) in gravidanza aiutano a raggiungere i target glicemici (63-140 mg/dl) ma solo una minoranza di donne ottiene l'obiettivo raccomandato [Time In Range (TIR) >70%]. I sistemi AHCL permettono un miglioramento significativo del controllo glicemico e sempre più donne iniziano la gravidanza con tali sistemi. Scopo del nostro studio (monocentrico retrospettivo) è stato valutare le principali metriche [concentrazione media di glucosio (MGC), deviazione standard (SD), TIR, tempo

sotto (TBR) e sopra l'intervallo (TAR), coefficiente di variazione (CV)] in 14 gravidanze di donne T1D (età media 33,3±4 anni, durata malattia 19,6±4,5 anni, BMI 23,7±3,3 Kg/m² e HbA1c 48,6±8,9 mmol/mol) trattate con il sistema AHCL Minimed 780G e seguite dal team multidisciplinare dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Dodici donne utilizzavano già prima della gravidanza il sistema AHCL e tutte le donne hanno mantenuto il CGM >90% per ogni trimestre. Il target glicemico era impostato a 100 mg/dl e il tempo di insulina attiva a 2 ore. Le pazienti hanno inoltre ricevuto una dieta personalizzata e terapia educativa sul conteggio dei carboidrati. Durante la gravidanza MGC è migliorata significativamente dal primo al secondo trimestre (135±9 mg/dl vs 126±9 mg/dl; p<0,001), il TIR è aumentato (58,5% nel primo, 64,4% nel secondo e 67,6% nel terzo trimestre; p<0,05), il TAR è diminuito (39,5% nel primo, 33,1% nel secondo e 30% nel terzo trimestre; p<0,05) così come il CV (32,7±3% nel secondo, 30,5±3% nel terzo trimestre; p<0,001). L'uso di un sistema AHCL nelle donne T1D in gravidanza è sicuro ed efficace e ha migliorato il TIR specifico per la gravidanza di più del 9%. L'esiguità del campione non ha permesso di valutare gli outcomes fetali ma è plausibile ipotizzare, così come suggeriscono i dati in letteratura per un miglioramento del TIR del 5%, che il risultato ottenuto sia sufficiente per migliorare gli esiti della gravidanza.

SISTEMI AHCL PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE SECONDARIO A FIBROSI CISTICA

Cogliati I, Gaglio A, Resi V, Orsi E, Grancini V
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Il diabete secondario a fibrosi cistica (CFRD) è determinato da un deficit da completo a parziale di insulina con conseguente iperglicemia, perdita di massa muscolare e stato catabolico. L'insulina è l'unica opzione terapeutica raccomandata e, negli ultimi anni, si sono via via consolidate le evidenze circa l'utilizzo dei microinfusori (CSII) come opzione terapeutica, grazie alla possibilità di raggiungere un miglior controllo glicemico, con le conseguenti ricadute a livello anabolico sulla massa magra. Attualmente, non sono disponibili solide evidenze circa l'utilizzo dei microinfusori con sistema

AHCL nella gestione del CFRD. **Scopo:** valutare gli effetti della terapia insulinica tramite microinfusori con sistema AHCL sul controllo glicemico in persone con CFRD, già in terapia con CSII o schema multiniettivo (MDI), già educati alla gestione della terapia insulinica e al conteggio dei carboidrati. **Metodi:** sono stati arruolati 14 pazienti (7F/7M). Alla valutazione basale, 7 erano in terapia con CSII, 7 con MDI. Tutti i soggetti indossavano un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (CGM). Sono stati valutati il compenso e la variabilità glicemica tramite prelievo venoso e scarico dati AGP dal CGM. I pazienti hanno quindi intrapreso una terapia tramite microinfusore con sistema AHCL e, dopo 6 mesi, sono stati sottoposti alla medesima valutazione. È stata infine effettuata una valutazione intermedia dei parametri AGP a 4 settimane.

Risultati: è emerso un miglioramento significativo del controllo glicemico a 6 mesi (HbA1c 7.1±0.9→6.2±0.6%, p<0.01; glicemia 142.2±54.0→113.4±50.4 mg/dL, ns; glicemia media - AG 156.6±30.6→151.2±21.6 mg/dL, ns; GMI 7.5±0.9→6.9±0.5%, p<0.05; TIR 58.2±22.3→77.0±15.0%, p<0.01; CV: 35.5±8.0→30.3±4.8%, ns). **Conclusioni:** i dati del nostro studio confermano l'efficacia dei sistemi AHCL nella gestione del CFRD, suggerendo che essi vengano proposti come terapia di prima scelta, anche alla luce dell'impatto di un migliorato compenso glicemico sulla composizione corporea e sugli outcomes a lungo termine in questa popolazione.

GLYCATED HAEMOGLOBIN AS MARKER FOR STEATOTIC LIVER DISEASE AND PHYSICAL PERFORMANCE IN INDIVIDUALS WITH MORBID OBESITY

Mambrini SP^{1,2}, Amodeo G¹, Bertoli S^{1,2}, Brunani A¹, Colosimo S^{1,2}

¹IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB); ²DEFENS, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduction and aim: glycated haemoglobin (HbA1c) is an emerging as relevant factor in the staging of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. We aimed to study the association of HbA1c and liver steatosis by means of surrogate markers in a population of individuals with obesity. **Methods:** in this observational retrospective study, we included 842 consecutive patients admitted to IRCCS Istituto Auxologico Italiano for the

treatment of obesity aimed at weight loss and management of comorbidities. Anthropometric data, alongside clinical and lab data were registered at the time of admission and before discharge (average 4 weeks). Screening of liver steatosis was performed through fatty liver index (FLI). **Results:** at baseline HbA1c correlated with fatty liver index after adjustment for confounders and independently from diagnosis of diabetes ($r=0.244$, $p<0.001$). Also, HbA1c inversely correlated with 6-min walking distance, and it was independent from BMI ($r=0.187$, $p=0.002$). **Conclusions:** this data suggests that HbA1c, independently from diagnosis of type 2 diabetes and BMI, should be considered a marker of physical performance and liver health in patients undergoing obesity treatment.

PREVALENZA, INCIDENZA E REMISSIONE DELLA DISFUNZIONE ERETTILE E LORO PREDITTORI IN SOGGETTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 DI NUOVA DIAGNOSI E SENZA APPARENTI COMPLICANZE

Coppola A¹, Chuquitaype M¹, Gallotti P¹, Falcone C², Ferrulli A^{3,4}, Luzi L^{3,4}, Gazzaruso C^{1,4}

¹Endocrinologia, Istituto Clinico Beato Matteo del Gruppo San Donato, Vigevano; ²Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia; ³Endocrinologia, IRCCS Multimedica, Milano; ⁴Università degli Studi di Milano, Milano

La disfunzione erettile (DE) è una frequente complicanza del diabete, ma non è nota la sua reale prevalenza in diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi senza complicanze. Inoltre, in tale tipologia di pazienti non si conosce quale sia la incidenza e la remissione della DE. Scopo di questo studio prospettico è di valutare la prevalenza della DE, nonché la sua incidenza e remissione. Sono stati reclutati consecutivamente 549 maschi diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi e senza complicanze (età media: 57.0 ± 8.7 anni). Con il questionario IIEF-5 è stato evidenziato che i pazienti con DE al baseline erano il 24.2%. Essi erano più anziani (59.0 ± 8.6 vs 56.4 ± 8.7 anni; $p=0.002$), avevano l'HbA1c (8.0 ± 1.4 vs $.8\pm 1.3\%$; $p=0.044$) e l'acido urico (6.1 ± 1.3 vs 5.3 ± 1.3 ; $p<0.001$) significativamente maggiori e il testosterone (3.3 ± 1.3 vs 4.7 ± 1.9 ng/ml) significativamente minore rispetto ai pazienti senza DE. L'analisi multivariata ha dimostrato che età <60 anni, l'acido urico >6 mg/dl e il testosterone <2.8 ng/

ml erano predittori significativamente associati alla presenza di DE. Durante il lungo follow-up di 64.2 ± 22.1 mesi, tra i pazienti senza DE al baseline l'incidenza di DE è stata del 12%, mentre tra quelli con DE la remissione è stata del 9.6%. Alla fine del follow-up percentuale di pazienti con DE era del 30.4%. All'analisi multivariata predittori di incidenza di DE sono risultati età elevata e testosterone basso, mentre erano variabili protettive la terapia educativa e la terapia ipouricemizzante. Questo studio per la prima volta dimostra su una vasta casistica quali siano prevalenza, incidenza e remissione della DE in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi senza complicanze.

DIETARY FAT QUALITY INDICES AND METABOLIC PROFILE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY. PRELIMINARY RESULTS FROM A MULTI-CENTER ITALIAN COHORT

Milanta C¹, Fiore G^{1,2}, Tosi M^{1,2}, Agostinelli M¹, Vizzuso S¹, Andreassi A³, Mancini M³, Zuccotti G^{1,4}, Verduci E^{1,2}, Folli F^{2,5}

¹Department of Paediatrics, Vittore Buzzi Children's Hospital, University of Milan, Milan, Italy; ²Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy; ³Pediatric and Adolescent Andrological Unit, Department of Pediatrics, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy; ⁵Departmental Unit of Diabetes and Metabolic Diseases, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milan, Italy

Introduction and aim: the low-grade chronic inflammation linked to obesity significantly increases the risk of cardiometabolic alterations growing the short- and long-term risk of developing non-communicable diseases. It is important to identify possible predictors on the onset of lipid and glycemetic alteration in pediatric patients with obesity. Dietary fat quality indices are already widely used in the assessment of cardiovascular risk in adults. The aim of this work is to investigate the possible correlation between these indices and metabolic alterations in a pediatric population with obesity. **Methods:** these are the preliminary analyses of a retrospective descriptive study. In two Italian centres, we collected data on children aged 6-18 years with obesity, defined as >+2 BMI-for-age SDS according to WHO reference

curves. Biochemical analysis (glycaemia, insulin, total cholesterol [TC], LDL, HDL, triglycerides), associated indices of metabolic risk (HOMA-IR, QUICKI, triglyceride index, AIP index) and anthropometric assessments were collected for each patient. Food intake was evaluated using a Food Frequency Questionnaire (FFQ). The atherogenic index (AI) and the thrombogenic index (TI), two dietary fat quality indices, were calculated to explore the relation between saturated over monounsaturated and polyunsaturated fatty acid intakes. **Results:** we enrolled a total of 204 patients (69% males, 11.64 mean age and +2.54 mean BMI SDS). An Ordinary Least Square Regression Analysis was performed and the AI index resulted directly correlated with TC (coeff: 0,007, [0,001 - 0,013], $p=0.017$) and inversely correlated with HDL (coeff: -0,002, [-0,013 - 0,009], $p=0.72$), although without significance. Similarly, the TI index showed a direct correlation with TC (coeff: 0,007, [0,001 - 0,014], $p=0.03$). It is also interesting to note that both indices are directly correlated with higher glucose after Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) (AI: coeff: 0,003, [0,001 - 0,007], $p=0.016$; TI: coeff: 0,003, [0 - 0,007], $p=0.035$) although there is no statistically significant correlation of both indices with fasting blood glucose. **Conclusion:** the dietary fat quality indices AI and TI might be associated with dyslipidemia and reduced glucose tolerance among children and adolescents with obesity, but more studies are needed to confirm the usefulness of these promising dietary scores.

GLYCATED HAEMOGLOBIN IS A PREDICTOR OF MASLD SEVERITY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETES

Colosimo S^{1,2,3}, Bertoli S^{1,2}, Tomlinson JW³

¹DEFENS, Università degli Studi di Milano, Milano; ²IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (VB); ³Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, UK

Objectives: current validated non-invasive scoring systems for staging the severity of Metabolic Dysfunction-Associated steatotic liver disease (MASLD) do not consider markers of glucose control, such as glycated haemoglobin (HbA1c). This study aimed to define the relationship between HbA1c and NAFLD severity in patients with and without type 2 diabetes. **Research**

design and methods: data were obtained from 857 patients with liver biopsy-staged MASLD. Generalized-linear models and binomial regression analysis were used to define the relationships between histological MASLD severity, age, HbA1c, and body mass index (BMI). **Results:** in the discovery cohort (n=687), the risk of severe steatosis, MASH, and advanced fibrosis correlated positively with HbA1c, after adjustment for obesity and age. These data were validated in a separate cohort (n=170). Predictive modelling using HbA1c, and age was non-inferior to the established non-invasive biomarker, Fib-4, and allowed the generation of HbA1c, age, and BMI-adjusted risk charts to predict MASLD severity. **Conclusions:** HbA1c is highly informative in predicting MASLD severity and contributes more than BMI. Assessments of HbA1c must be a fundamental part of the holistic assessment of patients with MASLD and, alongside age, can be used to identify patients at the highest risk of advanced disease.

PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DI STEATOSI E FIBROSI EPATICA NEI PAZIENTI CON DIABETE AUTOIMMUNE

Vergani M¹, Rizzo M¹, Conti M¹, Bianconi M², Perra S², Perseghin G¹, Ciardullo S¹

¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza e Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza; ²Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza

Obiettivo: valutare la prevalenza di steatosi e fibrosi epatica definite tramite l'elastografia transiente controllata da vibrazioni (VCTE) nei pazienti con diabete e la loro associazione con parametri metabolici. **Metodi:** si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo ed eseguito in un singolo centro. Sono stati sottoposti a VCTE pazienti con diabete di tipo 1 o LADA che utilizzavano sensori per il monitoraggio della glicemia sia in continuo che a intermittenza (is-CGM o rt-CGM) e che disponevano del report glicemico relativo alle due settimane precedenti al VCTE. La steatosi era definita con un controlled attenuation parameter (CAP) mediano ≥ 248 dB/m, mentre la fibrosi con un valore di liver stiffness mediano ≥ 8.0 kPa. **Risultati:** complessivamente, sono stati inclusi 85 pazienti (età media 51.5 anni, 53.5% i maschi, Body Mass Index (BMI) medio 25.8 kg/m²). La prevalenza di steatosi

era del 28.6%, mentre solo 2 pazienti (2.4%) avevano una fibrosi epatica significativa. Tra i pazienti con e senza steatosi, non sono state identificate differenze di HbA_{1c}, time in range 70-180, time above range, time below range o di coefficiente di variazione. I pazienti con steatosi avevano un BMI più alto (28.9 vs 24.3, $p < 0.001$), un minor glucose disposal rate (eGDR: 6.2 vs 7.8 mg/kg/min, $p = 0.008$) e usavano una maggiore dose di insulina basale, anche dopo aggiustamento per il peso. La prevalenza per le complicanze micro- e macro-vascolari era simile. **Conclusioni:** questo studio valuta per la prima volta l'associazione tra i dati del CGM e la VTCE nei pazienti con diabete autoimmune. La prevalenza di steatosi era relativamente comune, mentre quella di fibrosi era bassa. La steatosi epatica era associata all'eccesso di adiposità e all'insulino-resistenza, piuttosto che con caratteristiche del controllo glicemico.

IL FOLLOW-UP AD 1 ANNO DAL PARTO NELLA DONNA CON PREGRESSO DMG È UTILE NELL'INDIVIDUARE PATTERN GLICEMICI ALTERATI?

Gaglio A, Pigotskaya Y, Grancini V, Orsi E e Resi V
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione: le donne con una storia di DMG hanno un rischio maggiore di 10 volte di sviluppare il diabete mellito tipo 2 rispetto alle donne NGT. Il rischio di sviluppo varia dal 2 al 12.5% ad 1 anno dal parto. Ad oggi, le linee guida italiane non raccomandano il follow-up ad 1 anno dal parto. **Scopo:** valutare cambiamenti glicometabolici ad 1 anno dal parto in donne con un pregresso DMG. **Metodi:** 77 donne sono state valutate a 6-12 settimane e ad 1 anno parto (37±5 aa, 83.1% Caucasiche, 36.4% trattate con insulina). È stata richiesta la compilazione del questionario IPAQ (attività fisica) e PRE-DIMED sulle abitudini alimentari ed è stato eseguito l'OgTT. **Risultati:** le donne presentavano un normopeso corporeo (BMI: 24.5±5.2 vs 24.2±5.9 kg/m², $p = 0.96$) sia al basale sia ad 1 anno, con una circonferenza vita >80 cm (87.7±13.4 vs 82.7±13.8 cm, $p = 0.04$). L'aderenza alla dieta era adeguata (7.6±1.4 vs 7.7±1.8, $p = 0.82$), mentre lo score IPAQ mostra una diminuzione (586±125 vs 496±223 Mets, $p = 0.13$). Al basale, 22.1% mostrava AGT (IFG, IGT o entrambi), 5.2% DMT2 e 72.7% NGT. Ad 1 anno, 36.5%

aveva AGT, 6.5% DMT2 and 57% NGT. 19 donne con NGT al basale mostrava un peggioramento del quadro glicometabolico (73.7% IFG, 15.8% IGT, 10.5% IFG e IGT). Queste donne erano sovrappeso (BMI: 25.9±7.0 vs 26.5±8.8 kg/m², $p = 0.83$), mostravano un incremento ponderale nel tempo (68.8±18.5 vs 70.2±18.9 kg, $p = 0.78$) e non erano fisicamente attive. Inoltre, la circonferenza vita ad 1 anno era associata ad un peggioramento del controllo glicemico [90.1±18.6 cm, OR 1.06 (1.0-1.1), $p = 0.01$] anche dopo aggiustamenti per età ed etnia. **Conclusioni:** lo sviluppo di alterazioni glicemiche o di diabete in queste donne aumenta nel tempo, con il 43% delle donne che mostra alterazioni glicemiche già a 1 anno di follow-up. È importante rivalutare queste donne con un follow-up ad 1 anno, intensificando l'intervento sullo stile di vita per ridurre il peso corporeo, il grasso viscerale e il peggioramento del compenso glicemico e del rischio cardiovascolare associato.

FARMACI INNOVATIVI ED APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA: UN PERCORSO PER IL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI CURA NELLE PERSONE CON DM2

Galli P¹, Ghelfi DA¹, Magistro A¹, Squicciarro G¹, De Felice G¹, Rocca A²

¹S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche "G. Segalini", Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI) – ASST Nord Milano; ²Coordinatore Operativo Gruppo Annali AMD

Dal 2006 presso la Diabetologia dell'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo utilizziamo, per l'attività clinica quotidiana, la cartella specialistica informatizzata più diffusa in Italia, che ci permette di elaborare periodicamente i dati di qualità dell'assistenza fornita ai nostri pazienti e di partecipare, da allora, alla raccolta nazionale Annali AMD.

Abbiamo pertanto deciso di valutare quale sia il livello di appropriatezza prescrittiva messo in atto, dopo l'introduzione di Nota 100, in relazione alla disponibilità dei farmaci "innovativi", e quali cambiamenti siano documentabili, negli esiti della nostra pratica clinica, attraverso l'elaborazione e l'analisi del "Report Indicatori" della cartella per i pazienti diabetici tipo 2 (DM2).

Abbiamo quindi confrontato i principali dati di attività dal 2019 al 2023, concentrandoci sugli anni "non pandemici", che riportiamo nella tabella seguente:

Bassini	Pz DM2	GLP1 RA	SGLT2 inib.	HbA1c <7%	LDL <70	BMI >30	PA< 140/90	GFR <60	Album.	Ter. Ipol.	Ter. Anti-IA	NO ARB Album+	IMA	Ictus
2019	1.715	11.2%	10.1%	45.8%	31.6%	46.4%	68.9%	32.1%	27.8%	71.5	81	27.4%	13.4	3.8
2022	1.754	44.5%	38.9%	61.4%	46.3%	41.6%	68.0%	35.4%	24.3%	82.5	79.8	37.2%	11.8	3.6
2023	1.918	48.3%	43.4%	63.5%	53.2%	37.9%	72.4%	36.9%	24.1%	84.0	78.8	39.7%	11.8	3.9

In questi anni è notevolmente incrementato, secondo LG, l'impiego di farmaci innovativi (21.3 vs 91.7%), con notevole miglioramento metabolico (HbA1c<7%: +17.7%) e del BMI (-8.5%). Intensificata la terapia ipolipemizzante, con incremento dei pz a target (LDL<70: +21,6%). Si conferma, come da dati nazionali, il prevalente fenotipo di IRC normoalbuminurica, con progressiva riduzione di GFR (+4,8%) e minor frequenza di microalbuminuria (-4,7%). Dato da richiamare invece all'attenzione la progressiva riduzione dell'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi, in particolare per quanto riguarda l'impiego di ace/sartani nei pazienti albuminurici (-12,3%), indicatore di inappropriata.

L'attenzione all'utilizzo di SGLT2i, nonostante i noti effetti di protezione renale, non deve distogliere dall'impiego più adeguato di inibitori del RAS nei pazienti con albuminuria.

L'analisi puntuale della propria attività può permettere di identificare e mettere in atto le necessarie azioni di miglioramento della qualità assistenziale.

MODIFICAZIONI DELLO SFINGOLIPIDOMA IN RELAZIONE A GLICEMIA A DIGIUNO E BMI

Centofanti L¹, Dei Cas M¹, Bignotto M¹, Penati S¹, Bianco E¹, Morano C¹, Mortola U^{1,2}, Berra C², Zermiani P¹, Paroni R¹, Battezzati PM^{1,2}, Follii F^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Milano; ²ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

Introduzione: lo studio epidemiologico CA.ME.LI.A., condotto ad Abbiategrasso (Milano, Italia), ha analizzato i fattori di rischio per malattie metaboliche e cardiovascolari in una popolazione apparentemente sana. Sono stati caratterizzati gli sfingolipidi plasmatici per correlarli retrospettivamente con la glicemia a digiuno e l'indice di massa corporea (BMI). **Metodi:** la popolazione (n=367, 217 maschi, 150 femmine) è stata stratificata

in base al BMI (NBW <25 kg/m², OWO ≥25 kg/m²) e alla glicemia a digiuno (NFG <100 mg/dL, IFG 100-125 mg/dL, DM ≥126 mg/dL). Combinando le due variabili, sono stati creati sei gruppi: NFG/NBW, NFG/OWO, IFG/NBW, IFG/OWO, DM/NBW e DM/OWO. Gli sfingolipidi circolanti sono stati valutati tramite cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa. La differenza fra i gruppi è stata valutata con il test di Kruskal-Wallis. **Risultati:** i diidroceramidi sono risultati significativamente aumentati nei pazienti IFG/OWO e DM/OWO rispetto agli altri gruppi (p<0,05). I livelli di esosilceramidi e lattosilceramidi sono apparsi ridotti, indipendentemente dal BMI, nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti NFG e IFG. Nei pazienti OWO, le sfingomieline sono apparse più elevate nel gruppo IFG, rispetto ai gruppi NFG e DM, e i livelli di sfingosina-1-fosfato (S1P) sono risultati ridotti sia nel gruppo IGF che nel gruppo DM, rispetto al gruppo NFG. **Conclusioni:** questi risultati mostrano modificazioni degli sfingolipidi plasmatici sia in presenza di diabete che di alterata glicemia a digiuno, con variazioni correlate al sovrappeso e all'obesità. L'accumulo di diidroceramidi nel plasma dei pazienti OWO potrebbe servire come marcatore di alterazioni della glicemia.

UTILIZZO DEI GLP1RAS PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE IN SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO: ANALISI PRELIMINARI DI UNO STUDIO DI FOLLOW-UP DI 24 MESI

Giacchetti F, Cogliati I, Gaglio A, Resi V, Orsi E, Grancini V
SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione: i GLP1ra rappresentano una terapia di prima scelta nel trattamento DM2. Nonostante ciò, le evidenze circa il loro utilizzo nei soggetti con DM sottoposti a trapianto di fegato (LT) sono ancora scarse. Scopo:

valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci GLP1Ra in soggetti con DM sottoposti a LT in un periodo di 24 mesi.

Metodi: 52 pazienti con DM e sottoposti a LT sono stati arruolati e, dopo aver intrapreso una terapia con GLP1ra in add on a metformina o insulina, sono stati sottoposti a visite di follow-up a 6, 12 e 24 mesi. Ad ogni accesso è stato valutato il compenso glicemico, la composizione corporea, il grado di fibrosi e steatosi epatica, i livelli di amilasi e lipasi e sono state registrate le terapie concomitanti. È stato infine fornito ai soggetti un contatto mail per la comunicazione di eventuali eventi avversi (AE). All'analisi preliminare dei dati, tutti i pazienti arruolati erano stati sottoposti alla prima visita di follow-up, 29 pazienti avevano completato lo studio. Risultati: abbiamo osservato una riduzione di glicemia a digiuno (BG - da 144.0 ± 39.6 a 122.4 ± 26.1 a 133.2 ± 30.6 mg/dl) e di HbA1c (da 7.1 ± 0.9 a 6.5 ± 1.0 a $6.4 \pm 0.6\%$), $p < 0.01$. BMI, massa grassa a massa magra hanno dimostrato un lieve miglioramento, anche se non significativo. Non sono state dimostrate modifiche nei parametri elastografici. 3 soggetti hanno interrotto il trattamento per AE maggiori (2 episodi di pancreatite, 1 rialzo di lipasi >3 volte rispetto ai valori di normalità). Tutti e 3 i pazienti hanno subito ripetuti interventi di chirurgia addominale in passato. Al follow-up a 6 mesi, il miglioramento di glicemia e HbA1c era già presente ($p < 0.01$). 14 soggetti (26.9%) hanno riferito nausea, ma solo in 3 pazienti (5.8%) si è reso necessario ridurre la dose del farmaco. Dei 30 pazienti in terapia insulinica, 15 (50%) e 5 (16.6%) hanno rispettivamente ridotto o sospeso il farmaco nei primi 6 mesi di follow up. **Conclusioni:** è possibile considerare i farmaci GLP1RAs efficaci nel trattamento del DM nei soggetti sottoposti a LT. Ulteriori studi sono necessari per valutare se ripetuti interventi di chirurgia addominale possano essere una potenziale controindicazione al loro utilizzo.

MIDD: UN CASO DI DIABETE, SORDITÀ E PROTEINURIA

Indovina FS, Meregalli G

SSD Malattie Endocrine Centro Regionale Diabete Mellito - ASST Bergamo Ovest - Treviglio (BG)

Introduzione: la MIDD (Mitochondrial Diabetes and Deafness) è una rara malattia genetica, possibile causa di diabete mellito. Può simulare il diabete di tipo 2, ma

a differenza di quest'ultimo, la metformina non è indicata a causa del rischio aumentato di acidosi lattica. Può associarsi inoltre a sordità neurosensoriale. Anche il coinvolgimento renale è frequente, presentandosi come glomerulosclerosi segmentale focale (FSGS) con risposta limitata al trattamento. Una diagnosi precoce è fondamentale per evitare terapie inappropriate. **Caso clinico:** è giunta alla nostra attenzione una donna di 36 anni con storia di poliabortività, sottoposta a test da carico orale di glucosio (OGTT) che è risultato diagnostico di diabete (glicemia a digiuno: 104 mg/dl, dopo 60 min: 200 mg/dl, dopo 120 min: 218 mg/dl). La paziente presentava inoltre ipoacusia neurosensoriale bilaterale e proteinuria (3102 mg/24 ore). La biopsia renale ha mostrato FSGS. **Risultati:** all'esordio la glicemia a digiuno era 102 mg/dl e l'HbA1c era 39 mmol/mol. Sulla base dei dati disponibili, si è sospettata la MIDD ed è stato effettuato un test genetico che ha rivelato una mutazione (m.3243A>G) nel gene tRNA-Leu dell'mtDNA (DNA mitocondriale), confermando così la diagnosi. **Conclusioni:** questo caso sottolinea l'importanza di considerare la MIDD nei giovani pazienti diabetici con sordità neurosensoriale e proteinuria. La diagnosi precoce consente una gestione adeguata, evitando farmaci non necessari come la metformina e gli immunosoppressori usati nella FSGS idiopatica.

IL BLOCCO DI NBL1 (NEUROBLASTOMA SUPPRESSOR OF TUMORIGENICITY 1) PREVIENE LA MORTE DEI PODOCITI NELLA MALATTIA RENALE DIABETICA

Petrizzuolo A¹, Assi E¹, Nardini M¹, Maestroni A¹, Usuelli V¹, Abdelsalam A¹, Zocchi M¹, Rossi G¹, Pastore I^{1,2}, Ben Nasr M¹, D'Addio F^{1,2} e Fiorina P^{1,2}

¹International Centre for T1D, Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; ²Endocrinology, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy

I livelli sierici di NBL1 (neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1) predicono lo sviluppo di ESKD (end stage kidney disease) nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Infatti, livelli elevati di NBL1 si associano ad un numero inferiore di podociti per glomerulo, perché ne causano la morte. Lo scopo del nostro studio è stato quello di sviluppare degli anticorpi bloccanti anti-NBL1 e valutarne la capacità di prevenire la morte dei podociti in vitro così

come di ritardare lo sviluppo della malattia renale diabetica in vivo. Siamo partiti da una libreria di anticorpi monoclonali anti-NBL1 che abbiamo inizialmente testato in un saggio di morte cellulare che quantifica l'apoptosi di podociti umani immortalizzati in presenza di NBL1. Poi, un ulteriore screening è stato effettuato utilizzando organoidi renali umani. I candidati più promettenti sono stati, infine, testati in vivo in due modelli murini di diabete: topi trattati con la streptozotocina e topi deficienti per il recettore della leptina (Db/Db). Il danno renale è stato stimato quantificando l'espansione mesangiale, l'espressione di marker profibrotici e di morte cellulare e misurando la creatinina e albumina urinaria. Il nostro studio dimostra che gli anticorpi anti-NBL1 riducono in maniera significativa la morte dei podociti in vitro e impediscono la riduzione di espressione di marker podocitari, causata da NBL1, negli organoidi renali umani. In vivo, la somministrazione di anti-NBL1 limita l'espansione mesangiale e la deposizione di collagene e di conseguenza previene l'incremento di creatinina e albumina nelle urine, sintomi conclamati della malattia renale diabetica. Infine, il blocco di NBL1 migliora la risposta fibrotica e di morte cellulare. Terapie in grado di prevenire l'insorgenza delle complicanze renali nei pazienti diabetici sono sempre più necessarie. NBL1 contribuisce e/o accelera la progressione della malattia renale diabetica e la terapia bloccante protegge i podociti dalla morte in vitro e i topi diabetici dallo sviluppo del danno renale, confermando così la sua rilevanza clinica.

GLP-1R È UNA MOLECOLA COSTIMOLATORIA NEGATIVA PER LE CELLULE T

Uselli V¹, Ben Nasr M¹, D'Addio F¹, Loretelli C¹, Khalefa S¹, Zuccotti GV¹, Folli F², Fiorina P^{1,3}

¹Centro di Riferimento Internazionale per il T1D, Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università di Milano, Milano; ²Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Milano; ³Divisione di Endocrinologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Background e obiettivi: il Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) regola il metabolismo del glucosio attivando il suo recettore (GLP-1R). Un numero crescente di evidenze suggeriscono che GLP-1R potrebbe avere un ruolo nella regolazione del sistema immunitario. In questo studio

abbiamo cercato di chiarire il ruolo di GLP-1R nei linfociti T poiché ipotizziamo che possa agire come una molecola costimolatoria negativa. **Materiali e metodi:** l'allograft cardiaco di topi BALB/c in topi C57BL/6 o GLP-1R KO è stato eseguito per via intra-addominale. Le Isole pancreatiche di topi BALB/c sono state inoculate sotto la capsula renale di topi C57BL/6, resi diabetici con la streptozotocina. I topi trapiantati sono stati iniettati intraperitonealmente con l'agonista di GLP-1R, Exendin-4, o soluzione salina. **Risultati:** i topi C57BL/6 sottoposti a trapianto presentano un aumento di cellule T GLP-1R positive sia nella milza che nell'allograft. Il trattamento con l'agonista di GLP-1R prolunga in modo significativo la sopravvivenza dell'allograft cardiaco che di isole pancreatiche, riducendo l'infiltrazione dei linfociti T. La modulazione farmacologica e genetica di GLP-1R conferma che l'attivazione del recettore ha un effetto immunoregolatorio, mentre l'assenza del recettore accelera il rigetto, in un modello di trapianto cardiaco cronico. L'espressione e la funzione di GLP-1R sono simili a quelle di PD-1; infatti, l'antagonismo di GLP-1R, Exendin-9-39, in un modello murino di cancro del colon retto genera una risposta immunitaria antitumorale. **Conclusioni:** GLP-1R agisce come una molecola costimolatoria negativa sulle cellule T, gli agonisti del recettore possono facilitare la regolazione immunitaria e i suoi antagonisti possono stimolare l'immunità tumorale.