

Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2025 per il mese di Novembre.

L'appuntamento mensile è focalizzato sulla selezione commentata degli articoli di recente pubblicazione di maggiore significato clinico, diagnostico e prognostico.

Questo mese la selezione è inerente a:

- GH

- Diabete mellito

Buona lettura!

Un cordiale saluto

Le coordinatrici degli "Updates dalla Letteratura"

Dott.ssa A Di Sessa

Dott.ssa G. Patti

La Responsabile della Commissione Giovani

Prof.ssa Maria E. Street

Updates della letteratura novembre 2025

GH

Gli articoli più rilevanti degli ultimi 6 mesi.

A cura di



Ilaria Polenzani

Università di Ferrara



Andrea Esposito

AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

Efficacy, safety, and insulin-like growth factor I of weekly somapacitan in children with growth hormone deficiency: 3-year results from REAL4

Eur J Endocrinol. 2025 Apr 30;192(5):651-661. doi: 10.1093/ejendo/lvaf096.

<https://academic.oup.com/ejendo/article/192/5/651/8140353?login=false>

Bradley S Miller¹, Joanne C Blair², Michael Højby Rasmussen³, JanFrystyk^{4,5}, Anders Krogh Lemminger³, Aristides Maniatis⁶, Jun Mori⁷, Volker Böttcher⁸, Ho-Seong Kim⁹, Michel Polak¹⁰, ReikoHorikawa¹¹

¹Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, M Health Fairview Masonic Children's Hospital, Minneapolis, MN 55454, United States.

²Department of Endocrinology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool L14 5AB, United Kingdom.

³Clinical Drug Development, Novo Nordisk A/S, Søborg 2860, Denmark.

⁴Department of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense 5230, Denmark.

⁵Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense 5000, Denmark.

⁶Rocky Mountain Pediatric Endocrinology, Centennial, CO 80112, United States.

⁷Division of Pediatric Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka 534-0021, Japan.

⁸Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, MVZ Endokrinologikum Frankfurt am Main, Frankfurt 60596, Germany.

⁹Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Institute of Endocrinology, Yonsei University College of Medicine, Seoul 03722, Republic of Korea.

¹⁰Service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie Pédiatriques, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades Paris, Université Paris Cité Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris 75015, France.

¹¹Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-0074, Japan.

Il trial clinico REAL4 è uno studio randomizzato, controllato, in aperto condotto in 86 Centri in 20 Paesi volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del Somapacitan settimanale in pazienti prepuberi con diagnosi di deficit di GH (GHD) non precedentemente trattati. All'ingresso nello studio tali pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 a ricevere Somapacitan o GH daily e sono stati seguiti periodicamente per un anno. Un precedente studio (*Miller et al J Clin Endocrinol Metab. 2022 Nov 25;107(12):3378-3388.*) ha riportato i risultati di tale anno di terapia dimostrando la non-inferiorità del Somapacitan rispetto al GH daily e una sovrapponibilità dei due trattamenti in termini di sicurezza e tollerabilità. Dopo il primo anno di terapia, i pazienti trattati con GH giornaliero hanno iniziato terapia con Somapacitan e tutto il gruppo di pazienti arruolati è stato seguito per altri tre anni durante i quali tutti hanno ricevuto Somapacitan alla dose di 0.16 mg/kg/settimana. Questo lavoro riporta i dati del terzo anno dello studio con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del Somapacitan. Dei 200 pazienti arruolati all'inizio dello studio (132 assegnati da subito al Somapacitan, 68 assegnati all'inizio al GH giornaliero) 188 hanno terminato il follow-up di 3 anni (125 e 63 rispettivamente). L'aderenza alla terapia nel terzo anno è risultata elevata in entrambi i gruppi. La velocità di crescita nel terzo anno di trattamento è stata di 7.4±1.5 cm/anno nel primo gruppo e di 7.8±1.4 cm/anno nel secondo gruppo, a conferma dell'efficacia persistente del Somapacitan in entrambi i gruppi.

Analogamente, si è osservato un incremento dell'altezza espressa in SDS rispetto all'inizio dello studio in entrambi i gruppi. Anche l'andamento dei livelli di IGF-1 è risultato paragonabile nei due gruppi di pazienti, con la maggior parte delle determinazioni comprese nel range di riferimento e solo una piccola proporzione al sopra di +2 DS. Diversi eventi avversi sono stati descritti, ma la maggior parte di essi è risultata di scarsa rilevanza clinica e non correlata alla terapia con Somapacitan; sono stati invece descritti un caso di lipoatrofia ed un caso di lipoma entrambi considerati correlati alla terapia. In conclusione, i risultati di questo studio confermano l'efficacia ed il profilo di sicurezza del Somapacitan in pazienti pediatrici con deficit di GH.

Genetics of Growth Hormone Deficiency: Insights from a Cohort of 203 Patients

J ClinEndocrinolMetab. 2025 Jun24:dgaf377. doi: 10.1210/clinem/dgaf377. Online ahead of print.

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaf377/8172993?login=true>

Ana Cláudia Ribeiro ¹, Eduarda Coutinho ¹, Najeeb Syed ², Margarida Bastos ³, Conceição Bacelar⁴, Carla Costa ⁵, Paula Freitas ⁶, Leonor Gomes ³, Ana Agapito ⁷, Fernando Fonseca ⁷, Daniela Amaral ⁸, Davide Carvalho ⁶, Maria Lurdes Sampaio ⁹, Bernardo Dias Pereira ¹⁰, Ana Maria Antunes ¹¹, Valeriano Leite¹², João Jácome Castro ¹³, Luísa Barros ³, Rosa Pina ⁸, Sofia Almeida Martins ¹¹, Mariana Martinho ¹⁴, Diana Martins ³, Henrique Vara Luiz ¹⁵, Alice Mirante ¹⁶, Lurdes Lopes ⁸, Catarina Limbert⁸, Carla Pereira ⁹, Maria Miguel Gomes ¹¹, Helena Cardoso ⁴, Isabel Dinis ¹⁶, Sandra Paiva ³, Catarina Inês Gonçalves ¹, Luís R Saraiva ^{2 17 18}, Manuel Carlos Lemos ¹

¹CICS-UBI, Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal.

²Sidra Medicine, P.O. Box 26999, Doha, Qatar.

³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade Local de Saúde de Coimbra, 3000-075 Coimbra, Portugal.

⁴Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, 4099-001 Porto, Portugal.

⁵Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Unidade Local de Saúde de São João, 4200-319 Porto, Portugal.

⁶Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade Local de Saúde de São João, Faculdade de Medicina e Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, 4200-319 Porto, Portugal.

⁷Serviço de Endocrinologia, Hospital de Curry Cabral, Unidade Local de Saúde de São José, 1050-099 Lisboa, Portugal.

⁸Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Dona Estefânia, Unidade Local de Saúde de São José, 1169-045 Lisboa, Portugal.

⁹Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, 1649-035 Lisboa, Portugal.

¹⁰ Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, 9500-782 Ponta Delgada, Portugal.

¹¹Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde de Braga, 4710-243, Braga, Portugal.

¹²Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, 1099-023 Lisboa, Portugal.

¹³Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, 1649-020 Lisboa, Portugal.

¹⁴Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, 4564-007 Guilhufe, Portugal.

¹⁵Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, 2805-267 Almada, Portugal.

¹⁶Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Ambulatória, Hospital Pediátrico de Coimbra, Unidade Local de Saúde de Coimbra, 3000-602 Coimbra, Portugal.

¹⁷College of Health and Life Sciences, Hamad Bin Khalifa University, P.O. Box 34110, Doha, Qatar.

¹⁸Department of Comparative Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, US

Come è noto, il deficit di GH (GHD) può avere un'eziologia genetica legata a mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi. Tuttavia, nella pratica clinica, solo in una piccola percentuale di casi viene identificata una mutazione genetica causativa. Scopo di questo studio è stato ricercare mutazioni genetiche in un'ampia coorte di pazienti con GHD. Sono stati arruolati 203 pazienti con GHD di cui 78 con GHD isolato (IGHD) e 125 con deficit ipofisario multiplo (DIM) dopo esclusione dei pazienti con anamnesi positiva per una forma acquisita di GHD. Tramite sequenziamento Sanger nei pazienti con IGHD sono stati analizzati i geni GH1 e GHRHR mentre nei pazienti con DIM i geni PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3 e LHX4. In assenza di mutazioni causative in questi geni i pazienti sono stati sottoposti a WES, seguito dall'analisi di un pannello di 184 geni in precedenza precedentemente a GHD e riportati nella Tabella S1 (<http://hdl.handle.net/10400.6/18861>). In 144 pazienti sono stati inoltre analizzate le varianti nel numero di copie (CNV). Le varianti genetiche riscontrate sono state poi analizzate e classificate in patogenetiche (P), verosimilmente patogenetiche (VP) o varianti di incerto significato (VUS). Il sequenziamento Sanger ha identificato varianti P o VP in 31 pazienti (15.3%), nello specifico nel gene PROP1 (30 pazienti) e nel gene GHRHR (1 paziente). Il WES ha identificato delle varianti P o VP in 14 pazienti (6.9%) identificando 3 mutazioni del gene GLI2, 2 del gene KMT2D, 2 del gene PROK2, 2 del gene PROKR2 e una rispettivamente nei geni CDON, COL1A2, COL2A1, NF1 e PTPTN1. Lo studio delle CNV ha inoltre identificato un'alterazione del gene BMP4, una del gene GLI2 e una del gene SOX3. Poiché le varianti dei geni NF1 e BMP4 sono state riscontrate nello stesso paziente, complessivamente mutazioni P o VP sono state identificate in 47 pazienti (23.2%). Inoltre, 22 pazienti presentavano mutazioni P o VP in eterozigosi in geni a trasmissione recessiva che da sole non spiegano il fenotipo e sono state pertanto considerate non causative. Nei 172 pazienti sottoposti a WES, varianti VUS sono state identificate in 151 pazienti (87.8%), distribuite in 124 geni. Come atteso, la frequenza di varianti P o VP era maggiore nei pazienti con DIM (32%) che nei pazienti con IGHD (9%) mentre la frequenza delle varianti VUS era simile nei due gruppi di pazienti. Pur con alcune limitazioni legate al mancato studio delle regioni non codificanti, alla selezione dei geni analizzati e alla mancata tipizzazione delle numerose varianti VUS riscontrate, i risultati di questo studio dimostrano l'esistenza di un'eziologia genetica in una percentuale considerevole di pazienti con GHD, soprattutto nella forma associata al deficit di altre tropine ipofisarie. Questi risultati ampliano le conoscenze in questo campo e sottolineano l'importanza di una valutazione genetica in tali pazienti.

Impact of Growth Hormone on Skeletal Muscle Strength, Power, Endurance, and Agility in Prepubertal Boys With Short Stature

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Apr 2;dgaf203. doi: 10.1210/clinem/dgaf203. Online ahead of print.

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaf203/8103704?login=true>

Ashish Malpani¹, Lurah Welch¹, Daniel Plummer², James Churilla³, Matthew Benson¹, Jobayer Hossain⁴, Joseph Permuy¹, Mauri Carakushansky⁵, Nelly Mauras¹

¹Division of Endocrinology, Nemours Children's Health, Jacksonville, FL 32207, USA

²Physical Therapy and Rehabilitation Department, Wolfson Children's Hospital, Jacksonville, FL 32207, USA

³Department of Kinesiology, University of North Florida, Jacksonville, FL 32224, USA

⁴Biostatistics Program, Nemours Children's Health, Wilmington, DE 19803, USA

⁵Nemours Children's Health, Orlando, FL 32827, USA

Lo studio affronta in modo prospettico un aspetto spesso trascurato della terapia con ormone della crescita (GH): il suo impatto sulla funzione muscolare scheletrica in età prepuberale. Sono stati arruolati 30 bambini prepuberi con bassa statura significativa (altezza ≤ -2 SDS), di cui metà con deficit isolato di GH e metà con bassa statura idiopatica (ISS), confrontati con 15 controlli sani di pari età e sesso. Tutti i soggetti erano in stadio puberale I di Tanner. I bambini con bassa statura hanno ricevuto terapia con rhGH per 12 mesi, mentre i controlli sono stati seguiti senza trattamento. La forza isometrica degli arti superiori e inferiori è stata valutata con dinamometria (MICROFET2), la potenza con salto verticale, la resistenza con push-up modificati e l'agilità con shuttle run test. Sono stati inoltre misurati la massa magra tramite DEXA, l'IGF-I plasmatico e la spesa energetica a riposo (REE). Al basale, i bambini con bassa statura presentavano forza muscolare ridotta, soprattutto negli arti inferiori, e una minore resistenza, pur mantenendo potenza e agilità comparabili ai controlli. Dopo 6 e 12 mesi di terapia con GH si osservava un progressivo miglioramento della forza e della resistenza, accompagnato da un incremento significativo della massa magra e dei livelli di IGF-I. Dopo un anno di trattamento, le prestazioni muscolari dei bambini trattati risultavano sovrapponibili a quelle dei controlli sani, senza variazioni significative della REE. L'analisi multivariata ha mostrato che la forza muscolare aumentava in parte in relazione all'aumento della massa magra, ma la persistenza di differenze nei muscoli degli arti inferiori anche dopo correzione per altezza e composizione corporea suggerisce un effetto anabolico diretto del GH sul muscolo scheletrico. Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative nella risposta tra i sottogruppi GHD e ISS, indicando che il beneficio muscolare del GH è paragonabile nei bambini con deficit biochimico e in quelli con bassa statura idiopatica. Questo studio fornisce una valida evidenza fisiologica e clinica del ruolo del GH non solo nella crescita lineare, ma anche nella maturazione funzionale del tessuto muscolare. I dati rafforzano l'idea che la terapia con GH, in età prepuberale, possa contribuire a migliorare la forza e la performance fisica, con possibili ricadute positive su benessere, attività quotidiane e qualità di vita.

Diabete Mellito

A cura di



Valeria Castorani

*Diabetologia pediatrica, Ospedale Maggiore della Carità
Università Piemonte Orientale, Novara*



Vittoria Frattolillo

Università Luigi Vanvitelli, Campania

Children With Diabetes and At Least One Non-Autoimmune Feature Should Be Considered for Monogenic Diabetes Testing

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf430>

Rebecca Myers¹, Melek Yildiz², Mehmet Nuri Ozbek³, Jaida Manzoor⁴, Mohsina Ibrahim⁵, Chittaranjan Yajnik⁶, Muge Atar⁷, Zeynep Şiklar⁸, Sezer Acar⁹, Evgenia Globa¹⁰, Omneya Magdy Omar¹¹, Huseyin Demirbilek¹², Samar Hassan¹³, Korcan Demir¹⁴, Misbah Hanif¹⁵, Tulay Guran¹⁶, Nihal Hatipoglu¹⁷, Cemil Koçyiğit¹⁸, Kevin Colclough¹⁹, Jayne Houghton¹⁹, Andrew Hattersley¹, Rachel Van Heugten¹⁹, Kashyap Patel¹

1 University of Exeter, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, United Kingdom.

2 Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul, Turkey.

3 Gazi Yasargil Diyarbakir Training and Research Hospital, Department of Paediatric Endocrinology, Diyarbakir, Turkey.

4 Children's Hospital, University of Child Health Sciences, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Lahore, Pakistan.

5 National Institute of Child Health, Paediatric Endocrinology and Diabetes Department, Karachi, Pakistan.

6 King Edward Memorial Hospital & Research Centre, Department of Diabetes, Pune, India.

7 Antalya Training and Research Hospital, Pediatric Endocrinology, Antalya, Turkey.

8 Ankara University School of Medicine, Pediatric Endocrinology, Ankara, Turkey.

9 Dr.Behcet Uz Child Disease and Paediatric Surgery Training and Research Hospital, Division of Paediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.

10 Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, MoH of Ukraine, Department of Pediatric Endocrinology, Kyiv, Ukraine.

11 Faculty of Medicine, Alexandria University, Pediatrics, Alexandria, Egypt.

12 Hacettepe University, Faculty of Medicine, Paediatric Endocrinology, Ankara, Turkey.

13 Gaafar Ibn Auf Pediatric Tertiary Hospital, Pediatric Endocrinology, Khartoum, Sudan.

14 Dokuz Eylül University, Department of Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.

15 Dow University of Health Sciences, Clinical Genetics Pediatrics, Karachi, Pakistan.

16 Marmara University Hospital, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Istanbul, Turkey.

17 Erciyes University, School of Medicine, Department of Paediatric Endocrinology, Kayseri, Turkey.

18 Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.

19 Exeter NHS Genomics Laboratory, Royal Devon University Healthcare NHS Foundation Trust, Exeter, UK.

Il recente studio di Myers rappresenta un contributo rilevante nella definizione dell'iter diagnostico ottimale per il diabete monogenico in età pediatrica. Gli autori hanno condotto un'analisi sistematica su una coorte di 183 bambini affetti da diabete associato ad almeno una manifestazione extra-pancreatica non autoimmune, documentando in un terzo dei casi (33%) l'identificazione di una causa genetica definita, in misura superiore rispetto a quanto riportato in precedenti evidenze.

Nella popolazione esaminata, la maggior parte delle forme genetiche individuate (84%) era attribuibile a mutazioni recessive, principalmente nei geni WFS1 (46%), SLC19A2 (12%) e SLC29A3 (12%).

Di particolare interesse metodologico è l'approccio diagnostico proposto dagli autori, che integra la valutazione dei marcatori immunologici (autoanticorpi anti-GAD, IA2 e ZnT8) con il Type 1 Diabetes Genetic Risk Score (T1DGRS). Tale strategia consente di affinare in modo significativo la selezione dei pazienti candidabili all'analisi genetica, ottimizzando l'impiego delle risorse e riducendo notevolmente il numero di test non necessari. I risultati evidenziano infatti che i soggetti negativi per autoanticorpi e con un T1DGRS inferiore al 50° percentile presentano una probabilità del 48% di avere un diabete monogenico, rispetto al 3% dei pazienti positivi agli autoanticorpi e al 7% di quelli con T1DGRS elevato ($p < .0001$). Questo approccio consentirebbe di ridurre del 35% il numero complessivo di test genetici mantenendo una sensibilità diagnostica del 95%.

Dal punto di vista clinico, il dato più rilevante emerso dallo studio consiste nell'osservazione che un bambino su tre con diabete e una singola manifestazione extra-pancreatica non autoimmune può presentare una forma monogenica, anche in assenza di caratteristiche sindromiche evidenti. Pertanto, nei pazienti pediatrici con diabete e qualsiasi manifestazione extra-pancreatica non autoimmune, anche isolata, la possibilità di un'eziologia genetica deve essere rigorosamente considerata.

Le implicazioni pratiche di tali risultati sono di notevole importanza, poiché una diagnosi genetica accurata può modificare in modo sostanziale la gestione terapeutica, il monitoraggio delle complicanze e il counseling familiare.

In conclusione lo studio di Myers et al. aggiorna in modo significativo la letteratura internazionale, sottolineando come la distinzione tra diabete autoimmune e monogenico non possa più basarsi esclusivamente su criteri clinici. L'integrazione di marcatori immunologici e T1DGRS risulterebbe in grado di orientare in modo più efficiente la diagnosi, ottimizzare le risorse genetiche disponibili e migliorare le decisioni terapeutiche e prognostiche nella pratica clinica pediatrica.

Minimum effective low dose of antithymocyte globulin in people aged 5-25 years with recent-onset stage 3 type 1 diabetes (MELD-ATG): a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, adaptive dose-ranging trial

Lancet.2025 Sep 27;406:1375-1388. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01674-5.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)01674-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01674-5/abstract)

Chantal Mathieu ¹, Julie Wych ², A Emile J Hendriks ³, Lisa Van Ryckegehem ⁴, Timothy Tree ⁵, Piotr Chmura ⁶, Christopher Möller ⁶, Kristina Casteels ⁷, Thomas Danne ⁸ et al; INNODIA

¹ Department of Endocrinology, UZ Gasthuisberg, UZ Leuven, Leuven, Belgium; Department of Chronic Diseases and Metabolism, KU Leuven, Leuven, Belgium. Electronic address: chantal.mathieu@uzleuven.be.

² Centre for Trials Research College of Biomedical and Life Sciences, Cardiff University, Cardiff, UK.

³ Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK; Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK.

⁴ Department of Endocrinology, UZ Gasthuisberg, UZ Leuven, Leuven, Belgium.

⁵ Department of Immunobiology, School of Immunology and Microbial Sciences, King's College London, London, UK.

⁶ Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

⁷ Department of Paediatrics, UZ Gasthuisberg, UZ Leuven, Leuven, Belgium.

⁸ Center for Paediatric Endocrinology, Diabetology, and Clinical Research, Auf Der Bult Children's Hospital, Hannover, Germany.

Lo studio MELD-ATG è un trial di fase 2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a identificare la dose minima efficace di globulina antitimocita (ATG) nei soggetti di età compresa tra 5 e 25 anni con diabete mellito di tipo 1 di nuova insorgenza (stadio 3). L'ATG aveva mostrato in precedenti studi la capacità di rallentare la perdita di C-peptide a dosi di 2,5 mg/kg, mentre dosi più alte risultavano inefficaci o dannose. Lo scopo del MELD-ATG è stato quello di determinare la dose minima di ATG in grado di preservare la funzione β -cellulare con un profilo di sicurezza accettabile. Lo studio ha arruolato 117 partecipanti in otto Paesi europei con recente diagnosi di T1D (da 3 a 9 settimane). Sono stati randomizzati a ricevere placebo o ATG in dosi di 0.1, 0.5, 1.5 o 2.5 mg/kg, somministrate per via endovenosa. L'endpoint primario è stata la valutazione dell'area sotto la curva (AUC) del C-peptide durante un mixed-meal tolerance test (MMTT) effettuato a 12 mesi. Gli endpoint secondari includevano la valutazione dell'HbA1c, la dose insulinica quotidiana, i parametri di monitoraggio glicemico continuo ed il profilo di sicurezza del farmaco (in particolare l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine e la malattia da siero).

A 12 mesi, il valore medio di C-peptide AUC è risultato pari a 0.411 nmol/L/min nel gruppo placebo, 0.535 nmol/L/min nel gruppo 2.5 mg/kg ($p=0.0028$) e 0.513 nmol/L/min nel gruppo 0.5 mg/kg ($p=0.014$). Non vi sono state differenze significative nei fabbisogni insulinici o nelle glucometriche; il gruppo con una dose minore di farmaco somministrato ha riportato inoltre una minore incidenza di eventi avversi come la malattia da siero e sindrome da rilascio di citochine.

Lo studio ha pertanto dimostrato come una dose minore di ATG (pari a 0.5 mg/kg) risulti efficace e meglio tollerata con un profilo di sicurezza accettabile e un potenziale impatto clinico rilevante rispetto alla dose standard di 2.5 mg/kg nel rallentare la perdita β -cellulare nei giovani con diabete di tipo 1.

L'ATG a basse dosi si conferma quindi un candidato promettente come terapia immuno-modulante; ulteriori dati sono certamente necessari per meglio caratterizzare le potenzialità di tale trattamento.

Approach to the Patient: Type 1 Diabetes Management With Exercise - Prepare, Perform, Stabilize, and Study

J Clin Endocrinol Metab.2025;110:2326-2338. doi: 10.1210/clinem/dgaf136.

<https://academic.oup.com/jcem/article/110/8/2326/8046206>

Joseph Henske ¹, Lauren V Turner ², Michael C Riddell ²

¹ Department of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, University of Arkansas for Medical Sciences Little Rock, AR 72205, USA.

² School of Kinesiology and Health Science, Muscle Health Research Centre, York University, Toronto, ON, Canada M3J 1P3.

L'articolo propone un metodo pratico e concreto per meglio gestire l'attività fisica in soggetti con diabete mellito tipo 1. Gli autori hanno realizzato infatti delle raccomandazioni che si sviluppano attraverso due cornici semplici: le domande "chi, cosa, quando, dove, perché e come" per meglio inquadrare il paziente e il contesto entro cui l'esercizio avrà luogo, e quattro fasi operative - prepare, perform, stabilize, study - che scandiscono ciò che è meglio fare prima, durante, subito dopo e tra un allenamento e l'altro. Sappiamo bene come l'esercizio fisico generi instabilità glicemica; la risposta controregolatoria (glucagone/catecolamine) durante lo sport è attenuata, e l'aumento di GLUT4 da contrazione incrementa l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. I più recenti sistemi di erogazione di insulina certamente aiutano a minimizzare la variabilità glicemica ma non "ricreano" perfettamente la fisiologia: i CGM possono perdere precisione, e gli algoritmi dei sistemi AID gestiscono l'IOB in modo non uniforme, con rischi di ipo inattesa o iper post-sospensione. L'articolo fornisce istruzioni semplici e pratiche che permettono di gestire meglio lo sforzo fisico attraverso indicazioni mirate sulla base della terapia insulinica in uso (MDI/AID), della tipologia di sforzo fisico (aerobia/anaerobia) e delle attività svolte prima e dopo lo sport. Gli autori vanno a ribadire come l'esercizio sia altamente raccomandato e fattibile nei soggetti con T1D, ma richiede una pianificazione mirata, una modulazione delle dosi di insulina e dei grammi di carboidrati che si assumono, associati ad uso consapevole di CGM e AID.