

Cari colleghi,

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

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:

- Diabete mellito e diabete monogenico
- Obesità e complicanze

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

Diabete mellito e diabete monogenico

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Valeria Castorani e Gianmario Forcina



Valeria Castorani

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

Gianmario Forcina

*Università degli Studi della Campania
“Luigi Vanvitelli”*

Kidney Hyperfiltration and Mitochondrial Changes Are Associated With eGFR Decline in Young People With Type 1 Diabetes

J Clin Endocrinol Metab 2025 Jul 15;110(8):2243-2251. doi:10.1210/clinem/dgae787.

<https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/110/8/2243/7889400?redirectedFrom=fulltext&login=true>

Uyen N Pham^{1 2 3}, Alison Pryke⁴, Tracey Baskerville¹, Alison Griffin⁵, Rani O Whiddett¹, Amelia K Fotheringham^{1 3}, Mitchell A Sullivan^{1 3}, Janelle Nisbet², Liza Phillips^{2 3}, Ross S Francis^{3 6}, Elizabeth Davis⁷, Timothy W Jones⁷, Fergus Cameron⁸, Jennifer Couper⁹, Paul Benitez-Aguirre⁴, Maria Craig⁴, David W Johnson^{3 6}, R Neil Dalton¹⁰, M Loredana

Marcovecchio¹¹, Andrew Cotterill¹², Helen L Barrett^{1 13 14}, Kim C Donaghue⁴, Josephine M Forbes¹³

¹Mater Research Institute-The University of Queensland, TRI, Brisbane 4102, Australia.

²Mater Hospital, Mater Misericordiae Ltd., Brisbane 4101, Australia.

³Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane 4006, Australia.

⁴Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney 2145, Australia.

⁵Statistics Unit, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane 4006, Australia.

⁶Department of Kidney and Transplant Services, Princess Alexandra Hospital, Brisbane 4102, Australia.

⁷Department of Diabetes and Endocrinology, Perth Children's Hospital, Nedlands 6009, Australia.

⁸Department of Endocrinology and Diabetes, Royal Children's Hospital, Melbourne 3052, Australia.

⁹Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide 5006, Australia.

¹⁰The WellChild Laboratory, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St. Thomas' Hospital, London SE1 7EH, UK.

¹¹Department of Paediatrics, University of Cambridge and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge CB2 0QQ, UK.

¹²Children's Health Queensland, Brisbane 4101, Australia.

¹³Department of Obstetric Medicine, Royal Hospital for Women, Sydney 2031, Australia.

¹⁴Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney 2033, Australia.

Questo studio longitudinale, condotto su 80 adolescenti con diabete mellito di tipo 1 (T1D) arruolati in due centri australiani e seguiti per una media di 9.2 anni, si propone di indagare se la presenza di iperfiltrazione renale (definita come valori di eGFR >135 mL/min/1.73 m²) durante l'adolescenza e l'alterazione del rapporto tra DNA mitocondriale e nucleare (mtDNA:nDNA) quale marcatore di stress metabolico nelle urine possano essere predittori precoci di declino della funzionalità renale, misurata tramite il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR), durante il follow-up.

I risultati hanno mostrato come i soggetti con iperfiltrazione renale al baseline (31%) riportavano una riduzione significativamente maggiore della funzionalità renale, in termini di eGFR, durante il follow-up rispetto a coloro senza iperfiltrazione. Inoltre, il rischio di sviluppare un rapido declino della funzionalità renale (>3 mL/min/1.73 m²/anno) era circa 14 volte più elevato nel gruppo con iperfiltrazione (p = 0.004). Al baseline, mtDNA:nDNA non differiva tra i due gruppi ma risultava correlato ad un maggiore declino dell'eGFR e ad un aumentato rischio di declino rapido. Non sono state riportate differenze significative nei cambiamenti dell'albuminuria (UACR) tra i due gruppi e i casi di albuminuria moderata o severa erano pochi e in parte regrediti spontaneamente.

Tali dati supportano il ruolo dell'iperfiltrazione renale come importante indicatore precoce di progressivo deterioramento della funzionalità renale nei giovani adulti con T1D, anche in assenza di albuminuria. Inoltre, il rapporto mtDNA:nDNA urinario potrebbe rappresentare un potenziale biomarcatore non invasivo di stress metabolico e rischio renale precoce, ma sono necessari ulteriori studi su campioni più ampi e con misurazioni dirette della funzione mitocondriale per confermarne l'utilità clinica e prognostica.

Early Detection of β -Cell Decline Using Home Dried-Blood-Spot C-Peptide Levels in New-Onset Type 1 Diabetes

Diabetes Care. 2025 May 22;dc250214. doi: 10.2337/dc25-0214

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/doi/10.2337/dc25-0214/160533/Early-Detection-of-Cell-Decline-Using-Home-Dried?redirectedFrom=fulltext>

Hendriks AEJ^{1,2}, Marcovecchio ML^{1,2}, Evans ML³, Barker P⁴, Burling K⁴, Overbergh L⁵, Mathieu C^{5,6}; INNODIA Consortium

¹ Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, CB2 0QQ, U.K.

² Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, CB2 0QQ, U.K.

³ Institute of Metabolic Science & Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, U.K.

⁴ National Institute for Health and Care Research Cambridge Biomedical Research Centre, Core Biochemistry Assay Laboratory, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, CB2 0QQ, U.K.

⁵ Department of Chronic and Metabolic Diseases, KU Leuven, 3000, Leuven, Belgium.

⁶ Department of Endocrinology, UZ Gasthuisberg, 3000, Leuven, Belgium.

In questo studio prospettico, condotto nell'ambito della coorte INNODIA, gli autori hanno valutato la fattibilità e l'utilità prognostica della misurazione domiciliare del C-peptide mediante campioni di sangue capillare essiccato (DBS: dried blood spot) in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (T1D) di nuova diagnosi, confrontandola con il gold standard rappresentato dal mixed-meal tolerance test (MMTT) venoso.

Sono stati inclusi 292 pazienti (età media 12,7 anni), arruolati entro 6 settimane dalla diagnosi, valutati in un follow up di 12 mesi. Nell'arco del periodo di osservazioni, i partecipanti hanno raccolto autonomamente a casa, a intervalli regolari, coppie di campioni DBS a digiuno e a 60 minuti da un pasto liquido standardizzato. Al termine del follow-up è stato eseguito un MMTT per misurare l'area sotto la curva (AUC) del C-peptide venoso.

L'analisi ha evidenziato che nei primi 6 mesi di follow-up, la velocità di riduzione del C-peptide stimolato misurato con campioni DBS raccolti a casa era in grado di prevedere con precisione sia l'AUC sia il picco di C-peptide al MMTT dopo 12 mesi ($P < 0,01$), indipendentemente da glicemia al momento della misurazione, età e valore basale di C-peptide. Al contrario, le variazioni del C-peptide a digiuno misurato con DBS non mostravano capacità predittiva.

Questo significa che il DBS stimolato può fornire, già nei primi mesi dalla diagnosi, informazioni prognostiche affidabili sul futuro declino della funzione β -cellulare. Ciò può rappresentare un notevole cambiamento per il monitoraggio della funzione pancreatica in pazienti con neodiagnosi di T1D, essendo il DBS domiciliare una metodica semplice, poco invasiva e logisticamente vantaggiosa. Tuttavia, ulteriori studi di validazione in coorti indipendenti e in fasce di età più basse sono necessari al fine di confermarne l'affidabilità e l'applicabilità su larga scala.

In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia and Offspring Type 2 Diabetes Genetic Risk Score Are Independently Associated With Risk of Impaired Glucose Tolerance in Youth

Diabetes Care. 2025 Aug 1;48(8):1356-1360. doi: 10.2337/dc24-2891

<https://diabetesjournals.org/care/article/48/8/1356/160525/In-Utero-Exposure-to-Maternal-Hyperglycemia-and>

Dieguez AC^{1,2}, Kuang A³, Josefson JL^{1,2}, Scholtens DM³, Lowe WL Jr⁴, Hayes MG⁴, Hivert MF^{5,6,7}.

¹ Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL.

² Department of Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

³ Division of Biostatistics and Informatics, Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

⁴ Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

⁵ Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

⁶ Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School, Boston, MA.

⁷ Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.

In questo ampio studio multicentrico gli autori hanno valutato l'associazione tra predisposizione genetica al diabete di tipo 2 (T2D) e l'esposizione intrauterina a iperglicemia materna, analizzandone l'impatto sul rischio di alterata tolleranza glucidica (IGT) e T2D in età pediatrica.

Sono stati inclusi 3.444 bambini (età media 11,4 anni). La predisposizione genetica è stata stimata tramite uno score, il Genetic Risk Score (T2D-GRS), calcolato su 1.150 varianti genetiche note per l'associazione con T2D negli adulti. L'esposizione materna è stata valutata considerando la diagnosi di diabete gestazionale (GDM) e la somma dei punteggi z delle glicemie durante OGTT a circa 28 settimane di gestazione.

L'analisi ha mostrato che sia punteggi glicemici materni più elevati sia un GRS del bambino >75° percentile erano indipendentemente associati a valori glicemici più alti in età pediatrica.

La prevalenza di IGT + T2D era del 5,6% nei non esposti con basso rischio genetico, bensì risultava del 15,9% nei bambini esposti a GDM e ad alto rischio genetico. Non sono state osservate interazioni significative, suggerendo un effetto additivo tra predisposizione genetica e iperglicemia materna sulla disfunzione glucidica.

Questo lavoro, uno dei più ampi e diversificati etnicamente in ambito pediatrico, sottolinea l'importanza di integrare fattori genetici e perinatali nella valutazione precoce del rischio di T2D nei neonati. L'identificazione di soggetti ad alto rischio già in epoca pre-clinica potrebbe consentire l'implementazione di strategie preventive mirate, intervenendo su fattori ambientali e comportamentali modificabili sin dalla prima infanzia.

Obesità e complicanze

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Michele Nardolillo e Anna Di Sessa



Michele Nardolillo

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*



Anna Di Sessa

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*

The association between childhood obesity and major adverse liver outcomes in adolescence and young adulthood

JHEP Rep. 2025 Apr 11;7(7):101425. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101425

[https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(25\)00102-8/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(25)00102-8/fulltext)

Resthie R Putri^{1,2}, Thomas Casswall¹, Pernilla Danielsson¹, Claude Marcus¹, Emilia Hagman¹

¹Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

²Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Questo ampio studio caso -controllo svedese ha valutato per la prima volta il rischio di complicanze epatiche maggiori (MALOs) (ad es. cirrosi, epatocarcinoma, ipertensione portale, varici

gastriche/esofagee e ascite) nel tempo nei bambini che presentavano obesità già nella prima infanzia. A tale scopo, 29,321 bambini con obesità e 141,510 normopeso sono stati seguiti dall'età di 10 anni fino ai 40 anni. È stata evidenziata un'incidenza di MALOs a 40 anni di circa 1.14% nei pazienti con obesità vs. 0.52% nel gruppo dei controlli. La correlazione tra obesità pediatrica e MALOs non è risultata essere mediata dalla presenza di diabete mellito tipo 2, ma nel corso del tempo il grado elevato di obesità e soprattutto l'alcolismo hanno dimostrato un effetto sinergico sullo sviluppo di MALOs.

Pur essendo necessari ulteriori studi longitudinali per comprenderne meglio gli effetti di tali fattori nel tempo, i risultati di questo studio evidenziano l'importanza crescente di una stratificazione del rischio più accurata, con l'obiettivo di offrire un approccio di medicina personalizzata ai bambini affetti da obesità.

Early childhood height, weight, and BMI development in children with monogenic obesity: a European multicentre, retrospective, observational study.

Lancet Child Adolesc Health. 2025 May;9(5):297-305. doi: 10.1016/S2352-4642(25)00065-3.

[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(25\)00065-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(25)00065-3/fulltext)

Stefanie Zorn¹, Cornelis Jan de Groot², Stephanie Brandt-Heunemann¹, Julia von Schnurbein³, Ozair Abawi⁴, Rebecca Bounds⁵, Lisa Ruck⁶, Blanca Guijo⁷, Gabriel Á Martos-Moreno⁸, Clarisse Nicaise⁹, Sophie Courbage⁹, Margit Klehr-Martinelli¹⁰, Reiner Siebert¹¹, Béatrice Dubern¹², Christine Poitou¹³, Karine Clément¹³, Jesús Argente¹⁴, Peter Kühnen¹⁵, Ismaa Sadaf Farooqi⁵, Martin Wabitsch¹⁶, Erica van den Akker⁴

¹Division of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Ulm University Medical Center, Ulm, Germany; German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Ulm, Ulm, Germany.

²Division for Paediatric Endocrinology and Obesity Center, Department of Paediatrics, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands; Department of Paediatrics, IJsselland Hospital, Capelle aan den IJssel, Netherlands.

³Division of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Ulm University Medical Center, Ulm, Germany.

⁴Division for Paediatric Endocrinology and Obesity Center, Department of Paediatrics, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands.

⁵Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK.

⁶Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

⁷Departments of Pediatrics & Pediatric Endocrinology, Research Institute "La Princesa", Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

⁸Departments of Pediatrics & Pediatric Endocrinology, Research Institute "La Princesa", Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁹Sorbonne University, Reference Centre for Rare Diseases, Pediatric Nutrition and Gastroenterology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Trousseau Hospital, Paris, France.

¹⁰Institute of Human Genetics, Ulm University and Ulm University Medical Center, Ulm, Germany.

¹¹German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Ulm, Ulm, Germany; Institute of Human Genetics, Ulm University and Ulm University Medical Center, Ulm, Germany.

¹²Sorbonne University, Reference Centre for Rare Diseases, Pediatric Nutrition and Gastroenterology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Trousseau Hospital, Paris, France; Sorbonne University INSERM Nutrition and Obesity, Systemic Approaches NutriOmics, Paris, France.

¹³Sorbonne University INSERM Nutrition and Obesity, Systemic Approaches NutriOmics, Paris, France; Reference Centre for Rare Diseases, Nutrition Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.

¹⁴Departments of Pediatrics & Pediatric Endocrinology, Research Institute "La Princesa", Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; IMDEA Food Institute, Madrid, Spain.

¹⁵Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Berlin, Berlin, Germany.

¹⁶Division of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Ulm University Medical Center, Ulm, Germany; German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Ulm, Ulm, Germany.

Questo studio osservazionale multicentrico retrospettivo ha analizzato i dati antropometrici di 147 soggetti europei affetti da obesità monogenica, monitorati dalla nascita fino ai 5 anni di età, con l'obiettivo di identificarne precocemente le traiettorie di crescita.

I pazienti con mutazioni bialleliche nei geni chiave della via leptina-melanocortina (LEP, LEPR e MC4R) hanno presentato pattern di crescita del BMI chiaramente distinguibili già a partire dai 6 mesi di vita rispetto a quelli con mutazioni monoalleliche nel gene MC4R. In particolare, nei soggetti con varianti bialleliche in LEP, LEPR e MC4R è stato dimostrato un rapido incremento del BMI durante il primo anno di vita, seguito da un plateau fino ai 5 anni. Al contrario, nei bambini con mutazioni bialleliche nel gene POMC, non è stato osservato alcun plateau. Inoltre, a partire dall'età di un anno, i bambini con varianti bialleliche del gene MC4R hanno mostrato una crescita lineare accelerata.

Lo studio ha altresì individuato un valore soglia ottimale di BMI pari a 24,0 kg/m² all'età di 2 anni, in grado di distinguere con elevata accuratezza i soggetti con mutazioni bialleliche dai controlli (sensibilità 0.96 [95% CI 0.89–1.00], specificità 0.83 [0.74–0.90], AUC: 0.96 [0.91–0.99], p<0.0001). Ciò suggerisce l'esistenza di una finestra diagnostica precoce in cui il ricorso a test genetici può essere particolarmente indicato, permettendo l'avvio tempestivo di interventi mirati.

Al contrario, nei soggetti con varianti monoalleliche del gene MC4R, il BMI ha mostrato una scarsa efficacia discriminativa, rendendone più difficile l'identificazione precoce.

Nel complesso, questi dati – provenienti dalla più ampia coorte finora disponibile – forniscono nuove evidenze sulle manifestazioni fenotipiche precoci dell'obesità monogenica. I risultati sottolineano l'importanza di un approccio personalizzato sia nello screening, attraverso l'uso di soglie di BMI specifiche per età e pattern di crescita, sia nella diagnosi, mediante lo sviluppo di strumenti integrati clinico-genetici. Questo approccio potrebbe migliorare significativamente l'identificazione e la gestione precoce dei pazienti con obesità monogenica.

Distinct Patterns of Weight Gain, Age, and Subcortical Microstructure in Early Adolescence

JAMA Netw Open. 2025 Jul 1;8(7):e2522211. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.22211.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2836756>

Shana Adise¹, Zhaolong Adrian Li², Jonatan Ottino-González¹, Filip Morys³, Peter A Chiarelli⁴, Tamara Hershey^{2 5 6 7}

¹Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Pediatrics, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California.

²Department of Psychiatry, Washington University in St Louis School of Medicine, St Louis, Missouri.

³Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

⁴Department of Neurosurgery, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California.

⁵Department of Psychological and Brain Sciences, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri.

⁶Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri.

⁷Department of Neurology, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri.

Nell'ambito delle complicanze multisistemiche dell'obesità pediatrica, sono ancora scarse le evidenze in merito al declino cognitivo. Da un punto di vista fisiopatologico, è stato ipotizzato un effetto della neuroinfiammazione su alcune strutture cerebrali coinvolte nella regolazione della fame prima dello sviluppo di obesità, ma ad oggi mancano dati sulla possibile associazione bidirezionale tra obesità infantile e neuroinfiammazione.

Questo ampio studio di coorte multicentrico (Adolescent Brain Cognitive Development Study) ha esaminato l'associazione tra obesità infantile, età e microstruttura sottocorticale cerebrale valutata tramite il restricted normalized isotropic (RNI) quale indice, estrapolato tramite studi di risonanza magnetica nucleare, del grado di neuroinfiammazione. I pazienti, di età compresa tra 9 e 20 anni e tutti normopeso al baseline, sono stati suddivisi in soggetti con peso sano e stabile dopo due anni (HW – SW) (n=1072) e con peso sano ma non stabile dopo 2 anni (HW – NS) (n=772). Nel gruppo HW – SW non si sono osservate associazioni tra RNI e BMI, ma solo un incremento dell'RNI all'aumentare dell'età. Nel gruppo HW – NS, invece, si sono osservate interazioni bidirezionali tra BMI e RNI in particolare nel sesso femminile, indipendentemente dall'età, e in varie regioni cerebrali sottocorticali. Valori più elevati di RNI si sono dimostrati associati con un maggiore incremento ponderale nel tempo nei soggetti di sesso femminile di tale gruppo.

Sebbene siano necessari ulteriori studi che includano, tra gli altri, una valutazione più ampia dell'infiammazione (es. markers infiammatori diretti e periferici), il RNI sembra rappresentare un indice di neuroinfiammazione nei bambini con eccesso ponderale, suggerendone un possibile utilizzo quale marker precoce dei cambiamenti neuroevolutivi associati all'obesità in adolescenza.