

Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2024 per il mese di dicembre.

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:

- Obesità e complicanze
- Diabete mellito e diabete monogenico

Buona lettura e cogliamo l'occasione per augurarvi Buone Festività

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 DALLA LETTERATURA- n 9/2024-

Obesità e complicanze

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

A cura di Salvatore Guercio Nuzio e Anna Di Sessa



Salvatore Guercio Nuzio

UOC di Pediatria

*PO Santa Maria della Speranza di Battipaglia
(ASL Salerno)*



Anna Di Sessa

*Università degli Studi della Campania,
"Luigi Vanvitelli", Napoli*

Steatotic Liver Disease in Pediatric Obesity and Increased Risk for Youth-Onset Type 2 Diabetes

Diabetes Care. 2024 Dec 1;47(12):2196-2204. doi: 10.2337/dc24-1236.

<https://diabetesjournals.org/care/article/47/12/2196/157307/Steatotic-Liver-Disease-in-Pediatric-Obesity-and>

Resthie R Putri¹, Thomas Casswall¹, Pernilla Danielsson¹, Claude Marcus¹, Emilia Hagman¹

¹Division of Pediatrics, Department of Clinical Science, Intervention, and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Questo ampio studio di coorte svedese condotto 10.346 bambini con sovrappeso/obesità e 59.336 controlli dimostra che la Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) quale

comorbidità dell'obesità pediatrica è associata a un rischio 2.7 volte più elevato di diabete mellito tipo 2 (T2D) a esordio giovanile (hazard ratio (HR) 2.71(95% CI 2,14–3,43), con un effetto sinergico fra MASLD ed iperglicemia intermedia (definita come glicemie a digiuno fra 110 e 125 mg/dL e/o HbA1c compresa tra 5.7 e 6.4%) (HR 9.04 [6,38–12,79])). Inoltre, una risposta ottimale al trattamento non farmacologico dell'obesità riduce il rischio di T2D di almeno il 43% (HR 0,23 [0,09–0,57]), indipendentemente dalla MASLD. Ciò rimarca e sottolinea non solo l'importanza dello screening glicemico e della funzionalità epatica nella gestione dell'obesità pediatrica ma anche l'impatto delle modifiche dietetiche e dello stile di vita nella prevenzione del T2D in tali pazienti.

Lipid profiling identifies modifiable signatures of cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity.

Nat Med. 2024 Sep 20. doi: 10.1038/s41591-024-03279-x.

<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03279-x>

Huang Y^{1#}, Sulek K^{2#}, Stinson SE¹, Holm LA^{1,3}, Kim M², Trost K^{1,2}, Hooshmand K², Lund MAV^{3,4}, Fonvig CE^{1,3,5}, Juel HB¹, Nielsen T^{5,6}, Ängquist L¹, Rossing P^{2,5}, Thiele M^{7,8}, Krag A^{7,8}, Holm JC^{9,10,11}, Legido-Quigley C^{12,13}, Hansen T¹⁴.

¹Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

²Steno Diabetes Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

³The Children's Obesity Clinic, accredited European Centre for Obesity Management, Department of Paediatrics, Copenhagen University Hospital Holbæk, Holbæk, Denmark.

⁴Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

⁵Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

⁶Medical Department, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark.

⁷Center for Liver Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Denmark.

⁸Department of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

⁹Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. jhom@regionsjaelland.dk.

¹⁰The Children's Obesity Clinic, accredited European Centre for Obesity Management, Department of Paediatrics, Copenhagen University Hospital Holbæk, Holbæk, Denmark. jhom@regionsjaelland.dk.

¹¹Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. jhom@regionsjaelland.dk.

¹²Steno Diabetes Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark. cristina.legido_quigley@kcl.ac.uk.

¹³Institute of Pharmaceutical Science, King's College London, London, United Kingdom. cristina.legido_quigley@kcl.ac.uk.

¹⁴Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. torben.hansen@sund.ku.dk.

[#]Contributed equally.

Lo studio trasversale HOLBAEK si propone di esaminare il ruolo delle classi lipidiche nell'obesità pediatrica e studiarne le associazioni coi comuni fattori di rischio cardiometabolici (steatosi epatica, dislipidemia, insulino-resistenza (IR), ecc.). È stato analizzato il profilo lipidomico di 958 bambini con sovrappeso o obesità, confrontandolo con quello di 373 bambini normopeso. Tale analisi è stata altresì condotta in un sottogruppo di 186 bambini e adolescenti con obesità sottoposti ad un programma di intervento non farmacologico.

L'integrazione della lipidomica con i profili di rischio cardiometabolico ha mostrato un'associazione diretta di IR e dislipidemia con ceramidi (Cer), fosfatidiletanolamine (PE) e fosfatidilinositoli (PI), mentre è stata evidenziata una correlazione inversa con le sfingomieline (SM). Livelli elevati di specifici PI (in particolare PI (32:1) e PE sono stati associati alla steatosi epatica nei bambini e negli adolescenti. Inoltre, un pannello di tre lipidi costituito da PI (32:1), PE (36:1) e Cer(d42:0) ha predetto efficacemente la steatosi epatica, con una performance diagnostica paragonabile a quella dei livelli dei comuni enzimi epatici.

Nel sottogruppo di pazienti sottoposto ad intervento non farmacologico che aveva ottenuto una riduzione del BMI-SDS, si è osservata una riduzione dei fosfolipidi, trigliceridi e Cer (in particolare Cer(42:0) e Cer(40:1), notoriamente associate alla mortalità generale negli adulti con diabete). Queste ultime, inoltre, hanno mostrato un'associazione anche con la variazione dei livelli di ALT, suggerendo altresì un miglioramento nella funzionalità epatica.

Tali dati non solo supportano un ruolo parziale dei lipidi nel mediare la correlazione tra obesità e rischio cardiometabolico ma suggeriscono anche come un approccio personalizzato non farmacologico sia in grado di ristabilire la disfunzione lipidica.

Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Nov 12:S2213-8587(24)00273-0. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00273-0

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(24\)00273-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(24)00273-0/abstract)

Argente J¹, Verge CF², Okorie U³, Fennoy I⁴, Kelsey MM⁵, Cokkinias C⁶, Scimia C⁶, Lee HM⁶, Farooqi IS⁷.

¹Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology, University Hospital Niño Jesús, Research Institute La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; CIBER Fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; IMDEA Food Institute, Madrid, Spain. Electronic address: jesus.argente@fundacionendo.org.

²Sydney Children's Hospital Randwick and Paediatrics, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.

³Marshfield Clinic Research Institute, Marshfield, WI, USA.

⁴Division of Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

⁵Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA.

⁶Rhythm Pharmaceuticals, Boston, MA, USA.

⁷Institute of Metabolic Science and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, University of Cambridge, Cambridge, UK.

Il trial multicentrico VENTURE di fase 3 in aperto, della durata di 52 settimane, rappresenta il primo studio sull'uso della setmelanotide nei bambini di età inferiore a 6 anni affetti da obesità monogenica (causata da deficit di pro-opiomelanocortina -incluse le varianti bialleliche nel gene della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 1- e del recettore della leptina) o da sindrome di Bardet-Biedl.

Gli endpoint co-primari includevano la percentuale di pazienti che otteneva una riduzione ≥ 0.2 punti di Z-score BMI (secondo WHO) e la variazione percentuale media del BMI dal basale alla settimana 52. Gli endpoint secondari valutati alla cinquantaduesima settimana includevano la variazione assoluta media dello Z-score del BMI e la variazione media in percentuale del 95° percentile del BMI rispetto alle curve CDC. Inoltre, gli endpoint esplorativi includevano i parametri farmacocinetici, la circonferenza vita, la fame riportata dai *caregivers* e il carico percepito da questi ultimi. Complessivamente, l'83% dei pazienti ha raggiunto una riduzione ≥ 0.2 punti di Z-score BMI alla settimana 52 (95% CI: 58.7–99.8), mentre la variazione percentuale media del BMI rispetto al basale alla settimana 52 è stata pari a -18%. Gli endpoint secondari hanno mostrato significative riduzioni medie nel punteggio dello Z-score BMI e nella percentuale di BMI $>95^{\circ}$ percentile alla settimana 52. Inoltre, il 91% dei *caregivers* ha riferito che i pazienti avvertivano un minor senso della fame rispetto al basale. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, sono stati riportati esclusivamente eventi avversi lievi o moderati (principalmente reazioni locali di tipo cutaneo, vomito o nasofaringite).

Considerato il notevole incremento ponderale nel tempo nonché l'impatto in termini comorbidità, lo studio fornisce per la prima volta evidenze in merito ad un intervento farmacologico precoce in tali pazienti.

Diabete mellito e diabete monogenico

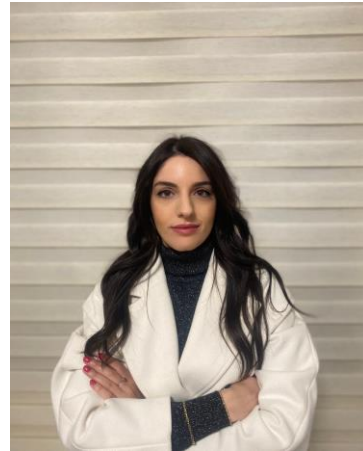
Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Valeria Castorani e Vittoria Frattolillo



Valeria Castorani

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



Vittoria Frattolillo

*Università degli Studi della Campania,
"Luigi Vanvitelli"*

Neurodevelopmental Pathways to Obesity and Type 2 Diabetes: Insights From Prenatal Exposure to Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus: A Report on Research Supported by Pathway to Stop Diabetes

Diabetes. 2024 Dec 1;73(12):1937-1941. doi: 10.2337/dbi24-0012.

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/73/12/1937/157195/Neurodevelopmental-Pathways-to-Obesity-and-Type-2?redirectedFrom=fulltext>

Kathleen A Page

Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, Diabetes and Obesity Research Institute, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA.

Lo studio esplora il legame tra diabete mellito di tipo 2 (T2D), sviluppo neurocognitivo e influenze prenatali, concentrandosi sugli effetti dell'esposizione in utero al diabete gestazionale (GDM) e all'obesità materna. I dati della coorte BrainChild, con oltre 225 bambini, mostrano differenze significative tra gli esposti e i non esposti al GDM, suggerendo nuovi spunti di riflessione. L'esposizione al GDM nelle prime fasi della gravidanza è associata a una risposta alterata dell'ipotalamo al glucosio, gliosi ipotalamica, riduzione del volume e spessore dell'ippocampo, e

maggiore attivazione dei circuiti cerebrali legati alla ricompensa in risposta a segnali alimentari, indipendentemente dall'indice di massa corporea dei bambini. Studi precedenti avevano già evidenziato un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico e ADHD nei bambini esposti a diabete materno. Tali cambiamenti cerebrali suggeriscono che l'esposizione intrauterina possa influire sulle vie neurali dell'omeostasi energetica, predisponendo i bambini a obesità, insulino-resistenza e T2D. Inoltre, l'esposizione è stata correlata a livelli più alti di ansia e depressione, e ad un QI più basso.

Questi dati evidenziano l'importanza di monitorare non solo i parametri metabolici ma anche gli aspetti neurocognitivi ed emotivi nei bambini esposti al GDM e all'obesità materna. Gli studi longitudinali della coorte BrainChild, con valutazioni di neuroimaging e profilazione metabolica, potranno chiarire i meccanismi sottostanti, offrendo indicazioni cruciali per prevenire la trasmissione intergenerazionale di obesità e T2D.

Real-World Evidence of Omnipod 5 Automated Insulin Delivery System Use in 69.902 People with Type 1 Diabetes

Diabetes Technol Ther 2024;26:514-525. doi:10.1089/dia.2023.0578.

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2023.0578>

Gregory P Forlenza ¹, Daniel J DeSalvo ², Grazia Aleppo ³, Emma G Wilmot ⁴, Cari Berget ¹, Lauren M Huyett ⁵, Irene Hadjiyianni ⁵, José J Méndez ⁵, Lindsey R Conroy ⁵, Trang T Ly ⁵, Jennifer L Sherr ⁶

¹Department of Pediatrics, Barbara Davis Center for Diabetes, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA.

²Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

³Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA.

⁴Translational Medical Sciences, University of Nottingham, School of Medicine, Royal Derby Hospital, Derby, United Kingdom.

⁵Insulet Corporation, Acton, Massachusetts, USA.

⁶Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA.

Omnipod 5 è un sistema di erogazione automatica di insulina senza catetere, integrato con sensori per il monitoraggio in continuo del glucosio compatibili. La possibilità di un suo prossimo utilizzo anche in Italia genera certamente curiosità; contestualmente alcuni recenti “pivotal clinical trials” ne hanno meglio approfondito le caratteristiche e le capacità di performance.

Questo lavoro rappresenta un interessante studio *real word* con analisi retrospettiva, condotto su circa 70.000 soggetti con diabete mellito tipo 1 (T1D) - di cui il 31.7% in età pediatrica (2-17 anni) in corso di utilizzo del microinfusore Omnipod 5 e sensore glicemico in continuo (CGM – Dexcom G6). I risultati fanno riferimento a dati ottenuti dopo almeno 90 giorni dal posizionamento del nuovo *device*. L'82% della popolazione fra i 2 e 5 anni ha scelto di utilizzare più target glicemici al fine di ottenere una minore variabilità glicemica, minimizzando il rischio di ipoglicemia e riducendo l'esposizione all'iperglicemia. Nello specifico, il 38.4% dei bambini fra i 6 e i 12 anni ed il 50.2% dei ragazzi fra i 13 ed i 17 anni prediligeva un target glicemico pari a 110 mg/dl.

La mediana del valore di Time in Range (TIR), registrata nella popolazione generale dello studio è risultata essere pari al 64.2%; nella popolazione pediatrica (a prescindere dal target glicemico selezionato) pari al 60.6%. Stratificando invece i dati pediatrici in base al “glucose target setting”, è stato descritto come coloro che hanno utilizzato un target glicemico pari a 110 mg/dl, abbiano raggiunto un TIR pari al 65.0%; il 34.7% di questi ha ottenuto un valore di TIR >70%.

Un miglioramento significativo è stato inoltre registrato nel passaggio da Omnipod Dash a Omnipod 5 con un incremento medio del TIR dal 60.5% al 69.3% ed una contestuale riduzione degli eventi ipoglicemici. Anche in coloro che sono passati da una terapia multi-iniettiva (MDI) a Omnipod 5 è stato descritto un miglioramento del TIR con un valore medio pari al 68.9% ed una percentuale di valori glicemici <70 mg/dl dell'1.15%.

Ciò pone le basi per una gestione sempre più personalizzata della malattia, suggerendo altresì l'identificazione del “setting” più efficace da impostare per ciascun paziente.

Follow-up and monitoring programme in children identified in early-stage type 1 diabetes during screening in the general population of Italy

Diabetes Obes Metab 2024;26:4197-4202. doi: 10.1111/dom.15779.

<https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15779>

Valentino Cherubini¹, Enza Mozzillo², Dario Iafusco³, Riccardo Bonfanti⁴, Carlo Ripoli⁵, Flavia Pricci⁶, Olimpia Vincentini⁷, Umberto Agrimi⁷, Marco Silano⁸, Francesca Ulivi⁹, Antonio D'Avino¹⁰, Vito Lampasona¹¹, Emanuele Bosi^{11,12}

¹Department of Women's and Children's Health, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, G. Salesi Hospital, Ancona, Italy.

²Department of Translational Medical Science, Section of Pediatrics, Regional Center of Pediatric Diabetes, Federico II University of Naples, Naples, Italy.

³Department of Woman, Child and General and Specialistic Surgery, Regional Center of Pediatric Diabetes, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy.

⁴Unit of Pediatric Diabetology, Department of Pediatrics, Diabetes Research Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.

⁵Department of Pediatrics and Microcythemia, ARNAS G. Brotzu, Cagliari, Italy.

⁶Department of Cardiovascular, Endocrine-Metabolic Diseases, and Aging, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

⁷Department of Food Safety, Nutrition and Veterinary Public Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

⁸Unit of Human Nutrition and Health, Department of Food Safety, Nutrition and Veterinary Public Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

⁹Fondazione Italiana Diabete (FID), Milan, Italy.

¹⁰Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Naples, Italy.

¹¹Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy.

¹²Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.

Tale articolo fornisce indicazioni ed approfondimenti circa il programma di follow-up e monitoraggio clinico di bambini e adolescenti italiani con riscontro di anticorpi positivi per il diabete mellito tipo 1 (T1D); sono questi soggetti identificati in una fase precoce di malattia attraverso un percorso di screening di popolazione.

L'obiettivo principale dello screening è quello di prevenire l'insorgenza di complicanze gravi correlate a T1D, come la chetoacidosi diabetica, e garantire una gestione tempestiva e multidisciplinare della diagnosi attraverso un approccio organizzato e collaborativo. La ricerca si inserisce nel contesto della recente approvazione di una legge italiana che introduce lo screening per il T1D attraverso il dosaggio degli autoanticorpi (IA) nei giovani di età compresa tra 1 e 17 anni, consentendo pertanto l'identificazione dei soggetti a rischio in una fase preclinica della malattia.

Il programma prevede la creazione di registri regionali e nazionali per tracciare i casi identificati, coinvolgendo i pediatri di famiglia come punto di riferimento iniziale per lo screening e il successivo monitoraggio. I centri regionali specializzati nella gestione e terapia del T1D in età pediatrica giocano un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti positivi, offrendo educazione sanitaria, supporto psicologico e monitoraggio metabolico regolare. Un aspetto distintivo del programma è certamente l'inclusione di bambini con singolo anticorpo positivo nel follow-up e l'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) come alternativa meno invasiva rispetto al test di tolleranza al glucosio orale (OGTT), solitamente difficile da tollerare per i bambini.

Il percorso di monitoraggio è strutturato in base al rischio di progressione della malattia, suddividendo i pazienti in categorie specifiche: rischio intermedio, fase 1 con normoglicemia e fase 2 con disglycemia. Ogni fase prevede test metabolici periodici e strategie educative volte a migliorare la consapevolezza dei sintomi iniziali del diabete. Inoltre, viene promossa la possibilità di accesso a trattamenti terapeutici o studi clinici sperimentali per ritardare la comparsa dei sintomi.

Lo studio sottolinea l'importanza della sostenibilità economica e dell'accettazione da parte delle famiglie di una patologia cronica, evidenziando un impegno a rendere il programma accessibile, efficace e psicologicamente sostenibile. I risultati attesi comprendono la riduzione del numero di casi di chetoacidosi al momento della diagnosi ed una migliore capacità di intervento precoce per le famiglie coinvolte.