

27° Congresso interassociativo AMD-SID Lombardia

100 anni fa l'insulina, 20 mesi fa la pandemia

COMUNICAZIONI ORALI

L'EDITING DEL GENE WFS1 CORREGGE DIFETTI DI ER STRESS E AUTOFAGIA IN B CELLULE DERIVATE DA iPSCS WOLFRAM

Chimienti R¹, Torchio S^{1,2}, Manenti F¹, Rossi G^{2,3}, Lombardo MT¹, Landi E¹, Zamarian V¹, Pellegrini S¹, Sordi V¹, Frontino G⁴, Meschi F⁴, Broccoli V³, Piemonti L^{1,2}

¹Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ³INSPE, San Raffaele Scientific Institute, Milano; ⁴Ospedale San Raffaele, Milano

La Sindrome di Wolfram (WS) è una patologia rara caratterizzata da diabete mellito e atrofia ottica progressiva. Deriva da mutazioni nel gene *Wfs1*, codificante Wolframina, una proteina del reticolo endoplasmico (ER) coinvolta nel metabolismo del Ca⁺⁺ e nell'ER stress: mutazioni in essa causano morte delle β cellule.

Utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) da una paziente con WS, differenziate a β cellule pancreatiche, abbiamo indagato i processi cellulari alla base della malattia e se una correzione in eterozigosi di *Wfs1* sia sufficiente a revertire il fenotipo patologico.

iPSCs sono state generate da una paziente affetta da WS, con due mutazioni in eterozigosi composta. Il differenziamento a β cellule è stato eseguito *in vitro* secondo protocolli pubblicati. L'ER stress è stato indagato tramite rtPCR e Western Blot, in condizioni basali e dopo indu-

zione con Tapsigargina o interleuchine infiammatorie. L'apoptosi è stata valutata al FACS dopo staining con AnnexinV/PI. La correzione genetica di *Wfs1* è stata condotta tramite ricombinazione omologa di un donor template (ssODN) mediata da CRISPR/Cas9.

Le iPSCs WS presentano difetti marginali nell'ER stress rispetto alla controparte corretta, ma mostrano un'aumentata suscettibilità a stress legati all'ER o all'infiammazione: questo provoca maggiore apoptosi. Esse differenziano correttamente in β cellule pancreatiche, ma presentano difetti nella secrezione insulinica e nella sopravvivenza in seguito a induzione di stress. Inoltre, le iPSCs WS hanno alterazioni nell'autofagia. La correzione in eterozigosi del gene *Wfs1* è sufficiente a ripristinare normali livelli di stress, funzionalità e sopravvivenza, sia in iPSCs che in β cellule differenziate.

La correzione genetica di WS iPSCs, ripristinando la forma nativa della proteina mutata, corregge i difetti funzionali a carico delle β cellule differenziate.

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLA MORTALITÀ A 30 GG NEI DIABETICI RICOVERATI PER SARS-COV-2 DURANTE LA PRIMA ONDATA DELL'EPIDEMIA AL PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO

Bellante R¹, Dodesini AR¹, Lepore G¹, Corsi A¹, Scaranna C¹, Galliani S¹ e Roberto Trevisan^{1,2}

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

Introduzione: è ormai noto che il diabete è un fattore indipendente di rischio per una prognosi peggiore nei soggetti con polmonite da COVID-19 (SARS-CoV-2). Bergamo è stato il primo epicentro dell'epidemia a marzo 2020 con un aumento della mortalità della popolazione generale superiore al 200%. **Scopo:** valutare i fattori di rischio associati alla mortalità a 30 gg nei soggetti con diabete di tipo 2 (DM2) ricoverati in 2 reparti dell'ASST Papa Giovanni XXIII dal 15 marzo al 15 aprile 2020. **Materiali e Metodi:** sono stati estratti i dati dalla cartella elettronica di tutti i 104 soggetti con DM2 (78 M, 26 F) ricoverati nel periodo in oggetto. Le variabili continue sono espresse come Media \pm DS e le categoriche in numero assoluto e percentuale. Le differenze tra le variabili continue sono state valutate mediante il t-test e quelle categoriche mediante il Fisher's Exact test. Per la valutazione della mortalità a 30 giorni è stata usata la regressione logistica uni- e multivariata. **Risultati:** i 104 DM2 valutati avevano un'età media di 69 \pm 13 anni, durata del diabete 11 \pm 9 anni, BMI 28 \pm 4 kg/m². Il 71% erano ipertesi, il 48% dislipidemic, il 31% con malattia renale cronica (eGFR <60 ml/min/1.73m²), il 27% con cardiopatia ischemica, il 17% con fibrillazione atriale e il 17% con neoplasia associata. Il 12% erano in terapia insulinica. La mortalità a 30 giorni è stata del 16,3% (17 soggetti). La mortalità era significativamente associata al sesso maschile ($p < 0.01$), all'età più avanzata ($p < 0.04$), alla glicemia all'ingresso ($p < 0.01$), alla presenza di ipertensione (deceduti vs sopravvissuti 100% vs 65%), della malattia renale cronica (53% vs 26%), della cardiopatia ischemica (41% vs 25%). **Conclusioni:** i dati raccolti nella prima fase dell'epidemia in Europa dimostrano che l'età più avanzata, il sesso maschile, lo scadente compenso glicemico all'ingresso associati alle preesistenti comorbilità (insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica e ipertensione) sono i più importanti fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera conseguente a SARS-CoV-2. Un buon controllo glicemico e un trattamento più precoce a domicilio della infezione SARS-CoV-2 potrebbe essere in grado di ridurre la mortalità intraospedaliera.

VALUTAZIONE DEL GRADO DI FIBROSI EPATICA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DM2 SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO

Grancini V, Gaglio A, Grimoldi L, Resi V, Giarratana L, Colosimo S, Adinolfi V, Orsi E

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UO Endocrinologia, Milano

Introduzione: il DM è una nota complicanza del trapianto d'organo solido. Mentre è ormai confermato il suo ruolo nella patogenesi della NAFLD e nella progressione della fibrosi epatica, non sono disponibili dati che valutino, in soggetti sottoposti a trapianto epatico (OLT), la sua relazione con l'insorgenza/progressione di fibrosi nell'organo neotrapiantato.

Nell'“Edinburgh type 2 diabetes study”, Morling JR et al. dimostrarono come alcuni scores (Aspartate to Platelet Ratio Index - APRI, e Fibrosis-4 Score - FIB-4) avessero la miglior concordanza rispetto all'elastografia nel predire la presenza di fibrosi epatica in soggetti DM2. Kitajima T et al. validarono FIB-4 nei soggetti sottoposti a OLT. **Scopo:** valutare l'eventuale influenza del DM sull'insorgenza di fibrosi epatica de novo in soggetti sottoposti a OLT dopo un follow-up di 5 anni. **Materiali e Metodi:** sono stati valutati 149 soggetti a 1 e 5 anni post OLT. Il grado di fibrosi è stato stimato utilizzando gli indici FIB-4 e APRI. **Risultati:** dei 149 pazienti valutati, 67 erano affetti da DM2. Il FIB4 index era significativamente più elevato nei soggetti DM2 (2.85 \pm 2.70 vs 1.94 \pm 1.14, $p = 0.01$), l'APRI index era maggiore nei pz con DM2 anche se non ha raggiunto la significatività statistica (0.79 \pm 1.16 vs 0.52 \pm 0.46, $p = 0.07$). Tali indici non differivano invece in base della presenza o meno di sindrome metabolica (SM). Alla valutazione longitudinale, nei soggetti DM FIB-4 è passato da 3.01 \pm 2.13 a 2.85 \pm 2.70 (NS), APRI da 1.06 \pm 1.28 vs 0.72 \pm 1.07 (NS). Nei soggetti non DM, i due indici hanno mostrato un significativo miglioramento nel tempo (FIB-4: 2.47 \pm 2.11 a 1.94 \pm 1.14, $p = 0.05$, APRI: 0.80 \pm 1.23 vs 0.48 \pm 0.42, $p = 0.03$). **Conclusioni:** la presenza di DM (e non di SM) espone i soggetti sottoposti a OLT a un aumentato rischio di sviluppo di fibrosi a carico dell'organo neotrapiantato, con possibile conseguente peggioramento degli outcomes a lungo termine in questa popolazione.

STEATOSI E ALTERAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO: FOTOGRAFIA DI CLASSE DI BAMBINI E ADOLESCENTI

Gaglio A, Resi V, Grancini V, Adinolfi V, Colosimo S, Giaratana L, Orsi E

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UO Endocrinologia, Milano

Introduzione: l'aumento di steatosi epatica anche in bambini e adolescenti porta ad alterazioni del metabolismo glucidico. **Scopo:** valutare l'incidenza di IFG/IGT/DMT2 e lo stile alimentare in bambini e adolescenti con steatosi epatica. **Materiali e Metodi:** 14 soggetti (10M/4F) con steatosi epatica di grado moderato-severo ed età media di 12.9±2 aa hanno eseguito OGTT. 12 di questi hanno familiarità per DM e l'80% sono italiani. **Risultati:** in tutti i soggetti si evidenziano alterazione dei valori medi di transaminasi (AST 45±21, ALT 84±63 U/l). 8 soggetti mostrano IGT, nessuno ha IFG (glicemia a digiuno 91±7 mg/dl) o DMT2. Il valore di insulina basale medio è 34.9±20.2 mU/l, a 2 ore è di 213.5±100.8 mU/l; HbA1c media è 5.3±0.3% e indice HOMA-IR di 8.3±5.4. Non vi sono alterazioni significative riguardo il profilo lipidico, ma 5 soggetti hanno valori di trigliceridemia >150 mg/dl. Tutti mostrano sovrappeso corporeo o obesità (10/14: BMI>85° percentile, 4/14: BMI>95°). L'apporto in macronutrienti non si discosta dalla dieta mediterranea (CHO: 55.41±5.68%, proteine: 18.87±3.59%, lipidi: 26.34±7.06%). Analizzando invece l'intake dei micronutrienti emerge che il consumo di acidi grassi/totale (37.48±7.96%) e il consumo di CHO semplici (13.97±5.97%) sono aumentati, mentre l'apporto di fibra è ridotto rispetto alle raccomandazioni (12.91±2.91 g). Si nota inoltre un consumo maggiore di proteine di origine animale rispetto a quelle di origine vegetale (69.40±7.89% vs 28.62±7.89%), uno scarso apporto di EPA e DHA (0.08%, vn 0.5-2%) e di calcio (534.73±220.28 mg). La maggior parte di questi non effettua la prima colazione. **Conclusioni:** sempre più i giovani con steatosi epatica, sono anche affetti da obesità e seguono stili di vita scorretti. Questi fattori portano ad alterazione del metabolismo glucidico. Risulta fondamentale quindi effettuare lo screening in queste popolazioni per DM e intervenire tempestivamente sulla dieta per ridurre l'IR e prevenire l'insorgenza del diabete.

L'UTILITÀ DELL'ALGORITMO NEL TRATTAMENTO INSULINICO MEDIANTE SISTEMI INTEGRATI CON MICROINFUSORE E SENSORE GLICEMICO IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Lunati ME¹, Morpurgo P¹, Rossi A¹, Cogliati I¹, Gandolfi A¹, Bolla AM¹, Plebani L¹, Vallone L¹, Argenti S¹, Volpi G¹, Fiorina P^{1,2}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, Università degli Studi di Milano "L. Sacco", Milano

Introduzione: i microinfusori con sistema PLGS (Predictive low-glucose suspend) e HCL (Hybrid closed loop) possono migliorare il compenso metabolico e la qualità di vita nei pazienti affetti da T1D. **Scopo:** il presente è uno studio retrospettivo, cross-sectional, volto a confrontare l'effetto sul compenso metabolico e sulla variabilità glicemica dei sistemi PLGS e HCL, rispetto ai tradizionali microinfusori SAP (sensor-augmented pump). **Materiali e Metodi:** sono stati analizzati retrospettivamente 136 adulti (età media 47±14.1 aa, F/M 66/68, BMI 25.9±6.7 Kg/m²) affetti da T1D in terapia insulinica mediante microinfusore, e suddivisi in tre gruppi, a seconda della tipologia di CSII in uso (*Gruppo SAP:* 24 pazienti; *Gruppo PLGS:* 49 pazienti; *Gruppo HCL:* 63 pazienti). I 3 gruppi sono risultati comparabili per età (p=0.908), sesso (p=0.154), durata di malattia (p=0.884) e utilizzo del sensore glicemico (Gr. SAP: 87±19.8 vs Gr. PLGS: 82.9±18.2 vs Gr. HCL: 85.4±15.7%, p=0.624). **Risultati:** l'analisi dei parametri di variabilità glicemica nei 3 gruppi, ha evidenziato un progressivo miglioramento dei valori nell'intervallo a target (TIR), definito come glicemie interstiziali comprese tra 70-180 mg/dl, dal gruppo SAP al gruppo HCL (*gr. SAP:* 62.7±15.2 vs *gr. PLGS:* 62.1±15.1 vs *gr. HCL:* 70.3±12.5%, p=0.012) e una percentuale significativamente minore di tempo trascorso in ipoglicemia (TBR <70 mg/dl) (*gr. SAP:* 3.45±3.6 vs *gr. PLGS:* 2.7±2.8 vs *gr. HCL:* 1.8±1.5%, p=0.04). I tre gruppi hanno mostrato differenze statisticamente significative anche nei valori di HbA1c stimata (eHbA1c) e di coefficiente di variazione (CV) (eHbA1c: *gr. SAP:* 7.3±0.8 vs *gr. PLGS:* 7.2±0.7 vs *gr. HCL:* 6.9±0.4%, p=0.04; CV: *gr. SAP:* 34.7±6.5 vs *gr. PLGS:* 34.5±5.7 vs *gr. HCL:* 31.4±4.1%, p=0.01). Nel gruppo HCL, 30/63 pazienti (52.4%) hanno raggiunto valori di TIR >70%, rispetto a 16/49 (32.7%) nel Gruppo PLGS e 5/24 (20.2%) nel gruppo SAP (p=0.003). Nei pazienti del

Gruppo 3, è risultata una correlazione positiva tra il tempo trascorso in modalità automatica e percentuali più elevate di TIR ($r=0,356$, $p=0,009$). L'analisi dei questionari non ha mostrato differenze significative nei tre gruppi, tuttavia è stata evidenziata una correlazione negativa tra CV e beneficio percepito nell'utilizzo di CSII ($r=-0,207$, $p=0,043$). **Conclusioni:** i sistemi HCL sono in definitiva più efficaci nel migliorare il compenso metabolico e nel ridurre il rischio di ipoglicemie nei pazienti affetti da T1D, pertanto mitigando il rischio di complicanze acute e croniche e migliorando la qualità di vita.

LA TERAPIA CON GLP 1 RA/SEMAGLUTIDE NEL DIABETE TIPO 2 (DMT2): EFFICACIA NEL SOGGETTO CON VARIABILE INSULINO-RESISTENZA (FENOTIPO SIRD E NON)

Ceccarelli Ceccarelli D, Tarenzi R, Geni F, Vignati A, Solerte SB

Dipartimento Medicina Interna, UOC Geriatria ASP-Pavia, Università di Pavia, Pavia

Introduzione: i GLP 1 receptor agonists (GLP 1-RAs) sono una efficace opzione terapeutica sull'iperglicemia e sulla protezione cardiorenale nel DMT2. **Scopo:** la ricerca ha valutato l'efficacia di Semaglutide in fenotipi DMT2 con variabile insulino-resistenza (SIRD, non SIRD) e stratificazione sulla base di: HbA1c, durata del diabete, età, HOMA IR, obesità. **Materiali e Metodi:** lo studio, osservazionale e retrospettivo, è stato condotto in 80 pazienti (età: $62 \pm 8,2$ anni; HbA1c al baseline $7,7 \% \pm 1,4\%$). Sono stati inclusi soggetti *naive* per terapia con GLP-1 RA o già in terapia con altro GLP-1RA (*switch*). L'efficacia terapeutica è stata valutata a 3-6 mesi (T1) e a 6-12 mesi (T2) per i seguenti parametri di outcome: glicemia a digiuno, HbA1c, BMI, circonferenza vita, insulina, c peptide, colesterolo totale e LDL trigliceridi (Wilcoxon test). **Risultati:** Sema-glutide riduce significativamente glicemia e HbA1c sia nel totale dei pazienti che nel sottogruppo SIRD, risultato evidente al T1 e T2. La terapia riduce in maniera più consistente BMI, circonferenza vita, lipidi nei soggetti non SIRD, ed è estremamente efficace soprattutto in condizioni di bassa o assente resistenza insulinica. **Conclusioni:** la nostra analisi ha individuato il fenotipo non SIRD come *high responder*, selezionando queste caratteristiche al To: HbA1c al baseline $>7,5\%$, HOMA IR <2 , durata

diabete <10 anni, età <60 anni, BMI >30 kg/m². Nel DMT2, la fenotipizzazione in cluster può pertanto orientare sul *decision making* terapeutico. In generale, la condizione di elevata insulino-resistenza limita l'efficacia dei GLP1-RAs indicando con forza l'associazione terapeutica con la classe degli SGLT1/SGLT2 inibitori.

POSTER DISCUSSI

GDM - ANALISI DEL COMPENSO GLICOMETABOLICO MATERNO IN PAZIENTI IN TERAPIA INSULINICA IN RELAZIONE AGLI OUTCOMES NEONATALI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni, ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione dell'impatto del compenso glicemico materno nelle donne in terapia insulinica sullo sviluppo di complicanze neonatali. **Materiali e Metodi:** lo studio è stato condotto su un campione di 403 donne affette da diabete gestazionale seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano in un arco temporale di 3 anni. Tutte le pazienti dello studio sono sottoposte a terapia insulinica e per ciascuna di queste si valuta il compenso glicometabolico all'ultimo mese prima del parto. Per la valutazione del compenso si è analizzato percentualmente quante glicemie fossero a target, prendendo come valori di cut-off: risveglio <90 mg/dL / a 1 ora dal pasto <130 mg/dL / a 2 ore dal pasto <120 mg/dL. Il compenso è stato così diviso in quartili: Ottimo: 100% delle glicemie a target (gruppo A). Buono: 75% delle glicemie a target (gruppo B). Discreto: 50% delle glicemie a target (gruppo C). Scarso: $<50\%$ delle glicemie a target (gruppo D). Si è poi passati alla valutazione degli outcomes neonatali in ciascun gruppo di donne. **Risultati:** nel gruppo A,B non sono state trovate corrispondenze statisticamente significative con lo sviluppo di complicanze neonatali ($p=0,08$). Nel gruppo C si osserva una correlazione con la macrosomia fetale 30,4% ($p=0,006$) e con l'ipertrofia cardiaca 30,7% ($p=0,001$). Nel gruppo D si nota una correlazione con la macrosomia 50,7% ($p<0,001$)

e con l'ipoglicemia neonatale 78,3% ($p < 0,001$). **Conclusioni:** le donne con compenso glicemico non a target nell'ultimo periodo prima del parto, hanno una maggior probabilità di sviluppare complicanze neonatali, pertanto è necessario ottimizzare in modo più efficace la terapia nell'ultimo periodo.

CONTROLLO GLICEMICO NELL'IMMEDIATO PRE-PARTO E IPOGLICEMIA NEONATALE NELLE DONNE CON DIABETE PRE-GESTAZIONALE

Caretto A^{1,4}, Castiglioni MT², Rosa S², Bergianti A³, Russo E³, Cellai C¹, Scavini M⁴, Dozio N⁴

¹Dipartimento di Medicina Interna ad indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano; ³Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁴Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano

Introduzione: l'ipoglicemia neonatale è una complicanza comune nei neonati di madri con diabete di tipo 1 (DMT1) o di tipo 2 (DMT2). Le linee guida suggeriscono uno stretto controllo glicemico materno durante il travaglio per prevenire l'iperinsulinemia fetale e la successiva ipoglicemia neonatale. **Scopo:** valutare l'associazione tra controllo glicemico materno nell'immediato pre-parto e ipoglicemia neonatale. **Metodi:** studio osservazionale prospettico su donne con DMT1 ($n=36$) o DMT2 ($n=2$), seguite per tutta la gravidanza e il parto presso l'Ospedale San Raffaele dal 01/01/2017 al 17/05/2019, e loro prole. L'ipoglicemia neonatale è definita come glucosio < 40 mg/dl. La glicemia materna durante il travaglio o nelle 8 ore prima del taglio cesareo (TC) è stata valutata con misurazioni della glicemia capillare. **Risultati:** l'ipoglicemia neonatale si è verificata in 20 neonati su 38 (55,5%), tutti da madri con DMT1. In 5 neonati su 20 (13,9%), l'ipoglicemia si è risolta con nutrizione precoce; in 5 (13,9%) con infusione EV di glucosio; in 10 (27,8%) con nutrizione precoce seguita da infusione EV. Il 19% delle donne ha partorito con TC elettivo e aveva livelli medi di glucosio capillare nelle ore precedenti il parto, maggiormente a target (100 mg/dl). Non c'era correlazione tra i valori medi della glicemia capillare materna nelle ore precedenti il parto e il verificarsi di ipoglicemia neonatale (OR 1,25, 95% CI 0,34-4,64, $p=0,739$), né nelle donne con parto vaginale né

nelle donne con TC (OR 2,55, 95% CI 0,60-10,83, $p=0,206$). **Conclusioni:** l'ipoglicemia neonatale si conferma una complicanza frequente nei neonati di madri con diabete pre-gestazionale. Una gestione meticolosa del glucosio durante il travaglio o nelle ore precedenti il parto non è sufficiente per prevenire l'ipoglicemia neonatale. Il tipo di parto non è correlato con l'incidenza di ipoglicemia neonatale.

STUDIO OSSERVAZIONALE RESTROSPETTIVO DEGLI OUTCOMES MATERNO FETALI IN DONNE STRANIERE CON DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

Graifembergh G¹, De Mori V², Nozza S³, Menegola E¹, Meregalli G²

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientali, Milano; ²ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine Centro Regionale per il Diabete Mellito, Treviglio (BG); ³ASST Bergamo Ovest, UOC Ostetricia e Ginecologia, Treviglio (BG)

Il GDM è definito come un'intolleranza ai carboidrati che compare dopo il primo trimestre di gravidanza e rappresenta un fattore di rischio di complicanze materno-fetali e di successivo sviluppo di DMT2. In Italia il GDM complica circa il 7% delle gravidanze anche a causa dei flussi migratori di donne provenienti da Paesi ad elevato rischio di sviluppo di GDM e DMT2. **Scopo:** valutare gli outcomes materno-fetali nelle gravidanze con GDM in donne straniere. **Materiali e Metodi:** è uno studio osservazionale, retrospettivo, in cui sono state arruolate donne straniere con GDM seguite, presso gli ambulatori di Diabetologia e Ginecologia, dell'ASST Bergamo Ovest tra il 2017 e il 2020. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici, antropometrici ed ematochimici della gravidanza e i parametri fetali. **Risultati:** sono state arruolate 148 donne con GDM diagnosticato alla 22,6 \pm 6 SG: età media 36 \pm 5 anni, BMI pregravidico 28,7 \pm 6 Kg/m², incremento ponderale in gravidanza 6,7 \pm 6 Kg, glicemia basale 97 \pm 21 mg/dL, HbA1c 37,7 \pm 9 mmol/mol. Di queste, 74 non hanno seguito la dieta proposta e 52 sono state trattate con insulina. La SG al parto è stata 38,6 \pm 1,5 (63 hanno partorito con parto eutocico e 41 con cesareo). All'ospedale di Treviglio hanno partorito 110 donne e sono nati 113 bambini vivi di cui 41% M e 59% F, 12 prematuri. Il peso medio alla nascita è stato 3233 \pm 483 g. Nei neonati si sono verificate 2 ipoglicemie, 1 SGA con malnutrizione fetale, 7 ittero, 1 anomalia re-

spiratoria, 1 malformazione maggiore al cranio e al viso, 1 ipossia ischemica, 1 encefalopatia, 1 lesione brachiale, 1 otite acuta e 2 affetti da malattia emolitica neonatale. Da un'analisi successiva alla gravidanza si sono diagnosticate 5 donne che hanno sviluppato DMT2 e 3 IFG. **Conclusioni:** l'analisi di questi dati suggerisce la necessità di diagnosticare e trattare precocemente la presenza di GDM nelle donne straniere e di approfondire il confronto con i dati degli outcomes della gravidanza nella popolazione italiana.

DURATA DEL DIABETE, EMOGLOBINA GLICATA E TERAPIA SONO CORRELATI CON LA PERDITA DI PESO DUE ANNI DOPO SLEEVE GASTRECTOMY IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Muraca E¹, Ciardullo S^{1,2}, Oltolini A¹, Villa M³, Cannistraci R^{1,2}, Bianconi E¹, Zerbini F¹, Perra S¹, Pizzi P⁴, Manzoni G¹, Lattuada G¹, Perseghin G^{1,2}

¹Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Monza; ²Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Milano; ³Policlinico di Monza, Unità di Psicologia Clinica, Monza; ⁴Policlinico di Monza, Centro per lo Studio, la Ricerca e la Terapia dell'Obesità, Monza

Introduzione: la chirurgia bariatrica ha dimostrato la maggiore efficacia in termini di perdita di peso e remissione del diabete (DM). Tuttavia, un problema emergente è rappresentato dallo scarso calo ponderale in alcuni individui e non esistono predittori per la selezione dei pazienti o delle procedure. **Scopo:** valutare se caratteristiche basali di pazienti diabetici sottoposti a Sleeve Gastrectomy (LSG) possano essere correlate con il calo di peso a 24 mesi espresso come percentuale di perdita di peso totale (%TWL). **Materiali e Metodi:** analisi retrospettiva e longitudinale di una coorte di pazienti affetti da DM e candidati a chirurgia bariatrica in un singolo centro. Durante il periodo di studio sono stati sottoposti a LSG 63 individui (criteri di inclusione: naïve a chirurgia bariatrica, con valutazione pre-intervento e peso a 24 mesi). **Risultati:** i pazienti con %TWL a 24 mesi maggiore del valore mediano osservato ($\geq 28\%$) avevano al basale una HbA1c inferiore (6.90 ± 1.11 vs 7.72 ± 1.61 $p=0.040$) e minore durata di malattia (2.21 ± 4.75 vs 3.85 ± 4.87 $p=0.007$) se paragonati agli individui con %TWL $< 28\%$. Inoltre erano più frequentemente in terapia dietetica o

con sola metformina (74.3% vs 55.4% $p=0.049$). L'analisi di regressione lineare ha mostrato che il livello basale di HbA1c era predittore indipendente di calo di peso a 24 mesi (OR 0.407 95% IC $0.204-0.792$ $p=0.008$). **Conclusioni:** una inferiore HbA1c, minore durata di malattia e una terapia anti-iperglicemica meno complessa sono risultati associati con un maggiore calo ponderale 24 mesi dopo LSG. Tali dati rafforzano l'importanza di un'attenta valutazione pre-intervento e mostrano come anche per il calo di peso, oltre che per la remissione del diabete, un intervento tempestivo rispetto alla insorgenza del diabete è associato a migliori risultati a medio termine.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2 NELLA PRATICA CLINICA

Lepore G¹, Belviso AL², Berra C³, Bucciarelli L⁴, Buizza M⁵, Casati G⁶, Manfrini R⁷, Magri V⁸, Menicatti L⁹, Mion E¹⁰, Palmieri E¹¹, Pollastri R¹², Querci F¹³, Radaelli MG¹⁴, Rizza MI¹⁵, Terranova R¹⁶, Severgnini SC¹⁷, Bossi AC¹⁸

¹ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²ASST Bergamo Ovest, Brembate (BG); ³Istituto Humanitas, Rozzano (MI); ⁴I.R.C.C.S. MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI); ⁵Policlinico San Marco, Zingonia (BG); ⁶Ospedale San Pietro, Ponte San Pietro (BG); ⁷Centro Cardiologico Monzino, Milano; ⁸Istituto Clinico Quarenghi, San Pellegrino Terme (BG); ⁹Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI); ¹⁰ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano; ¹¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ¹²Casa di Cura San Camillo, Cremona; ¹³ASST Bergamo Est, Seriate (BG); ¹⁴Ospedale San Giuseppe di Milano; ¹⁵Istituto Clinico di Perfezionamento, Cusano Milanino (MI); ¹⁶Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como; ¹⁷ASST Ospedale Maggiore, Crema; ¹⁸Istituto Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Introduzione: il diabete di tipo 2 (DMT2) è una patologia ad eziologia multifattoriale con elevata morbilità cardiovascolare (CV). È pertanto fondamentale considerare la presenza di fattori di rischio (FR) e di patologie CV nell'impostazione della terapia. **Scopo:** valutare se nella pratica clinica la valutazione dei fattori di rischio e delle patologie CV influisce sulla terapia del DMT2. **Materiali e Metodi:** un gruppo di diabetologi lombardi ha condotto un'analisi descrittiva dei pazienti all'ingresso (To) e all'uscita (T1) della visita presso i rispettivi centri. Sono stati registrati: *Fattori di rischio CV:* fumo; BMI; eGFR; proteinu-

ria; livelli di HbA1c; LDL, PAS e PAD; *patologie accertate*: ictus, infarto, scompenso, angina, ischemia miocardica, arteriopatia periferica, retinopatia; *esami strumentali*: ecodoppler carotideo, nt-Pro BNP, ecocardio, coronarografia, ecodoppler arti inferiori, fundus oculi. Sono stati valutati: terapia antidiabetica e cardiovascolare al basale (To) e i cambiamenti terapeutici (T1). **Risultati**: tra maggio e novembre 2020 hanno partecipato 472 pazienti (60% M) il 43% dei pazienti presenta ≥ 3 FR. Il 44,92% è in sovrappeso, il 39,41 % obesa. L'HbA1c è >64 mmol/mol nel 29,03%; il 41,74% dei pazienti presenta PAS >130 e il 29,66% PAD >80 mmHg nonostante il largo uso di antiipertensivi. La patologia CV più frequente è l'infarto miocardico (16,1%) seguito dalla cardiopatia ischemica senza infarto (13,7%). A T1 aumenta l'uso di farmaci con azione sui FR CV: SGLT2-i: dal 10% al 59% per pazienti con 0 FR e dal 10% al 57% per i pazienti con >3 FR. Anche BMI influenza la scelta terapeutica; l'uso dell'associazione SGLT2-i con GLP1-a a T1 aumenta per i soggetti obesi. Nel controllo a T1 i GLP1-a sono usati nel 29,85% dei pazienti con HbA1c >64 mmol/mol. **Conclusioni**: l'attenta valutazione dei FR CV induce una modificazione dei comportamenti terapeutici.

L'INTEGRAZIONE DI FARINA DI LUPINO MIGLIORA IL METABOLISMO DEL GLUCOSIO E LA SALUTE DEI MUSCOLI IN TOPI MASCHI SANI E DISTROFICI

Terruzzi I^{1,2}, Codella R^{1,2}, Ferrulli A^{1,2}, Luzi L^{1,2}, Senesi P^{1,2}
¹Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Dipartimento di Endocrinologia, Nutrizione e Malattie Metaboliche, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

Introduzione: il metabolismo alterato del glucosio è associato a danni muscolari nei pazienti obesi e diabetici. Insulino-resistenza è stata osservata anche in patologie muscolari come la distrofia di Duchenne. Il nostro gruppo ha dimostrato un ruolo insulino-mimetico di conglutina- γ (glicoproteina del seme di lupino) e altre proteine di lupino hanno mostrato caratteristiche simili. **Obiettivo**: verificare l'ipotesi che la farina di lupino (FL) possa essere un alimento funzionale con proprietà ipoglicemicizzanti e anabolizzanti. **Materiali e Metodi**: un gruppo di 20 topi sani e un gruppo di 20 topi distrofici sono stati suddivisi in due gruppi, alimentati rispettivamente con mangime standard (H; MDX) e con man-

gime standard implementato con 5% FL (H+FL; MDX+FL), per 8 settimane. **Risultati**: alla fine dello studio, i topi H+FL hanno mostrato pesi corporei significativamente più elevati e una glicemia basale inferiore rispetto ai topi H ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$). La stessa tendenza, pur non raggiungendo significatività, è stata mostrata nei topi distrofici (MDX vs MDX+FL: $p=0,3$; $p=0,6$). Nei tessuti del quadricipite femorale e del gastrocnemio, è stato rilevato un aumento significativo dell'area delle fibre muscolari in H+FL rispetto a H ($p \leq 0,05$) e della catena pesante della miosina (MyHC) sia in H+FL che MDX+FL (H vs H+FL: $p \leq 0,01$, MDX vs MDX+FL: $p \leq 0,01$). Il tessuto adiposo bianco, studiato in considerazione dell'aumento ponderale osservato, ha mostrato un incremento dei principali fattori di trascrizione, PGC-1 α e PPAR (H vs H+FL: $p \leq 0,01$, MDX vs MDX+FL: $p \leq 0,01$), coinvolti nella plasticità del tessuto adiposo, biogenesi mitocondriale, commutazione del tipo di fibra muscolare, angiogenesi funzionale del muscolo scheletrico, in entrambi i topi alimentati con FL. Una pletera di studi ha dimostrato che le vie di segnalazione di PGC-1 α sono deregolate nella distrofia muscolare, suggerendo che qualsiasi intervento in grado di attivare PGC-1 potrebbe migliorare il decorso della malattia. **Conclusioni**: in conclusione, i nostri risultati indicano che FL potrebbe rappresentare un alimento funzionale per promuovere la salute muscolare, la funzionalità mitocondriale e la plasticità del tessuto adiposo non solo in condizioni di salute ma anche patologiche come distrofia, obesità e diabete.

EFFICACIA ANTI-IPERGLICEMICA E "DURABILITY" DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO/GLUCOSIO 2; STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2

Cannistraci R^{1,2}, Lava L¹, Ciardullo S^{1,2}, Lattuada G², Perseghin G^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Milano; ²Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Monza

Introduzione: gli inibitori di SGLT2 rivestono un ruolo preminente nelle linee guida terapeutiche nazionali ed internazionali per il trattamento del T2DM, grazie al loro effetto protettivo cardiorenale. **Scopo**: stabilire

la necessità, nei 24 mesi successivi alla prescrizione del farmaco, di 1) potenziare la terapia in atto con altri ipoglicemizzanti o con terapia insulinica (rescue therapy) e 2) raggiungere il target terapeutico di HbA_{1c} <7%. **Materiali e Metodi:** in questa analisi retrospettiva osservazionale abbiamo selezionato 121 pazienti con un follow up completo di almeno 24 mesi dall'introduzione di SGLT2-i, con persistenza al trattamento verificata con la presenza di glicosuria. **Risultati:** a partire da una HbA_{1c} basale di 8.47±1.41% è stata osservata una riduzione media di 1.26±1.34%. Il 21.5% dei pazienti ha necessitato l'introduzione di rescue therapy. Questi pazienti si differenziavano per una più lunga durata di T2DM (p=0.006), una più frequente compresenza di patologia cardiovascolare (p=0.036) e renale (p=0.037) ed una più elevata conta leucocitaria (p=0.027). I soggetti con mancato raggiungimento del target terapeutico (38.8%) avevano un profilo clinico simile ed inoltre si caratterizzavano per un maggior utilizzo di terapia insulinica (p=0.001) ed una maggior prevalenza di retinopatia diabetica (p=0.009). **Conclusioni:** nella nostra popolazione di pazienti posti in terapia con SGLT2-i e con verosimile buona aderenza e persistenza alla terapia per almeno 2 anni, solo in 1 caso su 5 è stato necessario introdurre la "rescue therapy". Il profilo clinico di questo paziente è compatibile con più severo deficit insulinico, lunga durata di malattia e maggior prevalenza di complicanze micro e macro-vascolari.

STUDIO REAL-WORLD SULLA PERSISTENZA ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA CON GLP1-RA ED SGLT2-I IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2

Ciardullo S^{1,2}, Rea F³, Savarè L³, Corrao G³, Perseghin G^{1,2}
¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; ²Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza; ³Dipartimento di Statistica, Epidemiologia e Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Introduzione: GLP1-RA ed SGLT2-i hanno dimostrato effetti protettivi nei trial di outcome cardiovascolare. Il grado di persistenza alla terapia potrebbe limitare questi benefici nella pratica clinica. **Scopo:** valutare e confrontare la persistenza alla terapia in un'ampia coorte di pazienti con diabete tipo 2 trattati con GLP1-RA o SGLT2-i. **Materiali e Metodi:** i 126493 residenti in Regione Lombardia di età ≥40 anni nuovi utilizzatori di metformina

nel periodo 2007-2015 sono stati seguiti fino al 2017 per identificare coloro che hanno iniziato la terapia farmacologica con GLP1-RA o SGLT2-i. I pazienti sono stati definiti persistenti se nel primo anno di terapia non sono mai trascorsi più di 60 giorni consecutivi scoperti dalle prescrizioni farmacologiche. L'esito primario è stato il rate di interruzione del farmaco antidiabetico di interesse (GLP1-RA o SGLT2-i). Al fine di rendere più comparabili gli utilizzatori di GLP1-RA e SGLT2-i, è stato adottato un disegno di coorte appaiato 1:1. Le variabili considerate per il matching sono state il sesso, l'età e l'aderenza alla terapia con metformina. L'associazione di interesse è stata valutata mediante modelli di regressione log-binomiale. **Risultati:** la coorte finale era composta da 1276 coppie di utilizzatori incidenti delle due classi farmacologiche. Il trattamento è stato interrotto nel 24% dei pazienti trattati con GLP1-RA e nel 29% dei pazienti trattati con SGLT2-i. Dopo correzione per possibili fattori confondenti, è emerso che rispetto ai pazienti che hanno iniziato SGLT2-I, coloro che hanno introdotto la terapia con GLP1-RA hanno avuto un rischio inferiore del 15% (95% CI 3-25%) di interruzione del trattamento. La persistenza è risultata maggiore nei pazienti trattati con GLP1-RA a somministrazione settimanale. **Conclusioni:** in un contesto real-world, i pazienti a cui è stato prescritto un GLP1-RA hanno mostrato una migliore persistenza al trattamento rispetto agli utilizzatori di SGLT2-i. Tuttavia, la persistenza alla terapia farmacologica è risultata subottimale in entrambi i gruppi.

POSTER NON DISCUSSI

GDM - ANALISI DEL FATTORI DI RISCHIO MATERNI NELLO SVILUPPO DI DIABETE GESTAZIONALE E NELLO SVILUPPO DI COMPLICANZE NEONATALI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni - ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione dei fattori di rischio materni in donne italiane e non italiane, rapportati

all'insorgenza di diabete gestazionale e di outcomes neonatali. **Materiali e Metodi:** lo studio è stato condotto arruolando 1508 donne affette da GDM, seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano. Per ciascuna paziente sono valutati alcuni fattori di rischio tra cui: familiarità di 1° grado, età >35 anni, BMI ≥ 25 , incremento ponderale eccessivo rapportato al BMI, pregresso diabete gestazionale, pregressa macrosomia fetale, poliabortività, tireopatie. Per ogni fattore di rischio abbiamo valutato la correlazione con lo sviluppo di diabete gestazionale materno e con lo sviluppo di outcomes neonatali avversi. Abbiamo infine analizzato come tali dati variassero tra le donne italiane e le donne non italiane. **Risultati:** i fattori di rischio maggiormente significativi per lo sviluppo di diabete gestazionale nel nostro campione sono il sovrappeso materno (BMI ≥ 25), l'eccessivo incremento ponderale rapportato al BMI nei mesi di gestazione e l'età avanzata. Nelle donne italiane il principale fattore di rischio nello sviluppo di GDM è l'età, nelle donne non italiane i principali fattori di rischio sono il BMI elevato e l'eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza. I fattori di rischio principali nello sviluppo di complicanze neonatali in donne italiane e in donne non italiane sono BMI ≥ 25 ed eccessivo incremento ponderale. **Conclusioni:** sovrappeso materno ed eccessivo incremento ponderale gravido sono i principali fattori di rischio nello sviluppo di diabete gestazionale e di complicanze neonatali. Uno stile di vita corretto che includa una dieta sana e bilanciata fin dalle prime fasi della gravidanza e un esercizio fisico costante, potrebbero ridurre la probabilità di sviluppo di patologia materna e di complicanze neonatali.

GDM - RELAZIONE TRA EPOCA DI DIAGNOSI E OUTCOMES NEONATALI SFAVOREVOLI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano, ²Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni – ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences “L. Sacco”, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione attraverso uno studio retrospettivo dell'impatto dell'epoca di diagnosi (OGTT 16,18 vs OGTT 24,28) sullo sviluppo di outcomes

neonatali sfavorevoli. **Materiali e Metodi:** lo studio è condotto arruolando 1508 donne affette da GDM, seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano. Tutte le donne considerate arrivano a diagnosi tramite curva da carico di glucosio (75gr di glucosio anidro), svolta in epoca precoce e/o tardiva. Si suddivide il campione in due gruppi: donne che arrivano a diagnosi tramite OGTT precoce [campione 1: OGTT 16,18] e donne a diagnosi tramite OGTT tardivo [campione 2: OGTT 24,28]. Per ciascuno dei due gruppi si analizza la presenza di outcomes neonatali sfavorevoli. **Risultati:** nel campione 1: OGTT 16,18, non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa con lo sviluppo di complicanze neonatali ($p=0.09$). Nelle donne del campione 2: OGTT 24,28, si è riscontrata invece una maggior probabilità di sviluppare complicanze neonatali, tra cui macrosomia 38,6% ($p=0.003$) e ipertrofia cardiaca 31,4% ($p<0,01$). Dall'analisi delle donne del gruppo 2, il 23% delle pazienti aveva tuttavia i pre-requisiti per lo svolgimento di curva da carico di glucosio in epoca precoce (OGTT 16,18) che non era però stata correttamente svolta nelle tempistiche indicate. Di questa minoranza di pazienti il 63% aveva sviluppato almeno una complicanza neonatale. **Conclusioni:** dallo studio è emersa l'importanza della diagnosi precoce in pazienti affette da diabete gestazionale, per prevenire lo sviluppo di outcomes neonatali sfavorevoli. Nonostante ciò, il test di screening selettivo italiano nel nostro campione non è stato applicato nel modo corretto; un programma di sensibilizzazione dei medici al corretto utilizzo delle curve da carico di glucosio nelle tempistiche indicate, potrebbe diminuire la probabilità di sviluppare outcomes neonatali avversi.

IMPATTO DELLA TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA SU GUARIGIONE, AMPUTAZIONI, PERSISTENZA DI LESIONE E MORTALITÀ IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 CON PIEDE DIABETICO

Coppola A¹, Chuquitaype Pachari M¹, Costantini M¹, Valenti C¹, Gallotti P¹, Massa Saluzzo C², Gazzaruso C³

¹Istituto Clinico Beato Matteo, Dipartimento di Medicina Interna, Vigevano; ²Gruppo Policlinico di Monza, Sezione di Radiologia Interventistica, Monza; ³Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milano

Introduzione: il piede diabetico (PD) può avere diversi outcome. La Terapia Educazionale Strutturata (TES) è stata associata a una riduzione delle complicanze del diabete, incluso il PD, ma non è noto se è un predittore degli outcome del PD. **Scopo:** studiare l'impatto che la TES può avere sugli outcome di PD. **Materiali e Metodi:** tra 583 diabetici di tipo 2 giunti consecutivamente al Centro per la cura del PD sono stati identificati due gruppi: pazienti che seguivano un regolare programma di TES da almeno un anno prima della comparsa del PD (gruppo TES; n=129; età 70.2±7.6 anni; maschi 53.5%) e pazienti che non corrispondevano a tale criterio (gruppo NO TES; n=454; età 71.5±9.1 anni; maschi 56.6%). Essi sono stati seguiti per 42.8±23.3 mesi. A tutti i pazienti sono state dedicate sessioni educazionali su prevenzione e gestione del PD durante gli accessi al Centro. **Risultati:** la guarigione del PD si è avuta in una percentuale significativamente maggiore nel gruppo TES rispetto al gruppo NO TES (96.1 vs 74.9%; p<0.0001). Il gruppo TES ha fatto registrare una percentuale significativamente minore di amputazioni minori (1.6 vs 12.3%; p=0.0003). La differenza in amputazioni maggiori tra il gruppo TES e NO TES rasenta la significatività statistica (0.8 vs 4.4%; p=0.0511). Le lesioni persistenti erano significativamente maggiori nel gruppo NO TES (8.3 vs 1.5%; p=0.0069). La mortalità durante il periodo di follow-up è stata significativamente maggiore nel gruppo NO TES (21.4 vs 1.5%; p<0.0001). Il tempo medio per rivolgersi al Centro dalla comparsa del PD è stato significativamente minore nel gruppo TES che nel gruppo NO TES (8.3±6.2 vs 11.9±7.2 giorni; p<0.0001). L'analisi multivariata ha mostrato che TES è indipendentemente associata a guarigione e mortalità in pazienti con PD. **Conclusioni:** i nostri dati suggeriscono che la TES è associata a una migliore prognosi in pazienti diabetici con PD.

TERAPIE INNOVATIVE E QUALITÀ DI VITA PER IL PAZIENTE CON DMT2

Perra S¹, Meregalli G², Camera A³, Di Lollo S⁴, Donini D⁵, Lecchi C⁶, Magri V⁷, Pariani N⁸, Rivolta B⁹, Vavassori F¹⁰
¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza; ²UOC Malattie Endocrine e Centro Regionale Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest (BG); ³Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, ICS Maugeri Milano; ⁴UOSD Diabetologia e Endocrinologia, ASST Valtellina e alto Lario, Presidio ospedaliero di Sondrio; ⁵UO di Medicina Generale,

Responsabile ambulatorio Diabetologia, Casa di cura San Clemente, Mantova; ⁶UO di Riabilitazione Specialistica Neuromotoria, Istituto Clinico Habilita Ospedale di Sarnico, ⁷Ambulatorio di Diabetologia Istituto Clinico Quarenghi San Pellegrino Terme, ⁸U.O. Diabetologia e Malattie Endocrine, Ospedale MultiMedica Castellanza; ⁹Istituto Clinico Città di Pavia, Pavia ¹⁰ASST Bergamo Est Istituto Clinico Habilita Sarnico, Bergamo

Introduzione: il diabete tipo 2 (DMT2) ha un impatto significativo su qualità di vita (QoL) del paziente. La cronicità e le complicanze riducono la motivazione nell'affrontare la malattia. I disturbi del sonno e l'ansia sono comuni, contribuiscono a scarsa qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), associandosi spesso a depressione. **Scopo:** dieci diabetologhe lombarde hanno condotto l'indagine Diabetes Quality of Life-DIAQUALITY per valutare i determinanti dell'impatto di DMT2 su HRQoL dei pazienti. **Materiali e Metodi:** distribuito questionario Short-Form 36 (SF-36) per la misura dello stato di salute a pazienti ambulatoriali nel periodo giugno2020-settembre2020. Le classi di età, durata di malattia e durata di terapia sono state definite sulla base dei percentili della distribuzione relativa. **Risultati:** arruolati 128 pazienti (M53%, F47%) suddivisi in 4 fasce d'età. Non differenze nei punteggi in relazione a fascia d'età. Rilevata concordanza tra età e durata di malattia. QoL nelle femmine risulta peggiore rispetto ai maschi per tutte le categorie esplorate. I pazienti in terapia insulinica presentano punteggi più bassi rispetto ai pazienti in altre terapie farmacologiche; le curve in terapia con metformina e dapaglifozin sono sovrapponibili. **Conclusioni:** DMT2 influenza negativamente la qualità di vita, con impatto maggiore per il sesso femminile. Durata di malattia >15 anni e terapia >2 anni sono associate a peggiore HRQoL, probabilmente per complicanze e comorbidità. La terapia insulinica ha impatto maggiore su QoL, probabilmente per rischio ipoglicemico. Metformina e dapaglifozin sono prescritti in associazione quindi il reale significato delle due curve risulta di difficile valutazione. Il periodo storico della survey (confinamento da pandemia COVID-19) ha influito su benessere psicofisico, inattività fisica e sensazione di faticabilità/stanchezza dei pazienti. Ulteriori analisi potranno confermare i dati.

INCIDENZA DI CASI DI L.A.D.A NEL TERRITORIO DI MANTOVA

Linneo Enzo Mantovani

Medico Diabetologo, Libero Professionista, Mantova

Penso che uno dei compiti più importanti per un diabetologo sia fare una corretta diagnosi di diabete. Per fare questo da alcuni anni abbiamo a disposizione una serie di autoanticorpi anti-beta-cellula pancreatica tra cui: Ac.anti- IA-2 tirosin- Fosfatasi; Ac. anti-IA2beta o Fogrina; Ac. anti decarbossilasi dell'acido glutammico (anti GAD 65); Ac. anti insulina (IAA); Ac. antitransportatore insulare dello zinco (ZnT8). Questi autoanticorpi si sono rivelati utili sia nella predizione della malattia che nella diagnosi di diabete tipo 1, anche se di insorgenza in età adulta. Ho quindi iniziato da alcuni anni a "screenare" tutti i pazienti in prima visita almeno con gli autoanticorpi anti GAD (oltre che con un C-peptide) senza lasciarmi condizionare dal fenotipo del paziente, che, secondo i "sacri testi", dovrebbe essere abbastanza giovane, tendenzialmente magro e con scarsa riserva di insulina endogena. In realtà nella mia pratica clinica, ho trovato pazienti con autoanticorpi anti GAD positivi anche obesi o sovrappeso e in età avanzata. Più del 95% dei soggetti con diabete di tipo 1 alla diagnosi presenta uno o più auto-anticorpi sopracitati. È ovviamente possibile che, i pazienti diabetici negativi agli anticorpi sopracitati, abbiano anticorpi contro antigeni non ancora identificati. Sono allo studio altri autoanticorpi quali: ICA 69, carbosipeptidasi H e il GLIMA38. Presso il centro antidiabetico di Mantova afferiscono circa 7000 pazienti diabetici, seguiti anche da colleghi. Nel corso degli anni ho trovato circa 200 pazienti positivi agli autoanticorpi anti -GAD (qualcuno all'esordio e qualcuno dopo anni di terapia con ipoglicemizzanti orali). Sappiamo infatti che l'incidenza del LADA (o NIRAD) si aggira attorno al 5% dei pazienti diabetici cosiddetti di tipo 2. Ritengo quindi sia importante fare una corretta diagnosi di diabete ricercando la positività anticorpale verso la beta cellula in quanto se il paziente è già in terapia con ipoglicemizzanti orali, bisogna sospenderli e iniziare una terapia insulinica.

ANALISI COSTO-EFFICACIA DI UN INTERVENTO PERSONALIZZATO E SUPERVISIONATO DI ESERCIZIO FISICO, NELL'ARCO DI 2 ANNI, IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2 RISPETTO A CONTROLLI SEDENTARI

Marini A¹, Sgariglia R¹, Assanelli D¹, Levaggi R², Brami V³, Tusi MC³, Desenzani P³

¹Università degli Studi di Brescia, Facoltà di Medicina e Chirurgia-Scuola di Specialità in Medicina dello Sport, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia, Facoltà di Economia e Management, Brescia; ³UOS Diabetologia PO Montichiari-ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo: di questo studio retrospettivo di tipo caso-controllo è stato quello di valutare i costi e i benefici di un intervento strutturato e supervisionato di esercizio fisico in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. **Materiali e Metodi:** il gruppo di intervento era costituito da 22 soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 da almeno 5 anni che avevano svolto esercizio fisico adattato (EFA) in maniera continuativa per i 2 anni precedenti e durante il periodo di osservazione, per un totale di almeno 4 anni. L'EFA è stato svolto presso la palestra del Servizio di Medicina dello Sport del PO di Montichiari (BS), per un minimo di due ad un massimo di tre sedute settimanali della durata di 60 minuti. Durante ogni sessione i soggetti sono stati supervisionati da specialisti laureati magistrali in scienze motorie con indirizzo in attività motoria preventiva e adattata. Il gruppo dei controlli era costituito da 65 soggetti sedentari, affetti da diabete mellito da almeno 5 anni, abbinati in base al sesso con ognuno dei soggetti del gruppo di intervento, con un rapporto di 3:1. Il parametro di efficacia utilizzato è stata l'incidenza di ricoveri nei due gruppi, osservati durante un periodo di 2 anni (dal 1° gennaio 2018 al 31 dicembre 2019). All'inizio del periodo di osservazione (t=0) i soggetti del gruppo di intervento svolgevano esercizio-terapia in maniera continuativa da un anno in media, e alla fine del periodo (t=1), da circa 3 anni. Sono stati inclusi nell'analisi ricoveri, in regime ordinario e di day-hospital, riconducibili esclusivamente a condizioni per le quali il diabete rappresenta un fattore di rischio. **Risultati:** per quanto concerne l'analisi delle variabili, i risultati dello studio mostrano che la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata appaiono più elevate nel gruppo dei controlli rispetto al gruppo dei casi. Tale differenza risulta statisticamente significativa (p-value rispettivamente di 0.01 e 0.05). La prevalenza delle complicanze del diabete, al termine del periodo di osservazione, mostra una sostan-

ziale differenza tra i due gruppi. I soggetti che praticano EFA hanno in media 0,45 complicanze, mentre i soggetti sedentari ne hanno in media 1,08. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, il gruppo di controllo assumeva complessivamente più farmaci rispetto al gruppo di intervento, con una media di 8 contro 6,3. La percentuale dei soggetti che faceva uso di insulina nel gruppo dei controlli è più del doppio rispetto a quella del gruppo di intervento. Per quanto concerne l'analisi dell'efficacia dell'intervento svolto, da un punto di vista descrittivo secondo lo stimatore di Kaplan-Meier, coloro che appartenevano al gruppo di controllo mostravano probabilità di sopravvivenza inferiori per tutto il periodo di osservazione rispetto al gruppo di intervento. **Discussione:** la spesa annua pro capite nel gruppo di intervento, comprensiva di spesa farmacologica e spesa per ospedalizzazione, è risultata essere di 2429 euro, contro 3745 euro nel gruppo di controllo, con una differenza di 1316 euro pro capite. Il costo di un abbonamento annuale ad un programma di esercizio fisico adattato (EFA) presso le palestre che promuovono la salute (PPS) o Servizi di Medicina dello Sport e Promozione dell'Attività Fisica (MDS-PAF) va dai 300 ai 600 euro a paziente: attualmente la spesa per l'EFA è a totale carico del cittadino, non rimborsabile quindi dal sistema sanitario nazionale. **Conclusioni:** questo studio dimostra come l'attività fisica supervisionata rappresenti un elemento fondamentale per il benessere dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Essa permette un miglior controllo glicemico, con valori significativamente più bassi di glicemia a digiuno (-19 mg/dl) e Hb1Ac (-0,4%) nei soggetti attivi, e di pressione arteriosa, con una riduzione notevole seppur non significativa della PA sistolica (-10 mmHg) rispetto ai soggetti sedentari. La differenza, in termini di sopravvivenza, risulta essere statisticamente significativa, dato che le probabilità che si verifichino degli eventi che richiedano ospedalizzazione è maggiore per coloro che assumono più di 6 farmaci rispetto a chi ne assume meno di 6. Infine il minore numero di complicanze a cui essi sono esposti (in media 0,45 complicanze dei soggetti attivi rispetto ad una media di 1,08 nei soggetti sedentari) è ancora una volta indicativo di uno stato di maggior benessere nei soggetti attivi. Pertanto a fronte della sopracitata spesa annua per eseguire EFA c/o la Palestra del Servizio di Medicina dello Sport il nostro studio conferma che l'EFA risulta essere assolutamente "cost effectiveness" in una popolazione diabetica di tipo 2 con breve durata di malattia.

TELEMEDICINA, TEAM SPECIALISTICO, INFERMIERI DI FAMIGLIA: IL PAZIENTE DIABETICO TRA OSPEDALE E TERRITORIO

Giancaterini A¹, Musacchio N², Mangone B³, Spreafico E¹, Nava L⁴, Grignaffini G⁵

¹ASST Brianza-Unità Operativa Semplice Dipartimentale Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione; ²Past-President Fondazione Associazione Medici Diabetologi, Past-President Associazione Medici Diabetologi; ³ASST Brianza-Responsabile Unità Operativa Semplice Dipartimentale Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione; ⁴ASST Brianza-Servizio Infermieristico, Tecnico e Riabilitativo; ⁵ASST Brianza-Direttore Socio Sanitario

Introduzione: il profilo complesso dei pazienti diabetici ha generato nuovi di offerta sanitaria per ribilanciare il percorso clinico-assistenziale e il setting di cura anche attraverso l'integrazione di nuove figure sanitarie, gli Infermieri di Famiglia (IdFeC) e della telemedicina. **Scopo:** creare una rete multi-professionale che affianchi modelli tradizionali di offerta di cura alla telemedicina, che si fondi sulle competenze connettendo in modo dinamico team specialistico, ospedale, strutture territoriali, Medici di Medicina Generale (MMG) e IdFeC. **Materiali e Metodi:** l'ASST Brianza ha avviato un progetto pilota in Diabetologia che coniuga la stratificazione dei pazienti su intensità di cura e complessità assistenziale articolando le attività in diversi setting assistenziali sia da remoto che in presenza. La rete clinico-assistenziale prevede: Centro ospedaliero di riferimento, Ambulatorio territoriale, Domicilio del paziente, Ambulatori dei MMG. Tutti sono connessi in rete, usano la cartella informatica su pc portatile per permettere anche al domicilio la raccolta e la condivisione dei dati. **Risultati:** i pazienti diabetici sono stati riassegnati al setting assistenziale in base a complessità e intensità di cura. Sono stati avviati Televisita, Specialist on web, Telenursing, Call center diabetologico e visite domiciliari con gli IdFeC. In attivazione Teleconsulto, One stop shop e telerefertazione. **Conclusioni:** il progetto pilota si pone come modello di integrazione tra ospedale e territorio con la telemedicina come strumento facilitatore e di condivisione che permette ad un sistema complesso di funzionare in modo controllato identificando leve di cambiamento e innovazione organizzativa, sviluppando logiche di valorizzazione dei professionisti e fornendo al paziente la possibilità di avere una risposta puntuale e articolata rispetto alle sue necessità.

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO A BREVE TERMINE IN PAZIENTI RICOVERATI IN CONDIZIONI NON CRITICHE IN AREA MEDICA TRATTATI CON INSULINA ULTRARAPIDA FASTER ASPART

Querci F, Severini S, Gotti M, Bertulezzi G, Fusetti P
Ospedale Pesenti Fenaroli Alzano Lombardo, Divisione di Medicina, UOS Diabetologia, ASST Bergamo Est, Bergamo

Introduzione: la letteratura dimostra come l'utilizzo, nel paziente ricoverato, di un protocollo di gestione ospedaliero dell'iperglicemia comporti un miglior controllo metabolico e migliori outcomes rispetto all'uso dello "sliding scale". L'insulina Faster Aspart è un nuovo analogo dell'insulina, ad azione ultra-rapida, potenzialmente adatto all'utilizzo come insulina rapida da somministrare al pasto o fino a 20 minuti dopo che il paziente ha iniziato a mangiare. **Scopo:** obiettivo di questa osservazione è quello di confrontare gli effetti dell'utilizzo di Faster Aspart in sostituzione dell'analogo rapido tradizionale sul controllo delle escursioni PPg e sulla gestione infermieristica in Medicina Interna. **Materiali e Metodi:** i dati sono stati raccolti durante la regolare attività nel nostro reparto di Medicina. Sono stati analizzati in maniera retrospettiva i dati di 86 pazienti di entrambi i sessi (M=38 e F=48) e di età compresa tra 35 e 96 anni a cui è stata impostata una terapia basal bolus programmata al momento del ricovero. Alla terapia con analogo basale, in particolare glargine U100 è stata aggiunta una terapia con analogo rapido nel 40% dei pazienti (aspart, lispro, glulisina), e una terapia con analogo ultra rapido (faster aspart) nel 60% dei pazienti ricoverati affetti da diabete. Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione dell'analogo rapido prima dell'inizio del pasto e di faster aspart subito dopo. È stata scelta la cena come pasto di riferimento. **Risultati:** nei pazienti in trattamento con faster aspart (n=52) somministrata dopo il pasto il valore medio di riduzione della glicemia post prandiale (PPG) è stato di 12 mg/dl con un dosaggio medio di insulina ultra rapida di 20 U/die al momento del ricovero e 22,5 U/die al momento della dimissione (+2,5 U); la durata media di degenza in questi pazienti è stata di 10,5 giorni. Nei pazienti in trattamento con aspart (n=19) somministrata prima del pasto il valore medio di riduzione della PPG è stato di 12 mg/dl con un dosaggio medio di insulina rapida di 21 U/die al momento del ricovero e 23 U/die al momento della dimissione (+2 U); la durata media di de-

genza in questi pazienti è stata di 11,5 giorni. Nei pazienti in trattamento con gli altri analoghi rapidi (lispro n=4 e glulisina n=11) somministrati prima del pasto il valore medio della PPG è aumentato di 9 mg/dl con un dosaggio medio di insulina rapida di 18,6 U/die al momento del ricovero e 20,2 U/die al momento della dimissione (+1,7 U); la durata media di degenza in questi pazienti è stata di 10 giorni. **Conclusioni:** il trattamento con faster aspart somministrata dopo il pasto, in pazienti ricoverati in un reparto di Medicina, ha dimostrato la stessa efficacia e sicurezza di aspart somministrata prima dei pasti, confermando i risultati ottenuti dagli studi clinici controllati. Nel confronto con gli altri analoghi rapidi (lispro e glulisina) somministrati prima del pasto, ha dimostrando un miglior controllo della glicemia postprandiale. La nuova terapia e il nuovo schema terapeutico sono stati ben tollerati dai pazienti e apprezzati dalla maggior parte degli operatori sanitari.

TESI

BIO-INGEGNERIZZAZIONE DI UN PANCREAS ENDOCRINO VASCOLARIZZATO MEDIANTE L'USO DI CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE (IPSCS) PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 1 (T1D)

Francesco Campo

Università Vita-Salute San Raffaele, Biotechnology and Medical Biology, Milano

Il trapianto di isole pancreatiche in pazienti affetti da T1D è limitato dalla disponibilità di donatori e dal mancato attecchimento delle isole post infusione. Sono quindi necessarie fonti alternative di cellule β . La bioingegnerizzazione d'organo e le iPSCs rappresentano una soluzione. Il nostro gruppo ha sviluppato una tecnologia basata sulla riconversione d'organo. Mediante l'utilizzo di un bioreattore, il polmone di ratto decellularizzato, è stato ripopolato con isole e cellule endoteliali generando la piattaforma VIO (Organo Insulare Vascolarizzato). In questo studio, si è coniugato il VIO, con la tecnologia delle iPSCs. Si è generata una nuova versione: iVEP (pancreas endocrino vascolarizzato basato sull'uso di iPSCs differenziate in cellule β ($i\beta$) e cellule endoteliali (iEC)). Il polmone è stato decellularizzato e ricellularizzato con $i\beta$ e iEC . iVEP ripopolato in perfusione dinamica in un

bioreattore matura in 7 giorni. Si è valutata la struttura e la funzione vascolare mediante saggio di fluorangiografia e la funzione endocrina mediante il test dinamico di secrezione insulinica e quantificazione tramite saggio ELISA al giorno +7. Infine, gli iVEPs sono stati trapiantati sottocute in NSG diabetici e monitorati per 30 giorni impiegando come controllo il modello preclinico di trapianto di isole pancreatiche denominato deviceless (DL). Per il compartimento vascolare si è confermato l'avvenuta ingegnerizzazione con relativa acquisizione della funzione vascolare. Si è validato il compartimento endocrino e la funzione dello stesso *ex vivo*. L'iVEP, dopo maturazione, ha dimostrato un'integrazione spaziale del compartimento endocrino con il compartimento vascolare. Inoltre iVEP, evidenzia una migliore produzione di insulina con una cinetica di rilascio bifasica. Infine, iVEP è in grado di normalizzare la glicemia preservando la funzione endocrina rispetto al DL. iVEP è il primo pancreas endocrino vascolarizzato basato sull'impiego di iPSCs per il trattamento del T1D.