



13 EDIZIONE PARMA DIABETE

Parma, 23-24 Giugno 2022

Grand Hotel De La Ville



Con il Patrocinio di:



UNIVERSITÀ
DI PARMA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



Comune di Parma

13^{EDIZIONE}
**PARMA
DIABETE**

PREFAZIONE

Nei giorni 23-24 giugno 2022, si tiene presso il Grand Hotel De La Ville di Parma la XIII Edizione di Parma Diabete.

Il convegno, istituito nel 1985 dalla Scuola di Endocrinologia di Parma, resta una prestigiosa tappa nella formazione dei giovani ricercatori italiani nell'area della diabetologia, grazie ad un formato congressuale unico. Su indicazione dei gruppi di ricerca diabetologici nazionali, giovani ricercatori italiani, che abbiano raggiunto un significativo livello di maturità scientifica e già costruito un buon curriculum scientifico, presentano le loro linee di ricerca inerenti i campi della eziologia, fisiopatologia, clinica, terapia e complicanze del diabete mellito e discutono i risultati già ottenuti in presenza dei loro mentori e di ricercatori "senior", in un'atmosfera informale e stimolante di confronto costruttivo.

Proprio grazie a questa particolare tipologia di lavoro, Parma Diabete è un meeting molto apprezzato sia dai giovani ricercatori, che spesso lo considerano una tappa di iniziazione alla ricerca, sia dai senior, che per la maggior parte ricordano con piacere un "debutto" a Parma Diabete, sia dalle società scientifiche, in particolare dalla Società Italiana di Diabetologia (SID).

Nel salutare i giovani colleghi invitati a presentare le loro ricerche a Parma Diabete 2022, la SID intende confermare e rinnovare il proprio impegno a favore della ricerca scientifica in area diabetologica, con particolare attenzione all'incoraggiamento e al sostegno dei ricercatori giovani, in questa temperie storica che sembra volere ostacolare la realizzazione delle loro legittime aspirazioni.

23 Giugno

13:30 Registrazione partecipanti

14:00 Introduzione

Riccardo C. Bonadonna (Parma),
Agostino Consoli (Chieti-Pescara), **Massimo Federici** (Roma)

I SESSIONE **DIABETE: PATOLOGIA SISTEMICA**

Moderatori: **Francesca Cinti** (Roma), **Sabrina Prudente** (Roma)

14:30 Cross-Talk Multi-Organo e Patogenesi del Diabete Mellito di Tipo 2: il Ruolo della Beta-cellula
Nicola Marrano (Bari)

15:10 Comunicazione tra adipociti e β -cellule pancreatiche: ruolo delle vescicole extracellulari
Iacopo Gesmundo (Torino)

15:50 Modifiche del profilo istonico sul promotore di TFAM sono responsabili delle alterazioni mitocondriali riscontrate nei preadipociti di individui con storia familiare di Diabete di tipo 2
Michele Longo (Napoli)

16:30 Coffee break

II SESSIONE **SWOT DIABETES**

Moderatori: **Angelo Avogaro** (Padova), **Agostino Consoli** (Chieti-Pescara)

17:00 Forza
Riccardo C. Bonadonna (Parma)

17:30 Debolezza
Lorenzo Piemonti (Milano)

18:00 Opportunità
Andrea Vento (Milano)

18:30 Minacce (e reputazione)
Federico Serra (Roma)

19:00 Chiusura dei lavori del primo giorno

24 Giugno

III SESSIONE **DIABETE: COMPLESSITÀ E PROSPETTIVE**

Moderatori: **Giuseppe Daniele** (Pisa), **Raffaele Napoli** (Napoli)

08:45 Caratterizzazione dei principali tratti dell'omeostasi del glucosio e del suo deterioramento nel tempo
Roberto Bizzotto (Padova)

09:25 Fisiopatologia del diabete di tipo 2: dalla quantificazione di processi con i modelli matematici alla scoperta di pattern nascosti con l'intelligenza artificiale
Micaela Morettini (Ancona)

10.05 How COVID-19 leads to direct and indirect disruption of beta-cell function
Laura Montefusco (Milano)

10.45 Coffee break

IV SESSIONE **DIABETE DI TIPO 1: FRAGILITÀ E COMPLESSITÀ**

Moderatori: **Lorenzo Piemonti** (Milano), **Guido Sebastiani** (Siena)

11:00 Una patologia, tante sfide: i molteplici aspetti del diabete tipo 1
Miriam Longo (Napoli)

11:40 Novel nano, micro-technologies, and tissue engineering approaches that can help T1DM patients attain glycemic control
Rosita Primavera (Genova)

12:20 Neuropatia diabetica: dalla ricerca alla pratica clinica
Carla Greco (Modena)

13:00 Pausa Pranzo

24 Giugno

V SESSIONE **DIABETE E COMPLICANZE:
L'IMPORTANZA DI ESSERE "PLASTICI"**

Moderatori: **Teresa Vanessa Fiorentino** (*Catanzaro*),
Giovanni Targher (*Verona*)

- 14:00** Erythrocyte membrane fluidity as a novel biomarker of residual cardiovascular risk in Type 2 diabetes
Chiara Cefalo (*Roma*)
- 14:40** Fibrosi epatica avanzata e diabete: come trovare l'ago nel pagliaio?
Stefano Ciardullo (*Monza*)
- 15:20** Clinical and mechanistic evaluation of the impact of dietary modification on liver fat: the journey from a reductionistic approach to a holistic perspective
Giuseppe Della Pepa (*Napoli*)
- 16:00** Premiazione e Chiusura dei lavori
- 16.45** Farewell Coffee

INFORMAZIONI GENERALI

COORDINATORI SCIENTIFICI

Prof. Riccardo C. Bonadonna

Divisione di Endocrinologia
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università di Parma e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Prof. Agostino Consoli

Professore Ordinario di Endocrinologia
Università degli Studio G. D'Annunzio Chieti-Pescara

Prof. Massimo Federici

Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

SEDE DEL CORSO

GRAND HOTEL DE LA VILLE
Largo Piero Calamandrei, 13a, 43121 Parma (PR)

ATTESTATO DI PARTECIPAZIONE

Ai partecipanti verrà rilasciato l'attestato di partecipazione in sede congressuale.

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Società italiana di Diabetologia
Via Pisa, 21 - 00162 Roma
Tel. 06 44240967 - Fax 06 44292060
siditalia@siditalia.it - www.siditalia.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

I&C s.r.l.

Via Andrea Costa 202/6 - 40134 Bologna
Tel +39 051-6144004 - Fax +39 051-6142772
sabina.espositi@iec-srl.it
launa.martuzzi@iec-srl.it
www.iec-srl.it

• giovedì 23 giugno

Cross-Talk Multi-Organo e Patogenesi del Diabete Mellito di Tipo 2: il Ruolo della Beta-cellula

Nicola Marrano

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie del Metabolismo

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi - Università degli Studi di Bari Aldo Moro

La perdita della massa funzionale delle beta-cellule pancreatiche, intesa come la riduzione del numero delle beta-cellule e della loro capacità di assicurare un'adeguata secrezione insulinica, rappresenta una condizione necessaria ed anche precoce nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (1). La storia naturale della disfunzione beta-cellulare nel DMT2 passa da un'iniziale iperplasia compensatoria delle beta-cellule - associata a ipersecrezione di insulina - in risposta ad uno stimolo dannoso, ad una disfunzione secretoria con perdita della massa beta-cellulare (2). Tuttavia, il DMT2 è una patologia multifattoriale alla quale concorrono processi eziologici multipli e complessi. Infatti, la disregolazione del metabolismo glucidico è il risultato di un'alterazione multi-organo che si estende oltre il deficit beta-cellulare. Specificatamente, la disfunzione del tessuto adiposo (insulino-resistenza, eccessivo rilascio di acidi grassi in circolo, alterazione del pattern secretorio delle adipochine) (2-5), e del muscolo scheletrico (insulino-resistenza e alterata secrezione di miochine, fra cui l'irisina) (6-7), insieme ai difetti dell'asse incretinico (alterata azione insulinotropica del GLP-1) (3,8) concorrono al danno beta-cellulare e quindi all'insorgenza e alla progressione del DMT2. I risultati degli studi presentati evidenziano come il cross-talk multi-organo (beta-cellula/ tessuto adiposo/ intestino/ muscolo scheletrico) sia importante per il corretto mantenimento dell'omeostasi metabolica, e una sua alterazione concorre nei meccanismi fisiopatologici che portano alla comparsa del DMT2. Lo studio di tale cross-talk mette in luce molecole e nuovi potenziali target molecolari utili allo sviluppo di approcci terapeutici contro il DMT2.

Bibliografia

1. Marrano N, et al. *Metabolism*. 2020 Sep;110:154304.
2. Biondi G, Marrano N et al. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(10), 5522.
3. Natalicchio A et al. *Diabetologia*. 2013 Nov;56(11):2456-66.
4. Natalicchio A et al. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1260-71.
5. Biondi G, Marrano N et al. *Diabetes*. 2022. Accepted.
6. Marrano N, et al. *Biomolecules*. 2021 Feb 15;11(2):286.
7. Natalicchio A, Marrano N, et al. *Diabetes*. 2017 Nov;66(11):2849-2856.
8. Natalicchio A, et al. *Endocrinology*. 2016 Jun;157(6):2243-58.

• giovedì 23 giugno

Comunicazione tra adipociti e -cellule pancreatiche: ruolo delle vescicole extracellulari

Iacopo Gesmundo

Divisione di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino, Italia

Il tessuto adiposo, vero e proprio organo endocrino complesso e dinamico, è in grado di regolare, mediante il rilascio di adipochine, metaboliti, miRNA e vescicole extracellulari (extracellular vesicles, EV), l'omeostasi di lipidi e glucosio nei tessuti metabolici. In condizioni patologiche come l'obesità tale secrezione risulta alterata, promuovendo processi infiammatori cronici, insulino-resistenza e danno alle -cellule pancreatiche, con conseguente insorgenza di diabete di tipo 2. Le EV, microparticelle lipidiche rilasciate dalle cellule, mediano la comunicazione intercellulare veicolando proteine, RNA e miRNA. Recenti studi hanno dimostrato il ruolo delle EV adipocitarie nel cross-talk con altri organi metabolici e nei meccanismi di insulino-resistenza. Abbiamo quindi analizzato gli effetti delle EV rilasciate da adipociti murini ed umani in -cellule e isole pancreatiche umane. Le EV secrete da adipociti murini 3T3-L1 promuovono sopravvivenza, proliferazione cellulare e secrezione insulinica nelle -cellule INS-1E e nelle isole pancreatiche umane, sia in condizioni fisiologiche che in seguito a trattamento con stimoli diabetogeni. Al contrario, le EV rilasciate da adipociti esposti a citochine infiammatorie causano morte e disfunzioni nelle -cellule. Parallelamente, EV derivate da tessuto

adiposo di soggetti normopeso esercitano effetti positivi mentre le EV isolate da pazienti obesi inducono effetti dannosi nelle -cellule umane EndoC-H3. L'analisi del contenuto vescicolare ha infine dimostrato un'alterata espressione di miRNA in grado di alterare le vie di segnale intracellulari e l'espressione genica nelle -cellule riceventi. Questi risultati suggeriscono che, a seconda dello stato fisiopatologico del tessuto adiposo, le EV rilasciate possono influenzare il destino e la funzionalità delle -cellule pancreatiche.

• giovedì 23 giugno

Modifiche del profilo istonico sul promotore di TFAM sono responsabili delle alterazioni mitocondriali riscontrate nei preadipociti di individui con storia familiare di Diabete di tipo 2

Michele Longo

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II" e URT-GDD IEOS/CNR.

Obiettivi: L'ipertrofia del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) è associata ad insulino-resistenza e ad un aumentato rischio di Diabete di Tipo 2 (DT2). Individui normopeso con storia familiare di DT2 (FDRs), caratterizzati da un'ipertrofia del SAT, hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia. L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare una signature epigenetica di predisposizione al DT2 valutando il profilo di trimetilazione della lisina 4 dell'istone H3 (H3K4me3).

Metodi: A tal fine abbiamo effettuato un'analisi wide-genome di ChIP-Seq per H3K4me3 su preadipociti isolati dal SAT. Le quantizzazioni del DNA mitocondriale e dell'espressione genica è stata effettuata tramite Real-Time PCR.

Risultati: Il confronto effettuato su preadipociti isolati da FDRs e controlli ha mostrato un differenziale arricchimento di H3K4me3 annotato in prossimità di geni responsabili della funzione mitocondriale. Studi meccanicistici incentrati su ruolo di TFAM (Transcription Factor A,

Mitochondrial) hanno mostrato che ad una sua ridotta espressione negli FDRs si associa una riduzione del contenuto del DNA e della trascrizione mitocondriale. Tali alterazioni si riscontrano anche in seguito ad induzione del differenziamento adipocitario. Il silenziamento di TFAM è inoltre in grado di causare disfunzione mitocondriale nei preadipociti isolati dal gruppo di controllo e di bloccare l'adipogenesi.

Conclusioni: Questi dati indicano che il contenuto mitocondriale è necessario a coprire il fabbisogno energetico e metabolico durante il differenziamento adipocitario. Alterazioni delle modifiche istoniche possono causare una disfunzione mitocondriale nel preadipocita e contribuire ad un aumentato rischio di insorgenza del DT2 negli FDRs.

• venerdì 24 giugno

Caratterizzazione dei principali tratti dell'omeostasi del glucosio e del suo deterioramento nel tempo

Roberto Bizzotto

CNR Istituto di Neuroscienze, Padova, Italia

Due fattori determinanti l'omeostasi del glucosio sono l'utilizzazione di glucosio e l'utilizzazione di insulina. Le mie ricerche forniscono una descrizione matematica accurata e meccanicistica di tali processi a partire da ampi insiemi di dati clinici sperimentali. Ho quantificato le funzioni di saturazione dell'utilizzazione del glucosio all'aumentare della glicemia(1), integrate poi in un simulatore clinico dell'omeostasi. Ho sviluppato un modello matematico che considera la saturazione dell'utilizzazione di insulina a insulinemia crescente, e che deriva la clearance a valori standard di secrezione(2). Ho quindi valutato le associazioni tra clearance dell'insulina ed altri tratti del metabolismo del glucosio, distinguendole per la prima volta dagli effetti dell'ipersecrezione, e ho proposto la presenza di due meccanismi adattativi che legano la riduzione di clearance dell'insulina sia all'insulino-resistenza che alla disfunzione beta-cellulare. I dati a mia disposizione suggeriscono che tali meccanismi sono compromessi nel diabete di tipo 2 (DM2).

Ho formulato la stessa ipotesi analizzando il deterioramento glicemico nei soggetti diabetici dello studio longitudinale IMI-DIRECT(3): l'aumento di HbA1c è associato, in modo indipendente, alle diminuzioni di insulino-sensibilità e di funzione beta-cellulare, e ad un aumento di clearance dell'insulina. L'analisi mostra che ulteriori fattori cruciali del deterioramento glicemico sono il grasso viscerale ed il profilo lipidico.

Sto studiando i determinanti basali e longitudinali della transizione a DM2 nei soggetti prediabetici dello studio IMI-DIRECT, e sto analizzando i tratti proteomici associati alla progressione della funzione beta-cellulare.

Ulteriore determinanti dell'omeostasi del glucosio sono svuotamento gastrico ed assorbimento, che ho messo in relazione modellando test orali con traccianti, paracetamolo, e scintigrafia (4).

Bibliografia

1. Bizzotto R, Natali A, Amalia Gastaldelli, Elza Muscelli, Martin Krssak, Brehm A, et al. Glucose uptake saturation explains glucose kinetics profiles measured by different tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016 Aug 1;311(2):E346-357.
2. Bizzotto R, Tricò D, Natali A, Gastaldelli A, Muscelli E, De Fronzo RA, et al. New Insights on the Interactions Between Insulin Clearance and the Main Glucose Homeostasis Mechanisms. *Diabetes Care.* 2021 Sep;44(9):2115-23.
3. Bizzotto R, Jennison C, Jones AG, Kurbasic A, Tura A, Kennedy G, et al. Processes Underlying Glycemic Deterioration in Type 2 Diabetes: An IMI DIRECT Study. *Diabetes Care.* 2021 Feb 1;44(2):511-8.
4. Bizzotto R, Rayner CK, Watson LE, Phillips LK, Lange K, Bound MJ, et al. Comparison of paracetamol absorption and gastric emptying measured by scintigraphy in relation to rate of appearance of oral glucose and postprandial glycaemia. *Diabetologia.* 2020 Sep;63:S202-3.

• venerdì 24 giugno

Fisiopatologia del diabete di tipo 2: dalla quantificazione di processi con i modelli matematici alla scoperta di pattern nascosti con l'intelligenza artificiale

Micaela Morettini

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è uno dei disordini metabolici più diffusi. La resistenza dei tessuti all'azione dell'insulina e l'alterata funzione -cellulare sono state identificate per lungo tempo come i due elementi principali della sua fisiopatologia ma è ormai chiaro che il processo patologico è fortemente eterogeneo e non ancora del tutto compreso. I modelli matematici "di sistema" supportano da molti decenni lo studio della fisiopatologia del DM2, permettendo l'analisi quantitativa di processi altrimenti difficilmente quantificabili. Negli ultimi anni, la ricerca sul DM2 sta beneficiando anche dei modelli matematici "di dati" (data-driven) basati su tecniche di apprendimento automatico (machine learning) e di intelligenza artificiale, grazie

soprattutto alla disponibilità di un'enorme quantità di dati da cui tali modelli consentono di estrarre automaticamente conoscenza. Lo scopo della presentazione sarà quindi quello di discutere esempi di modelli da noi recentemente sviluppati e il supporto da essi fornito all'incremento di conoscenza sulla fisiopatologia del DM2. Tra gli esempi presentati ci sarà: i) un modello della cinetica del glucagone per la stima nel singolo individuo della "sensibilità dell' cellula all'insulina" durante un test di tolleranza al glucosio per via orale; ii) un modello che ha permesso di osservare che, nei topi DIRKO (double incretin receptor knockout) sottoposti a test di tolleranza al glucosio per via endovenosa, l'aumentata clearance dell'insulina rispetto alla controparte WT (wild type) è dovuta alla componente extraepatica; iii) un approccio di machine learning che permette di individuare le donne con storia di diabete gestazionale prone a progredire verso il DM2.

Bibliografia

1. Mari A, Tura A, Grespan E, Bizzotto R. *Mathematical Modeling for the Physiological and Clinical Investigation of Glucose Homeostasis and Diabetes*. *Front Physiol*. 2020; 11:575789.
2. Ellahham S. *Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care*. *Am J Med*. 2020; 133:895-900.
3. Morettini M, Burattini L, Göbl C, Pacini G, Ahrén B, Tura A. *Mathematical Model of Glucagon Kinetics for the Assessment of Insulin-Mediated Glucagon Inhibition During an Oral Glucose Tolerance Test*. *Front Endocrinol*. 2021; 12:611147.
4. Morettini M, Piersanti A, Burattini L, Pacini G, Göbl C, Ahrén B, Tura A. *Hepatic and Extrahepatic Insulin Clearance in Mice with Double Deletion of Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptors*. *Biomedicines*. 2021; 9(8):973.
5. Ilari L, Piersanti A, Göbl C, Burattini L, Kautzky-Willer A, Tura A, Morettini M. *Unraveling the Factors Determining Development of Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus Through Machine-Learning Techniques*. *Front Physiol*. 2022; 13:789219.
6. Morettini M, Di Nardo F, Burattini L, Fioretti S, Göbl C, Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A. *Assessment of glucose effectiveness from short IVGTT in individuals with different degrees of glucose tolerance*. *Acta Diabetol*;55(10):1011-1018.

• venerdì 24 giugno

How COVID-19 leads to direct and indirect disruption of beta-cell function

Laura Montefusco

U.O. Endocrinologia ASST FBF-Sacco Milano

Recent studies showed that SARS-CoV-2 infection may induce metabolic distress, leading to hyperglycemia. With our study for the first time we describe alterations in glucose homeostasis, insulin resistance and -cell function in a cohort of 551 patients hospitalized for COVID-19 without any pre-existing history of diabetes. Among those patients 46% developed hyperglycemia. In a subset of them, compared to a control group of normoglycemic and diabetic patients, continuous glucose monitoring showed significantly worse glucose profiles while hormonal assay fasting and after acute arginine stimulation test showed alterations in fasting and stimulated insulin, proinsulin and C-peptide secretion and increased insulin resistance. Those abnormalities were related to significant changes in secretome. Interestingly alterations described can be detected for at least 2 months after COVID-19 recovery. Further analyzing the serum of these patients, the toxicity on human pancreatic islets is abrogated when neutralizing cytokines upregulated during COVID-19 and showing receptor expression on pancreatic islets. Pathology of the pancreas from deceased COVID-19 hyperglycemic patients revealed mild lymphocytic islet infiltration, SARS-CoV-2-specific viral RNA and the presence of several immature insulin granules or proinsulin. Moreover in the two years pandemic an increase in Type 1 Diabetes new onset has been described. Mechanism underlying above this are at present unknown. However, it is plausible that both direct and indirect effects of SARS-CoV-2 infection on -cell could have a role in promoting the complex pathogenesis of type 1 diabetes, together with its possible effects on immune system dysregulation. Global efforts should deepen the comprehension of these physio-pathological mechanisms.

• venerdì 24 giugno

Una patologia, tante sfide: i molteplici aspetti del diabete tipo 1

Miriam Longo

UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Il diabete mellito di tipo 1 è una patologia cronica autoimmune dai variegati aspetti e dalle molteplici sfide, che includono la caratterizzazione del rischio cardiovascolare degli individui affetti, la presenza di disfunzioni sessuali femminili e maschili, il controllo della variabilità glicemica intra- e inter-giornaliera, l'uso di tecnologie per la gestione della malattia e gli effetti legati all'infezione da SARS-CoV-2. I livelli circolanti di alcuni biomarcatori ematici quali i progenitori delle cellule endoteliali sono indicativi dello stato di salute endoteliale e sembrano essere influenzati dalle ampie escursioni glicemiche nel lungo termine negli adulti con diabete tipo 1. La variabilità glicemica può avere un impatto negativo sulla qualità della vita e la salute sessuale degli individui con diabete tipo 1, associandosi ad una maggiore prevalenza di disfunzioni sessuali femminili e maschili. Nel corso degli ultimi anni, l'uso di tecnologie innovative nel contesto di nuovi sistemi di monitoraggio della glicemia e di erogazione di insulina hanno rivoluzionato la gestione del diabete tipo 1, migliorando significativamente la qualità di vita degli individui affetti. Inoltre, recentemente, nel corso della pandemia COVID-19, le tecnologie hanno permesso di mantenere alti gli standard di cura e di seguire adeguatamente i pazienti con diabete tipo 1 anche a distanza.

Bibliografia

1. Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, et al. Alterations in the Levels of Circulating and Endothelial Progenitor Cells Levels in Young Adults with Type 1 Diabetes: A 2-Year Follow-Up from the Observational METRO Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:777-784.
2. Longo M, Petrizzo M, Esposito K, Maiorino MI. Glucose monitoring in diabetes: A suggested algorithm to choice the best treatment option. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108242.

3. Longo M, Cirillo P, Scappaticcio L, et al. Female Sexual Function in Young Women With Type 1 Diabetes and Additional Autoimmune Diseases. *J Sex Med.* 2021;18(1):219-223.
4. Longo M, Caruso P, Petrizzo M, et al. Glycemic control in people with type 1 diabetes using a hybrid closed loop system and followed by telemedicine during the COVID-19 pandemic in Italy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169:108440.
5. Longo M, Scappaticcio L, Petrizzo M, et al. Glucose control in home-isolated adults with type 1 diabetes affected by COVID-19 using continuous glucose monitoring. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):445-452.

• venerdì 24 giugno

Novel nano, micro-technologies, and tissue engineering approaches that can help T1DM patients attain glycemic control.

Rosita Primavera

Interventional Radiology Innovation at Stanford (IRIS), Stanford University, California

The main approach to treat and manage diabetes involves multiple daily injections of insulin. However, this can only keep blood glucose levels (BGLs) within a broad range and cannot respond dynamically to continuous changes in BGLs. Improper dosing continues to be a major limitation often leading to complications resulting from either hyper- or hypo-glycemia. Glucose-responsive insulin delivery systems, consisting of a BGLs sensor connected to an insulin infusion pump, have improved dosing but their use is limited by inaccurate BGLs feedback, biofouling and patient compliance. Hence, we realized, and pre-clinically validated, hierarchically structured polymeric-microparticles carrying insulin granules (INS- μ PLs) for insulin release. A single intraperitoneal administration of these particles can reduce BGLs in diabetic mice for up to 2 weeks given their ability to provide a slow and controlled release of insulin. An alternative to pharmacological treatment is islet transplantation which represents a more biological option to treat type-1 diabetes independent of insulin injections. However, up to 60% of islets are lost immediately following transplantation due to poor availability of nutrients, oxidative stress and the production of pro-inflammatory molecules. To improve this

outcome, we transplanted islets within porous 3D bioscaffold platforms (DEX- μ Scaffold or CPO-cryogel bioscaffolds) which can mechanically support islets while either reducing inflammation at extrahepatic sites of transplantation and/or ensuring a uniform supply of oxygen.

• venerdì 24 giugno

Neuropatia diabetica: dalla ricerca alla pratica clinica.

Greco Carla

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

La neuropatia diabetica (ND) rappresenta un insieme di forme cliniche eterogenee con patogenesi multifattoriale secondaria a iperglicemia cronica, stress ossidativo, infiammazione e danno neuronale [1]. Rappresenta una comune complicanza cronica del diabete e si manifesta tipicamente come polineuropatia sensitivomotoria (PND), di cui la neuropatia dolorosa (NDD) è una variante, e neuropatia autonoma (NA) con coinvolgimento di vario grado degli organi soggetti al controllo del sistema nervoso autonomo (SNA) [1-3]. La ND determina ricadute su sopravvivenza e qualità di vita e impatta pesantemente sul rischio cardiovascolare. Ad oggi viene considerata una complicanza "orfana" perché sotto-diagnosticata e con pochi interventi disease-modifying su prevenzione/progressione di malattia.

La ricerca è volta quindi ad identificare marcatori precoci del danno neuronale. Studi recenti hanno esplorato polimorfismi e varianti di espressione di miRNA associati alla ND, identificando miR-128a, miR-146a, miR-155 e miR-499a come coinvolti nello sviluppo della complicanza [4-8]. Inoltre, in pratica clinica, è stato per la prima volta validato un questionario dei sintomi autonomici COMPASS 31 [9] e valutata la sua performance diagnostica in associazione a nuove tecniche di studio del danno nervoso con l'obiettivo di semplificazione dello screening [10]. Studi di associazione hanno permesso inoltre di

considerare ulteriori correlati clinici della ND come alterazioni del ritmo circadiano della pressione arteriosa [11] e depressione [12]. Interessanti campi di ricerca riguardano inoltre l'associazione tra ND e sindrome delle apnee ostruttive [13] e malattia metabolica epatica [14]. In ultimo, ad oggi risulta particolarmente attraente l'esplorazione dei possibili effetti degli anti-iperlipidemicici di ultima generazione sul SNA [15] [16].

Bibliografia

1. Pop-Busui, R., et al., *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care*, 2017. 40(1): p. 136-154.
2. Tesfaye, S., et al., *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care*, 2010. 33(10): p. 2285-93.
3. Spallone, V., et al., *Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev*, 2011. 27(7): p. 639-53.
4. Ciccacci, C., et al., *MicroRNA genetic variations: association with type 2 diabetes. Acta Diabetol*, 2013. 50(6): p. 867-72.
5. Ciccacci, C., et al., *Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. Acta Diabetol*, 2014. 51(4): p. 663-71.
6. Ciccacci, C., et al., *Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes. J Diabetes Complications*, 2018. 32(1): p. 11-17.
7. Latini, A., et al., *Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood Is Reduced in Type 2 Diabetes Patients with Polyneuropathy and Associated with a. DNA Cell Biol*, 2020. 39(8): p. 1467-1472.
8. Ciccacci, C., et al., *Expression study of candidate miRNAs and evaluation of their potential use as biomarkers of diabetic neuropathy. Epigenomics*, 2020. 12(7): p. 575-585.
9. Greco, C., et al., *Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med*, 2017. 34(6): p. 834-838.
10. D'Amato, C., et al., *The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst*, 2020. 25(1): p. 44-53.
11. Di Gennaro, F., et al., *Morning blood pressure surge is associated with autonomic neuropathy and peripheral vascular disease in patients with diabetes. J Hum Hypertens*, 2020. 34(7): p. 495-504.

12. D'Amato, C., et al., *Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. Diab Vasc Dis Res*, 2016. 13(6): p. 418-428.
13. Greco, C. and V. Spallone, *Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction? Curr Diabetes Rev*, 2015. 12(2): p. 129-55.
14. Greco, C., et al., *Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Peripheral Diabetic Polyneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med*, 2021. 10(19).
15. Greco, C., et al., *Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Autonomic Function in Subjects with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Metab J*, 2022.
16. Spallone, V. and P. Valensi, *SGLT2 inhibitors and the autonomic nervous system in diabetes: A promising challenge to better understand multiple target improvement. Diabetes Metab*, 2021. 47(4): p. 101224.

• venerdì 24 giugno

Erythrocyte membrane fluidity as a novel biomarker of residual cardiovascular risk in Type 2 diabetes

Chiara M.A. Cefalo

A. Giaccari

1Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

2UOS Centro Malattie Endocrine e Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS, Rome, Italy

Background: Aside from classic cardiovascular (CV) risk factors, type 2 diabetes (T2D) displays a considerable and unmeasurable residual CV risk. Erythrocyte (RBC) membrane fluidity, as it reflects the state of a more complex fatty acid (FA) network regulation, could be a valid biomarker for residual cardiovascular risk.

Methods: RBC membrane fluidity, quantified by the generalized polarization (GP) value, was measured with a bioimaging system in blood samples of 234 T2D subjects, 86 of whom had a major cardiovascular event, and 32 non diabetic subjects. An unsupervised hierarchical clustering method was conducted based on GP values,

to divide the study cohort into 2 groups: GEL, characterized by high GP and low membrane fluidity, and HR (high risk), expressing low GP values and high membrane fluidity. Some samples were further analysed with gas chromatography technique to analyse RBC membrane FA composition.

Results: Although having comparable CVD risk factors, the GEL cluster had a significantly lower percentage of patients reporting a major cardiovascular event with respect to HR cluster (24% vs 40% respectively, $p < 0.05$). RBC membrane lipidomic analysis revealed that both GEL and HR membranes showed a significantly higher levels of Arachidonic Acid than controls, but only GEL membranes display protective values of w6, 3/PUFA and 6/3 indexes like individuals without diabetes.

Conclusions: We propose membrane fluidity as a new potential biomarker for residual cardiovascular risk assessment in T2D. We believe that increased cardiovascular risk could be related to a clear shift in membrane FA composition towards a pro-inflammatory condition, mainly due to unhealthy diet.

• venerdì 24 giugno

Fibrosi epatica avanzata e diabete: come trovare l'ago nel pagliaio?

Stefano Ciardullo

1 Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano Bicocca

2 Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) colpisce un quarto della popolazione mondiale. Dato il rischio complessivamente basso di cirrosi e i rischi concorrenti di malattie cardiovascolari e cancro, la maggior parte delle persone con NAFLD non sperimenterà un evento clinico fegato-correlato nel corso della vita. È di fondamentale importanza, tuttavia, identificare la piccola percentuale di pazienti con fibrosi epatica significativa, poiché questi individui possono

progredire verso la cirrosi e le sue complicanze nei decenni successivi. Sono stati proposti diversi metodi non invasivi per stimare il grado di fibrosi epatica, inclusi biomarcatori ematici e tecniche di imaging. Le più recenti linee guida raccomandano di eseguire lo screening per la NAFLD nei gruppi ad alto rischio e di utilizzare queste tecniche non invasive per stratificare il rischio di fibrosi e decidere se possono essere seguiti dai medici di medicina generale o se è necessario l'invio allo specialista epatologo. In questo intervento riassumerò i risultati degli studi epidemiologici che ho condotto negli ultimi due anni. Lo scopo di questi studi era stimare la prevalenza della NAFLD nei pazienti ad alto rischio metabolico, con particolare riferimento ai pazienti con diabete mellito tipo 2, nonché di valutare gli effetti per il sistema sanitario nazionale dell'applicazione delle strategie di screening e referral proposte per gestire i pazienti in base al loro rischio di fibrosi epatica significativo-avanzata.

A tal fine sono state prese in considerazione differenti popolazioni target: pazienti con diabete di tipo 2, individui candidati ad un intervento di chirurgia bariatrica, pazienti affetti da ipertensione, nonché adolescenti ed adulti della popolazione generale.

• venerdì 24 giugno

Clinical and mechanistic evaluation of the impact of dietary modification on liver fat: the journey from a reductionistic approach to a holistic perspective.

Giuseppe Della Pepa

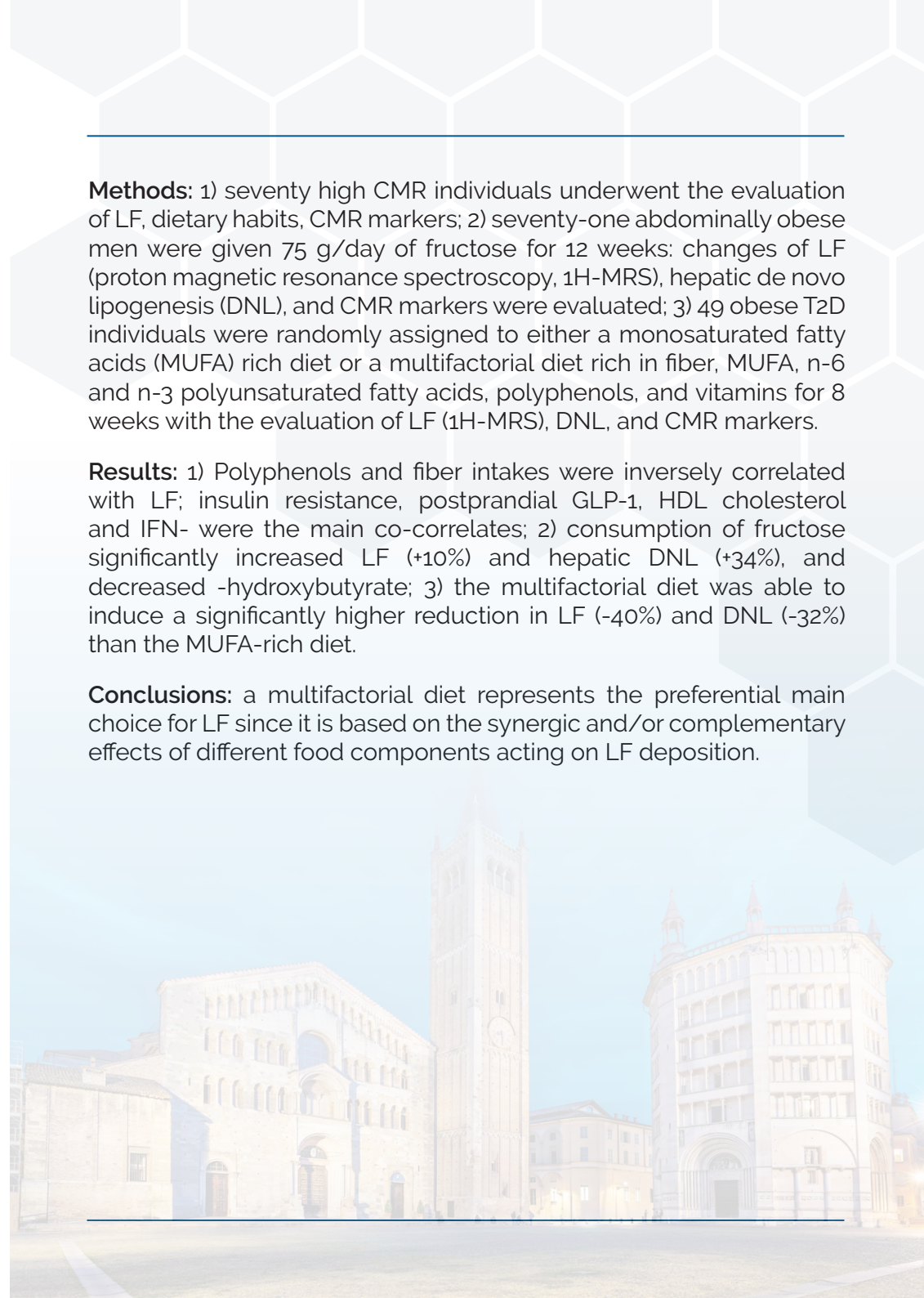
Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Via Sergio Pansini 5, 80131, Naples, Italy.

Aims: many nutrients can influence liver fat (LF), however there is little evidence on the effects of combining multiple dietary changes. The present project was designed to assess: (1) the relationships between LF content and nutritional, metabolic, and inflammatory markers in individuals at high cardio-metabolic risk (CMR); (2) the effects of fructose on LF and other CMR markers in abdominally obese men; (3) the effects of a multifactorial diet on LF in patients with T2D.

Methods: 1) seventy high CMR individuals underwent the evaluation of LF, dietary habits, CMR markers; 2) seventy-one abdominally obese men were given 75 g/day of fructose for 12 weeks: changes of LF (proton magnetic resonance spectroscopy, 1H-MRS), hepatic de novo lipogenesis (DNL), and CMR markers were evaluated; 3) 49 obese T2D individuals were randomly assigned to either a monosaturated fatty acids (MUFA) rich diet or a multifactorial diet rich in fiber, MUFA, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids, polyphenols, and vitamins for 8 weeks with the evaluation of LF (1H-MRS), DNL, and CMR markers.

Results: 1) Polyphenols and fiber intakes were inversely correlated with LF; insulin resistance, postprandial GLP-1, HDL cholesterol and IFN- were the main co-correlates; 2) consumption of fructose significantly increased LF (+10%) and hepatic DNL (+34%), and decreased -hydroxybutyrate; 3) the multifactorial diet was able to induce a significantly higher reduction in LF (-40%) and DNL (-32%) than the MUFA-rich diet.

Conclusions: a multifactorial diet represents the preferential main choice for LF since it is based on the synergic and/or complementary effects of different food components acting on LF deposition.





fondata nel 1954

SID

Società Italiana
di Diabetologia