

il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023



– RASSEGNE

L'eterogeneità del diabete autoimmune

Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1

Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata

– EDITORIALI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

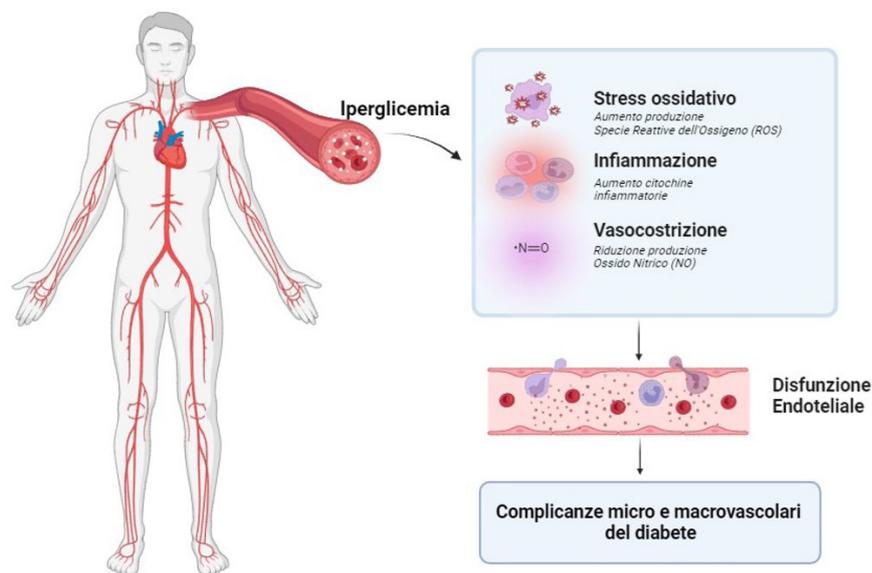
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

Ricordando Simona

di Anna Solini

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

153 **L'eterogeneità del diabete autoimmune**

Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti

162 **Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1**

Niccolò Pellegrini, Giulia Leanza e Paolo Pozzilli

173 **Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata**

Antonella Marucci, Rosa Di Paola, Claudia Menzaghi e Vincenzo Trischitta

184 – **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

Matteo Monami

191 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

193 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

196 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

Miriam Longo, Antonietta Maio, Graziella Botta, Paola Caruso, Katherine Esposito

213 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva

Marco Grasso, Vera Frison, Nino Cristiano Chillelli, Alessio Filippi, Giorgia Costantini, Cristina Vilotti, Natalino Simioni

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-326-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2303

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1

Epidemiology and risk factors of type 1 diabetes

Niccolò Pellegrini, Giulia Leanza e Paolo Pozzilli

Laboratorio di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2303b>

ABSTRACT

Type 1 diabetes (T1D) is a globally rising autoimmune condition. Genetics, viral infections, and environmental factors contribute to T1D. Comprehending these factors, along with the underlying pathophysiological mechanisms, gives rise to the concept of distinct “endotypes” within the disease, paving the way for enhanced strategies in prevention and early intervention. This review highlights the importance of understanding these multifaceted characteristics in the context of T1D, providing a comprehensive analysis of its epidemiology and risk factors, synthesizing information from relevant literature.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, epidemiology, genetic background, environment, personalized medicine.

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 1 (DMT1) è una malattia complessa che continua a sfidare il panorama della sanità pubblica in tutto il mondo ed ha un impatto significativo sulla vita di coloro che ne sono colpiti. Precedentemente definito diabete insulino-dipendente o ad insorgenza giovanile, il DMT1 è una malattia cronica caratterizzata da una distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche produttrici di insulina. Si tratta della malattia cronica più comune nell'infanzia e sebbene venga generalmente chiamato anche diabete giovanile, un elevato numero di pazienti riceve la diagnosi anche dopo i 20 anni di età (1). Nel DMT1, l'effetto della carenza di insulina gioca un ruolo chiave nel determinare lo squilibrio

metabolico legato alla malattia. Nelle persone colpite infatti, la condizione di iperglicemia cronica si associa frequentemente a complicanze microvascolari e macrovascolari a lungo termine, che causano retinopatia, neuropatia, nefropatia e sindrome coronarica acuta, con conseguente aumento di morbilità e mortalità. Una gestione efficace della malattia è essenziale per la regolazione del glucosio ematico e, riducendone le fluttuazioni, prevenire o ritardare queste complicanze a lungo termine. Nonostante i meccanismi alla base del DMT1 rimangano ancora poco chiari, è ampiamente accettato che sia i fattori genetici che quelli ambientali svolgano un ruolo critico nel suo sviluppo. Come anticipato, il DMT1 è una condizione che può portare a gravi complicanze a lungo termine e avere significative implicazioni psicologiche e sulla qualità della vita. Ad oggi, nonostante un notevole miglioramento predittivo e terapeutico, rimane purtroppo una patologia per cui non vi è cura. Le persone colpite necessitano di un trattamento quotidiano con insulina ed un costante monitoraggio della glicemia insieme ad attività fisica regolare e una dieta sana, al fine di rallentarne le complicanze associate.

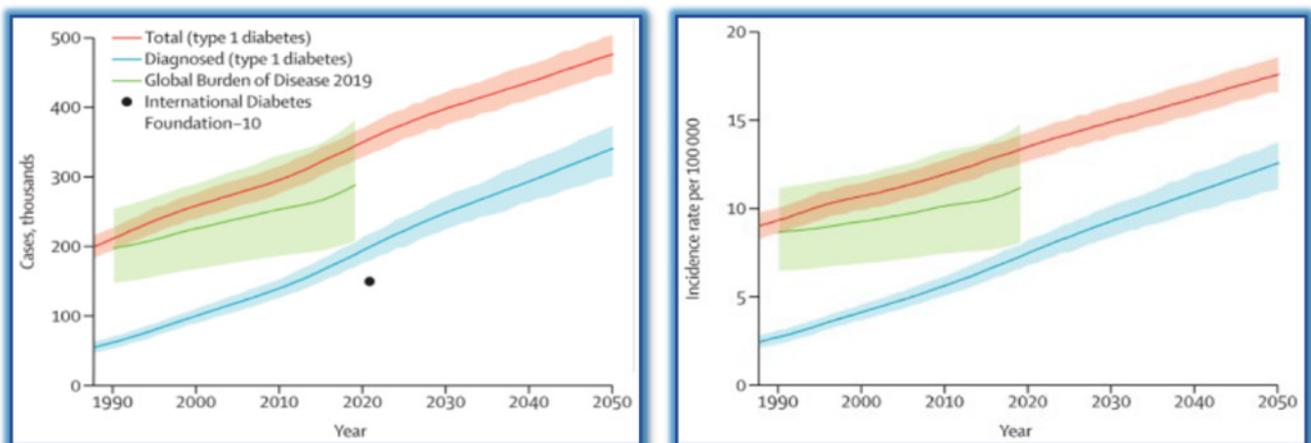
EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE DI TIPO 1

Fra i Paesi in cui si registra il numero più alto di decessi legati al diabete troviamo la Cina con circa 1,4 milioni di persone ogni anno. Si riscontrano mortalità elevate anche in Stati Uniti (0,7 milioni), India (0,6 milio-

ni), Pakistan (0,4 milioni) e Giappone (0,2 milioni). In particolare, il Pakistan si distingue come il paese con la percentuale più elevata di morti al di sotto dei 60 anni di età, attribuibili al diabete (35,5% dei casi) (2). Al contrario, la Russia e la Repubblica Ceca presentano le percentuali più basse, con ciascuna di esse che registra circa l'1% dei decessi totali. In accordo con alcuni autori, nel 2021 l'aspettativa di vita media per un bambino di 10 anni con diagnosi di DMT1, variava da una media di 13 anni nei Paesi a basso reddito a 65 anni nei Paesi ad alto reddito (3). Sembra inoltre che nei prossimi anni assisteremo ad un incremento globale delle persone colpite da DMT1, con ben il 94% dell'aumento totale di casi di diabete che si verificherà nei Paesi a basso e medio reddito (4). Il DMT1 sta emergendo come una sfida globale crescente, con variazioni geografiche significative che richiedono ulteriori ricerche insieme ad una maggiore disponibilità di dati. Secondo recenti ricerche, solamente la metà dei Paesi nel mondo, che rappresentano il 76% della popolazione mondiale, dispone di dati riguardo l'incidenza di bambini al di sotto dei 15 anni, mentre soltanto 26 di questi Paesi hanno informazioni sull'incidenza degli adolescenti compresi tra i 15 e i 19 anni. In accordo con gli ultimi dati dell'*International Diabetes Federation* (IDF), nel mondo vivono più di 8,75 mi-

lioni di individui con DMT1 e secondo alcune previsioni questa cifra raggiungerà i 17,4 milioni entro il 2040 (3). L'incidenza globale del DMT1 è stimata in 15 casi ogni 100.000 persone e la prevalenza è di 5,9 casi ogni 10.000 persone. I dati aggiornati sulla prevalenza della malattia indicano la presenza nel mondo di 651.700 casi di DMT1 1 tra i ragazzi e le ragazze di età compresa tra 0 e 14 anni, mentre considerando la fascia di età inferiore ai 20 anni questo numero aumenta a 1.211.900 casi. Ogni anno un significativo numero di giovani riceve la diagnosi di questa malattia, con circa 108.200 nuovi casi registrati tra i bambini e gli adolescenti (0-14 anni). Ampliando l'analisi per includere anche coloro che hanno meno di 20 anni, il numero delle nuove diagnosi annuali raggiunge quota 149.500 (4) (Tab. 2). In un interessante lavoro del 2022, Ward e colleghi, hanno stimato l'incidenza del DMT1 in bambini e adolescenti (0-19 anni), utilizzando un modello di proiezione della malattia che tiene conto del livello di incertezza nei parametri analizzati dal 1990 al 2050 (5). Gli autori hanno stimato 355.900 nuovi casi totali di DMT1 a livello globale nel 2021, con un incremento fino a 476.700 casi previsti entro il 2050 (Fig. 1). I valori ottenuti in questo studio, oltre a riflettere una tendenza in aumento delle diagnosi, mostrano in maniera interessante come siano

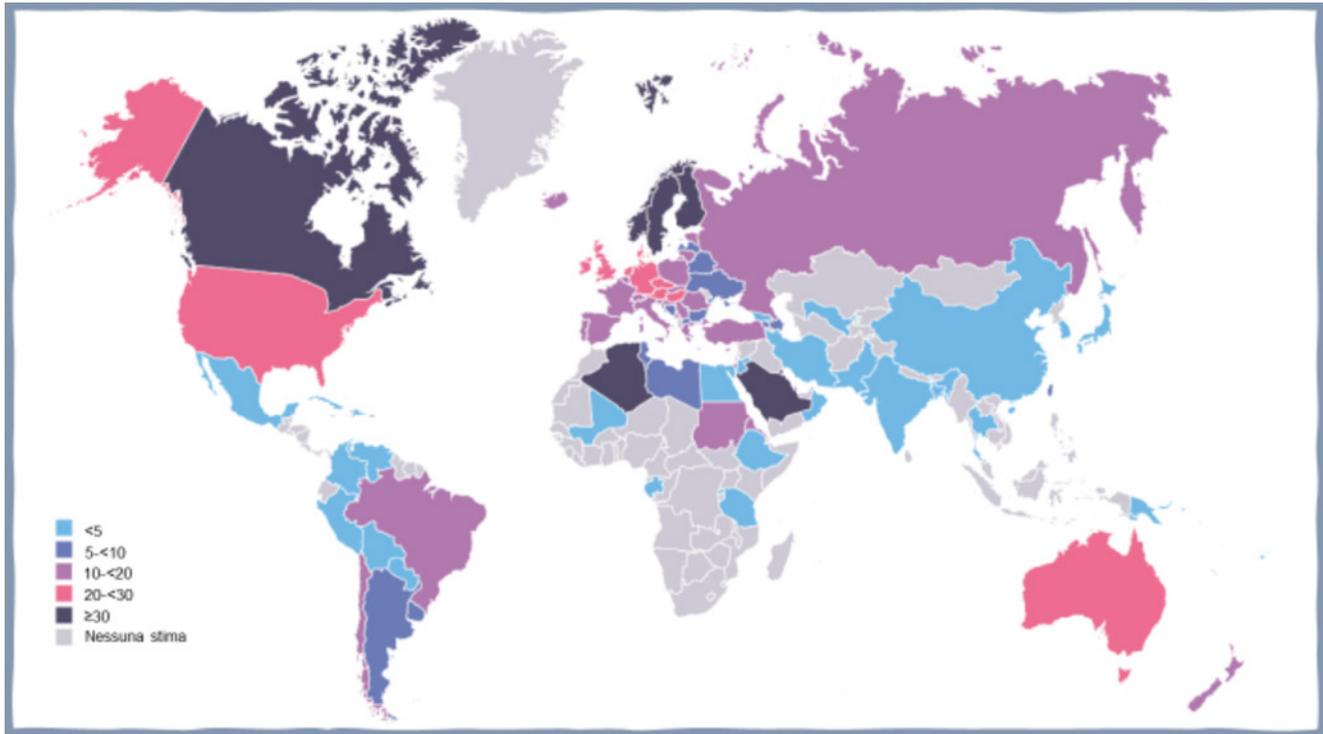
Figura 1 ♦ Proiezione dell'incidenza globale del diabete di tipo 1. Mod da (6)



Gli autori hanno stimato 355.900 nuovi casi totali di diabete di tipo 1 a livello globale nel 2021 tra i bambini e gli adolescenti (0-19 anni)

In accordo con le stesse proiezioni, si prevede che il numero totale di casi infantili di diabete di tipo 1 aumenterà a 476.700 nel 2050.

Figura 2 ◆ Tassi stimati di incidenza totale del DMT1 nell'infanzia e nell'adolescenza (0-14 anni) per paese nel 2021. Mod da (3)



stati diagnosticati nel 2021 solo il 56% dei casi totali di DMT1, il che suggerisce come l'incidenza totale a livello globale in questa fascia di età, sia maggiore di quanto stimato in precedenza nello stesso anno. L'ultimo rapporto dell'IDF mostra la distribuzione geografica della malattia utilizzando i dati provenienti da 215 Paesi divisi in 7 grandi regioni (Fig. 2). Dai risultati si evince come la regione europea (59 paesi considerati), con 295.000 persone e circa 31.000 nuovi casi all'anno ha il più alto numero di bambini e adolescenti affetti da DMT1, seguita dalla regione del Sud-Est Asiatico, con 244.500 persone e 25.700 nuove diagnosi (3). Spostandoci dalle regioni dell'America settentrionale e Caraibi, a quelle di Medio Oriente e Africa settentrionale, notiamo che entrambe presentano un numero elevato di casi di DMT1 (192.500 casi), seguite dalla regione del Pacifico occidentale (107.900 casi) e dall'America centrale e meridionale (121.300 casi). L'Africa registra il minor numero di diagnosi con circa 59.500 casi accertati. Quest'ultima, in particolare, ha visto un drastico aumento dei giovani con meno di 20 anni affetti da DMT1 dal 2019 anche se, come fanno notare gli autori, questa variabilità rispetto

ai report degli anni precedenti è in parte attribuibile ad una fluttuazione nella quantità di dati disponibili. Addentrando nel particolare dei singoli Paesi analizzati dal report, notiamo come l'India ha attualmente il più alto numero stimato di casi di DMT1 (229.400) tra i giovani nella fascia di età 0-19 anni, seguita da Stati Uniti (157.900), Brasile (92.300) e Cina (56.000). In particolare, l'India ha anche l'incidenza più alta nella stessa fascia di età (0-19 anni) con 24.000 nuovi casi, seguita da Stati Uniti (18.200), Brasile (8.900) e Algeria (6.500). In relazione alle dimensioni demografiche invece, la Finlandia si attesta prima per tasso di incidenza annuo (0-14 anni), con 52,2 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno, seguita dalla Svezia (44,1/100.000/anno) e Kuwait (41,7/100.000/anno) (Tab. 1). In Italia, come nel resto del mondo, la stragrande maggioranza dei casi di diabete è di tipo 2, rappresentando oltre 3,5 milioni di persone (il 5,6% della popolazione residente). Secondo i dati dell'ISTAT, si stima che nel nostro Paese, il DMT1 costituisca l'8,5% dei casi totali di diabete, con un totale di circa 300.000 casi registrati ed una prevalenza di circa 0,5%. Negli ultimi anni, l'incidenza del DMT1 in Italia è sta-

Tabella 1 ◆ Incidenza e prevalenza del diabete di tipo 1 nel mondo

POSIZIONE	TERRITORIO O PAESE	NUMERO DI BAMBINI E ADOLESCENTI CON DMT1 (0-19 ANNI) IN MIGLIAIA	TERRITORIO O PAESE	NUMERO DI NUOVI CASI/ANNO (0-19 ANNI) IN MIGLIAIA	TERRITORIO O PAESE	TASSO DI INCIDENZA PER 100.000 ABITANTI ALL'ANNO (0-14 ANNI)
1	India	229.400	India	24.0	Finlandia	52.2
2	Stati Uniti	157.900	Stati Uniti	18.2	Svezia	44.1
3	Brasile	92.300	Brasile	8.9	Kuwait	41.7
4	Cina	56.000	Algeria	6.5	Qatar	38.1

Tabella 2 ◆ Numero di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 nel mondo per fasce d'età

	2019	2021
(0-14 ANNI)		
Prevalenza (casi esistenti)	600.900	651.700
Incidenza annua (nuovi casi)	98.200	108.300
(0-19 ANNI)		
Prevalenza (casi esistenti)	1.110.100	1.211.900
Incidenza annua (nuovi casi)	128.900	149.500

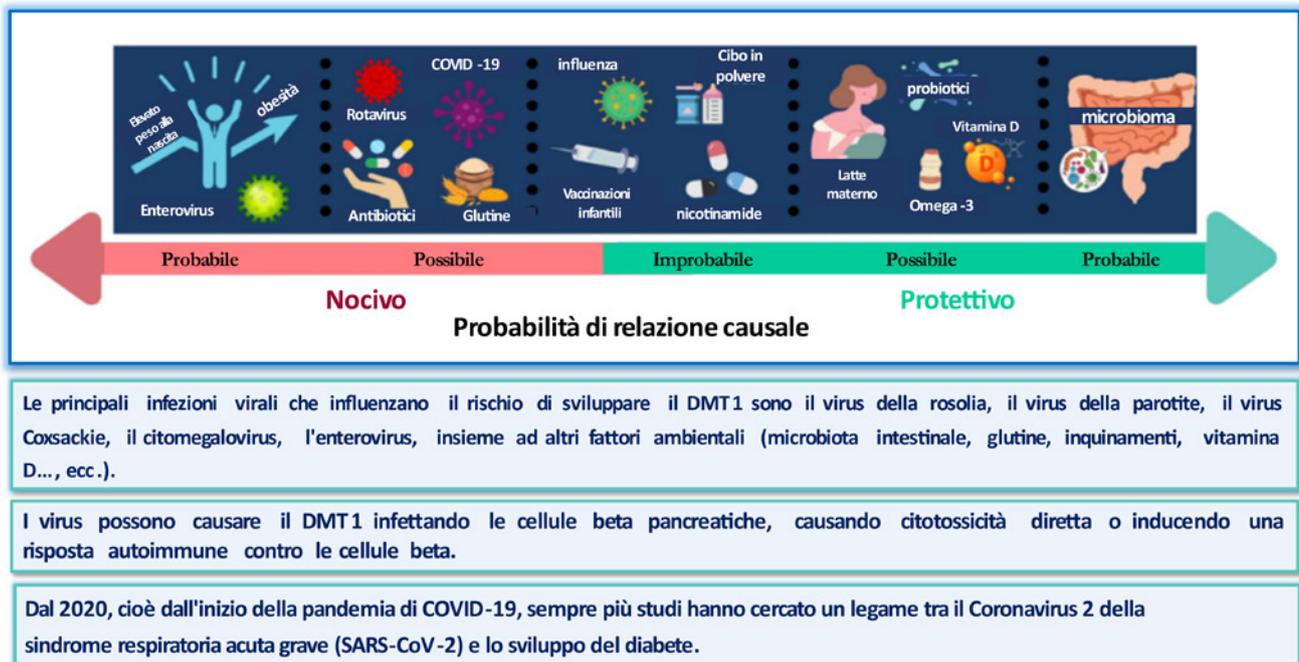
ta stimata a 9,3 casi ogni 100.000 abitanti all'anno, con una percentuale più alta di casi in età pediatrica che fra gli adolescenti. Inoltre, se ci si sposta fra le diverse regioni della penisola, una menzione speciale va alla Sardegna che con uno dei tassi di incidenza più alti al mondo (45 per 100.000 persone/anno) rappresenta una vera e propria eccezione (6). Le cause di questa variazione sono ancora poco chiare, ma sembrano legate alla particolare distribuzione nella popolazione di alcuni genotipi nonché a condizioni ambientali, tra cui l'igiene e le infezioni infantili (7-8).

I FATTORI DI RISCHIO DEL DIABETE DI TIPO 1

Il DMT1 è una malattia multifattoriale, la cui suscettibilità è un argomento complesso che coinvolge una combinazione di fattori genetici ed ambientali non ancora del tutto definiti (Tab. 3). La predisposizione genetica aumenta il rischio di insorgenza della malattia, unitamente ai determinanti ambientali, fra cui le infezioni virali e le abitudini alimentari (Fig. 3). Comprendere questa complessa interazione è fondamentale per prevenire e gestire la malattia.

Tabella 3 ◆ Fattori di rischio del diabete di tipo 1

CLASSI DI RISCHIO - POSSIBILI AGENTI
Predisposizione genetica HLA-DR3-DQ2/HLA-DR4-DQ8
Infezioni Rubella, Coxsackie, Enterovirus, COVID-19
Dieta latte artificiale vaccino, glutine, vit. D, omega 3
Microbiota intestinale Firmicutes, Bacteroidetes, allattamento, parto cesareo

Figura 3 ◆ Determinanti ambientali del diabete di tipo 1. Mod da Zorena K. et al. *Biology* 2022

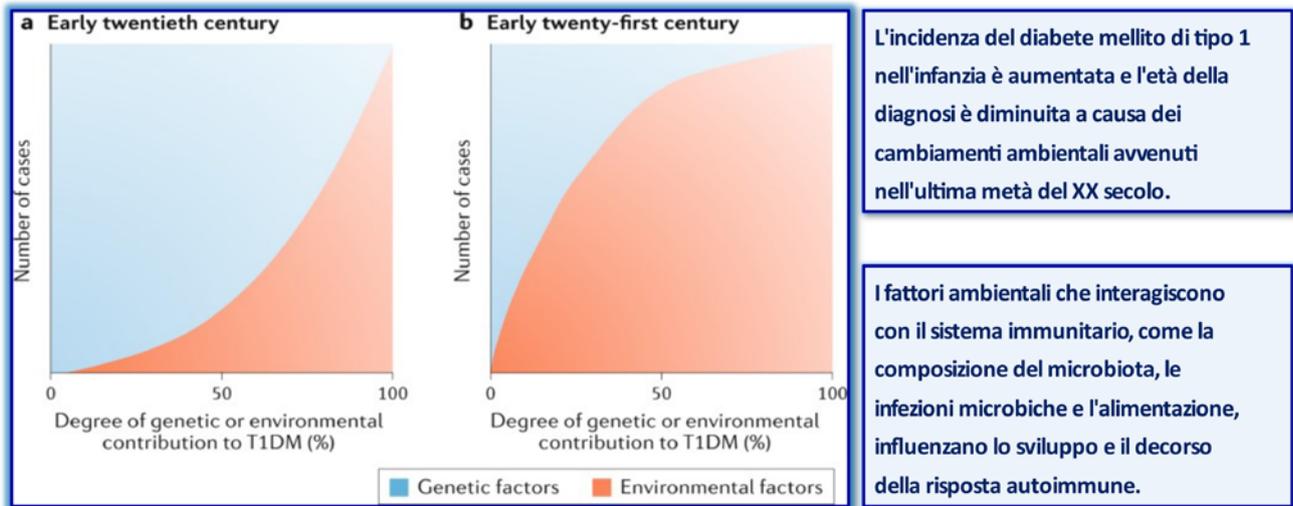
a. Fattori genetici

Le scoperte fatte finora, in particolare grazie a studi di associazione genomica (GWAS) e metanalisi, hanno mostrato più di 50 loci associati ad una maggiore suscettibilità nei confronti della malattia e molti altri continuano ad essere identificati (9-10). Fin dalla metà degli anni Settanta è noto che la predisposizione genetica a sviluppare il DMT1 è associata al complesso genico HLA situato sul cromosoma 6p21, con gli aplotipi HLA-DRB1*03 (DR3) e HLA-DRB1*04 (DR4) in associazione con DQB1*03:02 (DQ8) determinano la maggiore suscettibilità nei confronti della malattia. Analizzando la distribuzione degli aplotipi fra diverse etnie, notiamo che nel 90% della popolazione caucasica, il diabete è fortemente associato agli antigeni DR3 (DRB1 * 03: 01-DQB1 * 02: 01) e DR4 (DRB1 * 04: 01-DQB1 * 03: 02) mentre nella maggior parte delle popolazioni asiatiche, il DMT1 è associato agli aplotipi DR4 (DRB1 * 04: aplotipi 05-DQB1 * 04: 01) e DR9 (DRB1 * 09: 01-DQB1 * 03: 03) (11). Al contrario è stato visto come altre combinazioni alleliche siano in grado di conferire un certo grado di protezione dall'insorgenza della malattia. Dal punto di vista clinico, forse la manifestazione più estrema del DMT1 si osserva in India e Asia orientale con un alto numero di casi di diabete fulminante, che spesso si presenta in associazione con HLA-DRB1*04:05-

DQB1*04:01 in assenza di autoanticorpi e con una infiammazione pancreatica diffusa (12). Ad oggi, il rischio generale di sviluppare il DMT1 al di sotto dei 20 anni è di circa 1:300 nelle famiglie senza predisposizione genetica. Alcuni studi hanno mostrato che negli Stati Uniti, i figli di madri con DMT1 hanno un rischio di sviluppare anch'essi la malattia di circa 1 su 40, mentre per i figli di padri con lo stesso tipo di diabete, il rischio è di circa 1 su 15 nati (13). Questa probabilità aumenta a circa l'8% fra fratelli e sorelle. Nonostante ciò, secondo alcune fonti, l'aumento dell'incidenza di DMT1 registrato negli ultimi decenni in particolare all'interno di popolazioni geneticamente stabili, sembra essere una conferma del ruolo svolto dall'ambiente nell'eziopatogenesi della malattia. Infatti, in accordo con diversi studi, il numero di casi relativi con una forte componente genetica è notevolmente diminuita fra i primi del Novecento e gli inizi del XXI secolo (14) (Fig. 4).

b. Fattori ambientali

Numerose ricerche hanno evidenziato il collegamento del DMT1 con alcuni tipi di virus come la Rubella, il virus Coxsackie B3 e B4, alcuni Enterovirus ed il COVID-19 (15-16). Sembra che questi virus possano determinare sia un danno da tossicità acuta, con distruzione diffusa

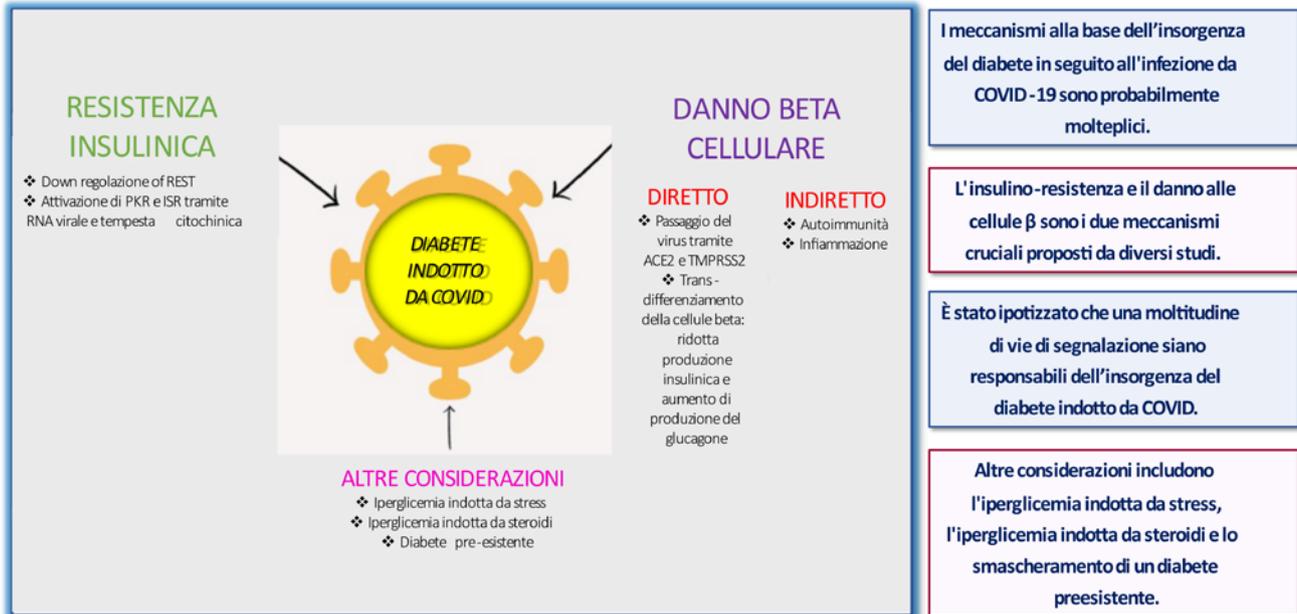
Figura 4 ♦ La patogenesi eterogenea del diabete di tipo 1. Mod da (15)

delle cellule beta, che una risposta autoimmune cross-reattiva diretta verso le cellule beta del pancreas, anche in seguito ad un'esposizione virale ripetuta. In particolare, un ampio numero di studi ha confermato che il nuovo virus SARS-CoV-2 può da una parte influire sullo sviluppo del DM1, danneggiando le cellule pancreatiche (soprattutto nei pazienti con infezioni gravi) e dall'altra esacerbare la sintomatologia e le complicanze del diabete (vasculopatia, coagulopatia). Questo virus è in grado di entrare nei tessuti pancreatici a livello insulare attraverso alcuni recettori espressi sulle cellule bersaglio fra cui la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2), l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e la dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (17). Una volta penetrato, il virus causa un'infezione che determina una transdifferenziazione cellulare che, a sua volta, causa una diminuzione di espressione dell'insulina, un aumento di glucagone e produzione di tripsina (18). Queste alterazioni portano in ultima analisi alla disregolazione del metabolismo glucidico riscontrato nei pazienti con COVID-19. Alcuni autori hanno suggerito che ACE2 svolge anche un ruolo importante aumentando l'infiammazione e danneggiando indirettamente le cellule del pancreas (19). In condizioni normali, questo recettore svolge un'azione antinfiammatoria scindendo l'angiotensina II nella forma inattiva con proprietà vasodilatatorie e antifibrotiche. Tuttavia, nell'infezione da SARS-CoV-2 si verifica una deplezione di ACE2 e pertanto, i tessuti coinvolti possono avere livelli significativamente più bassi di Angiotensina 1-7 (inatti-

va), con conseguenti effetti deleteri quali infiammazione e aumento della coagulazione. Inoltre, l'angiotensina II è anche in grado di aumentare l'infiltrazione tissutale di macrofagi e monociti perpetrando il processo infiammatorio.

Oltre al danno diretto e indiretto, diversi studi hanno preso in considerazione anche la resistenza insulinica fra i meccanismi coinvolti nell'insorgenza del diabete in pazienti con il virus.

In uno studio recente in cui è stata è una coorte di pazienti con COVID-19 senza una storia precedente di malattie metaboliche e con un intervallo di BMI normale, è stato osservato un aumento della resistenza insulinica. In particolare, il gruppo di ricercatori ha identificato una riduzione dell'espressione del fattore di trascrizione REST (fattore di trascrizione di silenziamento RE1), associata a cambiamenti nell'espressione genica di fattori cruciali per il metabolismo del glucosio e dei lipidi, tra cui mieloperossidasi, apelina e miostatina. In questi pazienti, le analisi hanno rivelato un aumento dei livelli di acido propionico e acido isobutirrico, ossia acidi grassi a catena corta correlati alla resistenza insulinica in modelli animali (17, 20). Alcuni autori hanno mostrato una possibile via di segnalazione implicata nella resistenza insulinica indotta da COVID-19. Classificata come risposta integrata allo stress (ISR), questa via porta all'attivazione di una famiglia di protein-chinasi fra cui la proteina chinasi dipendente da RNA a doppio filamento (PKR) e la chinasi ER PKR-like (PERK). Nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2, i

Figura 5 ♦ Meccanismi di insorgenza del diabete mellito indotto da COVID-19. Mod da (18)

frammenti di RNA virale possono causare l'attivazione di PKR con conseguente insulino-resistenza. È stato infatti mostrato come queste proteine inducano la fosforilazione serinica dei substrati del recettore dell'insulina (IRS) con conseguente downregulation della via di segnalazione della stessa.

È noto inoltre come in molti pazienti COVID-19 ospedalizzati, la tempesta di citochine (ossia l'aumento dell'espressione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF-alfa) attiva la famiglia delle serina/treonina chinasi legate alla PVR, causando insulino-resistenza. Inoltre, Sestan e colleghi, hanno dimostrato che l'interferone gamma (IFN) indotto da un virus può diminuire i recettori dell'insulina nel muscolo scheletrico, il che potrebbe spiegare la sindrome di insulino-resistenza descritta nei pazienti con diabete indotto da COVID-19 (21). Nella comparsa del diabete indotto da COVID-19 sono state ipotizzate numerose altre vie di segnalazione responsabili, fra cui l'iperglicemia indotta da stress, l'iperglicemia indotta da steroidi e lo smascheramento di un diabete preesistente (Fig. 5). Alcuni studi suggeriscono in maniera interessante che anche l'età potrebbe essere un fattore importante. Da dati recenti è emerso infatti come individui con un'età superiore ai 40 anni con diabete siano più esposti ad infezioni di grave entità (22). Parallelamente al contributo delle infezioni virali, anche il tipo di alimen-

tazione e il tempismo nell'introduzione di determinati cibi nell'infanzia potrebbe svolgere un ruolo (ancora poco definito) nell'insorgenza della malattia. Anche il momento della prima introduzione degli alimenti nonché gli eventi gestazionali sono state citate come possibili concause. È stato proposto in maniera interessante come una precoce esposizione al glutine e al latte vaccino nella dieta del bambino possa essere collegata ad un aumento rischio di DMT1. Uno studio finlandese ha rilevato che i bambini esposti a latte artificiale vaccino prima dei 3 mesi di età avevano tassi più elevati di IgG ed una maggiore cross-reattività verso l'insulina umana. Rispetto ad un possibile contributo dell'alimentazione nell'insorgenza della malattia, sono stati chiamati in causa anche i nitrati provenienti dall'assunzione di acqua, una ridotta assunzione di acidi grassi omega-3 e di vitamina D (23-25). Anche il microbiota intestinale è stato indicato come possibile attore per la sua capacità di modulare la risposta immunitaria. A tal proposito, recenti evidenze mostrano la presenza di un alterato rapporto tra batteri Firmicutes e Bacteroidetes nella flora batterica di pazienti con DMT1 rispetto a soggetti sani (26). È interessante notare come persone con livelli più elevati di batteri Firmicutes e con un'assunzione più elevata di carboidrati potrebbero essere più a rischio di sviluppare la malattia. Al contrario, una maggiore quantità di Bifidobacterium nell'intestino

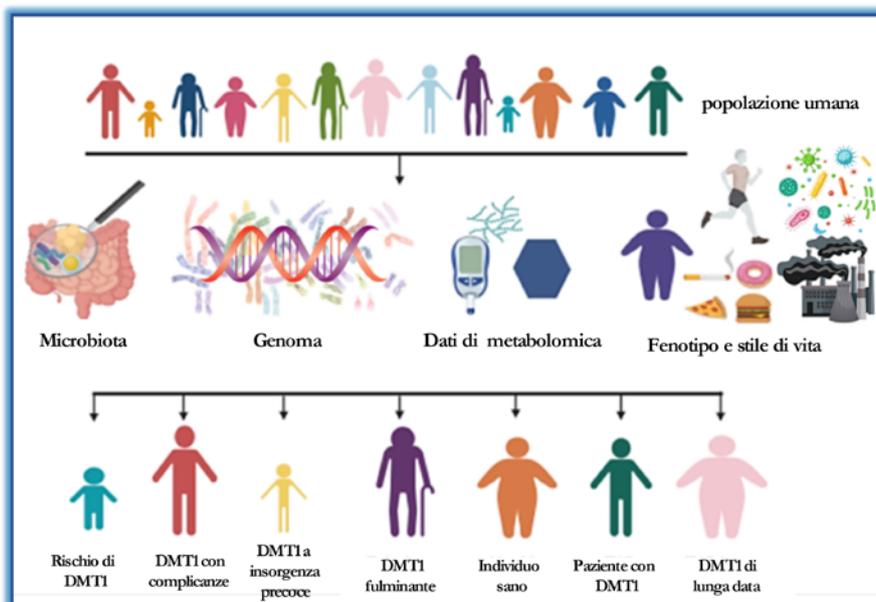
sembri svolgere un ruolo protettivo (27). Infine, è stato visto come un'alterata colonizzazione batterica a cui si assiste nei bambini nati da parto cesareo, potrebbe essere un ulteriore collegamento e relazione causale (28). È stato proposto in modo interessante come la mancanza di colonizzazione da parte di specie di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* causi un'immuno-modulazione disfunzionale con conseguenti implicazioni per l'autoimmunità e lo sviluppo della malattia.

L'ETEROGENEITÀ DEL DIABETE AUTOIMMUNE E GLI ENDOTIPI

Nonostante i grandi progressi compiuti nell'ultimo decennio, la prevenzione e il trattamento del DMT1 rimangono subottimali, con ampie e inspiegabili variazioni nelle risposte individuali agli interventi. Negli ultimi anni è emersa la consapevolezza che l'attuale schema di classificazione del diabete mellito non è sufficiente a cogliere la complessità di questa malattia né guida efficacemente la gestione clinica. La diagnosi clinica del DMT1 è stata classicamente considerata come relativamente univoca. Tuttavia, solo di recente sta emergendo una nuova visione della malattia come una condizione eterogenea ed estremamente complessa che può manifestarsi sotto forma di diversi fenotipi (29) (Fig. 6). Sembra infatti che

a contribuire all'insorgenza della malattia che culmina nella distruzione delle cellule del pancreas siano coinvolti una moltitudine di pathway fisiopatologici. Uno degli approcci proposti per raggiungere l'obiettivo di applicare una medicina di precisione nel diabete mellito è quello di identificare degli endotipi della malattia, ciascuno dei quali ha un'eziopatogenesi distinta che potrebbe essere suscettibile ad interventi specifici. Questo concetto è stato introdotto per cercare di comprendere meglio la complessità del DMT1 ed ha aperto a nuove possibilità in termini di valutazione della patologia, risposta al trattamento e prognosi (30). Il concetto di endotipo nel DMT1 potrebbe essere considerato come un concetto volto a dare un ordine alla moltitudine di contributi che derivano dall'epigenetica nella malattia. L'interazione tra il bagaglio genetico di ogni individuo e gli stimoli costanti causati dall'esposizione ambientale cumulativa origina questi endotipi, sia in presenza che in assenza di malattia manifesta (31). Un grande ostacolo alla comprensione più approfondita della eterogeneità del DMT1 risiede in parte nella difficoltà di monitorare in tempo reale il processo di distruzione tissutale nei pazienti colpiti. Alcune analisi su tessuti pancreatici hanno mostrato profili fisiopatologici diversi ed in particolare come il processo autoimmune a carico delle isole pancreatiche avvenga ad un tasso variabile e con un diverso grado di gravità in base all'età

Figura 6 ♦ L'interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali determina diversi endotipi di DMT1. Mod da (32)



L'interazione tra il genoma (cioè la genetica dell'individuo) e l'exposome (le esposizioni ambientali cumulative, tra cui il fumo, l'inquinamento, le infezioni, la dieta e gli allergeni) determina uno o più sottotipi di malattie o **ENDOTYPES** e la presentazione clinica sia in salute (assenza di malattia ma anche di fenotipo) che in malattia (con molti fenotipi tra e all'interno delle malattie).

di esordio. Nei bambini di età inferiore ai 10 anni, si assiste ad una distruzione massiva con una ridotta porzione beta cellulare conservata, al contrario nel caso di un esordio in età adolescenziale si assiste ad una maggiore conservazione pancreatica. In accordo con diverse osservazioni sono stati proposti diversi endotipi in base all'età di insorgenza, alla genetica, al coinvolgimento del sistema immunitario e il tasso di distruzione delle cellule beta. L'endotipo DMT1E1 è spesso legato ad un esordio infantile (<7 anni), ed è caratterizzato dall'allele HLA DR4-DQ8, da un'alta percentuale di cellule T CD8+ ed un elevato rapporto proinsulina/peptide C nonché da una maturazione anomala delle cellule beta. Al contrario l'endotipo DMTE2 è contraddistinto da un esordio in adolescenza (>13 anni), dall'allele HLA DR3-DQ2, una percentuale minore di cellule T CD8+ e una maggiore conservazione insulinica (28-29). È interessante notare inoltre come questo secondo endotipo sia meno responsivo alla terapia con immunomodulanti rispetto al primo. Oltre a quelli discussi, alcuni autori propongono l'esistenza di diversi altri endotipi di diabete autoimmune (Fig. 7). Il LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), è una forma di diabete

caratterizzata da una progressione verso la perdita delle cellule beta più lenta rispetto al tipo 1 classico. Inizialmente, può sembrare diabete di tipo 2, ma nel corso del tempo si sviluppa una carenza di insulina più simile a quella che avviene nei pazienti con il DMT1. È stato suggerito come il diabete latente autoimmune (LADA) possa costituire un endotipo a se stante rispetto a un forma a più lenta progressione del DMTE2. Nel futuro sarà fondamentale condurre ulteriori ricerche meccanicistiche ed istologiche al fine di elucidare possibili variazioni nella fisiopatologia tra tali sottotipi. Restano infatti da chiarire ancora diversi aspetti chiave di questa malattia, fra cui ad esempio in che misura predisposizione genica e fattori ambientali siano coinvolti nello sviluppo dell'autoimmunità alla base della malattia. Alcuni endotipi potrebbero beneficiare di trattamenti mirati per rallentare la progressione della malattia, dove altri richiederebbero una terapia insulinica intensiva sin dall'inizio (32). La ricerca sugli endotipi nel DMT1 è in corso e risulta di fondamentale importanza per comprendere meglio queste differenze e migliorare il trattamento per i pazienti che ne sono affetti.

Figura 7 ♦ **Diabete di tipo 1 – una nuova visione della malattia basata sugli endotipi**

		Endotipi					
		DMT1E1	DMT1E2	DMT1E3	DMT1E4	DMT1E5	DMT1E6
Proprietà (forza di associazione segnata con +)	Genetico	++++	+++	+++	++	++	+
	Immunologico	++++	+++	+++	++	++	+
	Età di esordio	+	++	+++	+++	++++	++
	BMI	+	+	++	+++	++++	++
	Livello peptide C	+	++	++	+++	++++	+++

- Una serie di fattori, tra cui l'età di insorgenza, la regolazione del sistema immunitario, il tasso di distruzione delle cellule beta, gli autoanticorpi, il peso corporeo e la genetica, sono riconosciuti come fattori che giocano un ruolo chiave nello sviluppo della DMT1.
- I pazienti possono essere classificati in sottotipi diabetici distinti basati su questi fattori, che possono essere utilizzati per classificare i pazienti in endotipi specifici.
- La classificazione dei pazienti in endotipi consente una maggiore comprensione della progressione naturale della malattia al momento della diagnosi, dando origine a terapie più accurate e incentrate sul paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Leslie RD et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care* 44(11): 2449-2456, 2021. doi: 10.2337/dc21-0770.
2. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
3. Ogle GD et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan; 183: 109083. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109083. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883188.
4. Gregory GA et al., International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group; Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, Rai P, Ogle GD. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(10): 741-760, 2022. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct 7.
5. Ward ZJ et al. Estimating the total incidence of type 1 diabetes in children and adolescents aged 0-19 years from 1990 to 2050: a global simulation-based analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(12): 848-858, 2022. doi: 10.1016/S22138587(22)00276-5.
6. Songini M, et al. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol* 54(1): 9-17, 2017. doi: 10.1007/s00592-016-0909-2.
7. Bruno G, Pagano G, Faggiano F, De Salvia A, Merletti F. Effect of Sardinian heritage on risk and age at onset of type 1 diabetes: a demographic case-control study of Sardinian migrants. *Int J Epidemiol* 29(3): 532-535, 2000.
8. Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 4(5): 1248-1255, 2010. doi: 10.1177/193229681000400526.
9. Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 50: 7-16, 2018. doi: 10.1016/j.gde.2018.01.006.
10. Qu HQ, Qu J, Bradfield J. et al. Genetic architecture of type 1 diabetes with low genetic risk score informed by 41 unreported loci. *Commun Biol* 4(908), 2021. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02368-8>.
11. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 11(6): 533542, 2011. doi: 10.1007/s11892-011-0223-x.
12. Kawabata Y et al. Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society. Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia.* 2009 Dec; 52(12): 2513-2521. doi: 10.1007/s00125-009-1539-9. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19812988.
13. Rewers M, Stene LC, Norris JM. Risk Factors for Type 1 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al. ed. *Diabetes in America.* 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug., Chapter 11.
14. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15(11): 635-650, 2019. doi: 10.1038/s41574-019-0254-y.
15. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes* 57(11): 2863-2871, 2008. doi: 10.2337/db07-1023.
16. D'Souza F, Buzzetti R, Pozzilli P. Diabetes, COVID-19, and questions unsolved. *Diabetes Metab Res Rev* 39(5): e3666, 2023. doi: 10.1002/dmrr.3666.
17. Chandrashekar JS, Pozzilli P. COVID-19 induced Diabetes: A novel presentation. *Diabetes Res Clin Pract* 191: 110034, 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110034.
18. Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, Acklin JA et al., SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab.* 2021 Aug 3; 33(8): 1577-1591.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.015. Epub 2021 May 19. PMID: 34081913; PMCID: PMC8133495.
19. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr* 13(1): 23, 2021. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2.
20. Heimann E, Nyman M, Degerman E. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocyte* 4(2): 81-88, 2014. doi: 10.4161/21623945.2014.960694.
21. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, Brzić I, Jonjić S, Konrad D, Wensveen FM, Polić B. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity* 49(1): 164-177.e6, 2018. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.005.
22. Chawla U, Kashyap MK, Husain A. Aging and diabetes drive the COVID-19 forwards; unveiling nature and

- existing therapies for the treatment. *Mol Cell Biochem* 476(11): 3911-3922, 2021. doi: 10.1007/s11010-021-04200-7.
23. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997 May; 40(5): 550-556. doi: 10.1007/s001250050714. PMID: 9165223.
 24. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 2007 Sep 26; 298(12): 1420-1428. doi: 10.1001/jama.298.12.1420. PMID: 17895458.
 25. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep; 18(3): 335-346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9. PMID: 28070798.
 26. Hu C, Wong FS, Wen L. Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? *Pharmacol Res*. 2015 Aug; 98: 9-15. doi: 10.1016/j.phrs.2015.02.006. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25747961; PMCID: PMC4469505.
 27. Traversi D, Rabbone I, Scaioli G. et al. Risk factors for type 1 diabetes, including environmental, behavioural and gut microbial factors: a case-control study. *Sci Rep* 10, 17566, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74678-6>.
 28. Stene LC, Gale EA. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013 Sep; 56(9): 1888-1897. doi: 10.1007/s00125-013-2929-6. Epub 2013 May 10. PMID: 23657800.
 29. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 19(9): 542-554, 2023. doi: 10.1038/s41574-023-00853-0.
 30. Fiorina P, Pozzilli P. Unveiling a novel type 1 diabetes endotype: Opportunities for intervention. *Diabetes Metab Res Rev* 38(5): e3536, 2022. doi: 10.1002/dmrr.3536.
 31. Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med* 19(1): 137, 2021. doi: 10.1186/s12967-021-02778-6.
 32. den Hollander NHM, O Roep B. From Disease and Patient Heterogeneity to Precision Medicine in Type 1 Diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 9: 932086, 2022. doi:10.3389/fmed.2022.932086.