

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia a patogenesi multifattoriale e poligenica la cui comparsa è legata alla distruzione delle cellule beta del pancreas deputate alla produzione di insulina, su base autoimmune, più frequentemente, o idiopatica (presente nei soggetti di origine africana o asiatica), con conseguente carenza insulinica assoluta. Il meccanismo alla base dell'attivazione di questo processo autoimmune, non è stato ben definito. Tra le ipotesi elaborate c'è quella legata al mimetismo molecolare, per cui l'omologia strutturale tra antigeni, dove per antigene si intende una molecola che può stimolare una risposta di tipo immunitario, provenienti dalla dieta o di pertinenza virale e alcune molecole peculiari della beta cellula possa portare a una cross reattività di tipo immunitario diretta contro la beta cellula stessa, con il suo danneggiamento come risultato finale (1).

Al momento della diagnosi circa il 70/80 % del patrimonio beta cellulare dell'organismo è stato distrutto, sebbene questa percentuale possa essere molto variabile, rimarcando il grado di eterogeneità che caratterizza questa patologia. Questo comporta la necessità di intraprendere il trattamento insulinico, sin dall'esordio della malattia, per controllare i livelli di glucosio nel sangue.

La terapia prevede la somministrazione di insulina 4/5 volte al giorno attraverso una modalità che viene definita basal-bolus. Il termine basal indica l'utilizzo dell'insulina basale che controlla le oscillazioni della glicemia non strettamente legate al pasto ma a un processo fisiologico definito gluconeogenesi, cioè la produzione di glucosio da parte dell'organismo che avviene per la maggior parte nel fegato e in una piccola percentuale nel rene, mentre bolus contrassegna l'utilizzo dell'insulina ad azione rapida al fine di controllare i picchi di glicemia legati all'assunzione dei pasti (2). L'altra modalità attraverso cui è possibile erogare la terapia insulinica è mediante l'uso del microinfusore, uno strumento che eroga insulina, nello specifico insulina rapida, in continuo attraverso due modalità, una modalità bolo per fronteggiare i pasti e una modalità basale, automatica e preimpostata, per contrastare le oscillazioni della

glicemia nella restante parte della giornata. I modelli più recenti di microinfusore prevedono una infusione automatizzata di insulina, mediante algoritmi che regolano l'erogazione di insulina attraverso l'elaborazione dei dati glicemici raccolti mediante l'utilizzo di un sensore che monitorizza la glicemia in continuo. Queste tipologie di microinfusore possono definirsi dei semi pancreas artificiali (3).

Il diabete autoimmune insorge in soggetti con una predisposizione genetica dopo eventi che possono innescare il processo ma che non sono stati ancora completamente identificati. In Italia vivono circa 20.000 bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) con un'incidenza compresa tra 8,1 e 15,1/ogni 100.000 soggetti per i bambini con età compresa tra zero e quattordici anni nell'Italia peninsulare. Una maggiore incidenza presentano la Sicilia (20/100.000) e la Sardegna con 40 casi ogni 100.000 bambini di età inferiore a 14 anni. La maggior parte degli esordi si manifesta nella fascia di età compresa tra i 9 e gli 11 anni, anche se negli ultimi anni sempre più bambini vengono diagnosticati in età prescolare (al di sotto dei 3 anni). Il DMT1 rimane la più frequente entità nosologica del diabete dell'infanzia (pari circa all'88-90% della casistica) (4) e la sua incidenza negli ultimi anni è sempre in aumento (5). Per confermarne la diagnosi in presenza di iperglicemia è necessario effettuare il dosaggio dei markers autoimmuni o autoanticorpi (ICA = Islet Cell Antibodies; GAD = anticorpi anti Decarbossilasi dell'Acido Glutammico; IA2 = anticorpi anti tirosin fosfatasi; IAA = anticorpi anti insulina e ZnT8 = anticorpi anti trasportatore dello zinco 8). Il dosaggio contemporaneo di tutti i 5 markers riduce la possibilità di falsi negativi e permette di diagnosticare il 98,2% delle forme autoimmuni. Gli IAA sono positivi in oltre il 90% dei bambini con diabete esordito prima dei 5 anni, ma in meno del 40% dei soggetti che sviluppano diabete dopo i 12 anni. Circa il 20% dei soggetti diabetici esprime alla diagnosi un solo autoanticorpo positivo. Gli autoanticorpi, oltre a ricoprire un ruolo fondamentale per la diagnosi del diabete di tipo1, possono ricoprire, insieme ad alcuni markers di natura genetica (la maggiore

suscettibilità sembra essere associata alla presenza degli alleli DRB1*03-DQB1*0201 (DR3/DQ2) e DRB1*04-DQB1*0302 (DR4/DQ8) del complesso maggiore di istocompatibilità di classe 2), e metabolica (la compromissione della prima fase di secrezione insulinica in risposta all'infusione endovena di glucosio o l'andamento della glicemia dopo carico orale di glucosio), un ruolo diretto per la predizione della patologia stessa. Il riscontro sierologico degli autoanticorpi può precedere di mesi o anni l'esordio clinico della malattia. La fase pre-clinica che decorre dalla comparsa nel siero degli anticorpi all'esordio clinico con l'iperglicemia conclamata, può avere una durata variabile in ogni singolo individuo e può essere considerata come una finestra per l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete di tipo 1. Il riscontro sierologico di un solo tra ICA, GADA, IAA e anti-IA2 è associato ad un modesto aumento del rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 (meno del 5% degli individui con un solo autoanticorpo progrediscono fino all'esordio clinico). Il rischio di evoluzione della malattia dalla fase pre-clinica a quella clinica aumenta parallelamente con il titolo anticorpale e con la presenza di più di un tipo di auto-anticorpo. Inoltre il rischio di progressione è inversamente correlato all'età in cui compaiono gli anticorpi. Pertanto i bambini con la più precoce evidenza di positività anticorpale sono quelli a maggior rischio di sviluppare il diabete

Il dosaggio degli autoanticorpi, oltre ad avere un ruolo fondamentale per la diagnosi insieme anche al dosaggio del C-peptide sierico, indicatore della secrezione insulinica e della riserva beta-pancreatica, può rientrare in un programma di prevenzione del diabete e/o del suo esordio con la chetoacidosi, che rappresenta la complicanza acuta più temibile. La prevenzione può esplicarsi a livello primario se il fine è quello di prevenire l'insorgenza della malattia in epoca antecedente al suo sviluppo, a livello secondario se interessa soggetti con un processo autoimmune già avviato e quindi risultano positivi allo screening per autoanticorpi, ed infine a livello terziario, se il fine è quello di preservare il patrimonio beta cellulare ancora presente quando viene

effettuata la diagnosi (6). Soprattutto per quanto riguarda la prevenzione secondaria iniziano ad essere presenti dati positivi con l'utilizzo di anticorpi monoclonali come il teplizumab, la cui funzione è quello di bloccare l'attivazione dei linfociti CD8+ citotossici per la beta cellule (7). Il trattamento con questa molecola di soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete per la positività agli auto anticorpi, ha dimostrato un significativo rallentamento della progressione verso la malattia (48.4 mesi prima dell'insorgenza del diabete tipo1 nel gruppo trattato contro 24.4 mesi nel gruppo non trattato)

Circa il 4-6% dei bambini con DMT1 hanno un familiare di 1° grado con diabete e/o patologie autoimmuni. Queste ultime possono comparire prima o dopo la diagnosi di diabete nello stesso bambino: la tiroidite di Hashimoto viene riscontrata in circa il 12-15% della popolazione pediatrica (di solito in pubertà), la celiachia nel 6% circa dei casi. I bambini nei quali la celiachia viene diagnosticata dopo l'esordio di diabete, hanno un'età significativamente inferiore rispetto a quella dei bambini con celiachia diagnosticata prima dello sviluppo di DMT1, suggerendo che la eliminazione precoce di glutine potrebbe ritardare la comparsa di iperglicemia e che il consumo del glutine insieme all'aumento della permeabilità intestinale possano giocare un ruolo nella patogenesi del diabete di tipo 1 (8). Il diabete di tipo 1 e la celiachia sembrano avere un substrato comune da un punto di vista genetico e questo ha come conseguenza più diretta una maggiore prevalenza della celiachia nella popolazione con diabete tipo 1. Il 10% dei bambini con diabete di tipo 1 e circa il 2% degli adulti sempre con diabete di tipo 1 presentano anche la celiachia rispetto alla prevalenza dell'1% della celiachia nella popolazione generale. Non è da trascurare il fatto che la contemporanea presenza di diabete tipo 1 e celiachia nella popolazione adulta possa portare a un peggioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (9) (10)

Se non diagnosticato tempestivamente, per una sottovalutazione dei segni e sintomi che caratterizzano l'iperglicemia come la poliuria (per esempio nel bambino ci può

essere la ricomparsa dell'enuresi), la polidipsia, il calo ponderale, la polifagia e la comparsa di infezioni in particolare a livello genito-urinario, il diabete di tipo 1 può esordire con una complicanza acuta come la chetoacidosi, che se non trattata adeguatamente si correla ad un rischio significativamente aumentato di morbilità e mortalità, con necessità di accesso ospedaliero in ambito di terapia intensiva. La chetoacidosi, inoltre, può costituire una temibile complicanza lungo tutto il corso del diabete, se non adeguatamente trattato. I criteri diagnostici della chetoacidosi sono il riscontro di un pH, che esprime la concentrazione degli ioni idrogeno nel nostro organismo e il cui valore normale è compreso tra 7.3 e 7.4, inferiore a 7.3, un valore di glicemia superiore a 250 e una concentrazione di bicarbonati inferiore 18 (11). Il corteo sintomatologico della chetoacidosi diabetica è contrassegnato dalla presenza di un odore caratteristico dell'alito (alito acetonemico), nausea e vomito, dolore addominale, apatia, obnubilamento del sensorio, riduzione dei riflessi e infine il caratteristico respiro profondo e forzato noto anche come respiro di Kussmaul. La prevalenza di chetoacidosi è di circa il 40% dei soggetti in età pediatrica all'esordio del diabete di tipo 1 e di circa il 70% nei bambini con età inferiore ai 6 anni, con circa il 16% che può presentare una forma grave. Il trattamento della chetoacidosi diabetica si basa sulla reidratazione, sulla correzione dello squilibrio elettrolitico, in particolare devono essere monitorati i livelli di potassio, e dell'iperglicemia, tramite infusione endovenosa di insulina, e sulla correzione dell'acidosi (solo nei casi molto gravi definiti da un valore di pH inferiore a 6.9 si deve far ricorso all'utilizzo di bicarbonati). Le complicanze più gravi legate a una non adeguata terapia della chetoacidosi diabetica sono l'edema cerebrale, responsabile del 70-90% dei casi mortali è conseguente a troppa rapida caduta della glicemia, una rapida riduzione del potassio per insufficiente apporto di quest'ultimo con gravi ripercussioni sul ritmo cardiaco e una grave ipoglicemia per un'eccessiva somministrazione di insulina.

Una campagna pubblica di sensibilizzazione inerente la conoscenza dei sintomi dell'iperglicemia come la poliuria, la polidipsia, il calo ponderale, la polifagia e la predisposizione alle infezioni, che caratterizzano il diabete all'esordio, e uno screening di popolazione mediante il dosaggio degli anticorpi che permetterebbe l'individuazione dei soggetti a rischio con un conseguente precoce monitoraggio dei valori glicemici, potrebbe portare a una riduzione importante dell'incidenza della chetoacidosi all'esordio clinico del diabete , con minore ricorso all'ospedalizzazione. Inoltre una diagnosi precoce del diabete di tipo 1, permettendo di iniziare subito il trattamento insulinico con il raggiungimento immediato di un buon compenso metabolico valutato mediante il dosaggio dell'emoglobina glicata espressione dell'andamento medio della glicemia nei 2 mesi precedenti, potrebbe portare a una riduzione importante delle complicanze del diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia e complicanze cardiovascolari) nel corso degli anni (12).

Gli obiettivi della terapia nelle persone con diabete di tipo 1 sono evitare l'insorgenza di complicanze acute come l'ipoglicemia e la crisi iperglicemiche, complicanze croniche e garantire una buona qualità di vita ed un normale sviluppo psico-fisico del paziente. Lo screening delle altre patologie autoimmuni e la loro eventuale diagnosi e conseguente trattamento all'esordio del diabete di tipo 1 o prima del suo manifestarsi, e durante la sua storia clinica, sarebbe un ulteriore valido supporto per l'ottimizzazione del compenso glico-metabolico e la prevenzione delle complicanze del diabete, che attualmente rappresenta la prima causa di cecità in età lavorativa, la prima causa di amputazione non traumatica agli arti inferiori, una delle cause principali per l'insufficienza renale terminale e uno dei maggiori fattori di rischio per gli eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus e mortalità cardiovascolare) (13)

Bibliografia essenziale

- 1) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383 (9911): 69-82
- 2) Ghirlanda G, Caputo S, Pitocco D. "DIABETE MELLITO". In: Gasbarrini G. "Trattato di Medicina Interna". Pagg. 2023-2064. ROMA: Verduci Editore
- 3) Mazzotta FA, Lucaccini Paoli L, Rizzi A, Tartaglione L, Leo ML, Cristallo F, Popolla V, Di Leo M, Pontecorvi A, Pitocco D The development and evolution of insulin pumps: from early beginnings to future prospects *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2023 May 25. doi: 10.23736/S2724-6507.23.04030-7
- 4) Cherubini V. RIDI: the registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 203-205
- 5) Bizzarri C, Patera PI, Arnaldi C, Petrucci S, Bitti MLM, Scrocca R, Manfrini S, Portuesi R, Buzzetti R, Cappa M, Pozzilli P. Incidence of type 1 diabetes has doubled in Rome and the Lazio region in the 0- to 14-year age-group: a 6-year prospective study (2004-2009). *Diabetes Care* 2010; 33(11): e140.
- 6) Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, Anguissola GB, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Patera IP, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB Group..The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI) *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):920-3
- 7) Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group.An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603-613

- 8) Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294-1298
- 9) Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, Cammarota G, Di Stasio E, Pedicino D, Liuzzo G, Crea F, Ghirlanda G Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus *Atherosclerosis*. 2011 Aug;217(2):531-5
- 10) Pitocco D, Zaccardi F, Martini F, Giubilato S, Liuzzo G, Crea F, Ghirlanda G. The cardiovascular relevance of celiac disease *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):e20. doi: 10.2337/dc11-2232
- 11) Pitocco D, Di Leo M, Tartaglione L, Rizzo EG, Caputo S, Rizzi A, Pontecorvi A An Approach to Diabetic Ketoacidosis in an Emergency Setting *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):278-288. doi: 10.2174
- 12) Maddaloni E, Carlone a, Pitocco D et al. Glycated haemoglobin in the first year after diagnosis of type 1 diabetes is an independent risk factor for diabetic retinopathy: the IMDIAB 25 years follow-up study *Diabetes Obesity and Metabolism* in press
- 13) Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications *Int J Mol Sci*. 2013 Oct 30;14(11):21525-50