



Novella Rapini

# Novità nella predizione e prevenzione del DM1

28/05/2020

DIRETTA LIVE FACEBOOK, h. 18



## Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



# Studi clinici sul DM1

NIH U.S. National Library of Medicine

*ClinicalTrials.gov*

Find Studies ▼

About Studies ▼

Submit Studies ▼

[Home](#) > Search Results

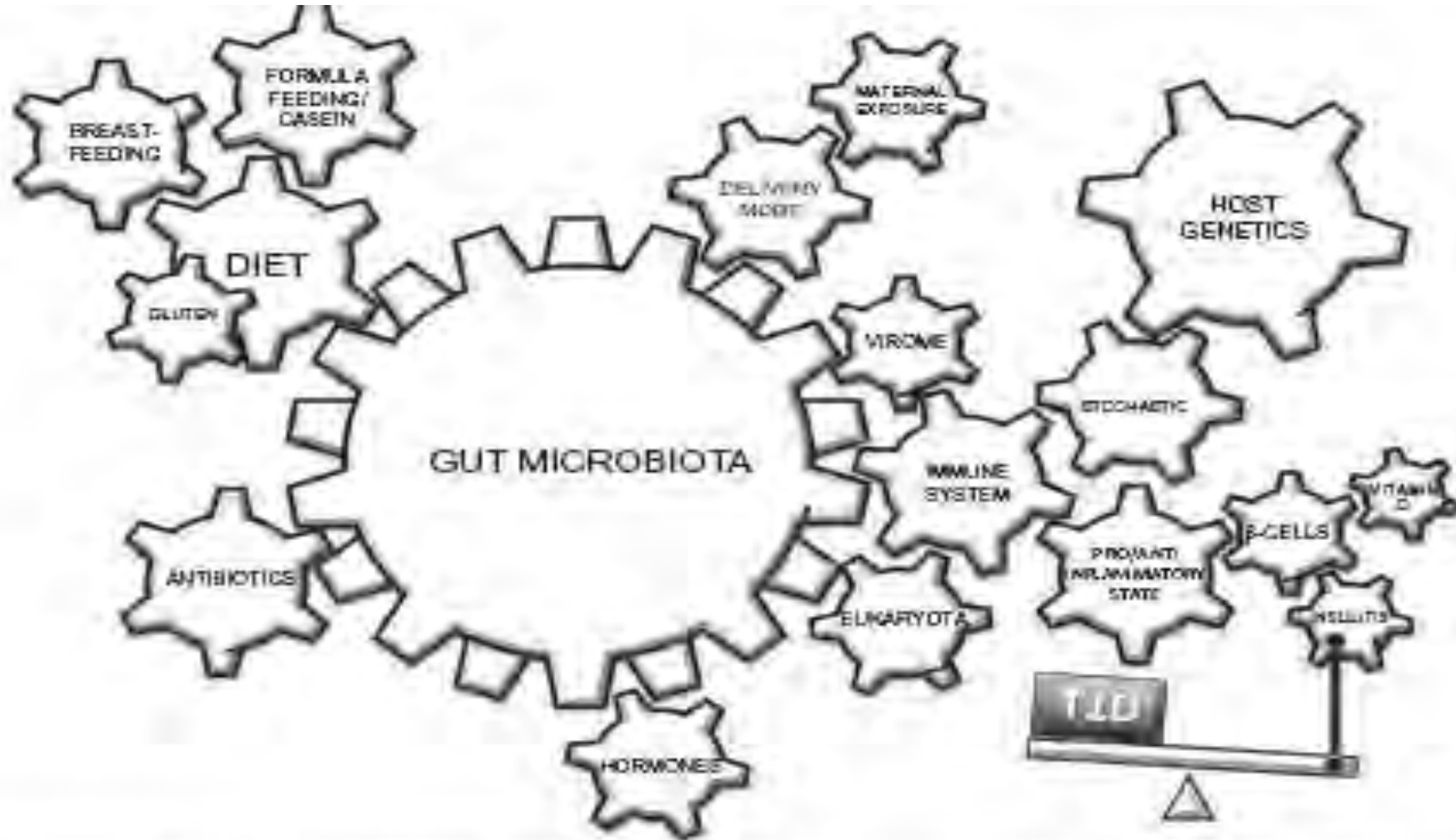
[Modify Search](#)

[Start Over](#)

7403 Studies found for: **Diabetes Mellitus, Type 1**

Also searched for **Diabetes, Type 1 diabetes, Juvenile diabetes** and more. [See Search Details](#)

# La complessa storia naturale del Diabete tipo 1

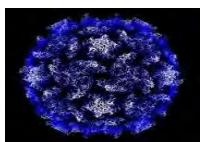


# La complessa storia naturale del Diabete tipo 1

## Predisposizione genetica

HLA  
PTPN22  
INS  
IL2RA  
CTLA4

## Fattori ambientali



Virus



Milk

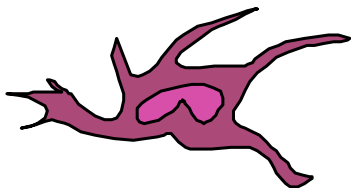


Gluten

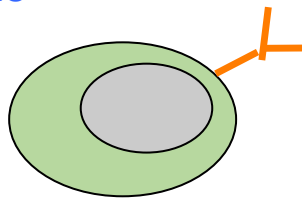


Bacteria

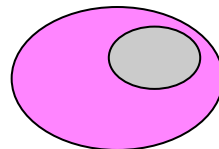
## Sistema immunitario



DC



B cells



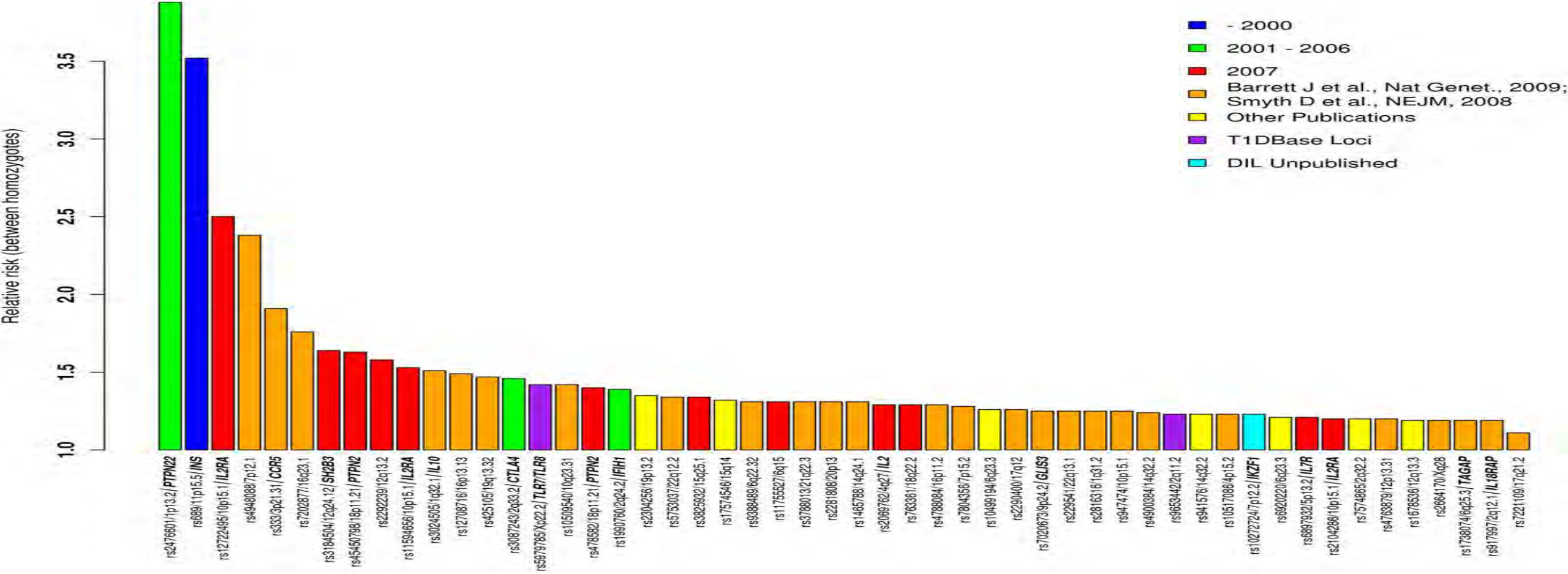
T cells

Diabete tipo 1

# Predisposizione genetica I geni HLA

Risk	HLA				
	HLA DRB1	HLA DQA1	HLA DQB1		
High risk	DR4	0401, 0402, 0405	0301	0302	DQ8
	DR3	0301	0501	0201	DQ2
Moderate risk		0801	0401	0402	
		0101	0101	0501	
		0901	0301	0303	
Weak or moderate protection		0401	0301	0301	DQ7
		0403	0301	0302	
		0701	0201	0201	
		1101	0501	0301	
Strong protection		1501	0102	0602	DQ6
		1401	0101	0503	
		0701	0201	0303	

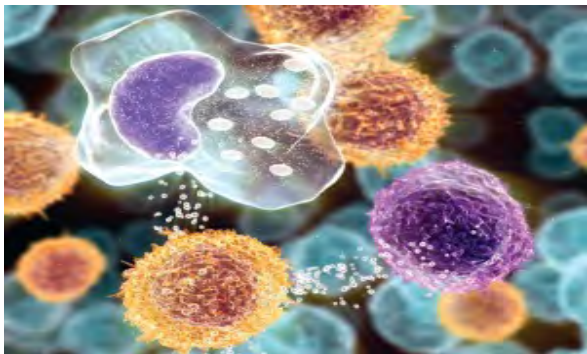
# Predisposizione genetica I geni coinvolti nello sviluppo del DM1



# Fattori ambientali

## Esposizione ad infezioni virali

- PubMed
- “virus” and “type 1 diabetes”
- 1.355 papers
- No evidence



Enterovirus

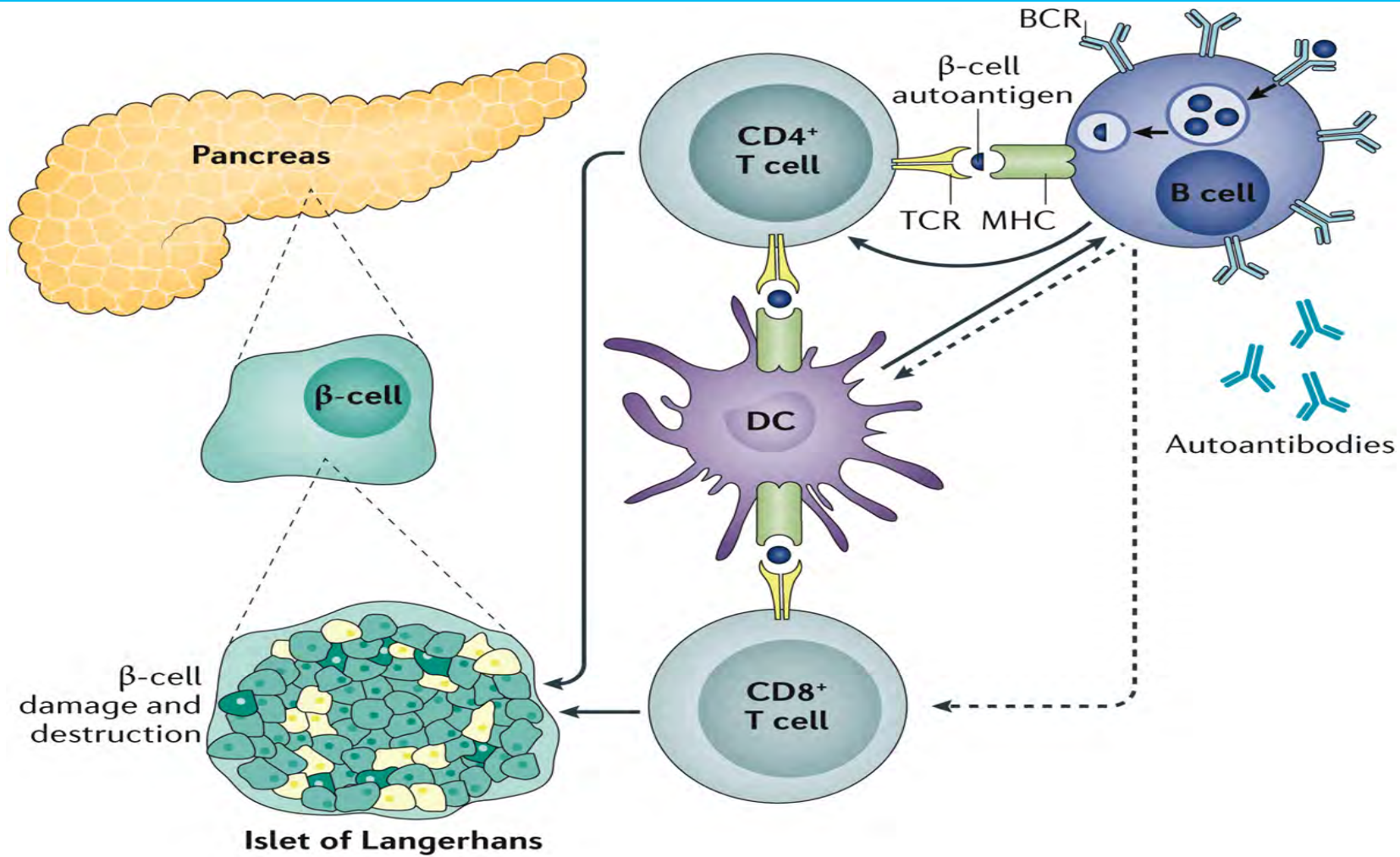
Coxsackie B

Citomegalovirus

Rosolia

EBV

# Il sistema immunitario



Nature Reviews | **Disease Primers**



# Gli anticorpi associati al DM1

**ICA** islet cell autoantibodies (1974)

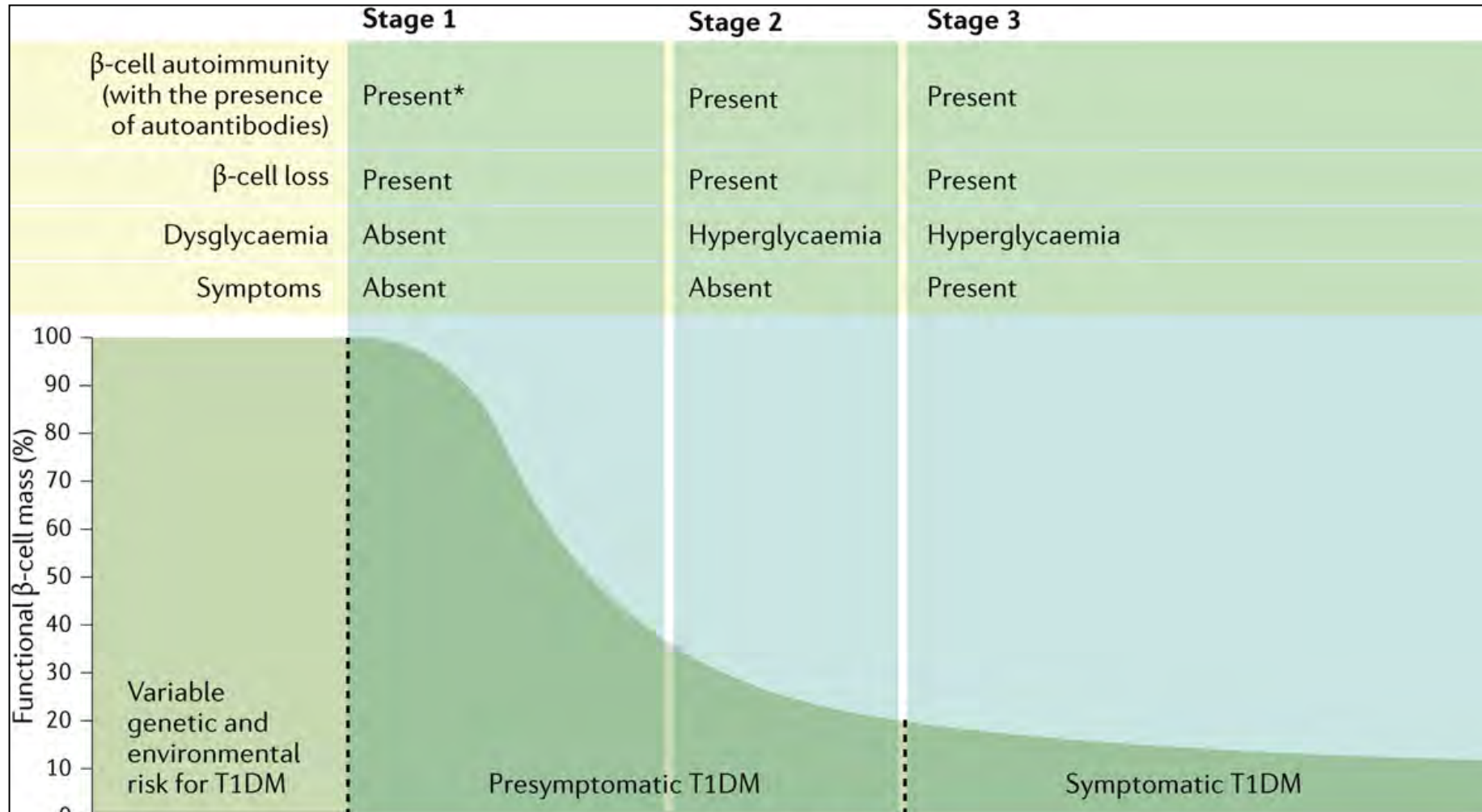
**IAA** insulin (1983)

**GAD** glutamic acid decarboxylase (1990)

**IA2** protein tyrosine phosphatase (1994)

**ZnT8** zinc transporter 8 (2007)

# La storia naturale del DM1



**E' possibile predire lo sviluppo del DM1?**

# La predizione del DM1

- Presenza di geni predisponenti
- Storia familiare
- Positività degli anticorpi specifici per DM1
- Markers metabolici

# La predizione del DM1

## Predisposizione genetica

HLA DR3 (DQ2)  
HLA DR4 (DQ8)

Il 90% dei bambini con Dm1 presentano questi aplotipi

**Genetic risk score (GRS):** calcolato su 30 polimorfismi genetici associati al DM1



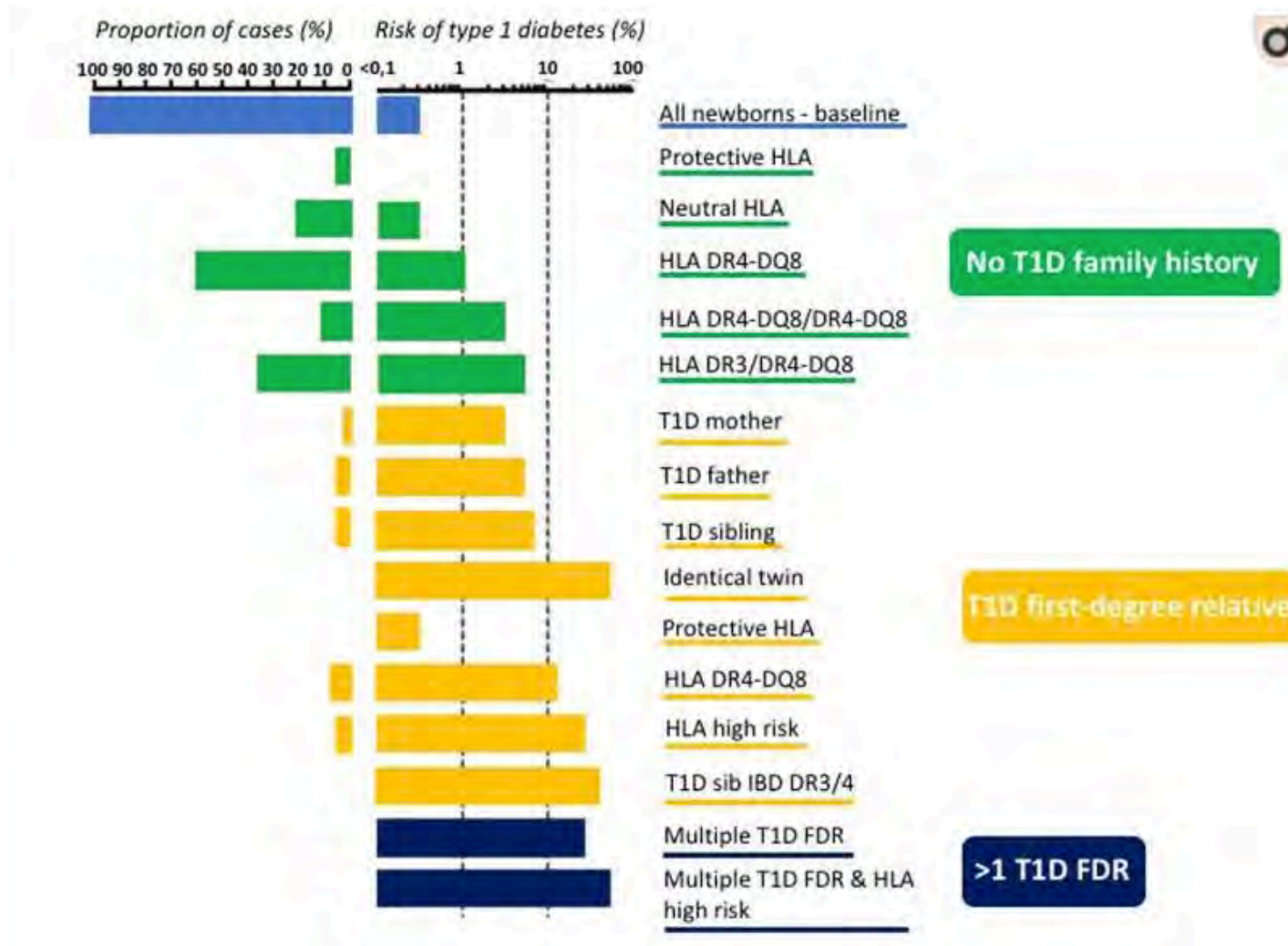
Predittore indipendente sulla progressione verso il DM1

# La predizione del DM1

## Storia familiare

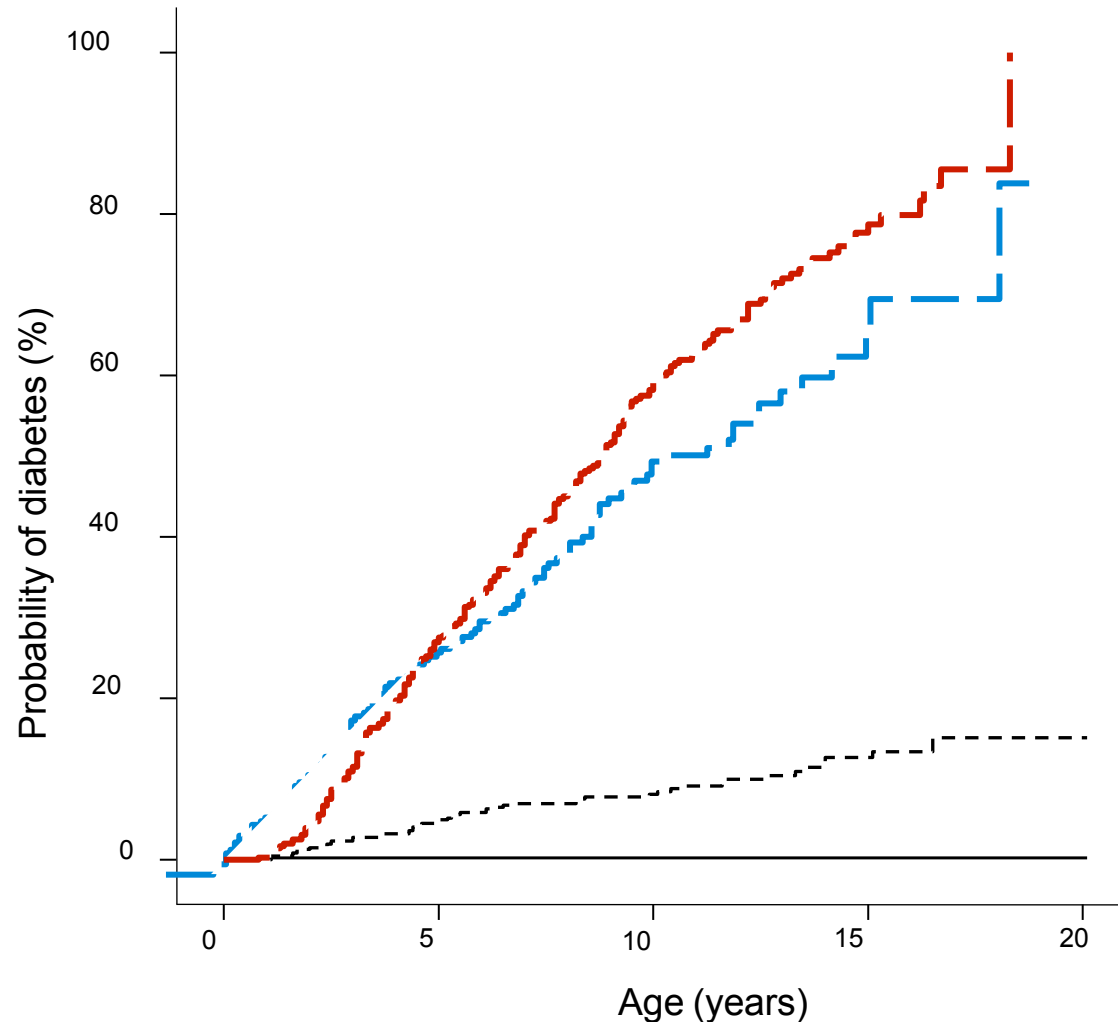
- Il rischio di sviluppare DM1 nella popolazione generale è pari allo 0,4%
- Il rischio di sviluppare DM1 se ho un **fratello** affetto è del 5%
- Il rischio di sviluppare DM1 se ho un **genitore affetto** è del 6%
- Il rischio di sviluppare DM1 è tra il 23 % e il 50% in **gemelli monozigoti**
- **Il rischio relativo di sviluppare DM1 se ho un parente affetto è 15 volte maggiore rispetto alla popolazione generale**

# La predizione del DM1



# La progressione verso il DM1

## Positivita' degli anticorpi specifici per DM1



3 AB pos

2 AB pos

1 AB pos

AB neg

**Rischio di sviluppare DM1 a 15 aa dalla comparsa di anticorpi:**

- **12,7% con 1 Ab**
- **61,6% con 2 Ab**
- **79,1% con 3 Ab**

# La predizione del DM1

## Markers metabolici

### Diabetes Prevention Trial–Type 1 Risk Score

Valutato in soggetti a rischio con Ab positivi

Si basa sui seguenti parametri

- C-peptide
- Curva da carico orale di glucosio
- Eta'
- BMI



E' in grado di identificare soggetti ad alto rischio di sviluppare DM1 in una fase preclinica della malattia



# Perché è importante poter predire lo sviluppo di DM1

1. La diagnosi precoce del diabete di tipo 1 può migliorare il controllo glicemico e ridurre le probabilità di sviluppare le complicanze
2. I soggetti a rischio di sviluppare DM1 seguiti in un follow-up a lungo termine presentano un minor rischio di esordio in chetoacidosi
3. Una diagnosi precoce potrebbe preservare maggiormente la funzionalità residua delle  $\beta$  cellule
4. **Selezionare popolazione a rischio per possibili Trials clinici di prevenzione**



# DOMANDE



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



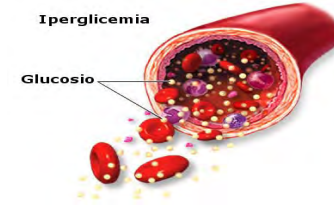
# Prevenzione del DM1 Trials clinici



Predisposizione  
genetica



Autoimmunità  
Pancreatica



Disglicemia

Esordio  
Diabete

## PREVENZIONE PRIMARIA

Studi sull'influenza di  
fattori ambientali  
come cause dello  
sviluppo del DM1 nei  
soggetti con  
predisposizione  
genetica

## PREVENZIONE SECONDARIA

Studi su soggetti a rischio (con Ab positivi) per  
DM1 ed iniziale alterazione della glicemia

## PREVENZIONE TERZIARIA

Studi sui soggetti  
all'esordio del  
DM1

# Prevenzione primaria

## Proteine del latte vaccino

### ➤ TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetical at Risk)

- multinazionale, randomizzato prospettico
- 5000 neonati screenati(HLA a rischio) , randomizzati 2160
- Evitare l'esposizione precoce alle **proteine del latte vaccino** (6-8 mesi) utilizzando latte in formula idrolisato.
- Allattamento consentito fino ai 6 mesi, poi arruolamento nei due bracci → 2007-2017



**Nessuna differenza**

# Prevenzione primaria

## Proteine del latte vaccino

### ➤ FINDIA (Finnish Dietary Intervention Trial for the Prevention of Type 1 Diabetes)

- Multinazionale, randomizzato prospettico (3 aa)
- 5003 neonati screenati (HLA a rischio), 1104 randomizzati
- Allattamento consentito per i primi 6 mesi
- 3 bracci:
  - **latte vaccino**
  - idrolizzato
  - latte privo di isulina bovina → ridotto rischio di sviluppare autoimmunità beta cellulare



**Nessuna differenza**

# Prevenzione primaria

## DHA e glutine

### ➤ The TrialNet Nutritional Intervention to Prevent (NIP) Type 1 Diabetes Pilot Trial

- **Supplemento dietetico con DHA** (omega 3) fino ai 3 aa di vita
- Due bracci, doppio cieco, randomizzato, multicentrico
- Donne in gravidanza con parenti di primo grado con DM1, randomizzate dopo la 24 sett di EG
- HLA testato ai neonati alla nascita → se rischio proseguono lo studio fino ai 3 aa
- I lattanti dopo i 6 mesi hanno assunto latte standard di formula o formula supplementata con DHA

### ➤ BabyDiet

- randomizzato, multicentrico, prospettico (fino ai 3 aa di vita)
- 150 lattanti con un parente di primo grado con DM1 e con HLA a rischio
- Introduzione del **glutine** al 6mese vs 12mese



**Nessuna differenza**

# Prevenzione primaria

## **Conclusioni:**

- Latte vaccino
- Glutine
- DHA

Nessuno studio ha dimostrato differenze sullo sviluppo del Diabete tipo 1 in soggetti con genetica predisponente esposti in modo differente a diversi fattori ambientali

# Prevenzione del DM1

## Prevenzione secondaria



Autoimmunità  
Pancreatica



Disglicemia



### PREVENZIONE SECONDARIA

Studi su soggetti a rischio (con Ab positivi) per  
DM1 ed iniziale alterazione della glicemia

#### Obiettivi:

- Prevenire lo sviluppo del DM1
- Ritardare l'insorgenza del DM1
- Preservare la funzione delle beta cellule



# Trials prevenzione secondaria

Prevention Trial.	Drug	Study	Number of Enrolled Patients	Outcome	Status
<a href="#">NCT00004984</a> (DPT-1)	Parental or oral insulin	Phase 3, Secondary prevention	372, oral insulin 339, parenteral insulin	No protective effect	Completed
<a href="#">NCT00336674</a> (INIT-II)	Intranasal insulin	Phase 2, Secondary prevention	/	/	Active not recruiting
<a href="#">NCT02620072</a> (Fr1da)	Oral insulin	Phase 2, Secondary prevention	/	/	Recruiting
<a href="#">NCT00223613</a> (DIPP)	Intranasal insulin	Phase 3, Secondary prevention	264	No protective effect	Completed
<a href="#">NCT01122446</a> (DIAPREV-IT)	Diamyd (GAD-Alum)	Phase 2, Secondary prevention,	25	No protective effect	Completed
<a href="#">NCT01773707</a> (NIDDK)	Abatacept (CTLA4-Ig)	Phase 2, Secondary prevention	/	/	Recruiting
<a href="#">NCT02387164</a> (DIAPREV-IT2)	Diamyd (GAD-Alum) + Vitamin D	Phase 2, Secondary prevention	/	/	Active not recruiting
<a href="#">NCT01030861</a>	Teplizumab	Phase 2, Secondary prevention	44	delayed progression	Completed
<a href="#">NCT03929601</a>	Rituximab	Phase 2, Secondary prevention	Estimated 36		Completed

# Trials prevenzione secondaria

<u>STUDI CONCLUSI</u>	<u>Studi preclinici (topo NOD)</u>	<u>Sperimentazione clinica</u>
ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)	Previene l'esordio di DM1	Nessuna differenza placebo vs gruppo trattato

<u>STUDI CONCLUSI</u>	<u>Studi preclinici (topo NOD)</u>	<u>Sperimentazione clinica</u>
DPT-1 (Diabetes Prevention Trial)	Insulina orale previene l'esordio	Migliora i livelli di c peptide nei soggetti con elevati IAA

# Trials prevenzione secondaria

<u>STUDI IN CORSO</u>	<u>Studi preclinici (topo NOD)</u>	<u>Sperimentazione clinica</u>
Abadarcept	Previene l'esordio di DM1	In corso
GAD alum Rituximab	Previene l'esordio di DM1	Nessuna prevenzione

# Trials prevenzione secondaria

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 15, 2019

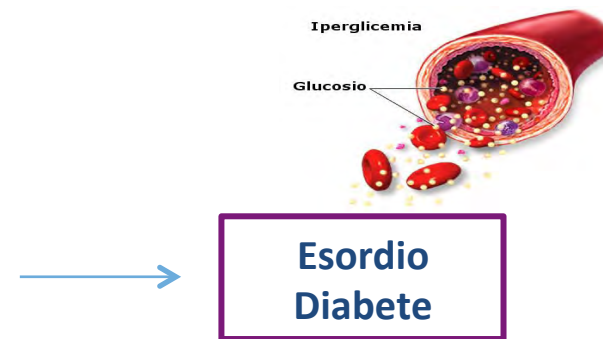
VOL. 381 NO. 7

### An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes

Kevan C. Herold, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., S. Alice Long, Ph.D., Jeffrey A. Bluestone, Ph.D.,  
Linda A. DiMeglio, M.D., Matthew J. Dufort, Ph.D., Stephen E. Gitelman, M.D., Peter A. Gottlieb, M.D.,  
Jeffrey P. Krischer, Ph.D., Peter S. Linsley, Ph.D., Jennifer B. Marks, M.D., Wayne Moore, M.D., Ph.D.,  
Antoinette Moran, M.D., Henry Rodriguez, M.D., William E. Russell, M.D., Desmond Schatz, M.D.,  
Jay S. Skyler, M.D., Eva Tsalikian, M.D., Diane K. Wherrett, M.D., Anette-Gabriele Ziegler, M.D.,  
and Carla J. Greenbaum, M.D., for the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group\*

# Prevenzione del DM1

## Prevenzione terziaria



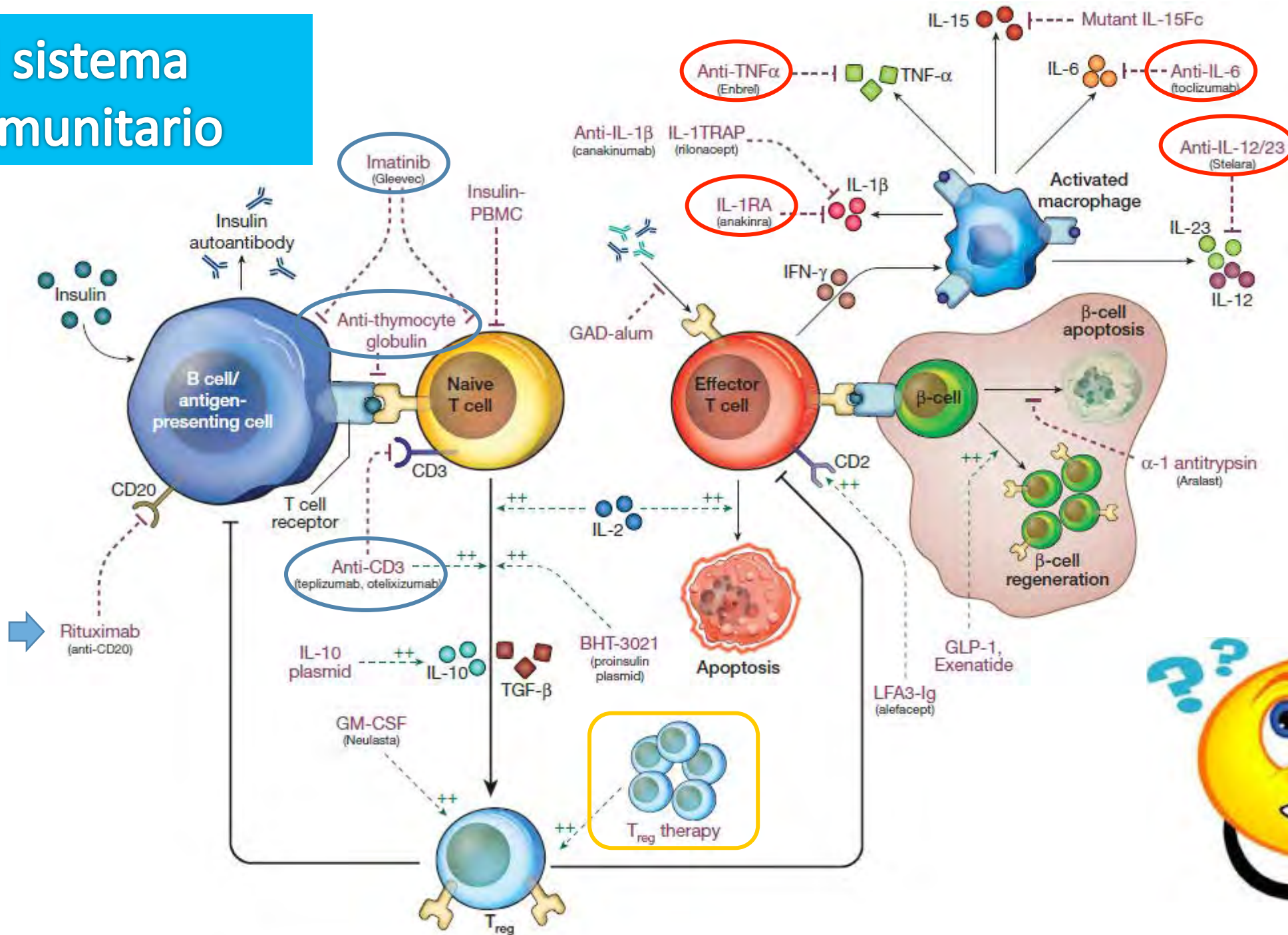
**PREVENZIONE  
TERZIARIA**

Studi sui soggetti all'esordio del DM1

### **Obiettivi:**

Preservare la funzione delle beta cellule residue

# Il sistema immunitario



# Trials prevenzione terziaria

Prevention trials at T1D onset.

Prevention Trial.	Drug	Study	Number of Enrolled Patients	Outcome	Status
<a href="#">NCT00279305</a>	Rituximab	Phase 2, T1D onset	57	delayed fall in C-peptide	Completed
<a href="#">NCT00505375</a>	Abatacept (CTLA4-Ig)	Phase 2, T1D onset	77	delayed fall in C-peptide	Completed
<a href="#">NCT00730392</a>	Etanercept (TNF- $\alpha$ inhibitor)	Phase 1-2, T1D onset	9	delayed fall in C-peptide	Completed
<a href="#">NCT00645840</a>	IL-1 beta (anakinra)	Phase 1-2, T1D onset	46	No effect	Completed
<a href="#">NCT03406897</a> (POSEIDON)	Omega-3 fatty acids and Vitamin D	Phase 1-2 (Pilot study), T1D onset	/	/	Recruiting
<a href="#">NCT00129259</a>	Teplizumab	Phase 2, T1D onset	52	delayed fall in C-peptide	Completed
<a href="#">NCT01210664</a>	Polyclonal Treg	Phase 1, T1D onset	14	delayed fall in C-peptide	Completed
<a href="#">NCT01106157</a>	Antithymocyte globulin (ATG) and G-CSF	Phase 1 -2, T1D onset	17	delayed fall in C-peptide	Completed

Terapie in grado di preservare la quota residua di secrezione dell'insulina

# Conclusioni

1. Numerosi studi per comprendere le cause che determinano lo sviluppo del Diabete Tipo 1 sono in corso
2. Numerosi studi clinici per prevenire il Diabete tipo 1 sono attualmente in corso in soggetti considerati a rischio
3. Molti studi esaminano le terapie in grado di preservare quella quota di residua secrezione dell'insulina che può essere ancora presente in persone nelle quali è stato di recente diagnosticato il Diabete di tipo 1



# Il vaccino contro il Rotavirus protegge dal Diabete tipo 1



- L'infezione da rotavirus causa lo sviluppo di gastroenteriti in età pediatrica.
- Studi preclinici mostrano come l'infezione da rotavirus possa promuovere lo sviluppo del Diabete tipo 1 favorendo la distruzione delle cellule che producono insulina probabilmente mediante il meccanismo del mimetismo molecolare

Un recente lavoro ha dimostrato come **la vaccinazione contro il rotavirus (che previene l'insorgenza delle gastroenteriti) sia associata ad un minor rischio di sviluppare il diabete tipo1**

Lo studio ha esaminato l'incidenza del diabete tipo 1 nei bambini vaccinati e non vaccinati nello stesso periodo (2006-2017) ed ha dimostrato una riduzione del 41% di incidenza di diabete nei bambini che avevano effettuato la vaccinazione.



# DOMANDE



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



# Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP



## COMITATO SCIENTIFICO

Giacomo Vespasiani, Natalia Visalli,  
Massimiliano Petrelli, Ivana Rabbone, Salvatore Cannavò

