

DIABETE MELLITO

Il nuovo sistema di classificazione identifica quattro tipi di diabete mellito: tipo 1, tipo 2, “altri tipi specifici” e diabete gestazionale.”.

Ognuno dei tipi di diabete mellito identificato si estende attraverso un continuum clinico di iperglicemia e bisogno di insulina.

Il diabete mellito tipo 1 (in passato chiamato tipo I, IDDM o diabete giovanile) è *caratterizzato dalla distruzione delle beta-cellule causata da un processo autoimmune, che di solito porta alla mancanza assoluta di insulina*

L'esordio è

solitamente acuto e si sviluppa in un periodo di alcuni giorni o settimane.

Oltre il 95 per cento delle persone con diabete tipo 1 sviluppano la malattia prima dei 25 anni di età, con un'uguale incidenza in entrambi i sessi e una maggior prevalenza nella popolazione bianca.

Vengono spesso riscontrati una storia familiare di diabete mellito tipo 1, celiachia o altri disturbi endocrini di natura autoimmune.

Molti di questi pazienti hanno la “forma immuno-mediata” di diabete mellito tipo 1 con gli anticorpi delle beta-cellule e spesso altre malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, il disturbo di Addison, vitiligine o anemia perniziosa.

Alcuni pazienti, di solito quelli di origine africana o asiatica, non hanno anticorpi ma hanno presentazioni cliniche simili; di conseguenza, essi vengono inclusi in questa classificazione e la loro malattia è chiamata “**forma idiopatica**” o **diabete mellito tipo 1B**

I tipi di diabete mellito di varie eziologie conosciute sono raggruppati insieme a formare la classificazione chiamata “altri tipi specifici”.

Questo gruppo include le persone con

difetti genetici della funzione beta-cellulare (**questo tipo di diabete è chiamato MODY o diabete dell'età adulta a esordio giovanile**) o con

difetti dell'azione dell'insulina;

con disturbi del pancreas esocrino, come quelli con pancreatiti o fibrosi cistica;

con disfunzioni associate con altre endocrinopatie (p.e. acromegalia); e

con disfunzioni del pancreas causate da farmaci, prodotti chimici o infezioni. La classificazione eziologica del diabete mellito è riportata nella *Tabella*

TABELLA

1

Classificazione Eziologica del Diabete Mellito



Diabete mellito tipo 1*

Infezioni

Rubella Congenita

Citomegalovirus

Altri

Forme non comuni di diabete immuno-mediato

Altre sindromi genetiche a volte associate con il diabete

Sindrome di Down
 Sindrome di Klinefelter
 Sindrome di Turner
 Sindrome di Wolfram
 Atassia si Friedreich
 Corea di Huntington
 Sindrome di Lawrence-Moon Beidel
 Distrofia miotonica
 Porfiria
 Sindrome di Prader-Willi
 Altri

Le misurazioni dell'emoglobina glicata sono state comunemente usate per monitorare il controllo glicemico delle persone già diagnosticate con diabete mellito.

Le misure di questa emoglobina o dell'emoglobina glicosilata, glicemoglobina, emoglobina A_{1c} o emoglobina A₁, aiutano nella valutazione del legame del glucosio ai componenti minori dell'emoglobina.

Patogenesi (cause) del diabete mellito insulino-dipendente (tipo 1)

<i>Fase Evento</i>	<i>Agente causale o risposta</i>
Predisposizione genetica	?
Insulto ambientale	Virus? Alimenti?
Insulite	Infiltrazione linfociti T attivati
Attivazione meccanismi autoimmuni	Trasformazione self-non self
Attacco immunitario contro cellule β	Anticorpi contro le cellule insulari
Diabete mellito	

Analizzando questa tabella dall'ultimo evento si evince che nel momento in cui il diabete insulino-dipendente si manifesta la **maggior parte delle cellule β del pancreas è stata distrutta** (le cellule β sono le cellule del pancreas deputate alla formazione dell'insulina).

Ma come e perché avviene questa distruzione?

Come prima condizione si pensa debba essere presente una suscettibilità genetica alla malattia.

In secondo luogo esisterebbe un fattore ambientale che darebbe inizio al processo. (un virus, ma altri agenti di natura non infettiva potrebbero essere coinvolti)

.
La terza tappa è costituita da una risposta infiammatoria all'interno del pancreas indicata come insulite.

La quarta tappa consiste in un'alterazione della cellula beta tale che essa non è riconosciuta come propria dell'organismo o self, ma è avvertita come estranea, o non self, dal sistema immunitario.

Il quinto punto è lo sviluppo di una risposta immune.

Dato che le cellule β sono ora considerate come estranee, cioè non self, la risposta immunitaria è di tipo autoimmune, cioè diretta verso costituenti propri dell'organismo (le cellule β) resi irriconoscibili dalla sequenza di eventi

.
Il risultato finale è la distruzione delle cellule beta e la comparsa di diabete.

Insorgenza e fasi del diabete

Il diabete di tipo 1 nell'infanzia e nell'adolescenza, è caratterizzato dalle seguenti fasi:

- prediabete
- insorgenza del diabete
- parziale remissione (o Luna di miele)
- insulino-dipendenza permanente

PREDIABETE

Definizione

È lo stato che precede l'inizio clinico del diabete, caratterizzato dalla presenza di anticorpi diretti contro numerosi antigeni delle isole (pancreatiche) che sono spesso, ma non sempre, i marcatori del futuro sviluppo del diabete di tipo 1.

Marcatori immunologici

(Dati ottenuti nei parenti di 1° grado di diabetici di tipo 1)

- **anticorpi Anti Isole Pancreatiche (ICA)** ad alto titolo (>20 JDF unità) configurano un 40-60% di rischio di diabete tipo 1 nei successivi 5-7 anni.
- **anticorpi anti-insulina (IAA)** ad alto titolo configurano un ulteriore aumento del rischio
- **anticorpi dell'acido glutammico decarbossilasico (65 KD GAD isoform)** in aggiunta agli ICA e IAA configurano un ulteriore aumento del rischio.

Marcatori genetici

Alcuni alleli HLA DRE DQ, in modo particolare quando sono uguali a quelli di un membro della famiglia con diabete, indicano un aumento del rischio.

Esempi di alleli genetici che conferiscono un aumento del rischio

HLA DR3 - DQA1*0501 - DQB1*0201
HLA DR4 - DQA1*0301 - DQB1*0302

Esempi di alleli genetici che conferiscono una diminuzione del rischio

HLA DR2 - DQA1*0102 - DQB1*0602

Secrezione insulinica

Durante la fase del prediabete, prima dell'inizio clinico del diabete, la distruzione autoimmune delle beta cellule, determina una progressiva riduzione della secrezione endogena di insulina.

Nel campo della ricerca questo processo è stato studiato attraverso il test della tolleranza al glucosio IV.

Il rilascio dell'insulina così danneggiato nella prima fase ed associato alla presenza dei marcatori immunologici, conferisce pressappoco il 100% di rischio di diabete tipo 1 nei successivi 5 anni nei soggetti con familiarità di 1° grado per diabete tipo 1.

INSORGENZA

- Il diabete nei giovani, di solito, ha un improvviso ed acuto inizio
- una minoranza di giovani hanno un inizio più lento con sintomi che si distribuiscono nel corso di parecchi mesi

Ulteriori insorgenze cliniche

- inizio recente o enuresi persistente
- dolori addominali con o senza vomito
- candidosi vaginale
- guadagno inconsistente di peso o perdita di peso
- fatica, irritabilità, diminuzione del rendimento scolastico
- ricorrenti infezioni della cute

Difficoltà nella diagnosi

- neonati con sintomi nascosti
- iperventilazione erroneamente diagnosticata come polmonite
- dolori addominali o vomito erroneamente diagnosticati come "emicranie" addominali o appendiciti
- enuresi o poliuria erroneamente diagnosticate come infezione urinarie
- polidipsia erroneamente diagnosticata come abitudine o necessità psicogena di bere

Raccomandazione

La perdita di peso o l'eccessiva sete in un bambino o nell'adolescente deve essere sempre immediatamente accertata con almeno un test per le urine, così da poter scartare il diabete mellito.

FASE DELLA REMISSIONE PARZIALE

La fase successiva alla diagnosi del diabete di tipo 1, quando potrebbe esserci ancora una residua ed efficace secrezione endogena di insulina pancreaticata

spesso chiamata come "**Luna di miele**", poiché i controlli glicemici sembrano essere inappropriatamente nella norma

- normalmente così definita quando la dose d'insulina richiesta per mantenere un eccellente controllo metabolico è minore di 0.5 unità/Kg del peso corporeo al giorno
- approssimativamente il 30-60% dei bambini e degli adolescenti mostra una parziale fase di remissione, molto spesso durante i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento insulinico
- le opinioni variano circa il fatto se il trattamento insulinico debba essere temporaneamente sospeso durante tale fase
- attualmente non ci sono chiare prove di alcun tipo di strategia/trattamento che prolunghi significativamente la fase di remissione parziale (c'è una debole prova che suggerisce il mantenimento di livelli di BG il più possibile nella norma con iniezioni di insulina al fine di ridurre la secrezione endogena e così facendo proteggere la funzionalità delle isole)
- la funzionalità beta cellulare diventa pressoché irrilevante nella stragrande maggioranza dei bambini dopo 1-2 anni dalla diagnosi.

- **PERMANENTE E TOTALE INSULINO-DIPENDENZA**

- Quando la funzione beta cellulare diventa irrilevante, l'individuo è allora totalmente dipendente dalle iniezioni esogene di insulina
- la deficienza totale di insulina pancreatica è uno dei fattori causanti irregolari oscillazioni glicemiche nei giovani diabetici

Introduzione

Il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) rappresenta una delle più gravi forme cliniche di diabete mellito.

La malattia colpisce prevalentemente **i bambini e gli adolescenti**, ma non è rara la sua comparsa in età adulta e senile.

L'eziologia della malattia resta ancora in gran parte misconosciuta, anche se è ampiamente accettato che l'origine del disturbo sia multifattoriale, particolarmente legata ad un'interazione fra predisposizione genetica da una parte e fattori ambientali dall'altra.

Ne consegue lo sviluppo di una risposta autoimmunitaria, soprattutto mediata da linfociti T autoreattivi, che alla fine determina la distruzione delle beta cellule insulari del pancreas.

È oggi noto che particolari combinazioni genetiche degli antigeni HLA possono contribuire al rischio di sviluppare la malattia, così come sono state definite nei particolari le lesioni anatomopatologiche che si evidenziano nelle isole pancreatiche al momento della diagnosi, ma resta tuttora insoluto come si inneschi, e soprattutto che cosa determini, l'inizio dell'aggressione autoimmunitaria.

L'attacco autoimmune può iniziare anche diversi anni prima della manifestazione clinica della malattia.

Infatti, le indagini eseguite in ampie coorti di parenti di primo grado di pazienti affetti da IDDM, di gemelli omozigoti ma discordanti per la malattia, di casi con patologia endocrina autoimmune e di bambini in età scolare, hanno dimostrato la presenza di anticorpi anti-isola pancreatica (ICA), determinati con la classica tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, prima della manifestazione clinica della malattia.

Successivamente sono stati individuati nuovi autoanticorpi anti-isola pancreatica, che sono risultati essere ulteriori marcatori sierologici predittivi della malattia.

Fra questi vanno ricordati gli autoanticorpi **anti-insulina (IAA)**, gli **autoanticorpi anti-GAD (GADA)** e gli **autoanticorpi contro gli antigeni triptici insulari di 37kD/40kD**; più recentemente, è stato dimostrato che questi due ultimi antigeni appartengono alla famiglia delle proteine tirosina-fosfatasi, e denominati rispettivamente IA-2 (o fognina) e IA-2ic.

Come già accennato, il rischio di sviluppare l'IDDM è strettamente associato a ben definiti **alleli dei geni che codificano le molecole HLA, un dato confermato anche a livello molecolare.**

In linea generale, più del 90% dei bambini di razza caucasica affetti da IDDM posseggono gli aplotipi HLA-DR3 e/o HLA-DR4, mentre l'aplotipo HLA-DR2 è raramente presente e rappresenta così un allele di protezione.

Successivi studi hanno dimostrato un'ancora più stretta associazione fra la malattia e gli alleli DQ del complesso HLA, e precisamente la combinazione di arginina in posizione 53 del DQA1 (DQ 53-Arg) e l'assenza di acido aspartico in posizione 57 del DQB1 (DQ 57-non-Asp), determinerebbero un rischio ancora più alto per l'insorgenza di IDDM.

A questo riguardo è importante sottolineare che questo tipo di combinazione è frequentemente presente nella razza caucasica, ma solamente una piccola frazione di essa sviluppa l'IDDM.

In merito alla relazione fra **fattori ambientali ed IDDM**, resta da confermare se virus comuni, quali i Coxsakie, il CMV, etc., possano giocare un ruolo rilevante nell'eziologia della malattia anche se recentemente è stato segnalato che i **virus Coxsakie** sarebbero dei potenziali agenti causali, almeno nella prima infanzia.

È stato anche ipotizzato che alcuni virus appartenenti alla famiglia dei virus lenti potrebbero indurre la risposta autoimmunitaria contro le beta cellule pancreatiche.

Alcuni dati ottenuti su altre malattie autoimmuni, come ad esempio la malattia di Basedow, la sindrome di Sjögren, l'artrite reumatoide e, più di recente, la cirrosi biliare primitiva tenderebbero a sostenere quest'ultima ipotesi, ma sono necessarie ulteriori conferme.

Allo stesso modo, restano da approfondire gli studi riguardanti il ruolo che i superantigeni potrebbero svolgere nella patogenesi dell'IDDM, con alcuni studi che indicherebbero un possibile coinvolgimento di particolari retrovirus endogeni ed altri che però non hanno potuto confermare questi dati.

Marcatori del prediabete tipo 1

Il diabete mellito tipo 1 è preceduto ed associato ad una risposta cronica autoimmune nei confronti di antigeni delle beta cellule pancreatiche.

I vari autoanticorpi diretti contro determinati autoantigeni della beta cellula pancreatica - quali quelli diretti contro la glutammicodecarbossilasi detti GADA, quelli contro gli autoantigeni IA-2 della tirosinfosfatasi, quelli contro l'insulina endogena detti IAA e quelli contro aspecifici autoantigeni betacellulari detti ICA - sono i marcatori principali di questa fase preclinica del diabete di tipo 1 e ci permettono ultimamente di tentare una predizione della malattia.

Attualmente siamo però in grado di predire il diabete di tipo 1 con sufficiente sicurezza solo nei parenti di primo grado di pazienti affetti da diabete di tipo 1, mentre il margine d'errore è ancora inaccettabile quando si vuole predire la malattia nella popolazione generale.

Solo il 10% di tutte le nuove diagnosi di diabete tipo 1 proviene da soggetti con parenti affetti (casi familiari) mentre il 90% proviene da soggetti senza storia familiare (casi sporadici).

Si ritiene oggi che una precoce maturazione autoimmune possa accompagnare e favorire in maniera determinante lo sviluppo clinico del diabete.

A supporto starebbero il fatto che il rischio ed il tempo necessario allo sviluppo del diabete sono entrambi correlati

1. al titolo di autoanticorpi “precoci” anti beta cellula pancreatica (ICA, IA-2/IA-2beta/IA-2JM) e
2. al numero di quest'ultimi contemporaneamente presenti nell'individuo a rischio.

Ultimamente sono stati meglio definiti i probabili meccanismi di maturazione dell'autoimmunità associata al diabete di tipo 1 con la dimostrazione:

1. che una risposta autoimmune nei confronti dell'antigene tirosinfosfatasico della beta cellula (nei confronti dei suoi vari autoantigeni IA-2, IA-2beta e IA-2JM) si verifica già nei primi anni di vita [dati ottenuti recentemente da studi prospettici di
 - a. neonati sani provenienti da genitori uno dei quali con diabete,
 - b. da genitori entrambi sani e
 - c. membri adulti di famiglie con storia di diabete di tipo 1]

2. che il progressivo ampliamento (spreading) della risposta autoimmune ai diversi antigeni della tirosinfosfatasi, con massima specificità per quello JM, si verifica nella stragrande maggioranza dei casi entro i primissimi anni di vita ed rappresenterebbe il miglior indicatore (indiretto) della distruzione autoimmune della beta cellula (rappresentando quindi un surrogate marker da utilizzarsi eventualmente negli studi di prevenzione) che si estrinseca poi clinicamente nella sindrome diabetica nel corso di un tempo relativamente variabile.

3. L'anticorpo per la regione JM (iuxtamembrane) dell'antigene IA-2JM compare generalmente per primo negli infanti screenati e determinerebbe una più rapida progressione per il diabete (diabete ad insorgenza infantile rispetto a quello del giovane o del giovane adulto) sia quando presente da solo ma soprattutto quando eventualmente si verifica il fenomeno dello spreading autoanticorpale con la comparsa associata degli autoanticorpi anti IA-2 e IA-2beta.

4. Ciò suggerisce che probabilmente la regione JM possa contenere qualche antigene criptico nei confronti del quale è primariamente diretta l'autoimmunità anticellula pancreatica e la cui identificazione potrebbe aiutare la prevenzione primaria della malattia.
5. E' stato anche ipotizzato che l'autoanticorpo anti IA-2JM possa influenzare la processazione dell'antigene determinando una attivazione delle Tcellule con inasprimento ed autoperpetuazione della cascata autoimmune antibetacellula, i cui indicatori indiretti sarebbero gli autoanticorpi IA-2 e IA2-beta.
6. Il ruolo della componente genetica HLA sarebbe quello di favorire lo spreading di questi autoanticorpi anche se in alcuni bambini la presenza di alcune specificità autoanticorpali si associa egualmente allo sviluppo del diabete anche in assenza degli aplotipi di suscettibilità.

Le conclusioni, per ora solo su dati ancora parziali trattandosi di studi prospettici che necessitano di molti anni per giungere alle loro conclusioni definitive, parrebbero indicare che l'autoimmunità anti beta cellula pancreatica è probabilmente un fenomeno patologico che inizia molto precocemente nel corso della vita dell'individuo a rischio e che una terapia immunologica può operare efficacemente solo quando può intervenire prima che la maturazione e lo spreading autoanticorpale abbiano avuto possibilità di esprimersi a pieno, in questo modo operando un vero stop alla cascata autoimmune e non un mero rallentamento della sua progressiva evolutività.

MODY È la sigla utilizzata nella letteratura anglosassone per: Maturity Onset Diabetes in the Young, che significa diabete dell'età adulta a inizio nei giovani.

Si tratta di un diabete non insulino-dipendente di tipo 2 (NIDDM), che insorge in persone giovani, ossia prima dei 30 anni; è quindi una eccezione, poiché il NIDDM insorge di regola dopo i 40 anni.

Si tratta di persone obese e con una familiarità molto pronunciata, mentre l'evoluzione è, invece, piuttosto favorevole, con rare complicazioni tardive.

La sua causa, scoperta recentemente, viene attribuita ad un difetto del gene responsabile della sintesi della glucochinasi, un enzima che inizia il processo di utilizzazione del glucosio trasformandolo in glucosio-6-fosfato.