

Il diabete mellito tipo 1 (DMT1): certezze attuali e prospettive future

Gianni Bona, Silvia Savastio
Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale, Novara

Il diabete mellito tipo 1 è uno dei più comuni disordini endocrino-metabolici dell'infanzia e dell'adolescenza, caratterizzato da iperglicemia e causato da mancanza di insulina; comporta un fabbisogno di insulina esogena, la necessità di monitorizzare il proprio controllo metabolico, di prestare attenzione all'apporto alimentare, oltre che di far fronte a complicanze a breve e lungo termine.

Il diabete di tipo 1 ha un'incidenza in Italia di 12,26 casi/100.000 abitanti di età inferiore a 15 anni e una leggera prevalenza del sesso maschile (13,13 casi vs 11,35). Marcate sono le differenze interregionali: in Piemonte l'incidenza è 11,3, calcolata negli anni 1990-2004 e presenta un aumento costante di circa 3,3% all'anno; in Trentino è 18,67, in Sardegna è 40,86, un valore tra i più elevati al mondo, unitamente alla Finlandia. In seguito ai forti processi migratori che hanno contraddistinto gli ultimi 2 decenni, numerosi bambini di etnia non caucasica sono presenti nel nostro Paese: in questi bambini si osserva un aumento di incidenza significativo rispetto al paese di origine, ponendo in evidenza l'importanza di fattori ambientali nella genesi della malattia.

Fattori genetici specifici e fattori ambientali permettono il realizzarsi di diabete attraverso un processo autoimmune cellulomediato mirato alle β -cellule. Il processo globalmente si realizza in mesi o anni e solo quando la massa β -cellulare si è ridotta al 10-20% insorge diabete clinicamente apprezzabile. I principali geni coinvolti nello sviluppo di diabete tipo 1 sono sul cromosoma 6p21 e codificano per molecole antigeniche dei leucociti umani (Human Leukocyte Antigens = HLA) di classe II (HLA-DR e DQ). Studi di "genome wide association" (GWAS) hanno identificato oltre 40 loci non HLA associati a diabete tipo 1, tuttavia, conferiscono solo un minimo incremento del rischio se paragonati agli effetti degli aplotipi HLA.

L'80-90% dei pazienti con diabete tipo 1 non ha altri familiari colpiti, anche se il rischio relativo di malattia aumenta a circa 1 su 20 per i parenti di primo grado, rispetto a 1 su 350 della popolazione generale. Se il familiare colpito è il padre od il fratello, il rischio è del 6%; se è la madre, il rischio si riduce al 3%. La concordanza di sviluppare la malattia nei gemelli monozigoti non supera il 33-40%, per cui devono necessariamente coesistere fattori ambientali, capaci di scatenare la malattia. Molte evidenze sperimentali depongono a favore del ruolo delle infezioni virali (rosolia congenita, parotite epidemica, enterovirus, adenovirus e *Coxsackie*), presumibilmente per un meccanismo di mimetismo molecolare con gli autoantigeni. Anche sostanze tossiche come nitriti, nitrati, streptozocina e topicidi sono in grado di distruggere le β -cellule in modelli animali e nell'uomo. Alcuni studi retrospettivi hanno suggerito un effetto protettivo dell'allattamento al seno nello sviluppo del diabete di tipo 1 e, per contro, un effetto negativo della esposizione precoce al latte vaccino. Studi sulla vitamina D hanno evidenziato come un deficit nel primo anno di vita sembrerebbe associato ad aumentato rischio di diabete tipo 1, al contrario una supplementazione sarebbe protettiva, probabilmente per una funzione di soppressione di citochine pro-infiammatorie e di modulazione sul sistema immunitario proprio della vitamina D. Da nostri studi, un deficit di vitamina D alla nascita nei bambini stranieri è correlato a un rischio 20 volte maggiore di sviluppare diabete nei 10 anni successivi; inoltre nostri dati su vitamina D e bambini con diabete tipo 1 confermano il legame tra deficit vitaminico D e alterazioni del sistema immunitario, in particolar modo in familiari di primo grado a rischio di DMT1. I fratelli a rischio si differenziano dai controlli sani per valori di glicemia e linfociti T-regolatori ICOS⁺ più elevati e i fratelli deficitari in vitamina D mostrano livelli di cellule infiammatorie Th-17 più alti e linfociti T-reg più bassi rispetto ai sufficienti. Inoltre, i nostri bambini con diabete tipo 1 più deficitari di vitamina D presentano un maggior fabbisogno insulinico giornaliero con livelli di vitaminemia D e di emoglobina glicata inversamente correlati tra loro, a sottolineare un possibile ruolo della vitamina D anche nel metabolismo glicolinsulinemico.

La distruzione delle cellule β pancreatiche nella malattia è dovuta all'attivazione del sistema immunitario cellulomediato. Nella quasi totalità dei soggetti con diabete di tipo 1 si ritrovano nel siero autoanticorpi diretti contro la β -cellula (diabete di tipo 1A), solo in una piccola parte di soggetti, non si ritrovano autoanticorpi (diabete di tipo 1B), probabilmente per presenza di marcatori di autoimmunità ad oggi sconosciuti. Gli **anticorpi anti GAD** (glutammic acid decarboxilase) sono presenti nell'80% dei soggetti al momento della diagnosi di diabete. Gli **IAA (Insulin Auto Antibodies)** si ritrovano soprattutto nei bambini sotto i 10 anni e sono spesso assenti in età successiva. Sono stati identificati, inoltre, **anticorpi IA-2** (Insulinoma Antigens, od anti tirosino-fosfatasi), presenti dal 38 al 51% dei diabetici di tipo 1 all'esordio e

anticorpi ZnT8 (Zinco Transporter), il cui significato non è ancora ben definito. Il danno a livello delle isole di Langerhans è apprezzabile istologicamente in corso di diabete di tipo 1, sia nell'uomo che in modelli animali e corrisponde ad un'infiltrazione di cellule mononucleate, monociti e linfociti, che progressivamente viene sostituito da tessuto fibroso, con graduale scomparsa selettiva di β -cellule.

I segni e sintomi classici del diabete – poliuria, polidipsia, e dimagrimento - sono dovuti al deficit di insulina. L'aumentata neoglucogenesi e il ridotto ingresso di glucosio nel muscolo provocano un aumento della glicemia oltre la norma 5,5 mOl/l (100 mg/dl) sino a superare la soglia renale 10 mOl/l (180 mg/dl), con una conseguente diuresi abbondante, perdita di fluidi, elettroliti, e nutrienti. Il riscontro di glicosuria associata ad una glicemia casuale superiore a 11,1 mOl/l (200 mg/dl) o ad una glicemia a digiuno superiore a 7 mOl/l (126 mg/dl), confermata in un successivo controllo, consente di porre la diagnosi.

Lo scompenso metabolico o chetoacidosi (DKA = Diabetic Ketoacidosis) può presentarsi all'esordio nel 30% dei casi o complicare il decorso della malattia. I segni e i sintomi associati comprendono oltre alla poliuria e alla polidipsia, iperpnea, vomito, dolori addominali, disidratazione iperosmolare e disturbi dell'equilibrio acido basico ed elettrolitico. Negli stadi avanzati di DKA, il livello di coscienza si altera e si può arrivare al coma. I principi di terapia della DKA richiedono la correzione della disidratazione e dei disturbi elettrolitici e la somministrazione di insulina per via endovenosa.

Gli strumenti terapeutici che abbiamo a disposizione per il DMT1 sono costituiti dalla somministrazione di insulina esogena, una corretta alimentazione e un corretto esercizio fisico. Scopo della terapia è quello di ottenere una crescita normale, ridurre i sintomi dovuti a ipo-iper-glicemia e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine. I bambini con diabete scarsamente controllato hanno ritardo della crescita e della maturazione puberale e presentano un aumentato rischio di infezioni oltre che di nefropatia, retinopatia e neuropatia diabetica.

Attualmente la terapia prevede la somministrazione di boli di insulina ultrarapida o regolare in corrispondenza dei pasti, e insulina basale con analoghi lenti 1 volta al giorno. L'attuale terapia insulinica mira a ricreare i picchi fisiologici in relazione ai pasti e l'insulinemia basale. La via di somministrazione è quella sottocutanea. Diverse sono le preparazioni in commercio: **insulina regolare**, che richiede circa ½ ora per essere attiva, e raggiunge la massima azione dopo 2 ore; **insulina analogo rapido (od ultrarapida)**, con un'azione ultrarapida (dopo 20 minuti), e un picco d'azione dopo 1 ora dalla somministrazione; **insulina analogo lento (glargine, degludec o detemir)**, che hanno caratteristiche di lento assorbimento o lenta cessione da legame con albumina, per cui mantengono un livello di insulinemia piuttosto costante per 22-30 ore. Negli ultimi anni sta assumendo sempre maggiore rilevanza anche la terapia insulinica sottocutanea in continuo mediante uso di una pompa da insulina esterna (microinfusore), che permette di programmare uno o più profili basali e consente l'erogazione di boli per i pasti. Il suo utilizzo è riservato in particolare ai bambini con ipoglicemie ricorrenti, importante variabilità glicemica o necessità di miglioramento della qualità di vita.

Il monitoraggio della glicemia con glucometri ha reso possibile un maggior controllo e migliori risultati in campo terapeutico. Le raccomandazioni correnti suggeriscono che bambini e adolescenti misurino la propria glicemia almeno quattro volte al giorno, prima dei pasti e al momento di coricarsi. E' attualmente disponibile anche un sistema di rilevazione in continuo della glicemia (CGM) che ci da informazioni sull'andamento glicemico ed è indicato nei soggetti con maggiore instabilità e difficoltà di controllo metabolico. Inoltre almeno quattro volte all'anno si deve effettuare una valutazione di statura, peso, progressione della pubertà, pressione arteriosa e determinazione dell'emoglobina A1c (HbA1c), che permette una valutazione del controllo glicemico. La funzionalità tiroidea dovrebbe essere valutata alla diagnosi e periodicamente una volta all'anno, così come la possibile presenza di intolleranza al glutine e la funzionalità renale. A distanza di 5 anni dall'esordio bisognerebbe eseguire una fundoscopia per riconoscere precocemente una retinopatia diabetica.

Infine sono da ricordare gli affascinanti progressi che si stanno facendo nel campo del pancreas artificiale, non solo nell'adulto, ma anche in ambito pediatrico. Microinfusore e sensore per il monitoraggio glicemico in continuo sono collegati a un algoritmo informatizzato che è in grado di mantenere una euglicemia senza intervento umano esterno. Da poco si è concluso un campo estivo in Italia con pancreas artificiale di cui aspettiamo i primi risultati. Non vi è dubbio però che il trapianto di isole pancreatiche secernenti insulina, assieme al tentativo di "amplificare" la loro rigenerazione, possa rappresentare la più avvincente sfida della diabetologia.