

Editoriale

Insulina orale per la prevenzione del diabete di tipo 1

E. Bosi

TrialNet Clinical Center, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica; Istituto Scientifico e Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Corrispondenza a: prof. Emanuele Bosi, UO Medicina, Diabetologia ed Endocrinologia, IRCCS H. San Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano
e-mail emanuele.bosi@hsr.it

G It Diabetol Metab 2008;28:53-54

Il diabete di tipo 1 è causato da un processo autoimmune di distruzione selettiva delle cellule beta all'interno delle isole pancreatiche¹. Benché l'eziologia della malattia rimanga ancora non identificata, molti aspetti patogenetici sono stati chiariti nel corso degli ultimi anni, arrivando a definire, almeno per sommi capi, la storia naturale della malattia nella sua fase preclinica. L'elemento di maggiore rilievo è l'evidenza di una lunga fase di incubazione che precede l'insorgenza clinica del diabete, durante la quale il processo di autoimmunità viene indotto e matura progressivamente. Questa incubazione inizia quasi sempre nella prima infanzia e può durare anche decenni prima di condurre all'iperglicemia e alle manifestazioni associate di insulino-deficienza. Il lungo periodo prodromico del diabete di tipo 1 decorre in modo totalmente asintomatico, ma è riconoscibile per la presenza nel sangue di autoanticorpi diretti contro antigeni delle cellule beta pancreatiche, che possono pertanto essere utilizzati come marcatori per la predizione della malattia. Infatti, grazie alla misurazione degli anticorpi anti-insulina, anti-GAD, anti-IA2, in aggiunta ai classici ICA e nel prossimo futuro anche agli anti-ZnT8 recentemente scoperti, è possibile valutare con estrema accuratezza il rischio reale di sviluppo futuro del diabete di tipo 1 in persone non affette, ma potenzialmente a rischio.

Una volta acquisita la capacità di predire il diabete di tipo 1, a partire dalla metà degli anni novanta hanno avuto inizio gli studi rivolti alla prevenzione attraverso diversi approcci, nessuno dei quali si è purtroppo dimostrato risolutivo²⁻⁴. La prevenzione del diabete di tipo 1 rappresenta tuttavia un obiettivo di primaria rilevanza per la medicina moderna e un'autentica necessità sociale, per cui risulta giustificato mantenere un importante sforzo di ricerca in questo ambito. Occorre infatti ricordare che il diabete di tipo 1: è la malattia cronica più diffusa dell'infanzia e dell'adolescenza, con una tendenza alla continua crescita di incidenza; al momento non è guaribile e richiede per tutta la vita la terapia insulinica iniettiva e il moni-

toraggio della glicemia, con un rilevante peso psicologico per i pazienti e i loro familiari; malgrado gli indubbi progressi sia della terapia sia del monitoraggio, l'incidenza delle complicanze rimane ancora inaccettabile; rappresenta una delle maggiori voci di spesa per la salute nei Paesi sviluppati.

Ribadita dunque la prevenzione del diabete di tipo 1 come obiettivo prioritario della ricerca, quali appaiono oggi i percorsi più promettenti e al tempo stesso realisticamente perseguibili? Come ricordato, i grandi studi multicentrici di prevenzione svolti in Nord America e in Europa hanno prodotto risultati negativi²⁻⁴. Tuttavia, nello studio DPT-1 che valutava l'effetto dell'insulina somministrata per via orale, l'analisi dei sottogruppi mostrava che i soggetti con anticorpi anti-insulina a titolo elevato avevano tratto beneficio dall'assunzione dell'insulina, con un ritardo medio dell'evoluzione a diabete di circa 4,5 anni⁴.

Da questa osservazione, unitamente alla consolidata evidenza dell'efficacia preventiva dell'insulina orale nei modelli animali di diabete autoimmune⁵⁻⁷, è originato il nuovo studio di prevenzione disegnato e lanciato da TrialNet, il consorzio di centri clinici e di ricerca creatosi come successore del gruppo DPT-1. Lo studio è di prevenzione secondaria, riguarda i familiari di età compresa tra 3 e 45 anni che siano risultati positivi allo screening anticorpale per gli anticorpi anti-insulina e almeno un altro autoanticorpo, e si basa sulla somministrazione di cristalli di insulina alla dose di 7,5 mg/die. Lo studio è multicentrico, a bracci paralleli, randomizzato, controllato, in doppio cieco contro placebo. La misura primaria di efficacia è il ritardo o la mancata progressione verso il diabete di tipo 1. Il profilo di sicurezza dell'insulina orale viene stimato, sulla base della precedente esperienza nel DPT-1, come estremamente favorevole, sostanzialmente privo di effetti indesiderati. Il presupposto teorico si fonda sull'ipotesi che la somministrazione per via orale dell'autoantigene insulina induca tolleranza immunitaria nei riguardi delle cellule beta che producono insulina. Il meccanismo dovrebbe essere quello della induzione di una risposta protettiva a livello del sistema immune della mucosa intestinale, che è noto svolgere una funzione chiave per indurre tolleranza nei riguardi degli antigeni di provenienza alimentare. In altre parole, l'insulina somministrata per via orale, inattiva come ormone in quanto digerita a livello gastrico, agirebbe come una specie di vaccino. Studi negli animali hanno in effetti

dimostrato alcune modificazioni del profilo di risposta immune in seguito alla somministrazione di insulina orale⁵⁻⁷; tuttavia, se questo sia il meccanismo responsabile dell'induzione di tolleranza e, ancora più importante, se questo si verifichi anche nell'uomo, rimane da dimostrare. La tolleranza indotta mediante somministrazione orale degli autoantigeni è una via ipotizzata anche per la terapia e la prevenzione di altre malattie autoimmuni, per cui l'esperienza accumulata nel diabete di tipo 1 riveste il significato aggiuntivo di studio pionieristico per l'intero comparto di queste patologie. Lo studio, di recente iniziato in Nord America, verrà presto avviato anche nei Centri TrialNet in Europa e Australia, avrà una durata che al momento non è definita, ma che si può stimare in non meno di 5-6 anni. Un tempo purtroppo lungo, ma non eludibile per ottenere risposte scientificamente solide.

Bibliografia

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. *Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment*. Lancet 2001; 358:221-9.
2. Diabetes Prevention Trial - Type 1 Diabetes Study Group. *Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2002;346:1685-91.
3. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes*. Lancet 2004;363:925-31.
4. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C et al. *Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1*. Diabetes Care 2005;28:1068-76.
5. Zhong Z, Davidson L, Eisenbarth G, Weiner H. *Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin*. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:10252-6.
6. Bergerot I, Fabien N, Maguer V, Thivolet C. *Oral administration of human insulin to NOD mice generates CD4+ T cells that suppress adoptive transfer of diabetes*. J Autoimmun 1994;7:655-63.
7. Muir A, Peck A, Clare-Salzler M, Song YH, Cornelius J, Luchetta R, Krischer J et al. *Insulin immunization of nonobese diabetic mice induces a protective insulinitis characterized by diminished intraislet interferon-gamma transcription*. J Clin Invest 1995; 95:628-34.