

Editoriale

Prevenzione del diabete di tipo 1: a che punto siamo?

E. Bosi

Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia,
Università Vita-Salute e Istituto Scientifico
Ospedale San Raffaele, Milano

Corrispondenza: prof. Emanuele Bosi,
Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia,
via Olgettina 60, 20132 Milano
e-mail: bosie.emanuele@hsr.it

G It Diabetol Metab 2006;26:145-147

La prevenzione del diabete di tipo 1 rappresenterebbe, se conseguito, un obiettivo di primaria importanza della medicina moderna. Il diabete di tipo 1 è infatti tra le malattie croniche più diffuse della nostra epoca, colpisce prevalentemente bambini e adolescenti, non è al momento guaribile, richiede il trattamento insulinico e il monitoraggio glicemico per tutta la vita ed è tuttora gravato da mortalità e morbosità inaccettabili. Inoltre, i costi legati alla cura della malattia e soprattutto delle sue complicanze pongono questa malattia tra le prime voci di spesa in tutte le società avanzate. Purtroppo, al momento questo obiettivo non è stato conseguito malgrado gli importanti sforzi prodotti dalla ricerca in questo settore, essenzialmente a causa della persistente ignoranza circa l'eziologia della malattia, presupposto indispensabile per la definizione di strategie efficaci di intervento. Tuttavia, pur rimanendo ignota l'eziologia, la progressiva identificazione dei meccanismi responsabili della distruzione della massa beta-cellulare ha da tempo reso possibile la messa a punto di strategie di prevenzione comunque fondate su un razionale patogenetico. Da oltre 20 anni sappiamo infatti che il diabete di tipo 1 è una malattia cronica autoimmune, caratterizzata da una lunga fase di incubazione asintomatica identificabile per la presenza in circolo di autoanticorpi contro antigeni delle isole pancreatiche¹. Il processo di autoimmunità non è congenito, ma si sviluppa in età molto precoce in soggetti con una base poligenica di predisposizione, nel cui conte-

sto il maggiore contributo proviene dal polimorfismo dei geni HLA-DR e DQ²⁻⁴. Il coinvolgimento di fattori ambientali nel processo di induzione della reazione autoimmune è indubbia, ma la loro identità e il tipo di interazione con i geni di suscettibilità rimangono ancora oscuri⁵.

Il più importante obiettivo conseguito dalla ricerca in questo ambito è rappresentato dalla acquisita capacità di identificare i soggetti durante la fase preclinica mediante screening genetico e autoanticorpale e di predirne con elevata accuratezza l'evoluzione a malattia⁶. Lo screening genetico eseguito alla nascita consente di identificare quei soggetti a maggior rischio di sviluppare il processo di autoimmunità e pertanto candidabili a programmi di prevenzione primaria, ovvero rivolta a impedire l'insorgenza dell'autoimmunità; lo screening con gli autoanticorpi anti-insulina, anti-GAD e anti-IA-2 nei soggetti geneticamente predisposti, familiari o portatori degli alleli HLA a rischio, identifica quei soggetti nei quali il processo di autoimmunità è già avviato e pertanto suscettibili di interventi di prevenzione secondaria, ovvero rivolta a bloccare o rallentare la progressione verso la forma clinica della malattia; anche nel momento della diagnosi clinica di diabete è ancora possibile realizzare una forma di prevenzione terziaria, rivolta ad arrestare l'ulteriore progressione della distruzione della massa beta-cellulare e preservare una buona secrezione insulinica residua, presupposto a un più facile controllo del diabete e quindi a una più efficace prevenzione delle complicanze croniche della malattia. Gli studi di prevenzione realizzati o in corso di svolgimento vengono riportati qui di seguito.

Prevenzione primaria. Alcuni interventi recentemente avviati hanno tratto spunto dall'osservazione del possibile ruolo di alcuni antigeni alimentari, come quelli contenuti nel latte vaccino⁷ o nei cereali, nella induzione del processo di autoimmunità^{8,9}. Con questi presupposti, e avvalendosi dell'esperienza acquisita in alcuni studi pilota¹⁰, sono attualmente in corso di realizzazione interventi di prevenzione primaria basati sia sulla somministrazione del latte idrolizzato (studio TRIGR) (<http://trigr.epi.usf.edu/>) sia sulla posticipazione dell'introduzione del glutine con la dieta (studio BABYDIET)¹¹; altri studi ancora utilizzano come possibile strumento di pre-

venzione la supplementazione di vitamina D (studio Prevefin)¹², la cui carenza è un fattore di rischio di malattia^{13,14}, o nutrienti come gli acidi grassi omega 3 di cui si ipotizzano effetti antinfiammatori¹⁵, somministrati alle gestanti di bambini potenzialmente a rischio o agli stessi bambini entro i primi due anni di vita (studio NIP).

Prevenzione secondaria. Numerosi studi di intervento sono stati sinora realizzati, nessuno dei quali purtroppo con risultati significativi. Il più rilevante è stato il DPT-1 (Diabetes Prevention Trial 1): patrocinato dagli NIH, si è svolto in USA e Canada e prevedeva come strumento di prevenzione la somministrazione di insulina per via parenterale nei soggetti a più elevato rischio (> 50% entro 5 anni) o per via orale nei soggetti a rischio intermedio (26-50%). Il razionale risiedeva nella possibile induzione di tolleranza nei riguardi di un autoantigene importante come l'insulina. Purtroppo, nessuno dei due trattamenti è risultato efficace in termini di prevenzione, anche se un ritardo nella progressione verso il diabete è stato osservato in un sottogruppo di soggetti con elevati titoli di anticorpi anti-insulina trattati con l'insulina orale^{16,17}. In Europa è stato realizzato un altro grande studio, denominato ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), che utilizzava quale strumento di prevenzione la nicotinamide, risultata tuttavia anch'essa inefficace sulla progressione verso il diabete¹⁸.

Prevenzione terziaria. Gli interventi di preservazione della secrezione insulinica residua sono stati perseguiti mediante interventi per lo più di immunosoppressione o immunomodulazione a partire dal momento della diagnosi clinica di diabete di tipo 1. I migliori risultati in questo genere di trattamenti sono quelli ottenuti intorno alla fine degli anni Ottanta con la ciclosporina¹⁹, successivamente abbandonata a causa della transitorietà dei benefici²⁰ e degli effetti indesiderati associati²¹. Negli anni seguenti nessuno dei numerosi altri trattamenti proposti ha ottenuto risultati apprezzabili; soltanto di recente, le incoraggianti esperienze ottenute con l'impiego di anticorpi monoclonali anti-CD3 in due studi, uno condotto in USA²² e un altro in Europa²³, hanno rivalizzato l'interesse in questo tipo di interventi; tra i trattamenti di immunomodulazione, per definizione meno impegnativi e meno rischiosi rispetto a quelli di immunosoppressione, degno di menzione è lo studio pilota realizzato mediante somministrazione del DiaPep277, un peptide omologo della *heat shock protein 60*²⁴.

L'esigenza di ottenere risultati non equivoci in questa difficile materia ha imposto come necessità la conduzione degli studi di intervento su base multicentrica da parte di estesi consorzi internazionali al fine di poter disporre di massa critica, potenza statistica, tempo di osservazione e finanziamenti adeguati. Ne sono esempi il già menzionato TRIGR e TrialNet (www.diabetestrialnet.org/), un network finanziato dai NIH e da altre

agenzie che ha ereditato la rete che aveva realizzato il DPT-1 ed è composto da 18 centri, di cui 13 in USA e 5 internazionali, ognuno dei quali a sua volta al centro di reti regionali o nazionali di altri centri satelliti e affiliati. All'interno di questi grandi consorzi, così come da parte di altri network a estensione nazionale o internazionale, sono in corso o in fase di imminente avvio diversi interventi di prevenzione, secondaria e terziaria, basati sulla somministrazione di autoantigeni (insulina orale o inalatoria, GAD), di farmaci immunosoppressori o immunomodulatori variamente combinati tra loro (micofenolato, anticorpi anti-CD25, anti-CD20, anti-CD3, anti-linfociti) e di agenti potenzialmente in grado di stimolare la ricrescita della massa beta-cellulare come gli analoghi e i mimetici del GLP-1. È ragionevole attendersi da tutti questi protocolli sperimentali, e dagli studi meccanicistici associati, importanti informazioni non soltanto sulla efficacia dei vari trattamenti, ma anche sul processo patogenetico oggetto dell'intervento e sui meccanismi che ne sono alla base. Pertanto, la prevenzione del diabete di tipo 1, benché ancora lontana, appare al momento come un obiettivo in corso di avvicinamento, lento ma continuo, realisticamente raggiungibile nel medio periodo.

Bibliografia

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. *Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment*. Lancet 2001;358:221-9.
2. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. *Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study*. Diabetes 1999;48:460-8.
3. Kupila A, Wuona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM et al. *Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort*. Diabetologia 2001;44:290-7.
4. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM et al. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3896-902.
5. Akerblom HK, Knip M. *Putative environmental factors in type 1 diabetes*. Diabetes Metab Rev 1998;14:31-67.
6. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz D, Atkinson MA, Eisenbarth GS. *Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes*. Immunology of Diabetes Society. Diabetes Care 2001;24:398.
7. Harrison LC, Honeyman MC. *Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function*. Diabetes 1999;48:1501-7.
8. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA et al. *Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity*. JAMA 2003;290:1713-20.
9. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. *Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies*. JAMA 2003;290:1721-8.
10. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A et al. *National TRIGR Study Groups. Dietary manipula-*

- tion of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005;48:829-37.
11. Schmid S, Buuck D, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG. *BA-BYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes by delaying exposure to gluten*. *Diabetologia* 2004;47:1130-1.
 12. Lorini R, Minicucci L, Napoli F, Padovani P, Bazzigaluppi E, Tortoioli C et al. *Screening for type 1 diabetes genetic risk in newborns of continental Italy. Primary prevention (Prevefin Italy) – preliminary data*. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2005;76(suppl 3):31-5.
 13. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
 14. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. *Lancet* 2001;358:1500-3.
 15. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW et al. *The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells*. *N Engl J Med* 1989;320:265-71.
 16. 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.
 17. Diabetes Prevention Trial - Type 1 Study Group. *Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:1068-76.
 18. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes*. *Lancet* 2004;363:925-31.
 19. The Canadian-European randomized control trial group. *Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion*. *Diabetes* 1988;37:1574-82.
 20. Martin S, Schernthaner G, Nerup J, Gries FA, Koivisto VA, Dupre J et al. *Follow-up of cyclosporin A treatment in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of long-term effects*. *Diabetologia* 1991;34:429-34.
 21. Feutren G, Mihatsch MJ. *Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International kidney biopsy registry of cyclosporine in autoimmune diseases*. *N Engl J Med* 1992;326:1654-60.
 22. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D et al. *Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2002;346:1692-8.
 23. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G et al. *Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes*. *N Engl J Med* 2005;352:2598-608.
 24. Raz I, Elias D, Avron A, Tamir M, Metzger M, Cohen IR. *Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase. II trial*. *Lancet* 2001;358:1749-53.