

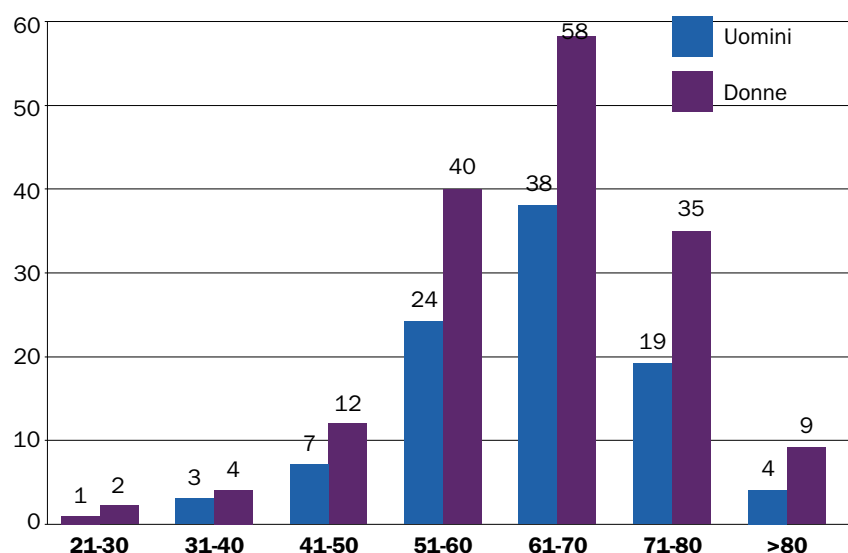
⁶ I casi NIRAD e il controllo metabolico dei diabetici tipo 2

Negli ultimi anni si è andata definendo una nuova classe di pazienti diabetici, che si è affiancata a quelle tradizionalmente note del Tipo 1 e del Tipo 2: quella dei pazienti con diabete a insorgenza in età adulta e con presenza di autoanticorpi. Questa classe di diabete è stata indicata con l'acronimo NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabete).

I dati relativi alla sua prevalenza non sono molti in letteratura ed ancora meno sono i dati disponibili circa la sua prevalenza in Italia. In particolare sono noti due lavori che hanno studiato la prevalenza dei casi di NIRAD nel nostro Paese: lo studio Cremona (1), da cui risulta che la prevalenza dei casi NIRAD nella popolazione dei pazienti diabetici di Tipo 2 è pari al 2,8%; lo studio di Falomi e coll. (2), da cui risulta che la prevalenza dei casi NIRAD in una popolazione di pazienti ospedalizzati, era pari all'11%.

La differenza marcata della prevalenza dei casi NIRAD nei due studi appare dovuta alla differenza delle due popolazioni di pazienti diabetici studiate: "territoriale" la prima, "ospedaliera" la seconda, e

Fig. 1 Distribuzione per decenni di età della popolazione dei pazienti diabetici



non orienta sul reale dato di prevalenza nel nostro Paese. Pertanto è sembrato interessante disporre di un ulteriore dato indagando su una popolazione di pazienti diabetici, la prevalenza dei casi di NIRAD.

Scopi della ricerca

Le istituzioni coinvolte nella ricerca hanno deciso di indagare:

1. prevalenza dei pazienti con NIRAD nell'ambito dei pazienti diabetici tipo 2, mediante ricerca di Ab Anti GAD (anticorpo anti decarbossilasi dell'acido glutammico) e di Ab anti IA2 (anticorpo anti protein tirosin decarbossilasi)
2. livello del controllo metabolico della popolazione mediante determinazione di HbA1c
3. funzione residua della beta-cellula nei pazienti con diabete tipo 2 confrontata con la forma autoimmune NIRAD, ricercando il C peptide
4. creare una banca dati per future analisi genetiche del diabete tipo 2
5. ricercare eventuali relazioni tra patologie dell'invecchiamento e il diabete di tipo 2.

Metodi

Hanno aderito alla ricerca cinque medici generali (MG) di Terrasini e cinque di Cinisi.

Ciascun medico ha redatto una scheda (contenente i dati anagrafici, biometrici, anamnestici, obiettivi e farmacologici), per ciascun paziente diabetico che si è recato nel proprio studio durante il periodo di arruolamento. Ogni paziente veniva invitato a recarsi presso un centro prelievi per la determinazione della glicemia a digiuno e della HbA1c. Nella stessa seduta veniva anche eseguito un prelievo di sangue per la successiva ricerca degli autoanticorpi, del C-peptide e per l'esecuzione di analisi genetiche.

È stato concordato che i dati della ricerca fossero di proprietà dei partecipanti alla ricerca e stabilito che fossero redatti dei report per informare ciascun medico dello stato di avanzamento della ricerca.

Risultati

I pazienti diabetici indagati sono stati 256, di cui 160 maschi e 96 femmine. La loro distribuzione per decenni di età e per sesso è mostrata nella figura 1.

10 pazienti su 256 hanno presentato positività alla ricerca degli Ab anti-GAD (4%).

3 pazienti su 256 hanno presentato una positività alla ricerca degli Ab anti-IA2 (1,1%).

Un solo paziente presentava la contemporanea positività alla ricerca dei due anticorpi. La prevalenza totale dei pazienti con positività alla ricerca degli anticorpi è stata del 4,6%.

Il valore medio di HbA1c è stato pari a 6,1 (DS: 1,8).

Il valore del C peptide nei pazienti diabetici è stato pari a 2 (DS: 2). Il valore del C peptide nei pazienti con autoanticorpi è stato pari a 1,3 (DS: 0,9) (fig.2).

L'analisi genetica dei pazienti diabetici è in corso.

Per quanto riguarda i dati relativi a eventuali relazioni tra patologie dell'invecchiamento e diabete mellito tipo 2, riportiamo i dati relativi alla prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione diabetica (147 ipertesi su 256 diabetici: 56%).

Commento

I dati raccolti hanno evidenziato una prevalenza

del NIRAD nella popolazione di pazienti diabetici indagata pari al 4,6%. In particolare, del 4% per quanto riguarda l'Ab anti GAD 2 e dell'1,1% per l'Ab anti IA2.

La funzione beta-cellulare residua è inferiore nei pazienti con autoanticorpi (1,3 vs 2). Questo dato è di grande interesse. Sembrerebbe indicare una maggiore compromissione della funzione della beta cellula pancreatica. Un follow-up annuale per i prossimi cinque-dieci anni potrebbe dimostrare se

i pazienti con NIRAD transitino con maggiore frequenza, rispetto agli altri pazienti diabetici tipo 2, verso l'insulino-dipendenza. Questa potrebbe essere un'interessante estensione dello studio, che i ricercatori stanno già valutando.

Il controllo metabolico della popolazione diabetica esaminata è molto soddisfacente (HbA1c pari a 6,1%).

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa è risultata marcatamente superiore rispetto alla popolazione

La medicina generale e la ricerca sul diabete mellito

Lo **Studio DI.TE.CI.** pone l'attenzione su quella particolare forma di Diabete Mellito (DM) tipo 1 dell'adulto, a lenta insorgenza, conosciuta con gli acronimi LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) o meglio NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes). È noto che l'autoimmunità nel DM non è prerogativa dell'età giovanile, ma esiste una popolazione, fenotipicamente distinta nell'ambito del DM tipo 2, costituita dai pazienti con DM tipo 1 identificabili mediante la ricerca degli autoanticorpi anti-insulina pancreatica: anti-ICA, anti-GAD (più sensibili) e gli anti-tirosinofosfatasi (IA-2). La presenza di autoanticorpi non comporta necessariamente la comparsa di insulino-dipendenza. Molti di

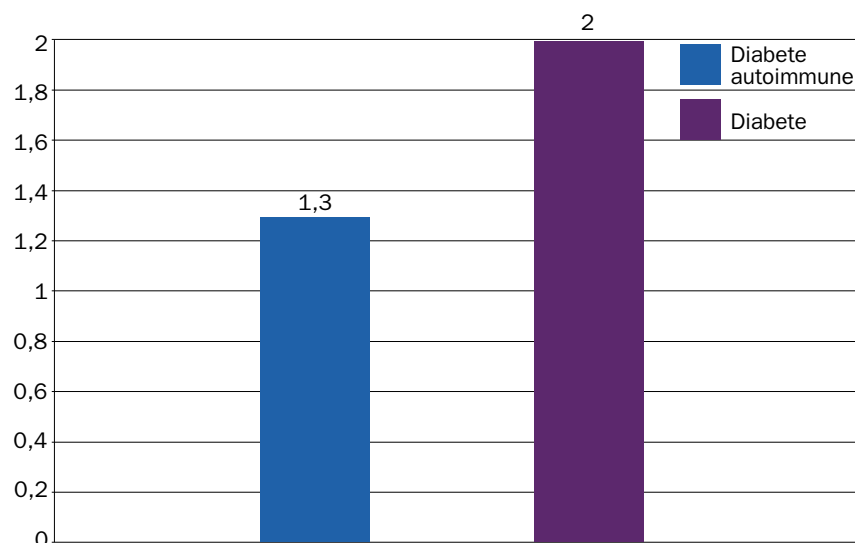
questi pazienti, infatti, mantengono una funzione b-cellulare sufficiente ad evitare la chetoacidosi ed altri la sviluppano solo in caso di stress o infezioni. Si stima che il 2-10% della popolazione diabetica adulta sia affetta da questa particolare forma di DM tipo 1.

Il principale pregio dello Studio DI.TE.CI. è quello di aver dimostrato (se ancora ce ne fosse bisogno) che la collaborazione tra Centri Diabetologici (CD) e gruppi di medici generali organizzati e motivati, permette di migliorare l'assistenza ai pazienti diabetici, anche producendo lavori di ricerca di qualità e numericamente consistenti, grazie proprio al contributo epidemiologico decisivo della MG. DI.TE.CI., infatti, è soprat-

tutto uno studio di "prevalenza". Innanzitutto gli Autori hanno ricercato la prevalenza della forma autoimmune nella popolazione con DM tipo 2. Essa ha alcune peculiarità cliniche degne d'attenzione: una prevalenza di microangiopatia non diversa da quella dei diabetici tipo 2 (nonostante un minor peso e concentrazioni più elevate di HDL) e una minore frequenza d'ipertensione, suggerendo una minore presenza di "sindrome dell'insulinore-sistenza". In base a queste evidenze, appare assai pertinente indagare in quei pazienti anche la riserva insulinica, attraverso il suo marker più sensibile e specifico (il peptide-C), poiché il 50% di loro presenta, al momento della diagnosi, una riserva insulinica endogena ridotta.

Questi dati non hanno in sé un interesse elevato per la MG, sia per la bassa prevalenza del fenomeno in una popolazione di diabetici assistiti da un medico di famiglia (1-2 casi), sia perché essi non influenza-

Fig. 2 Confronto valore medio C-peptide tra diabetici con forma autoimmune e non



no in maniera sostanziale il tipo di gestione che il MG ha del paziente diabetico. Conoscere l'esistenza di questa particolare popolazione di pazienti diabetici può, però, costituire un'utile occasione di riflessione sui casi di diabete non adeguatamente inquadrati dal punto di vista eziopatogenetico, anche per scarsa collaborazione con i CD, ai quali spetta il compito di sospettare e diagnosticare i NIRAD.

Il valore medio dell'emoglobina glicata e la prevalenza dell'ipertensione nella coorte di pazienti indagata, aggiungono utili informazioni "di ritorno" ai medici coinvolti nello studio. Il dato molto positivo dell'HbA1c ($6,1\% \pm 1,8$), potrebbe essere spia di un "bias di selezione", causato dal particolare metodo utilizzato per reclutare i pazienti (presentazione opportunistica nello studio del medico di famiglia). Ciò potrebbe aver incluso i diabetici con un migliore controllo metabolico, perché gestiti prevalentemente dal medico generale, ed escluso i diabetici in peg-

giore compenso metabolico gestiti prevalentemente dai CD e non in grado di raggiungere lo studio del medico curante.

Tale metodo di reclutamento, inoltre, ha reso inattuabile la valutazione della prevalenza del DM nella popolazione assistita, che dai dati prodotti appare molto più bassa (1,8%) rispetto a quella oggi nota (4-5%).

Alcuni dati, oggi mancanti, se elaborati nelle fasi successive potrebbero aumentare la "potenza epidemiologica" dello studio. In particolare:

- la stratificazione per sesso e classi d'età degli ipertesi: è noto, infatti, che la prevalenza dell'ipertensione nei diabetici aumenta progressivamente con l'età fino ad essere dell'85% nei soggetti > 50 anni;
- la stratificazione per età dei casi risultati positivi agli anticorpi anticellule pancreatiche (rischio progressivo d'insulinodipendenza);
- la valutazione della significatività statistica della differenza tra i valori del C-

peptide nei pazienti NIRAD e diabetici tipo 2.

L'aspetto più affascinante della ricerca è, però, la creazione di una banca dati DNA. Il DM tipo 1 a lenta insorgenza è caratterizzato dalla positività a specifici genotipi associati al sistema HLA. L'identificazione dei loci genetici responsabili della comparsa d'immunità potrebbe aprire interessanti spiragli riguardo alla prevenzione primaria e secondaria di questa forma di diabete. Anche la genetica dovrà (insieme all'immunità) costituire un importante ausilio per la corretta classificazione dei diabetici tipo 2 in quanto questo ha implicazioni cliniche molto rilevanti.

Gerardo Medea
Responsabile area metabolica, Simg

1. Isomaa B, Almgren P, Hencicsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, Sarelin L. Complicanze croniche in pazienti con diabete autoimmune di tipo 1 (LADA) in lenta progressione. *Diabetes Care* 22:1347-1353,1999

non diabetica (57% vs 20%). Questo dato, che conferma quanto già noto in letteratura, impone maggiore attenzione ai MG nei confronti dei pazienti che presentano le due patologie ai fini di una adeguata valutazione del rischio cardiovascolare globale e quindi dell'impostazione di un opportuno intervento terapeutico e sugli stili di vita.

Conclusioni

Le Istituzioni e i MG coinvolti nella ricerca sono concordi nel ritenere che i risultati ottenuti siano di grande interesse e che una sua estensione temporale sia auspicabile per confermare i dati ottenuti e per valutare la progressione verso l'insulinodipendenza dei pazienti affetti da NIRAD.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosi e Coll., *Diabetologia*, 42:80, 1999.
2. Falomi e Coll., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85,309, 2000)

Istituzioni coinvolte nella ricerca

Cattedra di Endocrinologia, Università di Palermo (Direttore: Prof. Aldo Galluzzo)

Reparto di Diabetologia, Presidio Ospedaliero di Partinico (Primario: Dott. Provenzano);

Sezione Provinciale SIMG di Palermo;

Medici di Medicina Generale operanti nei Comuni di Cinisi e Terrasini: Salvatore Abbate, Filippo Biondo, Gaspere Biundo, Mario Bongiorno, Salvatore Catalano, Giuseppe Cicero, Girolamo Consiglio, Giovanni Serughetti, Domenico Sofra, Marina Spadaro.