

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 2/Giugno 2011

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articolo n. 1

HLA genes, islet autoantibodies and residual C-peptide at the clinical onset of type 1 diabetes mellitus and the risk of retinopathy 15 years later.

I geni del sistema HLA, gli autoanticorpi anti-isola pancreatica e il livello residuo di C-peptide all’esordio clinico del diabete tipo 1 e il rischio di retinopatia diabetica 15 anni dopo.

PLoS One 6: e17569, 2011.

Jensen RA, Agardh E, Lernmark A, Gudbjörnsdottir S, Smith NL, Siscovick DS, Törn C; DISS Group.

Riassunto

Obiettivi/ipotesi. *In soggetti di età compresa tra 15 e 34 anni sono stati analizzati i geni del sistema HLA, gli autoanticorpi anti-isola pancreatica e i livelli residui di C-peptide per determinare la presenza di una eventuale associazione indipendente di ciascuno di questi parametri con la retinopatia diabetica (RD) 15 anni dopo l’esordio clinico del diabete tipo 1 (DMT1).*

Metodi. *Negli anni '92-93 il Diabetes Incidence Study in Svezia (DISS) ha selezionato una coorte di pazienti di età compresa tra 15 e 34 anni. In campioni di sangue prelevati al momento della diagnosi di DMT1 sono stati misurati il genotipo HLA, i livelli di autoanticorpi anti-isola pancreatica e di C-peptide. Nel 2009 è stata eseguita la fotografia del fondo retinico dei pazienti reclutati. I risultati dello studio sono stati completati con dati ricavati dal Registro Nazionale Svedese del Diabete (Swedish National Diabetes Registry).*

Risultati. *La prevalenza della RD è stata pari al 60,2% (148/246). All’esordio del diabete clinico gli anticorpi anti-decarbossilasi dell’acido glutammico (GADA) erano associati a un maggior rischio di RD 15 anni più tardi. Il rischio relativo è risultato essere di 1,12 per 100 WHO unità/mL, (95% CI da 1,02 a 1,23). I valori sono stati aggiustati per durata della malattia, emoglobina glicata (HbA_{1c}), ipertensione arteriosa, sesso, età alla diagnosi, geni HLA e C-peptide. Gli autoanticorpi anti-insula, gli anticorpi anti-tirosinchinasi (IA-2), il C-peptide residuo e*

il DMT1 associato agli aplotipi DQ2, DQ8 e DQ6 non sono risultati associati alla RD.

Conclusioni. *Un elevato titolo anticorpale di GADA all'esordio del DMT1 si associa all'insorgenza di RD 15 anni più tardi. Se questi risultati saranno confermati potrebbero fornire nuove informazioni sulla patogenesi della principale e più frequente complicanza microvascolare del diabete. Inoltre, sarà possibile effettuare nei pazienti diabetici tipo 1 una migliore stratificazione del rischio per la RD e si potranno condurre studi clinici mirati per il trattamento della RD.*

Commento

Questo è il primo studio che dimostra l'esistenza di una associazione tra un elevato livello di GADA misurato all'esordio clinico del DMT1 e il rischio di RD dopo 15 anni di follow-up. Questa associazione è indipendente dai livelli di C-peptide, dagli altri autoanticorpi anti-isola, dai geni del sistema HLA DQ6, DQ2 e DQ8, così come da altri fattori di rischio fondamentali per la RD, come l'HbA_{1c} e l'ipertensione arteriosa. È molto interessante notare che, anche se i livelli dei GADA tendono a essere più alti nei soggetti portatori dell'aplotipo DQ2, tale aplotipo non è associato al rischio di insorgenza della RD. Ciò implica che da un punto di vista patogenetico la risposta autoimmune, determinata dal livello dei GADA, svolge un ruolo più importante nell'insorgenza della retinopatia diabetica rispetto all'associazione immunogenetica. Non è stata trovata un'associazione tra l'andamento durante i 15 anni di malattia del titolo anticorpale e del livello del C-peptide e il rischio di RD. Infatti, il rischio di RD basato sull'ultima misurazione dei GADA era pari a 1,12 (1,00–1,24) e risultava lievemente più basso rispetto al rischio basato sul livello dei GADA misurati al momento della diagnosi, quando tale rischio era pari a 1,15 (1,04–1,28).

Questo studio presenta alcuni punti di forza, ma anche alcune limitazioni. Tra i punti di forza vi sono la numerosità della popolazione reclutata (che è la più ampia rispetto a tutti gli altri studi simili condotti sino ad oggi), la diagnosi di DMT1 basata sul dosaggio degli autoanticorpi invece che sulla semplice classificazione clinica e la valutazione all'esordio clinico della malattia degli anticorpi anti-isola pancreatica e del C-peptide che, generalmente, non sono disponibili negli studi trasversali sulla RD. Tra le limitazioni vi sono la disponibilità di un unico valore di HbA_{1c} - che potrebbe non rispecchiare adeguatamente il controllo glicometabolico durante tutta la durata dello studio - e l'età della popolazione compresa tra 15 e 35 anni. Tuttavia, la prevalenza cumulativa di RD nella coorte analizzata è risultata essere di circa il 60% dopo 15 anni. Questo dato è simile alla prevalenza di RD osservata in altri studi condotti in Finlandia, Svezia e Wisconsin dove la prevalenza dopo 8–10 anni di malattia variava tra il 32 e il 59%.

Il messaggio più importante che emerge da questo studio è l'associazione che lega alcuni anticorpi anti-isola pancreatica ai meccanismi patogenetici che conducono alla malattia microvascolare. Tra tutti gli anticorpi anti-isola pancreatica, i GADA sembrerebbero avere un effetto sullo sviluppo della RD, dato che GAD65 è espresso non solo a livello pancreatico e del sistema nervoso centrale, ma anche a livello retinico. È da notare come il titolo dei GADA, rispetto a tutti gli altri autoanticorpi, è risultato persistere elevato per molti anni dopo l'esordio clinico della malattia. Inoltre, ad oggi solo per i GADA è stata ipotizzata un'associazione con altre malattie; per esempio, i GADA risultano elevati anche in presenza della sindrome di Stiff-Person e del disordine bipolare. Tuttavia, le relazioni causa-effetto per queste associazioni non sono ancora state dimostrate.

In quale maniera i GADA possono influenzare l'insorgenza della RD? Gli Autori hanno ipotizzato che i GADA potrebbero essere responsabili della progressione della RD quando la barriera emato-retinica è compromessa: questo determinerebbe l'ingresso dei GADA negli spazi intra-retinici e modulerebbe così la risposta infiammatoria. I risultati di questo studio suggeriscono un aumento del rischio di RD per ogni incremento di 100 WHO unità/mL nei GADA (RR=1,12) all'esordio clinico del diabete.

Ulteriori studi saranno necessari per confermare questi risultati. Idealmente, questi studi dovrebbero individuare il momento dell'inizio della retinopatia diabetica e includere un maggiore numero di partecipanti con malattia retinica più severa (retinopatia proliferante). Sarà anche interessante determinare se i GADA interagiscono con altri fattori immunologici o metabolici nell'incrementare il rischio di RD. Nonostante anche in precedenza siano stati condotti studi che hanno valutato l'associazione tra il sistema HLA e la RD, rimane la necessità di effettuare uno studio con un campione di dimensioni adeguate per indagare a fondo questa associazione.