

2° Convegno ELAS Sud Italia

Marcatori della Malattia Diabetica, Funzionalità del Corticosurrene, Patologia Ipofisaria

Ruolo del Dosaggio degli Autoanticorpi nella Malattia Diabetica

Luigi Laviola

**Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi
Università degli Studi di Bari**



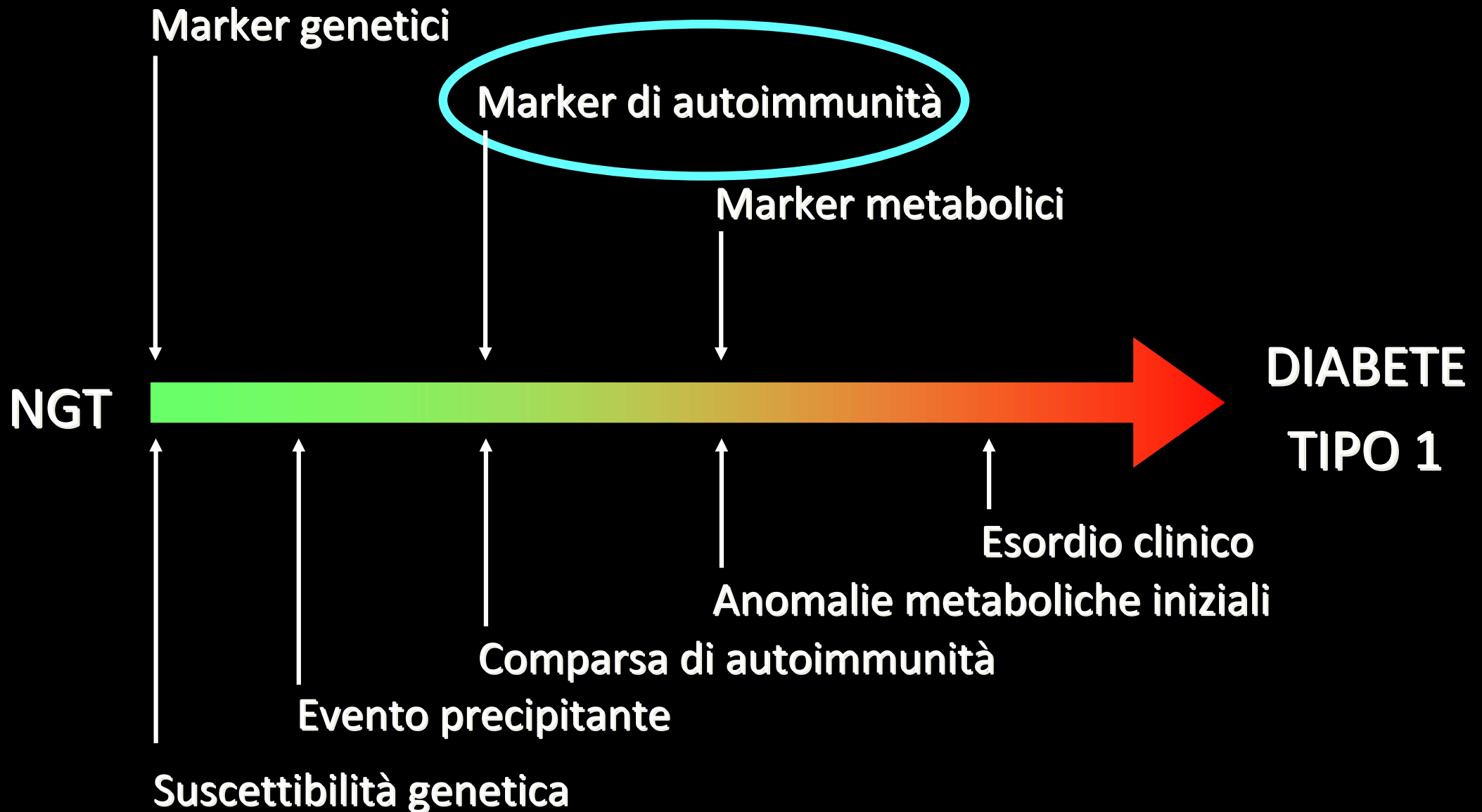
Bari, 26 marzo 2010

*Autoanticorpi e Definizione
della Diagnosi di Diabete*

Classificazione del Diabete Mellito

Diabete tipo 1	È causato da distruzione β -cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adult</i> , ha decorso lento e compare nell'adulto).
Diabete tipo 2	È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.
Diabete gestazionale	È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.
Diabete monogenico	È causato da difetti genetici singoli che alterano secrezione e/o azione insulinica (es. MODY, diabete lipoatrofico, diabete neonatale).
Diabete secondario	È conseguenza di patologie che alterano la secrezione insulinica (es. pancreatite cronica o pancreatectomia) o l'azione insulinica (es. acromegalia o ipercortisolismo) o dipende dall'uso cronico di farmaci (es. steroidi, antiretrovirali, antirigetto) o dall'esposizione a sostanze chimiche.

Storia Naturale del Danno β -Cellulare e Indicatori di Malattia



Islet Cell Antibodies (ICA)

- **Determinazione mediante immunofluorescenza: siero in esame a contatto con sezioni tissutali di pancreas di individui normali di gruppo 0**
- **Presenti in:**
 - 75-85% dei diabetici tipo 1 all'esordio**
 - 1-1,5% di soggetti non diabetici, non a rischio**
- **Perdurano con l'età e la durata di malattia**

Autoantigeni β -Cellulari Identificati in Soggetti con Diabete Tipo 1

Decarbossilasi dell'acido glutammico

IA-2, IA-2b

Insulina

Proinsulina

Recettore insulinico

Glicolipidi, Ganglioside GT3

Carbossipeptidasi H

Antigene polare PM-1

Periferina

Heat shock protein 60

Proteine del citoscheletro (tubulina, actina, reticolina)

Antigeni nucleari (ssDNA e RNA)

Proteine a funzione ignota (p37/40, p38, p52, p69)

Marcatori Plasmatici di Autoimmunità Pancreatica

Diabetici Tipo 1 in Età Pediatrica

ICA	88%
Anti-GAD	74%
Anti-IA-2	75%
Anti-insulina	69%
≥ 1 marker	97%
≥ 2 marker	89%
≥ 3 marker	77%
4 marker	41%

Glutammico Decarbossilasi (GAD)

- Isoforma di 65 kD (GAD65) dell'enzima che converte l'acido glutammico in GABA (neurotrasmettitore)
- Autoanticorpi diretti contro regione centrale (aa. 245-449) e regione C-terminale (aa. 450-589), presenti nel 70-80% dei diabetici tipo 1 all'esordio, <1% di soggetti di controllo; perdurano con l'età e la durata di malattia

Proteina Fosfatasi IA-2 (IA-2, ICA512)

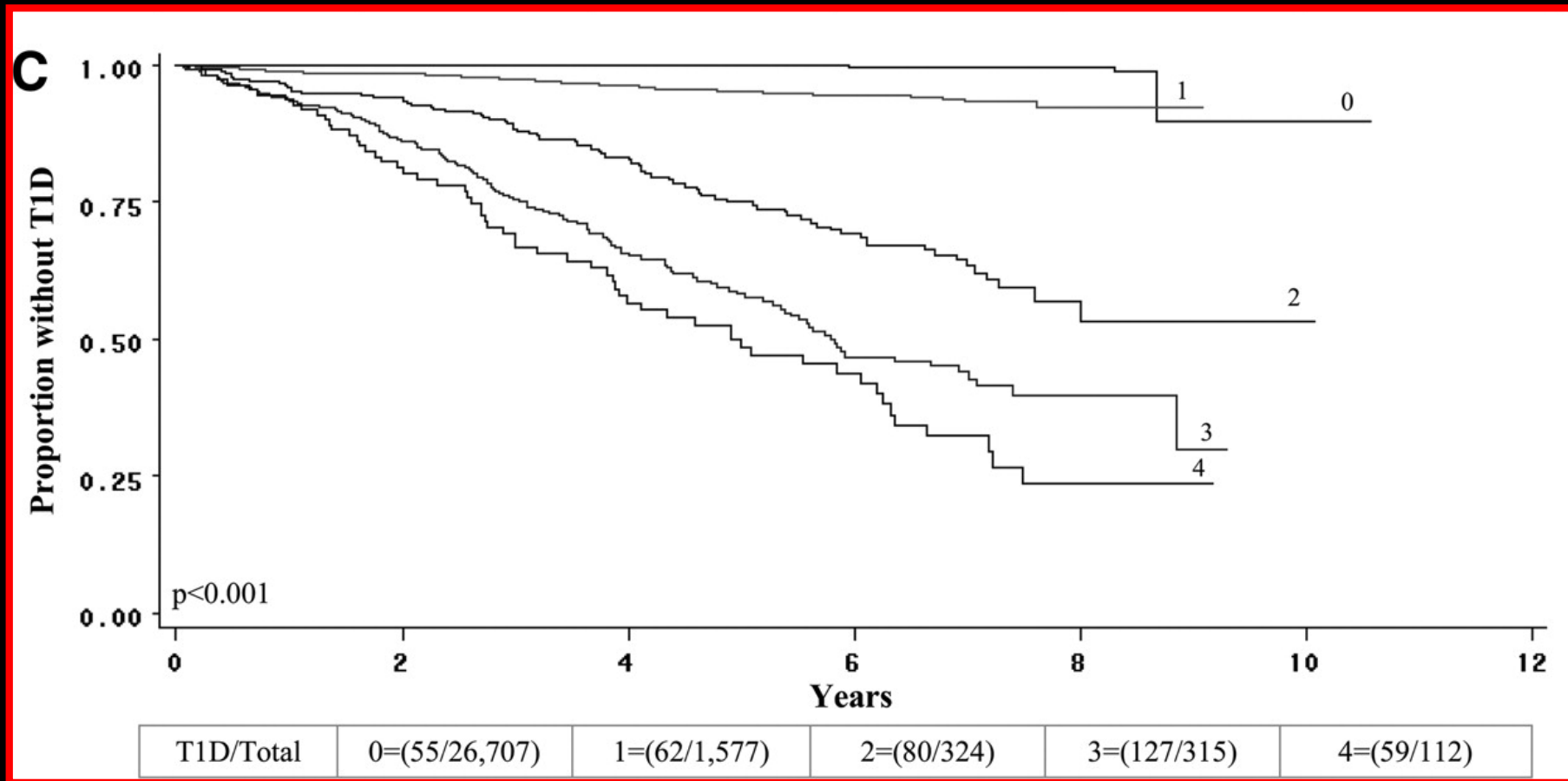
- Famiglia delle tirosino-fosfatasi (PTP), 106 kD; funzione ignota
- Autoanticorpi diretti contro la regione intracellulare, presenti nel 70-80% dei diabetici tipo 1 all'esordio, < 1% di soggetti di controllo; il titolo si riduce con l'età e la durata di malattia

Insulina

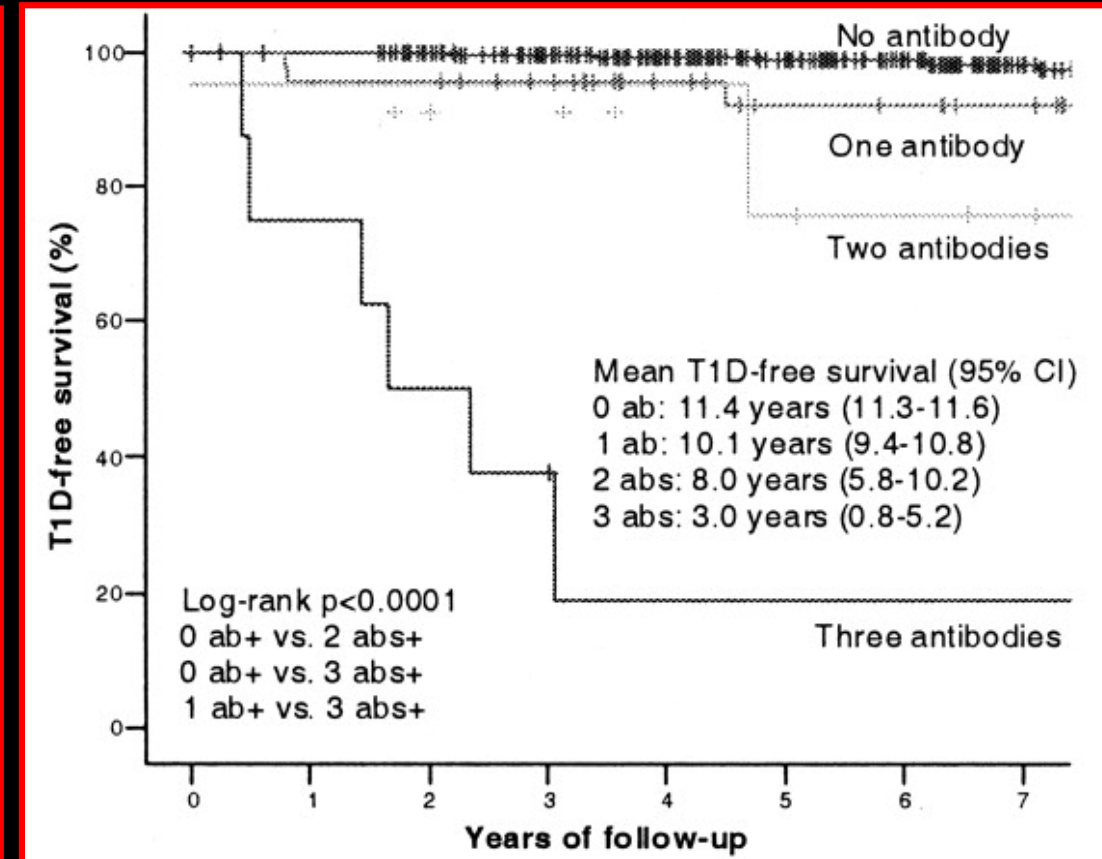
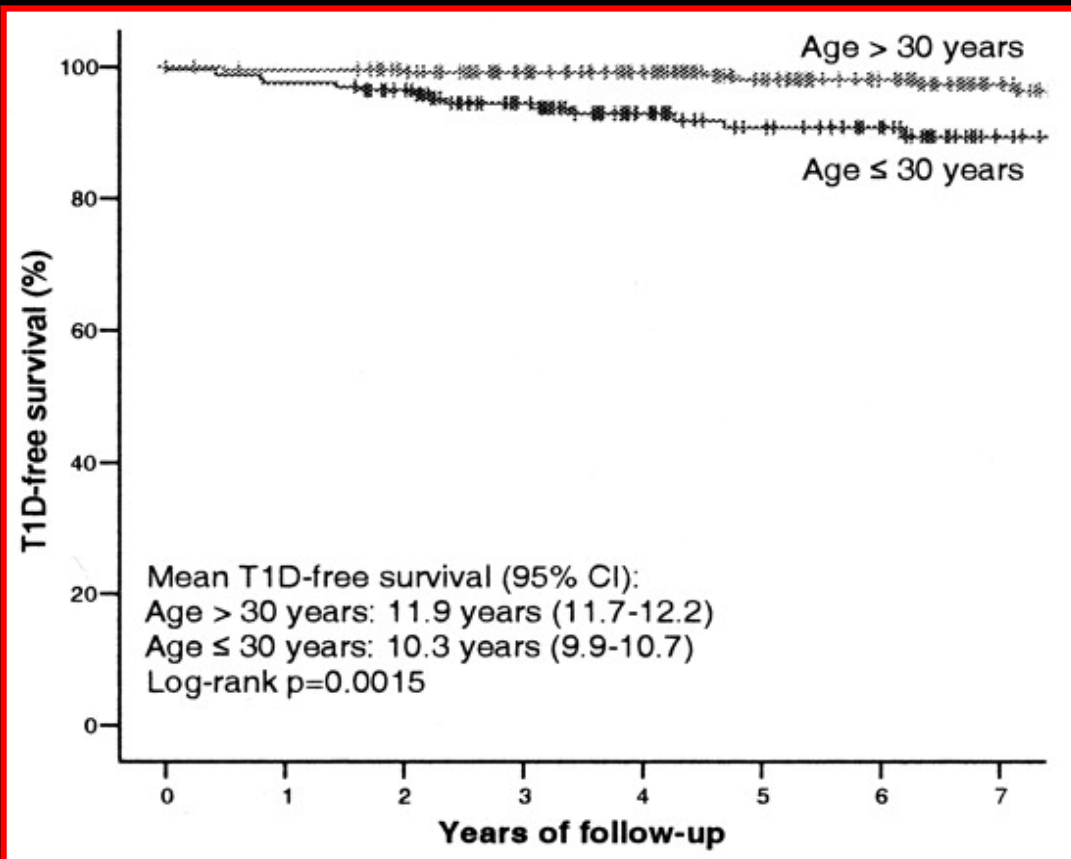
- Autoanticorpi diretti contro la catena B, presenti nel 70-80% dei diabetici tipo 1 all'esordio, 1% di soggetti di controllo; il titolo si riduce con l'età e la durata di malattia

*Autoanticorpi nella Predizione
del Diabete Autoimmune*

Numero di Autoanticorpi e Incidenza di Diabete Tipo 1



Autoanticorpi e Diabete Mellito Gestazionale



*Screening di Altre Malattie Autoimmuni
in Soggetti con Diabete Autoimmune*

Sindromi Polighiandolari Autoimmuni

Tipo I

Autosomica recessiva; mutazione del gene AIRE (crom. 21)

Insufficienza surrenalica, Ipoparatiroidismo, Candidiasi mucocutanea

Diabete Mellito tipo 1 (<20%)

Tipo II

Familiarità (50%), pattern variabile di trasmissione

Insufficienza surrenalica, tiroidite autoimmune, Diabete Mellito tipo 1

Tipo III

Tiroidite cronica autoimmune, Anemia perniciosa, Diabete Mellito tipo 1. (Manca la surrenalite autoimmune)

Sindromi Polighiandolari Autoimmuni

Autoantigeni (bersaglio auto Ab)

TPO, TG

Recettori del TSH

Recettori sensibili al Calcio

Cit p450: 21-OH, 17-OH, SCC

ICA, GAD, A2, insulina

Cellule parietali gastriche

Fattore intrinseco

Transglutaminasi

Citocromi epatici

Tirosina idrossilasi

Tirosinasi

Malattia

Tiroidite di Hashimoto

Malattia di Graves

Ipoparatiroidismo

Malattia di Addison/ipogonadismo

DM tipo 1

Gastrite autoimmune

Anemia perniciosa

Morbo celiaco

Epatite autoimmune

Alopecia areata

Vitiligine

Marker di Autoimmunità Endocrina in Soggetti con Diabete Mellito

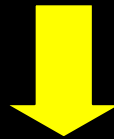
	<i>AbTPO</i>	<i>Ab 21-OH</i>
DM tipo 1 (bambini)	4-16%	N.D.
DM tipo 1 (adulti)	20-40%	2%
LADA	24%	4,5%
DM tipo 2 (GAD-)	5%	0

Brewer, NEJM, 1997
Gambelunghe, Clin Endocrinol, 2000
Matejkova-Ehanova, End Reg, 2001

Diabete Mellito Tipo 1 e Tiroidite Autoimmune

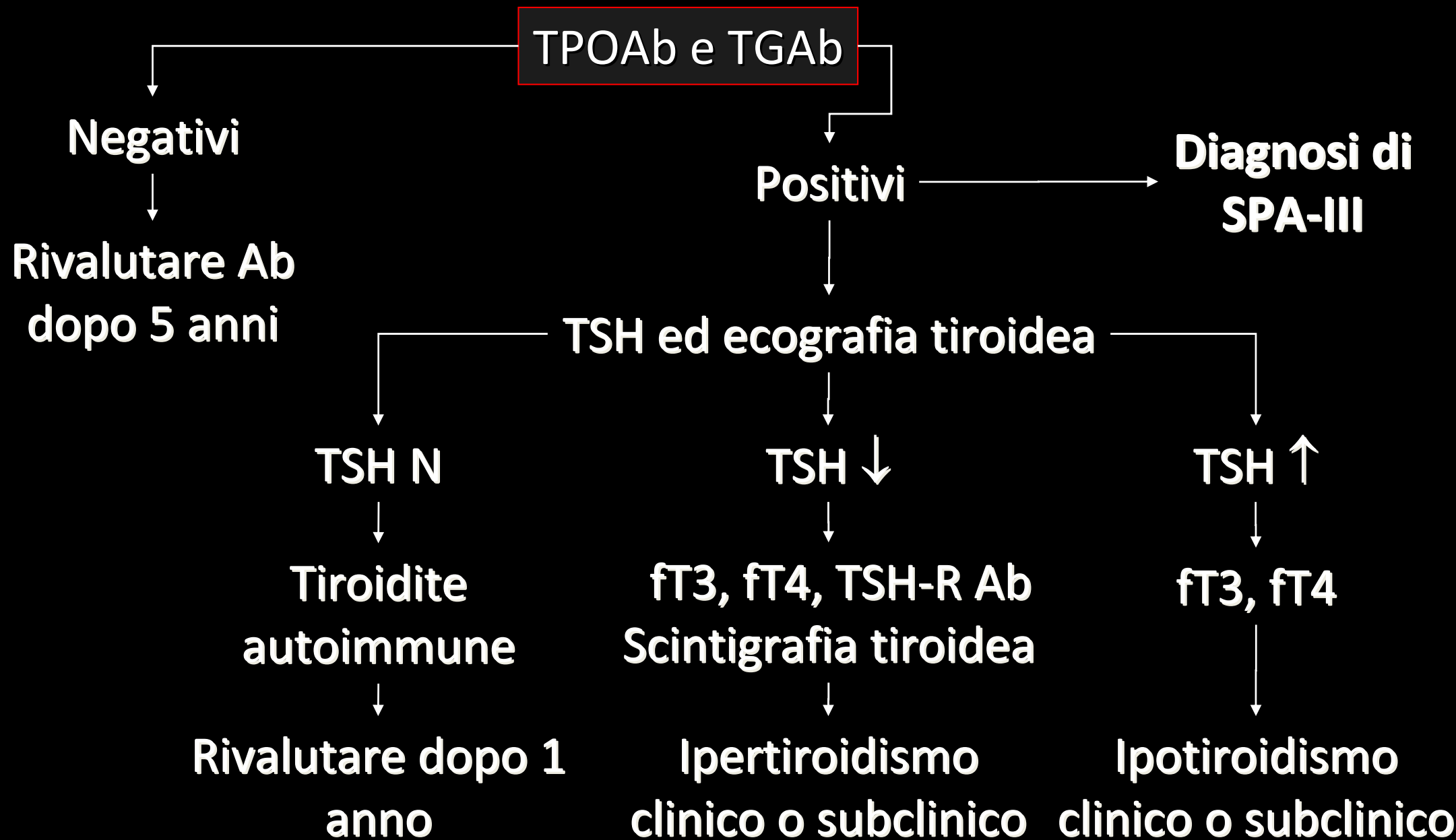
Maggior frequenza di autoanticorpi anti-tiroide (20-40%) nei diabetici tipo1 rispetto alla popolazione generale non diabetica (circa 4-5 volte).

Presenza di segni ecografici di tiroidite nella quasi totalità di soggetti diabetici tipo 1 anti-TPO e/o anti-TG positivi.



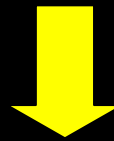
Dosaggio anti-TPO e anti-TG in tutti i soggetti con DMT1 o LADA, associato a determinazione di TSH, fT3 e fT4 nel DMT1.

Diabete Tipo 1 Adulto o LADA



DMT1 e Addison Autoimmune

Rispetto alla popolazione generale (<0.5%), la frequenza di autoanticorpi anti-corteccia surrenalica e/o anti-21-idrossilasi nei diabetici tipo1 (1-1,5%) e nei pazienti LADA (4%) è, se pur lievemente, significativamente più elevata.



Malgrado la frequenza di autoanticorpi anti-surrene sia relativamente bassa, la possibilità dello sviluppo di crisi addisoniane, anche potenzialmente fatali, in soggetti con adrenalite autoimmune non diagnosticata, impone di inserire questi markers nello screening iniziale per patologie autoimmuni.

50% di soggetti positivi per autoanticorpi anti-surrene presenta insufficienza surrenalica clinica o pre-clinica.

DMT1 e Morbo Celiaco

Il 10-20% dei bambini con DMT1 è positivo per markers immunologici di morbo celiaco.

Questa frequenza è significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale (<2%).



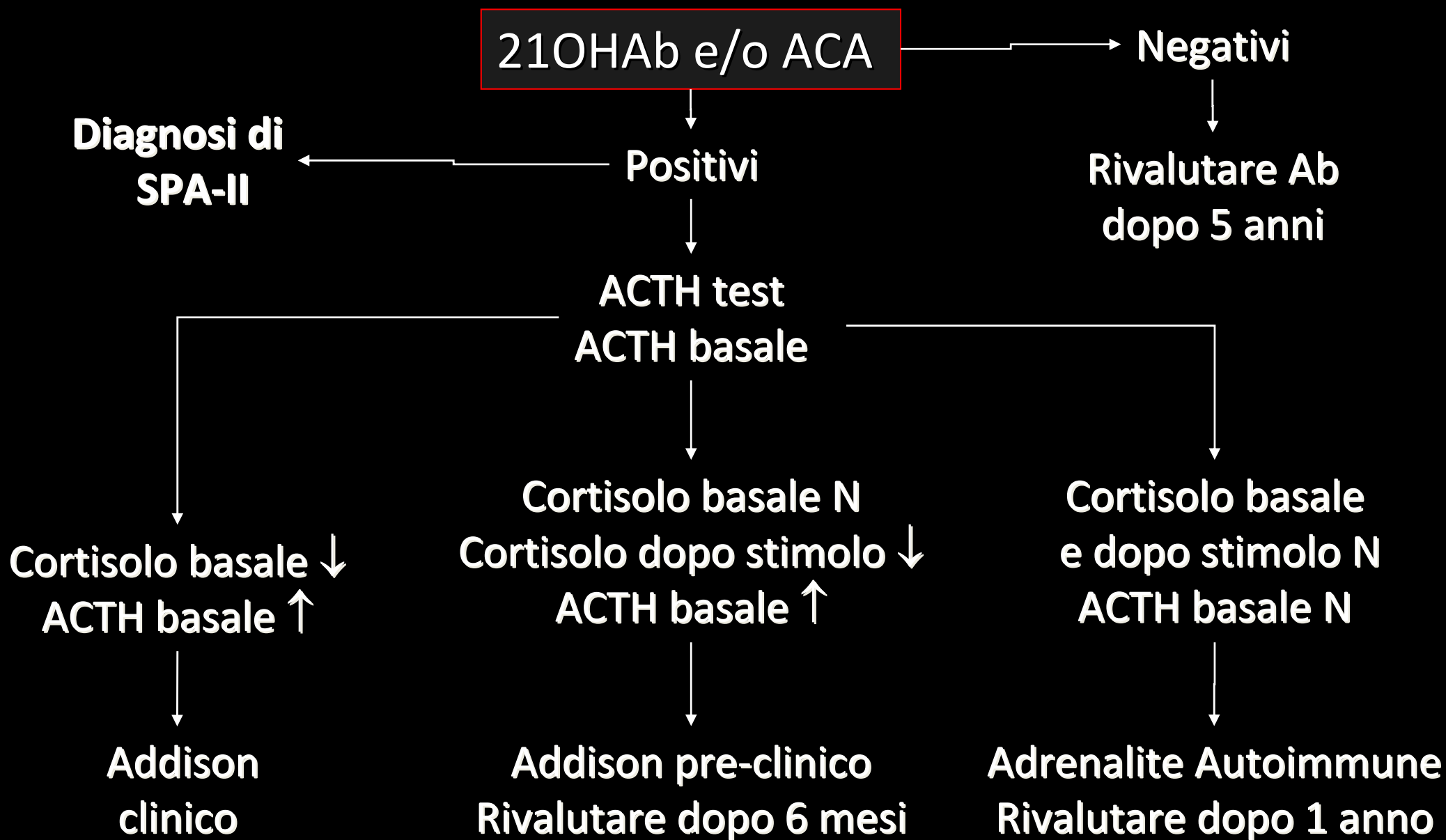
Escludendo deficit totali di IgA (e quindi falsi negativi), il dosaggio di anticorpi anti-transglutaminasi e/o antiendomisio IgA deve essere effettuato di routine all'esordio e poi ogni anno in tutti i bambini e giovani con DMT1.

Parametri per lo Studio del Fenotipo “Diabete Mellito”

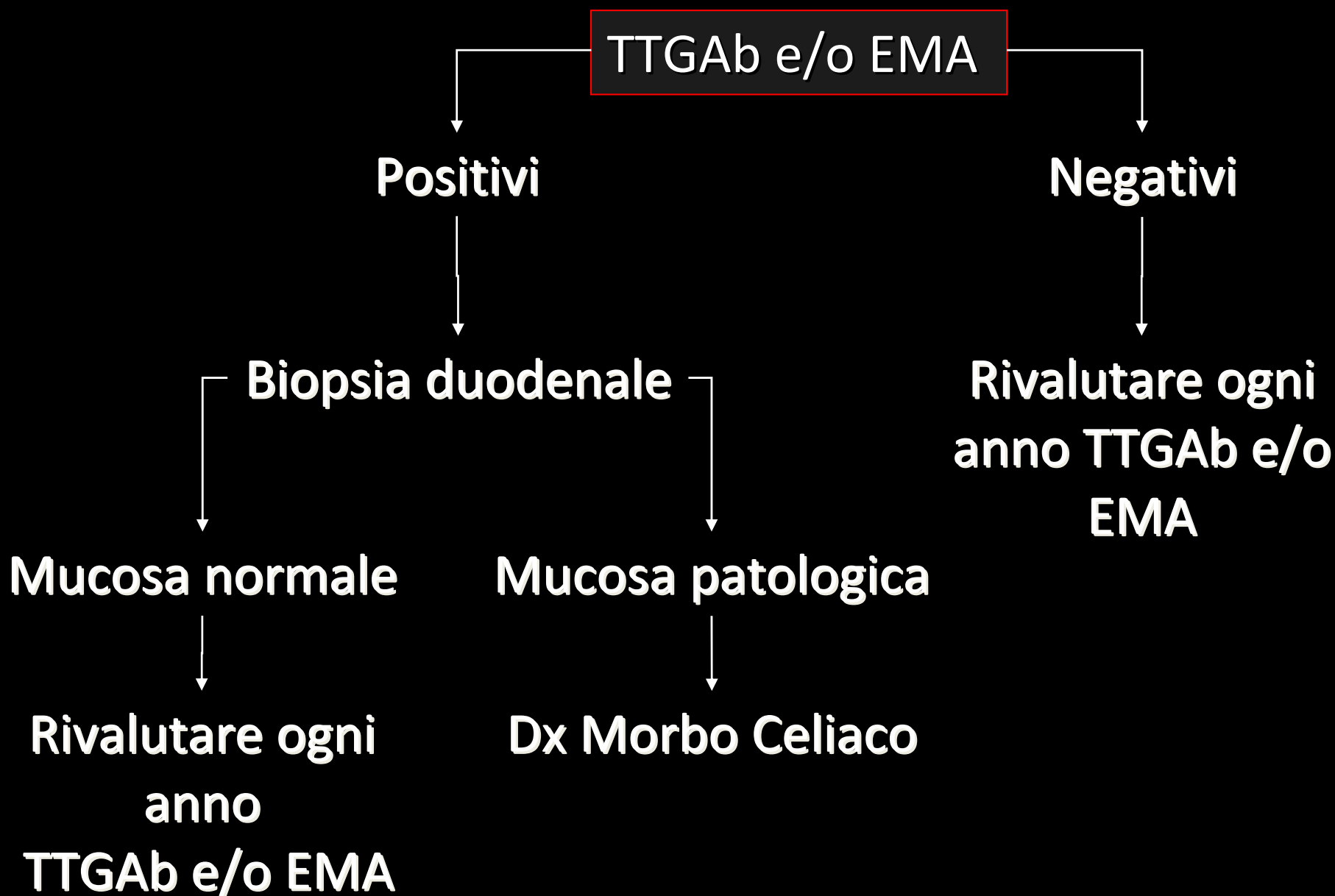
- Modalità di Trasmissione Familiare
- Età di Insorgenza
- Necessità di Terapia Insulinica
- Deficit Secretorio β -Cellulare
- Insulino-Resistenza / Iperinsulinemia
- Obesità e Distribuzione del Grasso
- Coesistenza di Altre Anomalie Metaboliche
- **Assetto Immunologico → Autoimmunità associate**



Diabete Tipo 1 Adulto o LADA



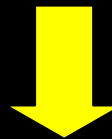
Diabete Tipo 1 Infanto-Giovanile



DMT1 e Anemia Perniciosa

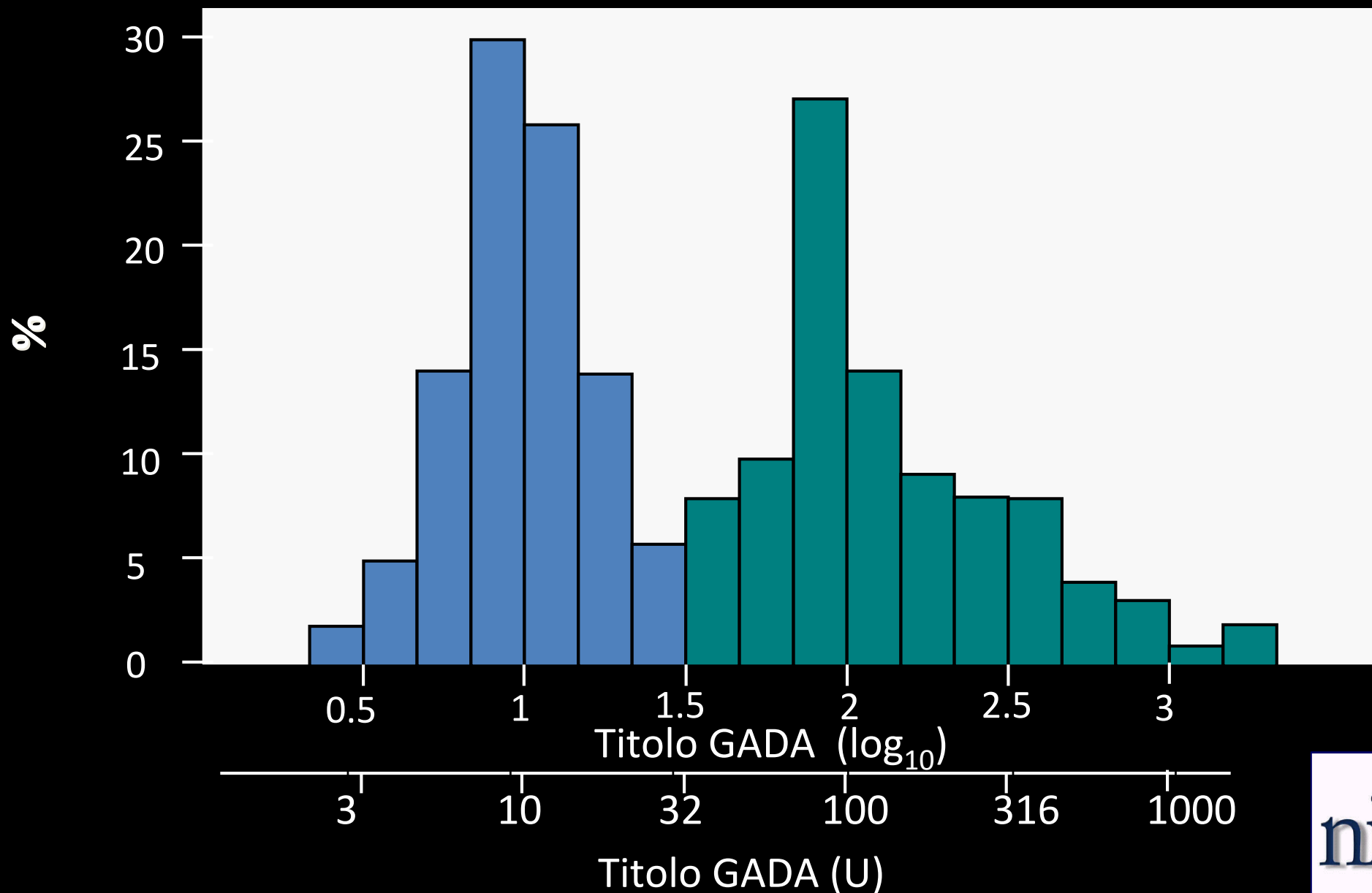
Il 10% dei bambini con DMT1 è positivo per anticorpi anti-cellule parietali gastriche.

Il valore predittivo degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche per gastrite cronica di tipo A ed anemia perniciosa è limitato dal frequente riscontro di questi markers in familiari non anemici ed in soggetti sani.



La determinazione di questi autoanticorpi (e degli anticorpi anti-fattore intrinseco) è consigliata solo in pazienti con DMT1 con segni clinici di gastrite o anemia macrocitica.

Distribuzione Bimodale del Titolo dei GADA



Caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete autoimmune e anticorpi GAD a basso ed alto titolo

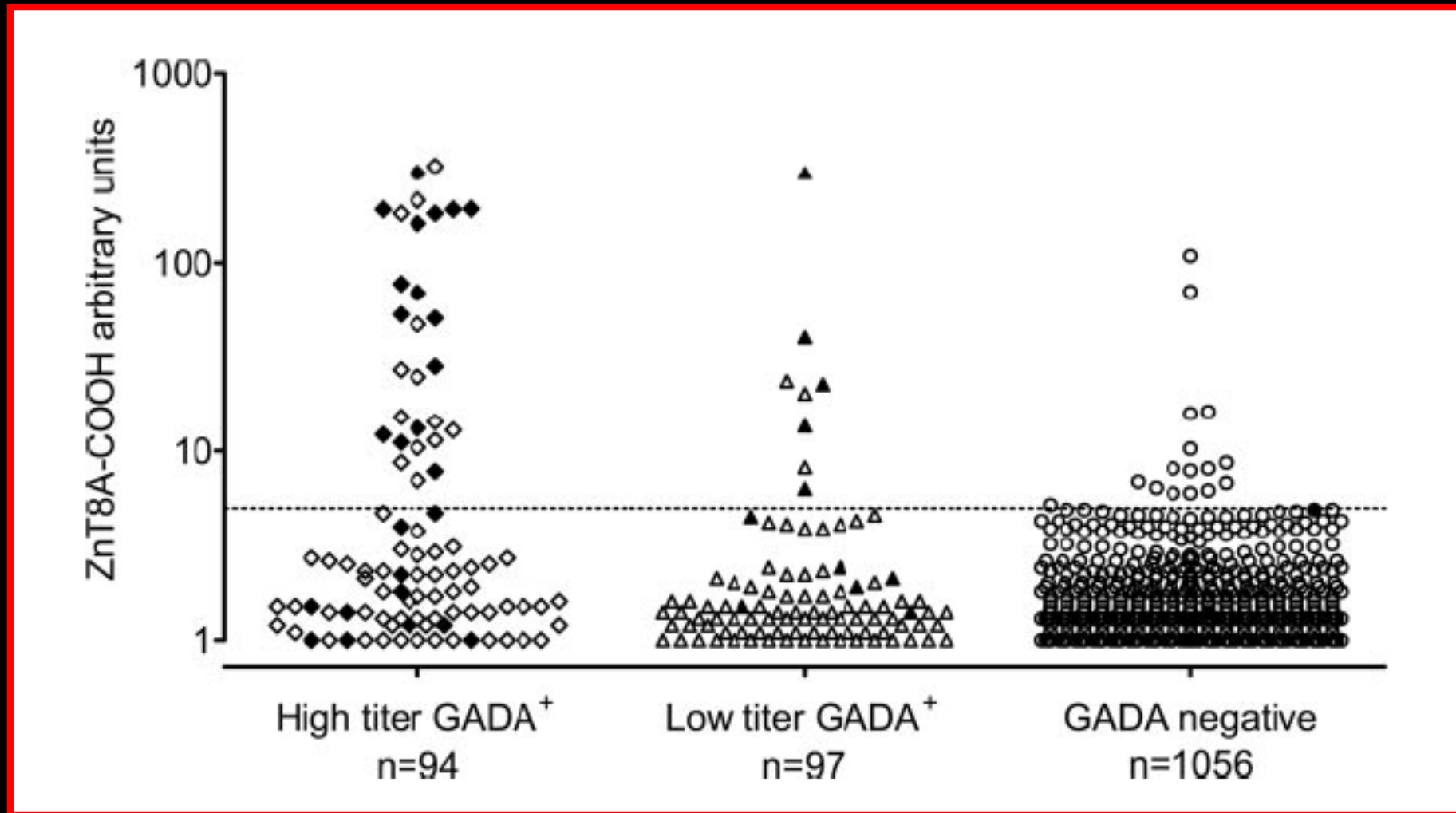
	<i>basso titolo</i>	<i>alto titolo</i>	<i>p</i> *
n (Maschi/Femmine)	50/47	49/45	
Età di reclutamento (anni)	54.4 ± 13.2	50.9 ± 12.7	
Età di diagnosi (anni)	51.5 ± 13.13	49.1 ± 12.29	
HbA _{1c} (%)	7.2 ± 1.8	7.8 ± 1.7	0.02
BMI (Kg/m ²)	28.43 ± 5.01	26.29 ± 5.16	0.002
Circonferenza vita (cm)	96.37 ± 13.37	92.86 ± 12.6	
Glicemia a digiuno (mg/dl)	166 ± 53	170.4 ± 63.4	
Trigliceridi (mg/dl)	171 ± 102	116 ± 106	0.005
HDL (mg/dl)	50.5 ± 12.3	49.7 ± 14.4	
Colesterolo (mg/dl)	207 ± 47	186 ± 44.8	0.01
Acido urico (mg/dl)	4.62 ± 1.16	4.38 ± 1.71	

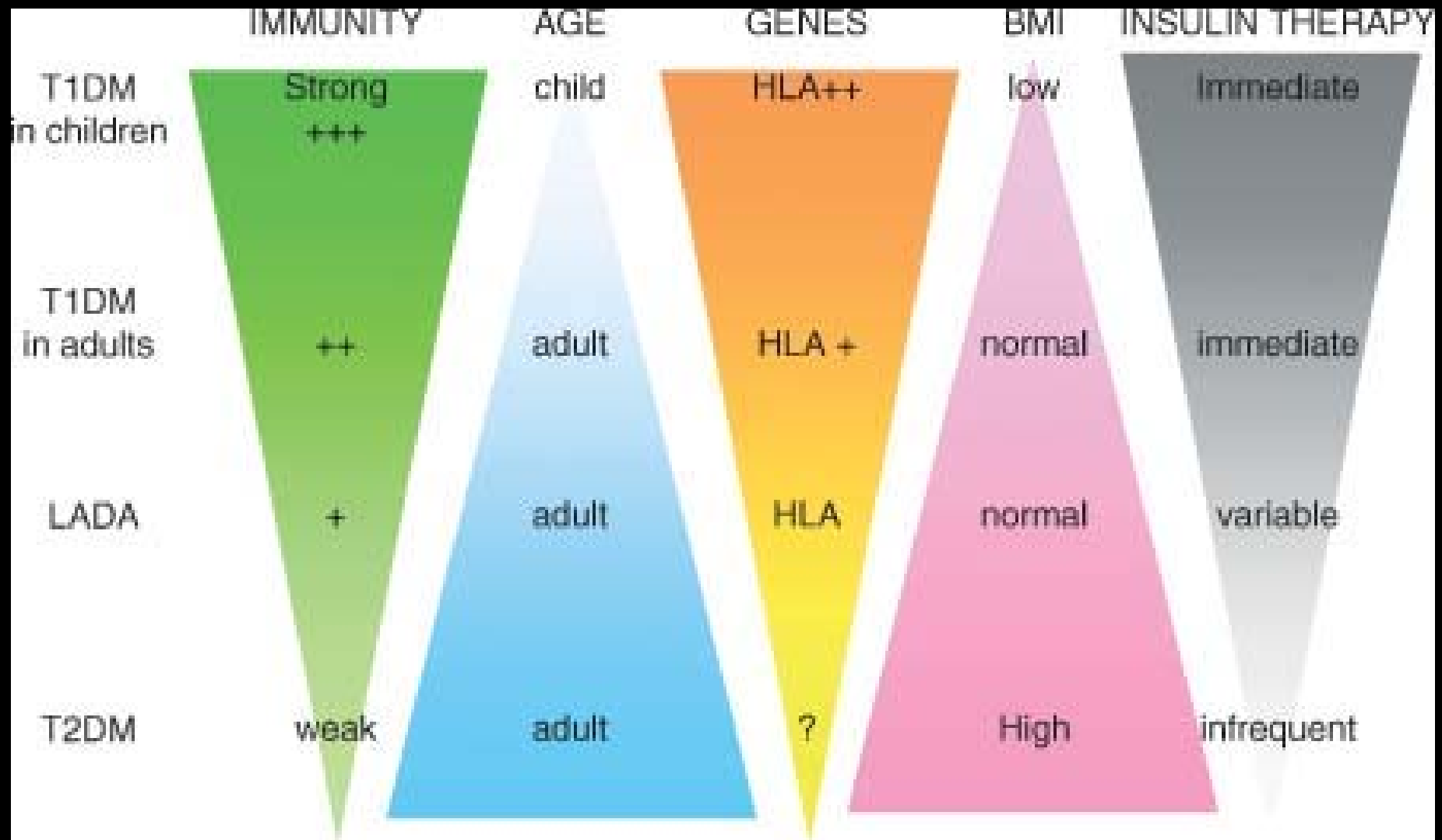
*I dati sono presentati come medie e deviazioni standard.

Tutti i confronti sono corretti per età di reclutamento, durata di malattia, sesso e terapia.

I trigliceridi sono stati corretti anche per i livelli di Hb_{1c}.

Ab Anti-Trasportatore dello Zn 8 nel NIRAD

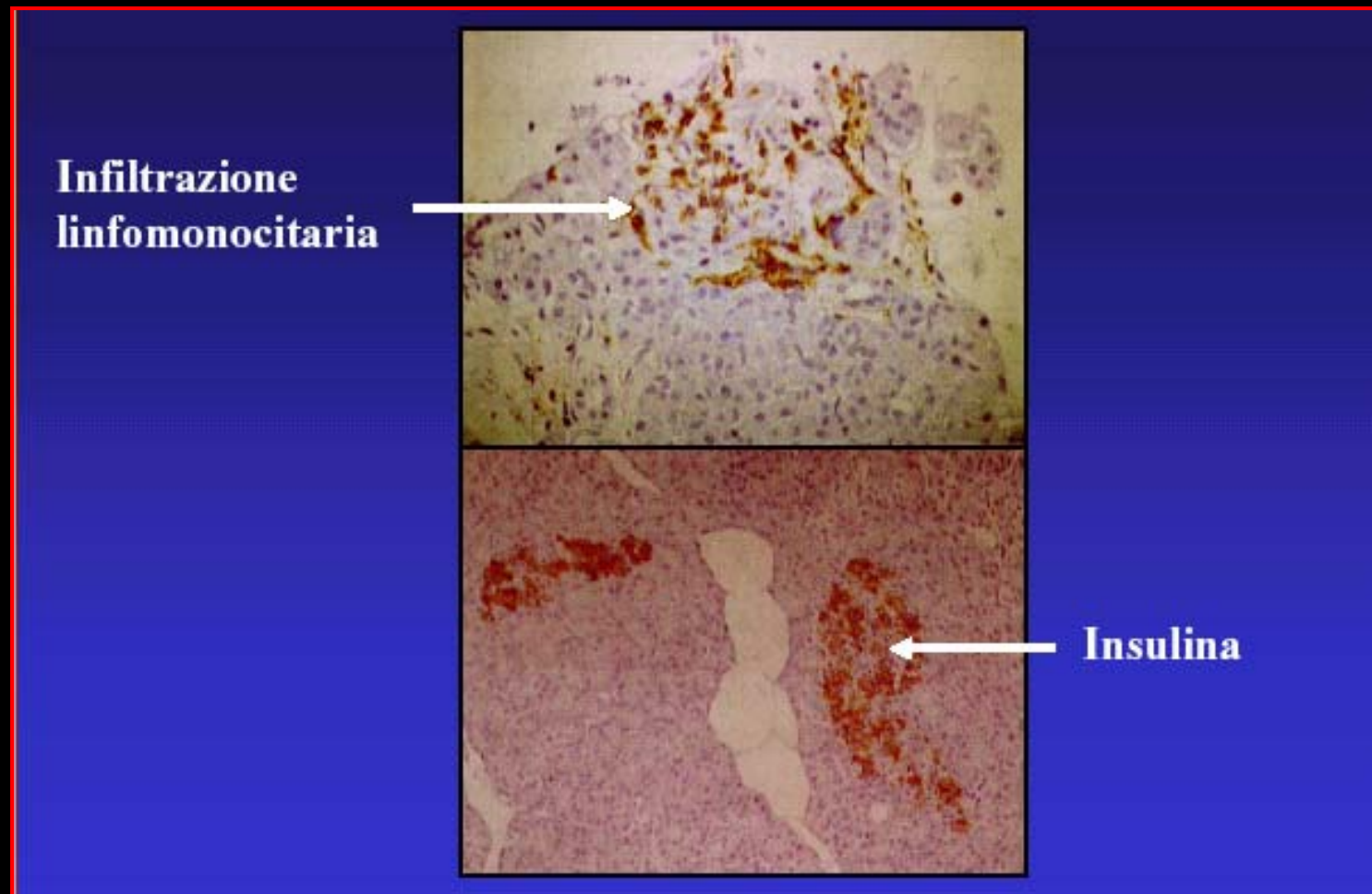




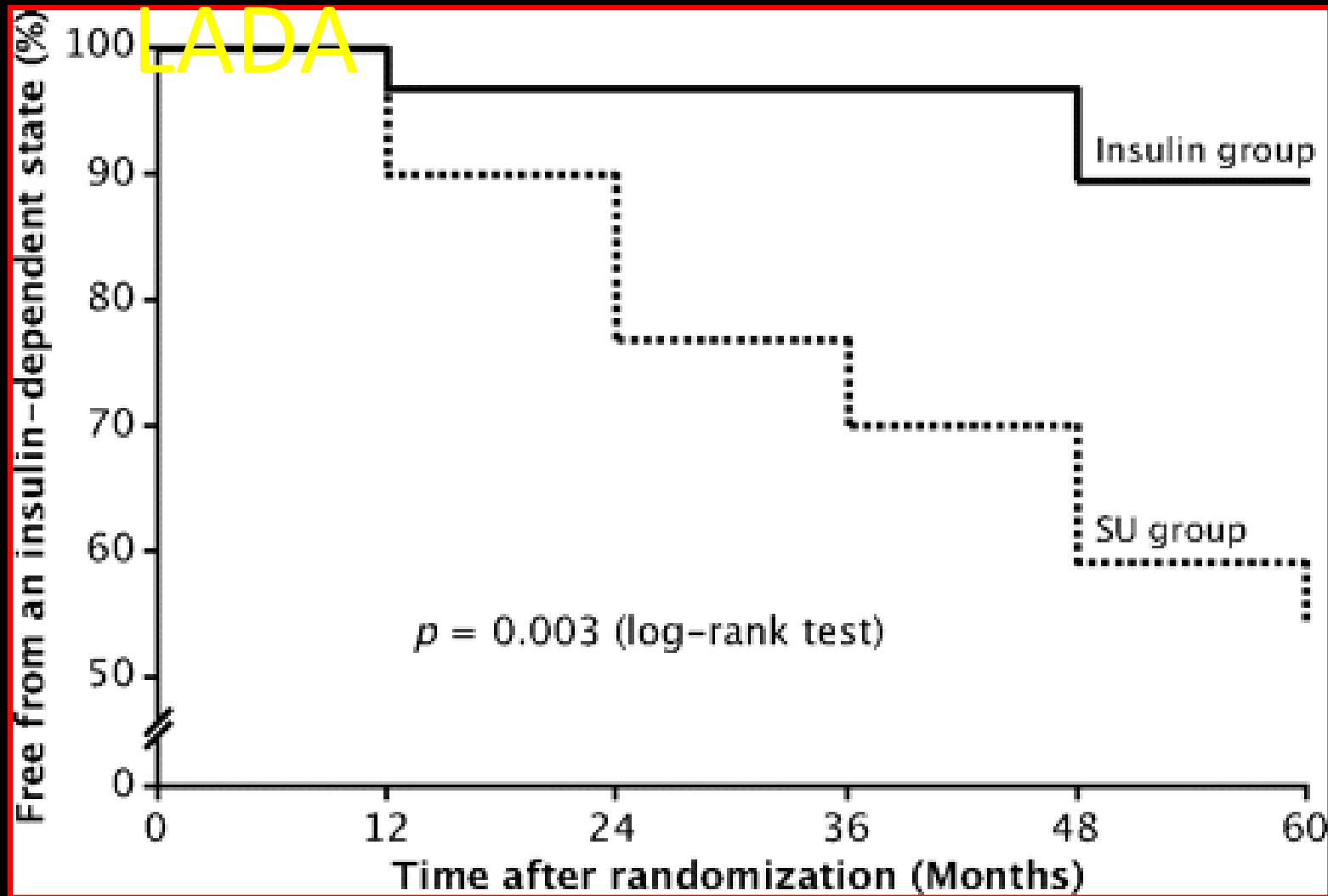
The spectrum of diabetes encompasses variable risk according to type of diabetes for immune changes, age at presentation, HLA genetic susceptibility, obesity (as body mass index), and insulin therapy

Leslie RDG et al., Diabetes Metab Res Rev 2008

Quadro di insulite in una paziente di 65 anni con diagnosi di diabete di tipo 2 e funzione β -cellulare conservata

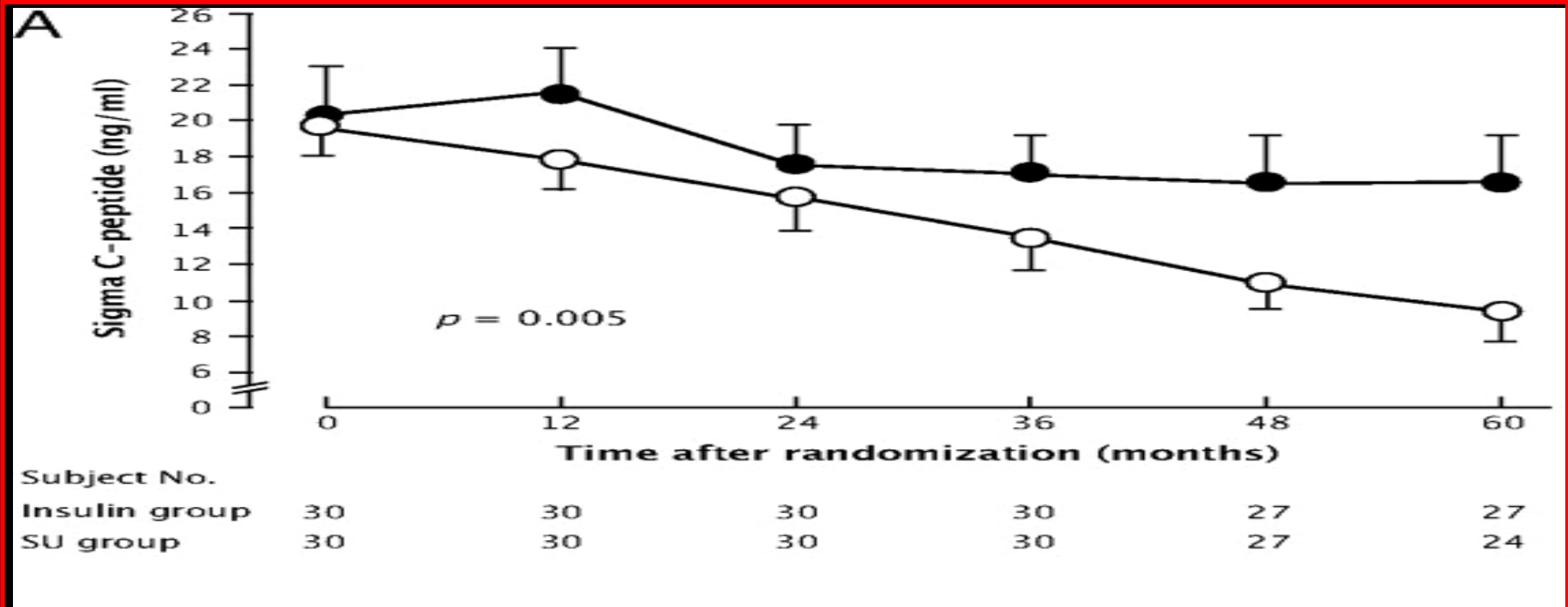


Terapia Insulinica nel

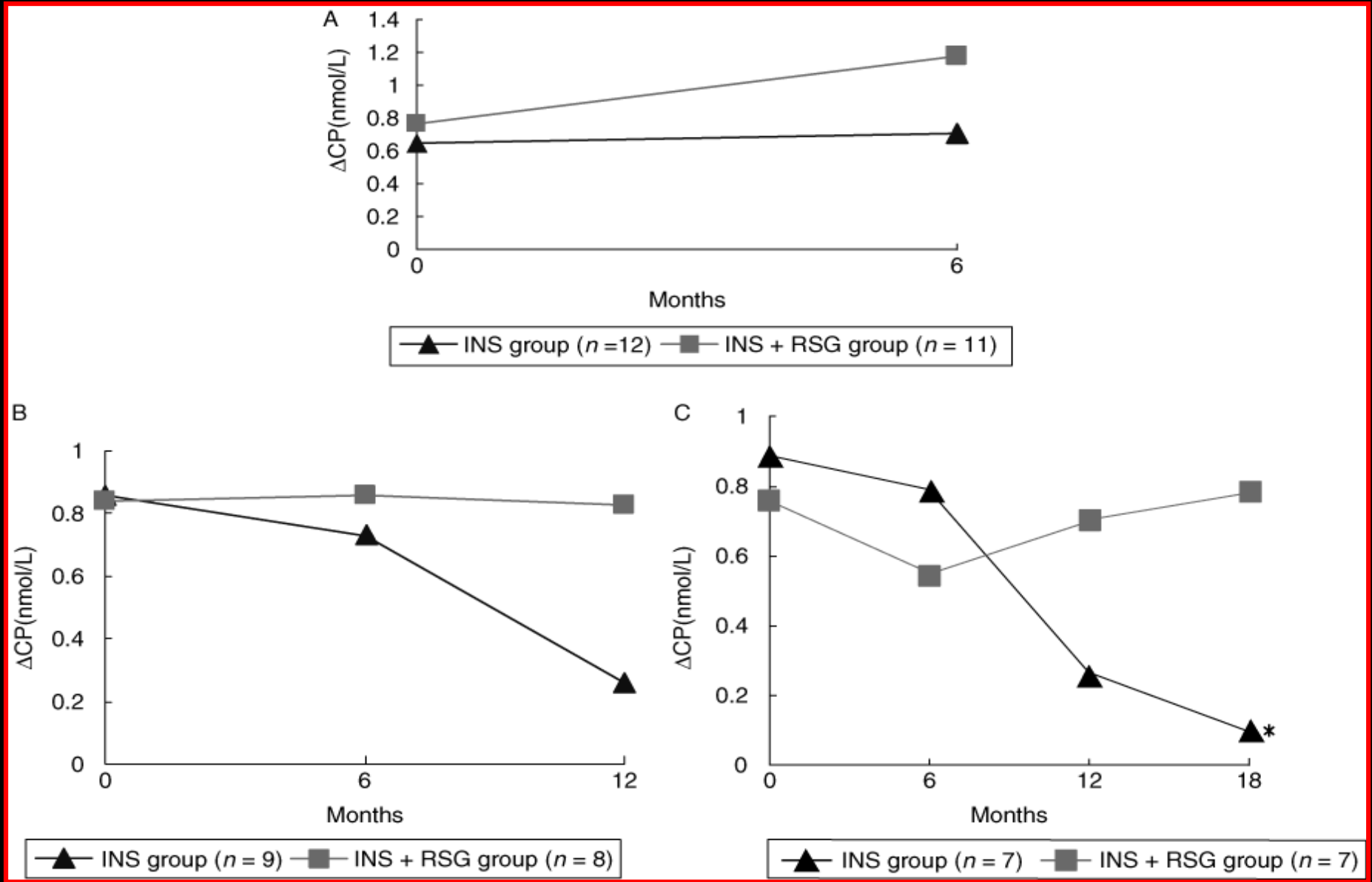


Taro Maruyama, et al. Jclin Endocrinol Metab, 2008

Terapia Insulinica nel LADA

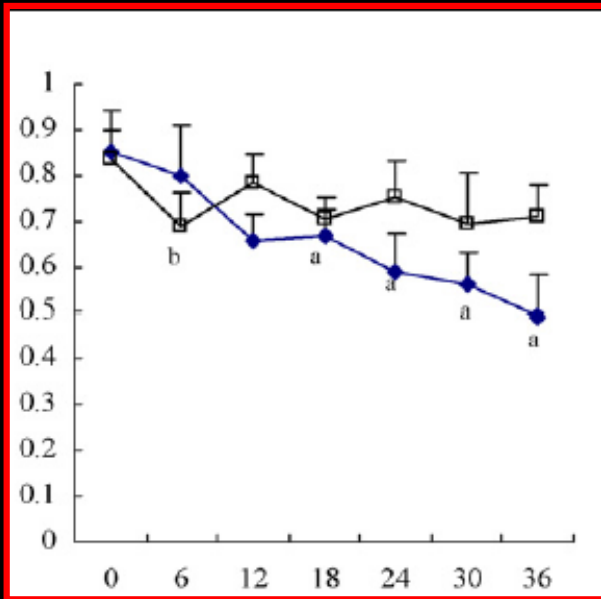


Insulina e Rosiglitazone nella Tx del LADA



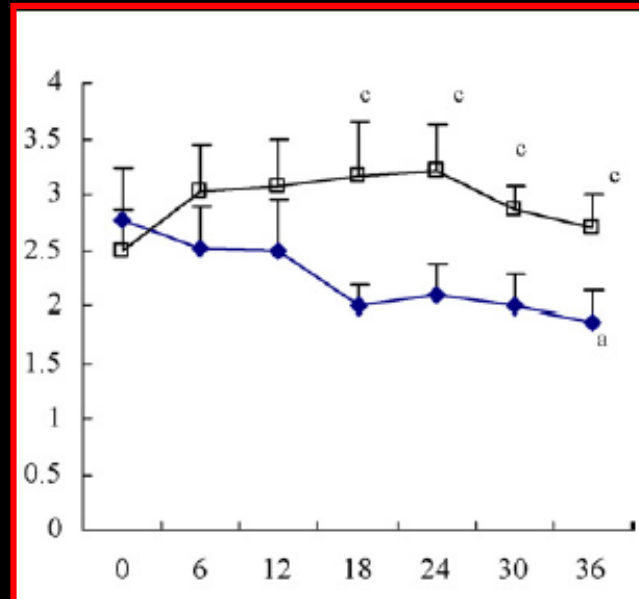
Terapia del LADA e Funzione β -Cellulare

FCP (nmol/L)



Mesi

PCP (nmol/L)



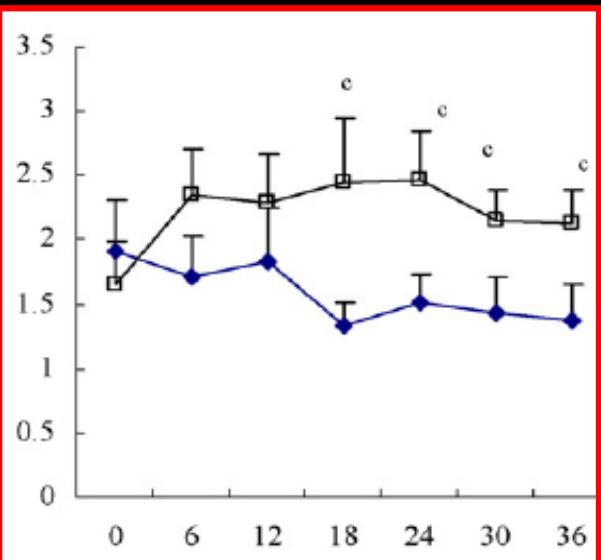
Mesi

FCP:C-Peptide a digiuno

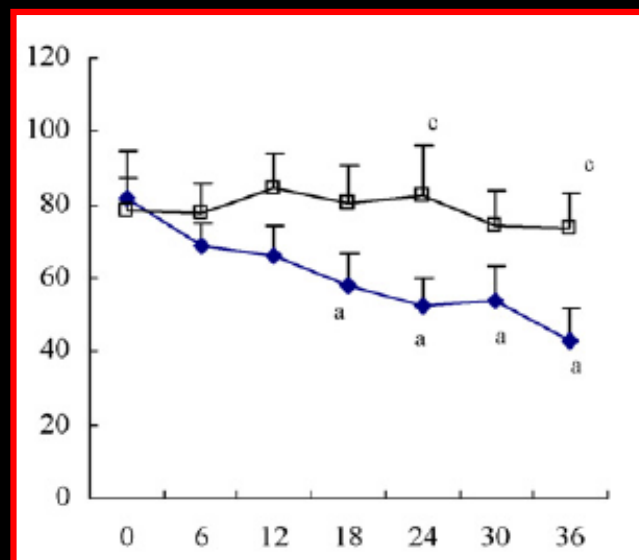
PCP:C-Peptide dopo OGTT

HOMA2%B: % di fx β -cellulare

Delta-CP (nmol/L)



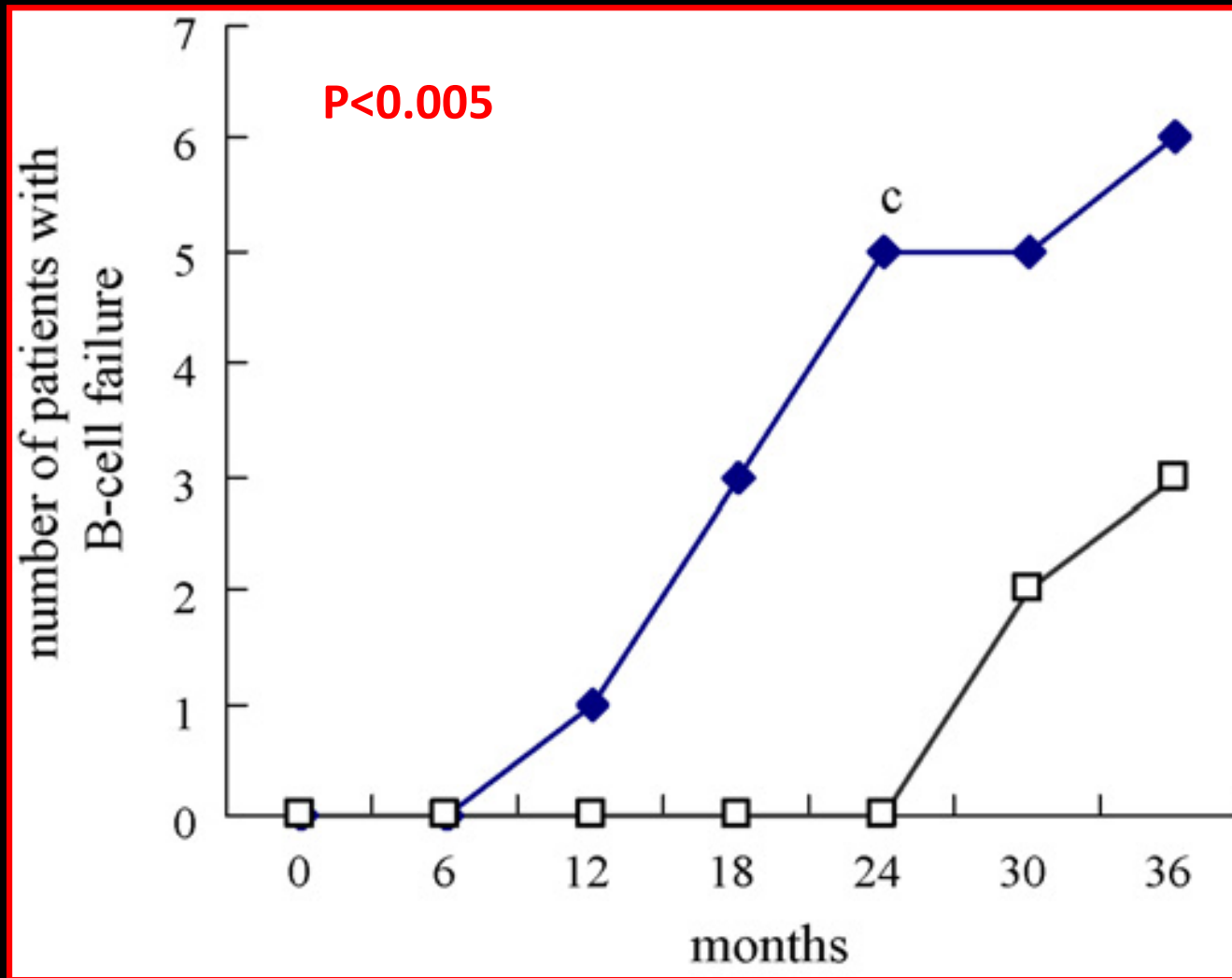
HOMA2%B



b<0.05 Rosi vs basale
c<0.05 Rosi vs sulf

— Rosi Group
— Sul Group

Terapia del LADA e Funzione β -Cellulare



Gruppo in Tx con INS

Gruppo in Tx con
INS+Rosi

Sindrome Polighiandolare Autoimmune Tipo I

La **diagnosi è soprattutto clinica** e si basa sulla presenza di almeno due dei tre seguenti criteri:

- Candidiasi mucocutanea cronica
- Ipoparatiroidismo
- Insufficienza surrenalica autoimmune

I pazienti spesso sviluppano altre patologie come: ipogonadismo, alopecia, epatite cronica, gastrite cronica atrofica, anemia perniciosa, vitiligo, malassorbimento, ipotiroidismo, cheratocongiuntivite, ipofisite, e IMDM.

Autoanticorpi utili per la diagnosi:

ab anti-21idrossilasi, ab anti-paratiroidi, ab anti ovaio, APCA, Ab anti LKM, ab anti TPO, ab anti TG, ab anti GAD, ICA, ab anti IA2, ab anti-transglutaminasi, ab anti-endomiso

Sindrome Polighiandolare Autoimmune Tipo II

La **diagnosi** si basa sulla presenza di insufficienza surrenalica autoimmune associata a

- ipotiroidismo autoimmune e/o
- diabete mellito autoimmune

I pazienti spesso sviluppano altre patologie come:

Malattia di Graves Basedow, ipoparatoridismo autoimmune, ipogonadismo autoimmune, celiachia, vitiligine, alopecia, gastrite autoimmune, miastenia gravis

Autoanticorpi utili per la diagnosi:

ab anti-21idrossilasi, ab anti-paratiroidi, ab anti ovaio, APCA, Ab anti LKM, ab anti TPO, ab anti TG, ab anti GAD, ICA, ab anti IA2, ab anti-transglutaminasi, ab anti-endomiso