

PERCORSI DECISIONALI
PER LA GESTIONE
DEL BAMBINO E
DELL'ADOLESCENTE



4 - 11 Luglio 2008
Centro Congressi Villaggio Valtur
TABARKA***** (Tunisia)

Diabete mellito di tipo 1 Epidemiologia in 2 realtà differenti

Gianni Bona, Antonella Perino



**CLINICA PEDIATRICA DI NOVARA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL
PIEMONTE ORIENTALE
"AMEDEO AVOGADRO"**



gianni.bona@maggioreosp.novara.it

Epidemiologia

- L'incidenza del T1DM è altamente variabile nelle diverse popolazioni (0,1-40/100.000/anno, Cina e Finlandia), mediamente in Italia 9/100.000/anno soggetti 0-14 aa
- In Sardegna l'incidenza è fra le più elevate del mondo, seconda sola alla Finlandia
- L'incidenza è in rapido aumento in tutte le popolazioni, è presumibile che nel 2010 l'incidenza sia del 40% maggiore rispetto al 1997
- Tendenza ad esordi più precoci nei primi 5 anni di vita

Diapositiva 2

Unp2

in base allo studio collaborativo EURODIAB, vi è n aumento in incidenza di diabete tipo 1 del 3-4% all'anno, con un più spiccato aumento nelle regioni del centro ed est Europa, e soprattutto la fascia di bambini più piccoli, 0 a 4 anni.

User name placeholder; 30/11/2004

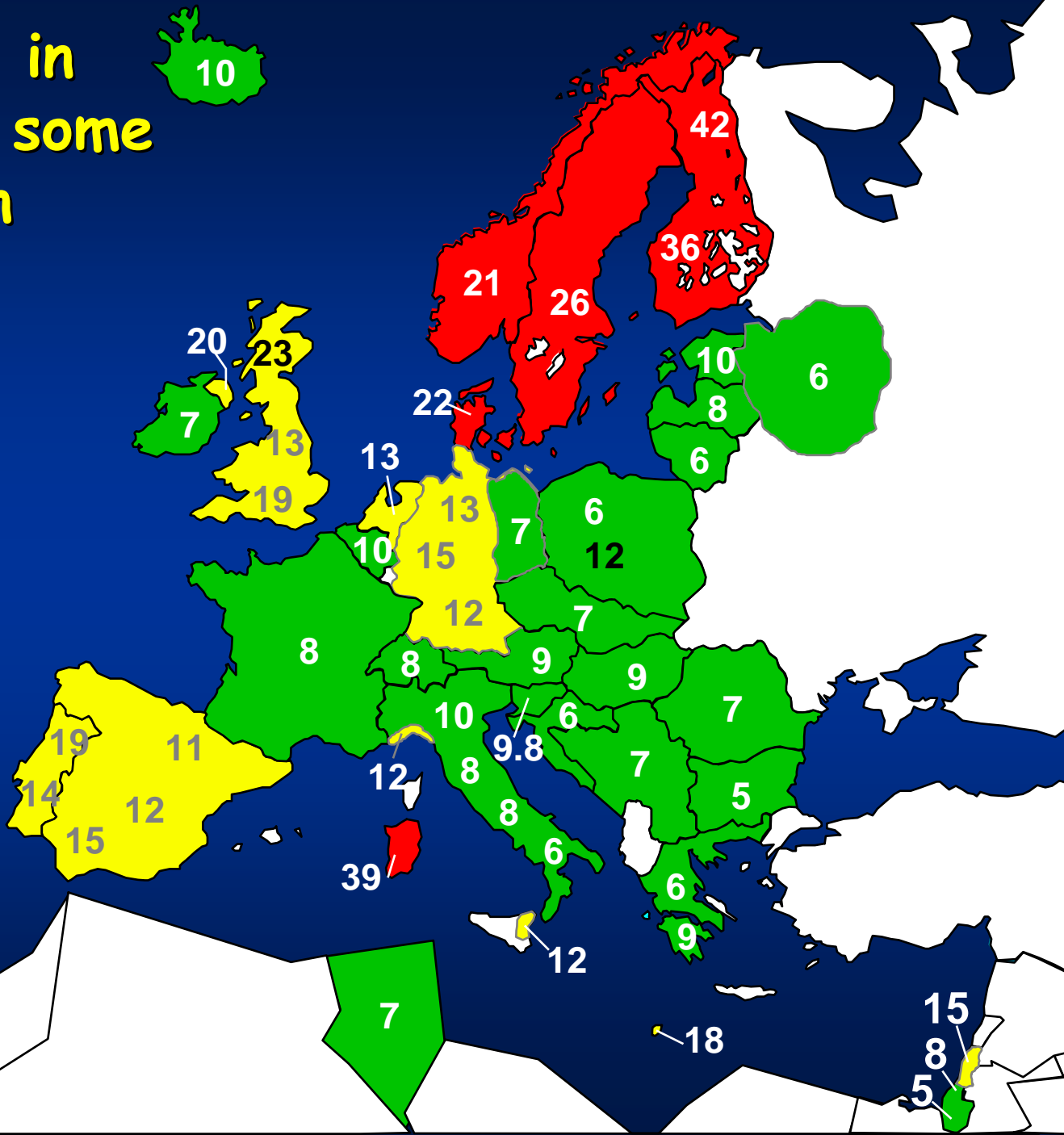
Unp3

anche se T1DM è denominato pure diabete giovanile, perchè ritenuta una malattia del bambino, i recenti dati epidemiologici dicono che sia altrettanto frequente nell'adulto, dove peraltro predomina il diabete tipo 2; circa il 10% degli adulti con diabete hanno autoanticorpi anti Beta cellula e realizzano il LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults

User name placeholder; 03/12/2004

T1D incidence in Europe and in some Mediterranean countries (0-14yrs)*

- High risk
- Moderate risk
- Low risk

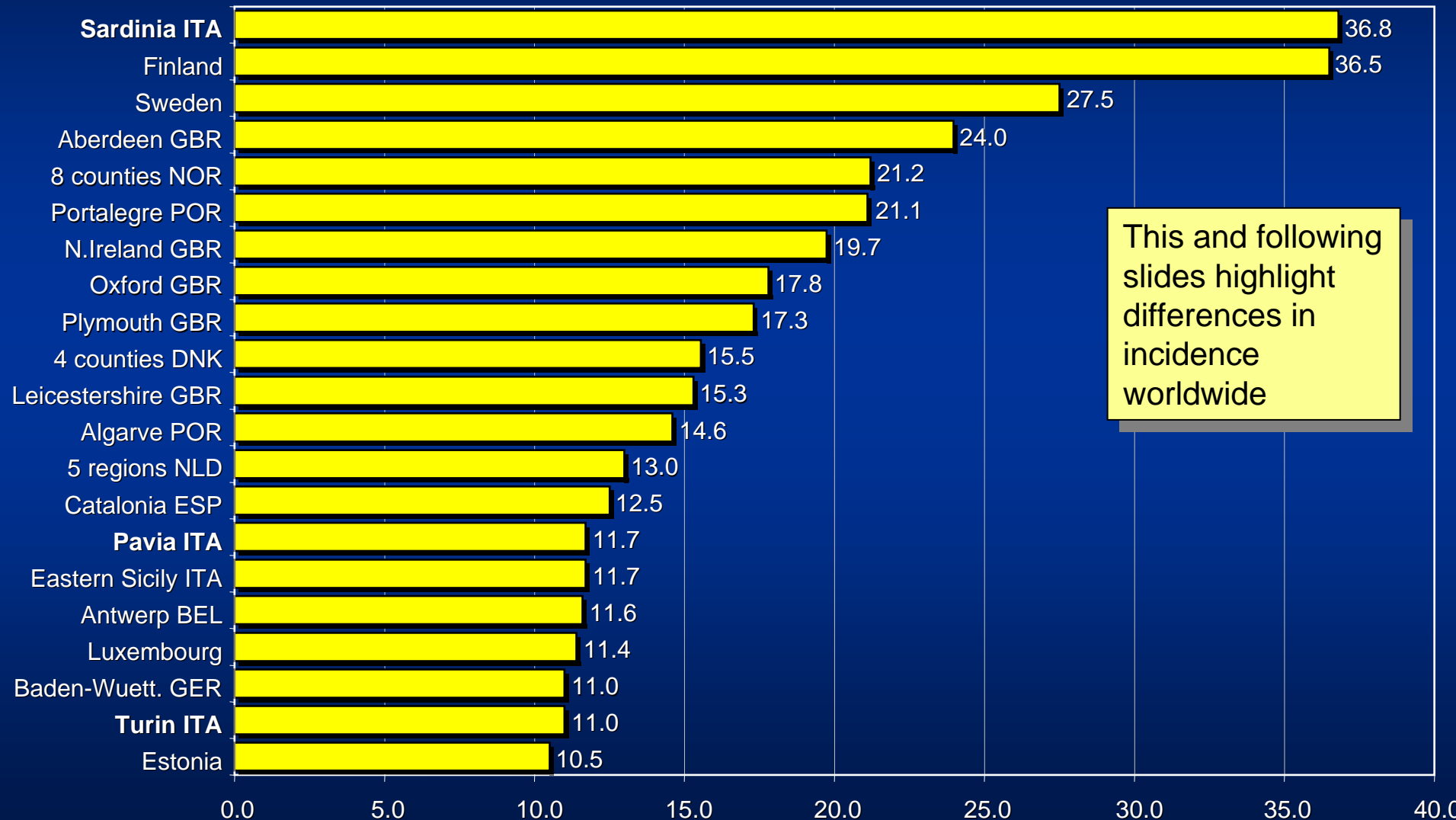


*Adapted from EURODIAB

Incidence of T1DM worldwide, in children 0-14 years old, 100,000 /year), from to 1990 at 1994. DIAMOND

Karvonen et al, 2000

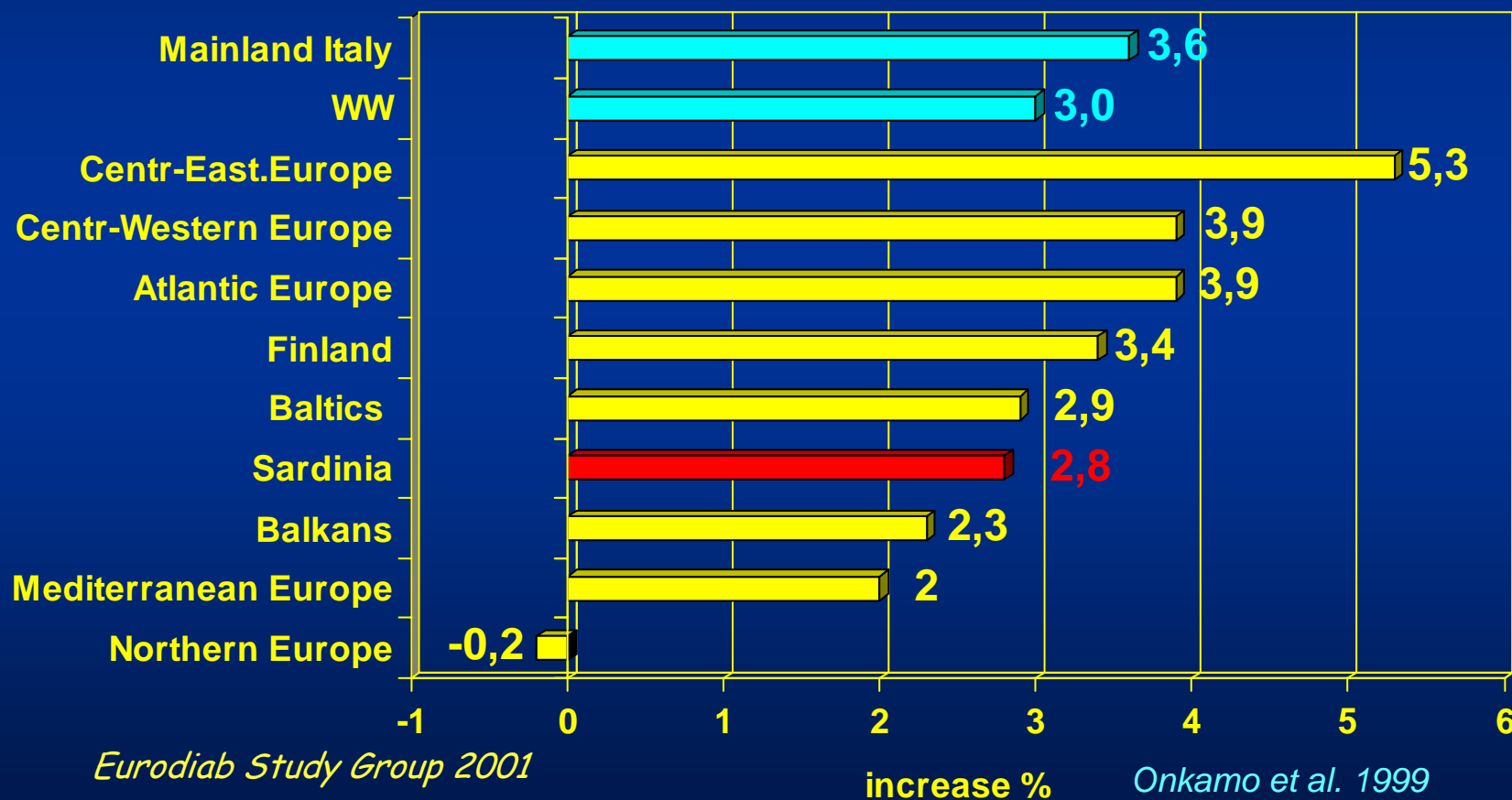
By courtesy of J. Tuohimileto



This and following slides highlight differences in incidence worldwide

Annual rate of increase of T1DM incidence 0-14 years (1989-1998)

The global incidence of T1D will increase by 40% over 1998-2010



RIDI Study Group, unpublished

Unp19

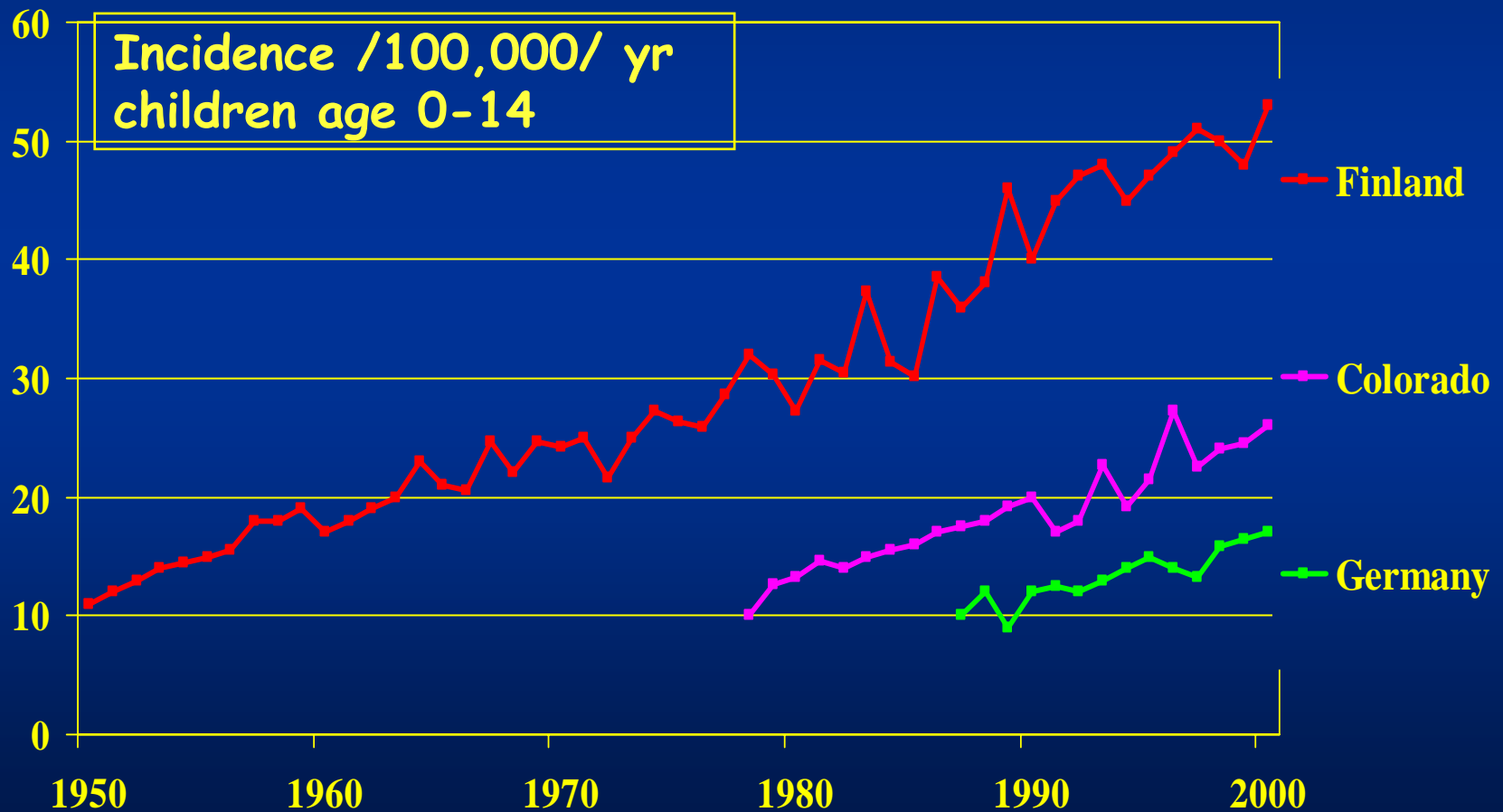
in questa diapositiva sono riassunte le precedenti, con in più le colonne azzurre e quella rossa che riguardano l'Italia peninsulare e la Sardegna, d cui risulta un rallentamento relativo dell'aumento di incidenza. WW è Western World, cioè il mondo occidentale, da cui risulta quell'aumento del 3% di incidenza

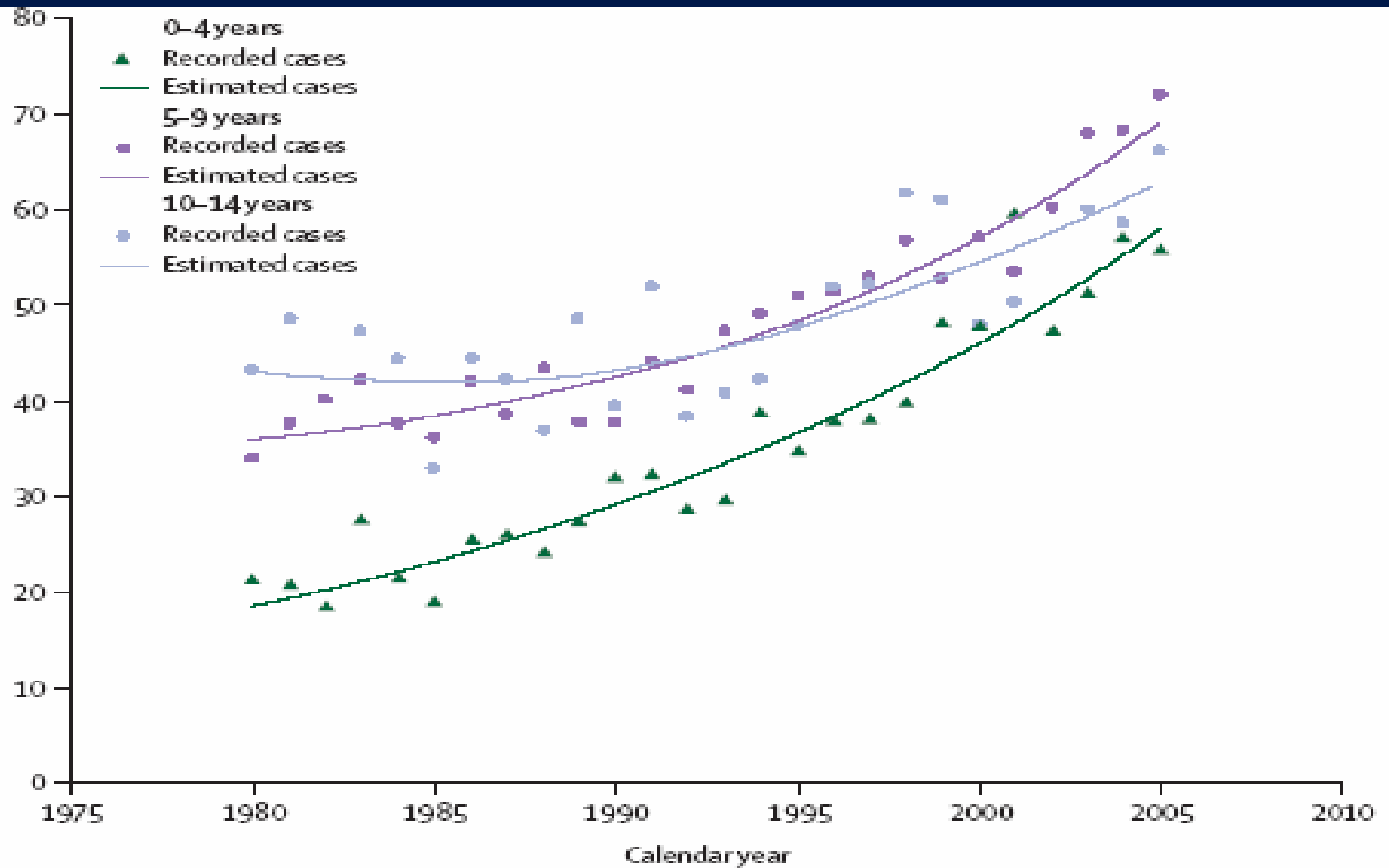
User name placeholder; 03/12/2004

T1DM incidence is rising 3-5%/year

1.4 million patients in the U.S.

Rewers





2: Time trends in age-specific incidence rates of type 1 diabetes

Harjutsalo et al., Lancet 2008; 371: 1777-82

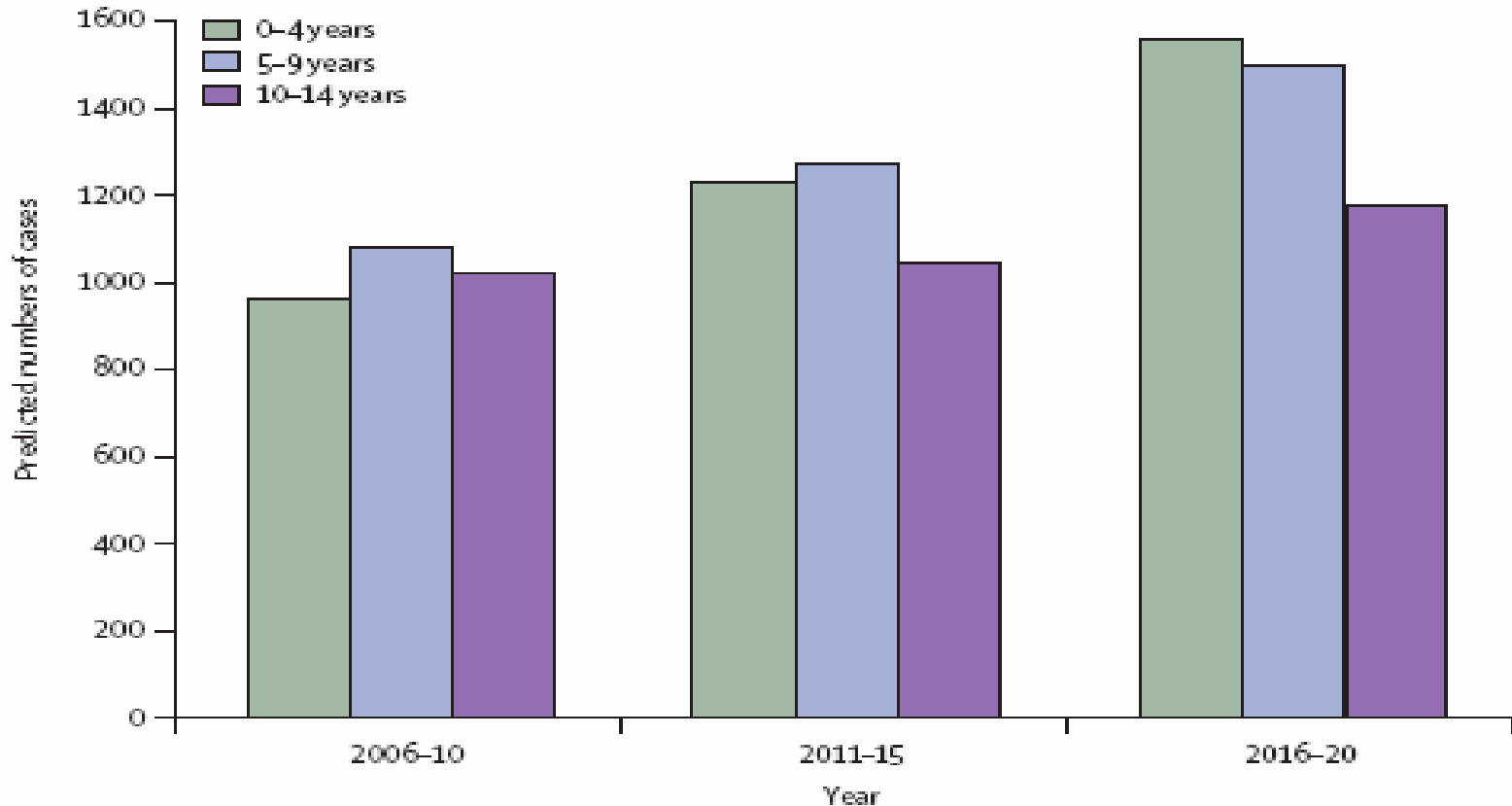
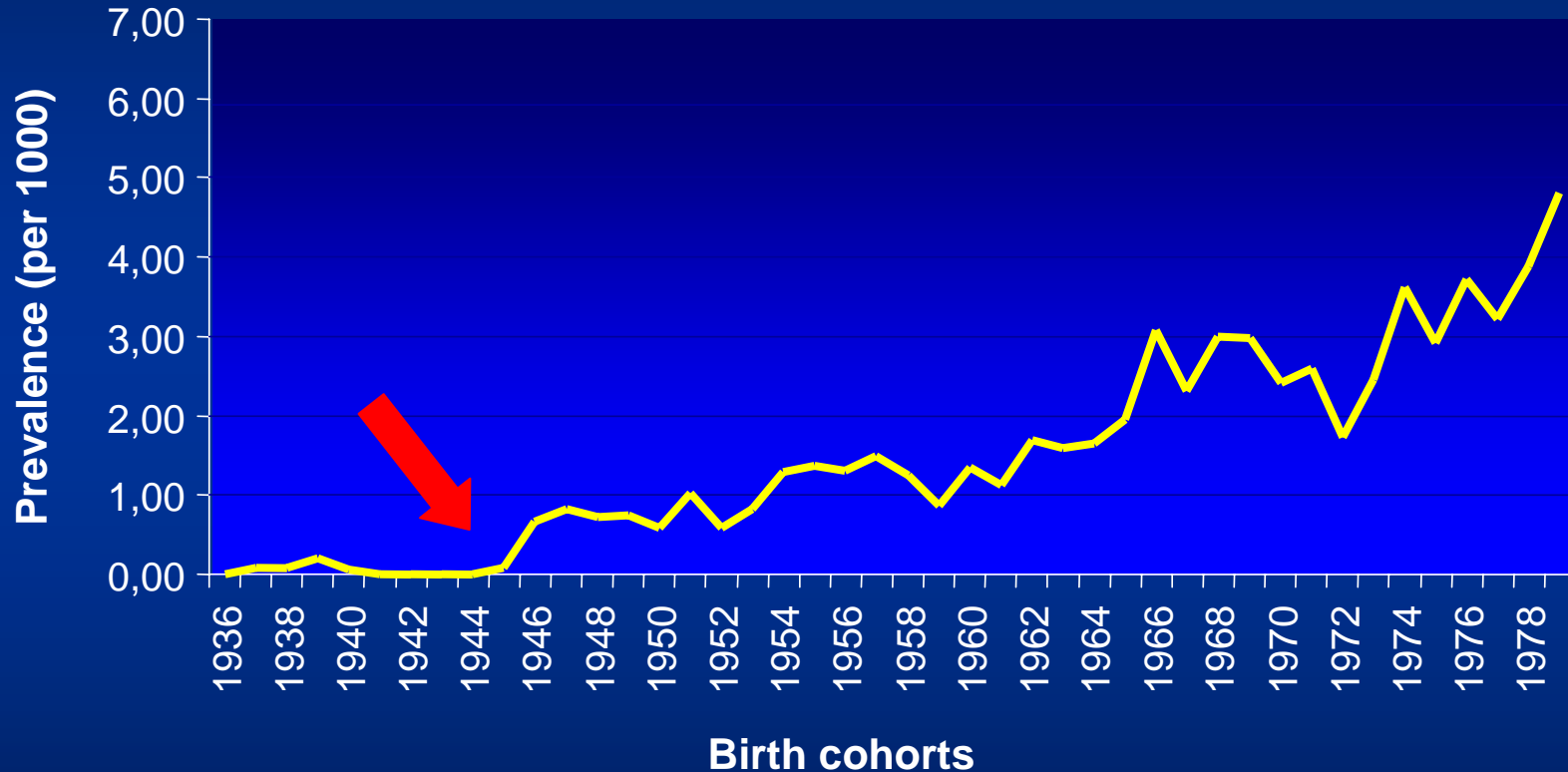


Figure 5: Predicted future numbers of newly diagnosed cases of childhood-onset type 1 diabetes in Finland by age group
 Prediction based on the increasing trend in incidence recorded in Finland with the generalised additive models for the data recorded during 1980-2005.

Harjutsalo et al., *Lancet* 2008; 371: 1777-82

The Sardinian Conscript Registry

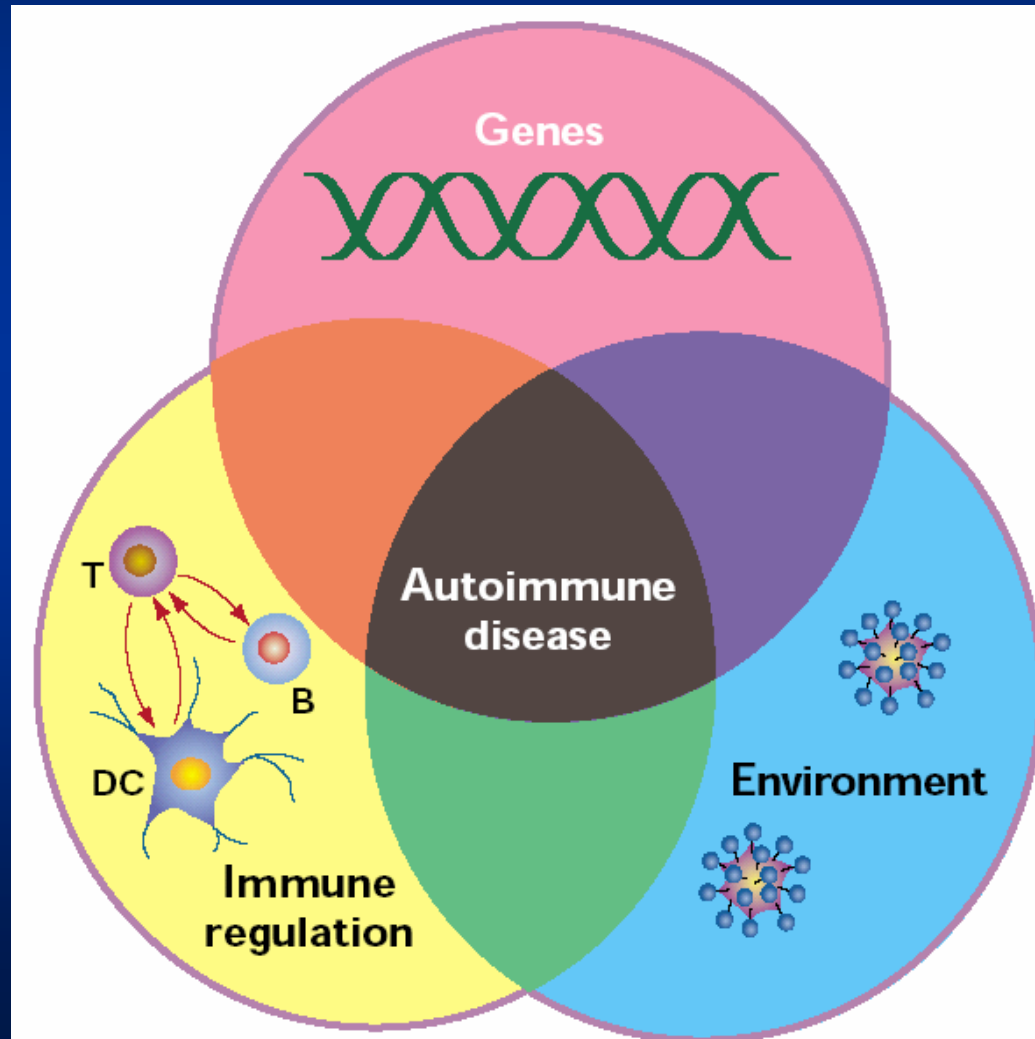
Secular trend of T1DM in Sardinia (1936-78 birth cohorts)



Male point prevalence at 18 years of age

EZIOPATOGENESI

Fathman, Nature Immunology
(9): 759-761 (2001)



Genetica

- Geni di esposizione e di protezione della malattia:
- i più importanti sono collocati a livello del sistema maggiore di istocompatibilità (MCH)
- HLA DR3 o DR4, od entrambi DR3/DR4: rischio aumentato di malattia
- HLADR2: rischio ridotto di malattia
- Regione DQ: maggiore significatività del rischio genetico di sviluppare malattia
- Le catene DQ α , con presenza di arg in posizione 52, e DQ β , con assenza di asp in posizione 57, sono connesse ad aumentato rischio di T1DM

Unp4

esistono geni di protezione e di esposizione al T1DM, che interferendo con fattori ambientali permettono l'insorgere di malattia. la concordanza di malattia fra gemelli identici, cioè monozigoti è del 50%, mentre il rischio di malattia tra parenti di 1° grado è del 5%. Il maggior determinante genetico di suscettibilità al diabete tipo 1 è legato al sistema maggiore di istocompatibilità (denominato IDDM1), ed oltre il 90% dei soggetti affetti hanno alplotipi o DR3-DQ2, o DR4-DQ8, mentre questi alplotipi sono presenti solo nel 40% dei soggetti normali. L'eterozigosi DR3-DR4 è presente nel 50% dei soggetti che sviluppano diabete sotto i 5 anni, ma solo nel 20-30% dei T1DM con esordio da adulti, e nel 2-3% della popolazione normale.

User name placeholder; 30/11/2004

T1DM

Overall incidence = 1/300

HLA type	Risk
DR3	↑
DR4	↑
DR3/DR4	↑↑↑
DR2	↓

Incidence for DR3/DR4 (DQB1*0302) = 1/15

Familiarità

- Un gemello monozigote di T1DM ha un rischio di sviluppare la malattia del 50%
- Un parente di 1° grado di T1DM: rischio del 5%
- Un soggetto normale rischio del 0,3%

 non bastano fattori genetici a determinare la malattia

Cause ambientali

- Infezioni virali (rosolia, parotite, enterovirus, varicella, *rotavirus*, *coxsackie*, *citomegalovirus*)
- fattori dietetici infantili (precoce esposizione a latte vaccino, mancanza di allattamento al seno, glutine)
- Tossine: derivati di N-nitroso
- Vitamina D: in corso di gravidanza od in periodo perinatale, una relativa carenza di vit. D si associa a rischio aumentato di malattia

Studi prospettici su fattori favorenti

- Studi pediatrici prospettici DAISY -Denver, Colorado e BABYDIAB -Monaco, Germania, non hanno documentato l'importanza di precoce esposizione al latte vaccino, alimentazione al seno, infezioni e vaccinazioni
- Hanno entrambi suggerito che la precoce introduzione del glutine possa aumentare il rischio

Unp11

non è noto come, potrebbe una aberrante risposta al glutine in un intestino immaturo portare all'inizio dell'autoimmunità.

User name placeholder; 02/12/2004

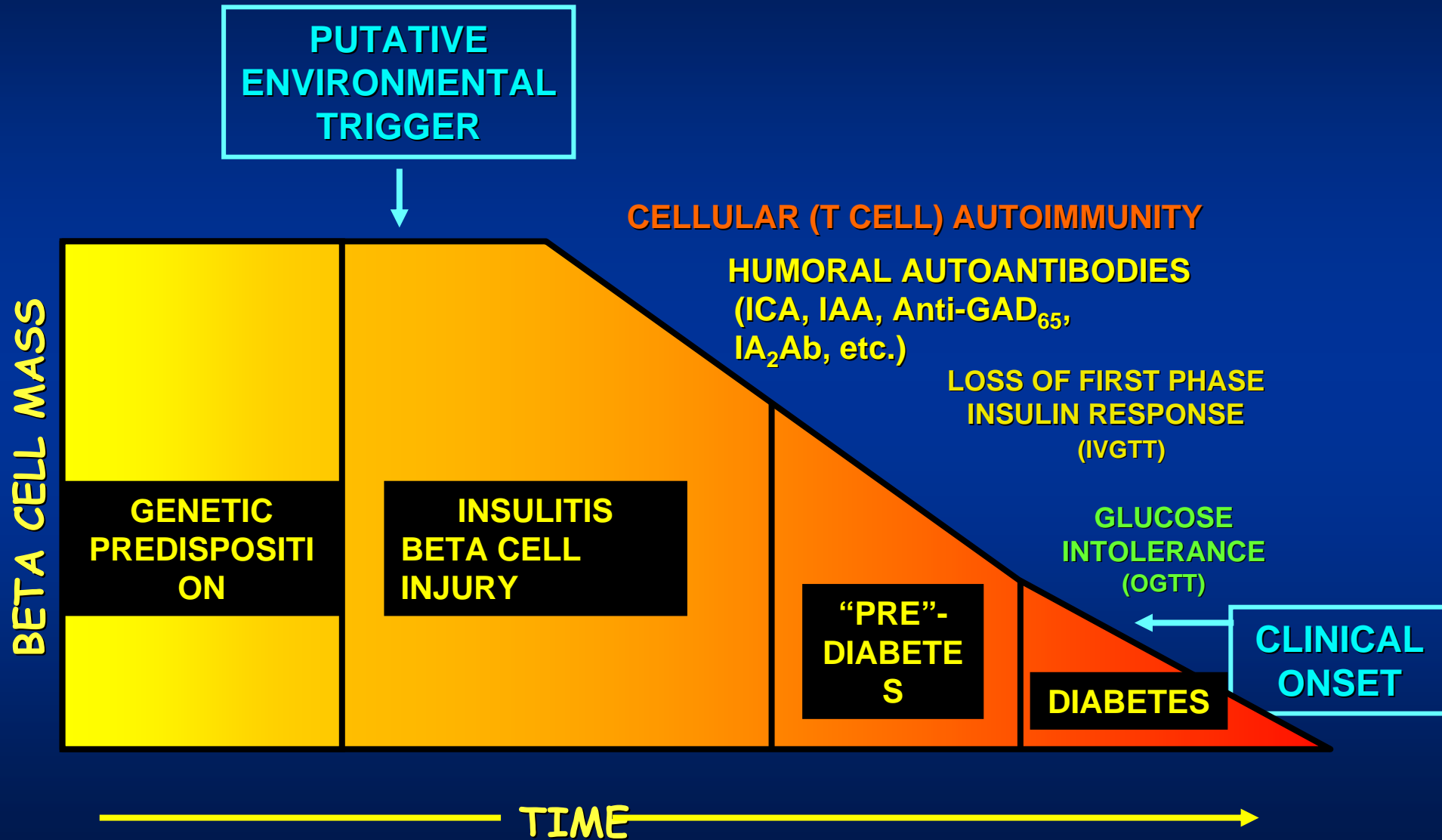
Hygiene hypothesis

- fattori ambientali possono inibire lo sviluppo dell'autoimmunità
- Un eccesso di "pulito" porterebbe ad uno squilibrio di immunoregolazione con difetto di Th2 (e di malattie come asma) ed eccesso di Th1 (con diabete)

Ipotesi di un insieme di fattori favorevoli l'insorgenza di T1DM

- Più che una singola causa ambientale, un insieme di eventi condiziona la penetranza di un difetto immunitario geneticamente trasmesso durante i primi anni di vita, sia in senso di favorire che di proteggere dall'insorgere della malattia
- Ruolo delle infezioni età-dipendente

Natural History of Type 1 Diabetes



Il danno Beta-cellulare

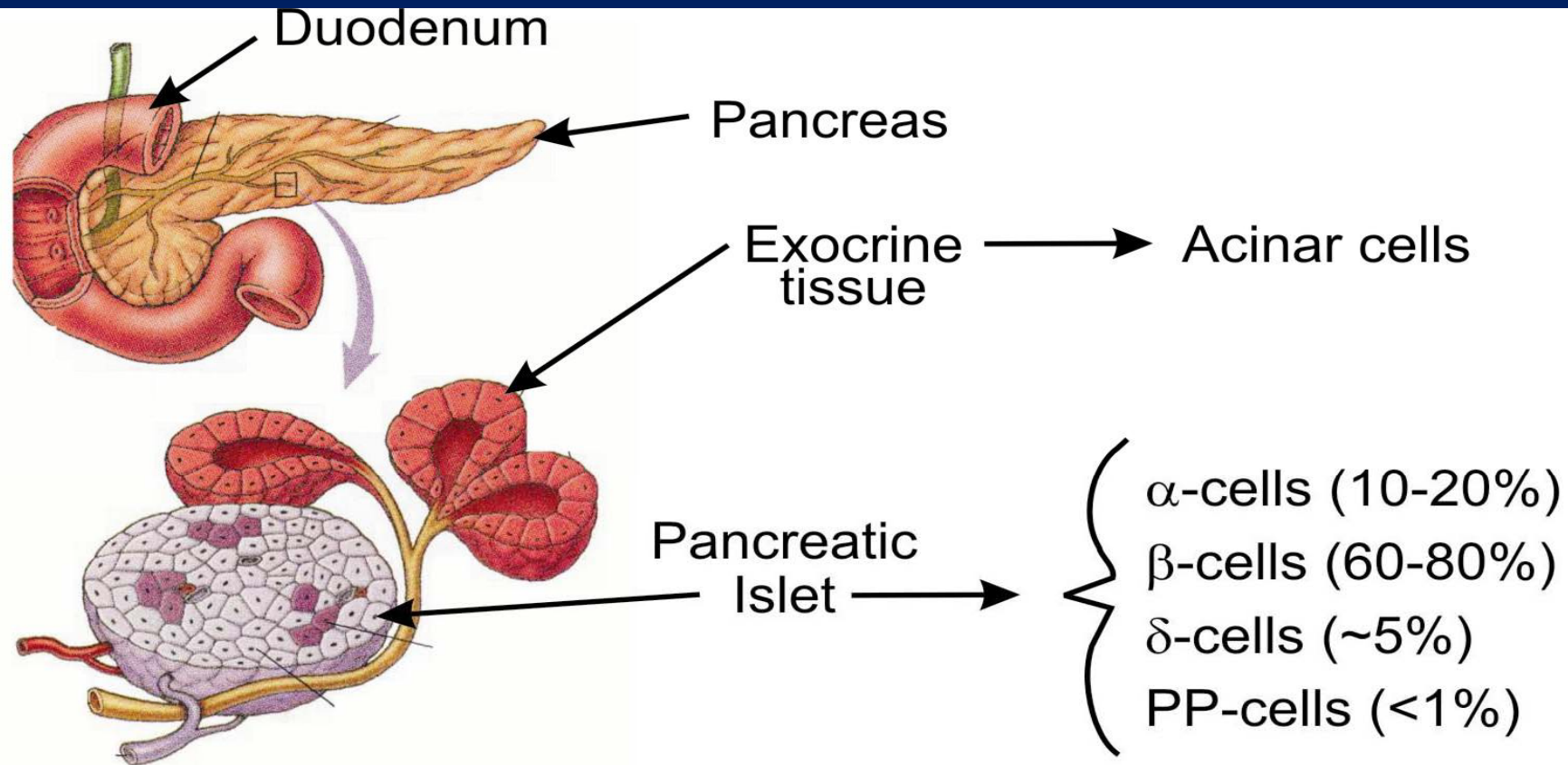
- E' cellulomediato, da macrofagi, B e T-linfociti
- T-linfociti infiltranti, soprattutto CD8, sono ritrovabili a livello delle isole pancreatiche nelle fasi precoci di malattia → "insulite"
- Azione di "perforine" dirette contro le β cellule o forse a meccanismo FAS mediato (FAS è espresso sulla β cellula e FASL -recettore- sulle cellule infiltranti), per apoptosi cellulare o mancato spegnimento di eventi infiammatori a livello delle β cellule

Unp13

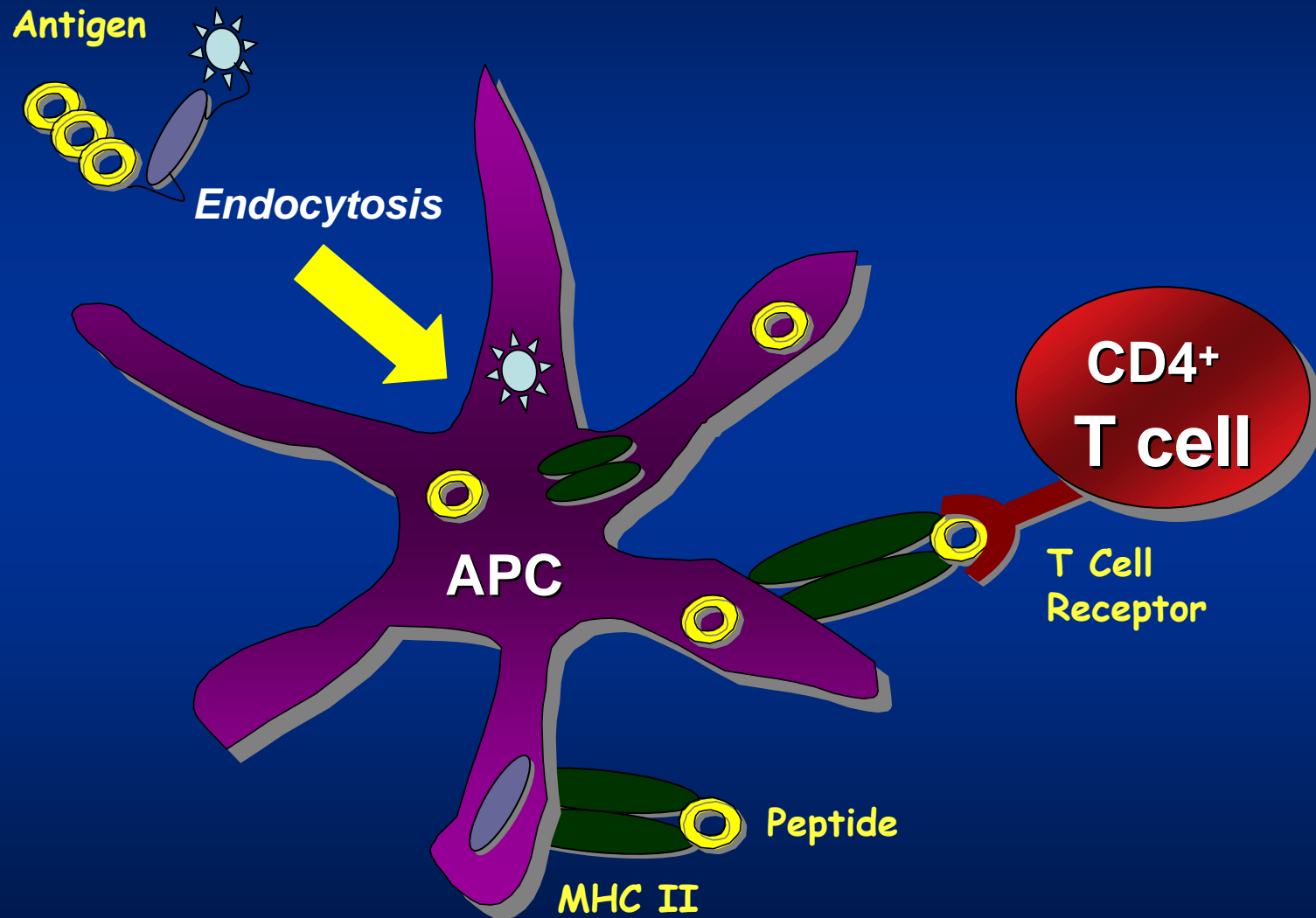
in soggetti deceduti in vicinanza all'esordio di diabete si documenta infiltrato insulare di T linfociti CD4, CD8, e linfociti B. Esiste su animale documentato effetto inibitorio di anticorpi anti CD3, e trials di valutazione di anticorpi anti CD3 sono in corso

User name placeholder; 01/12/2004

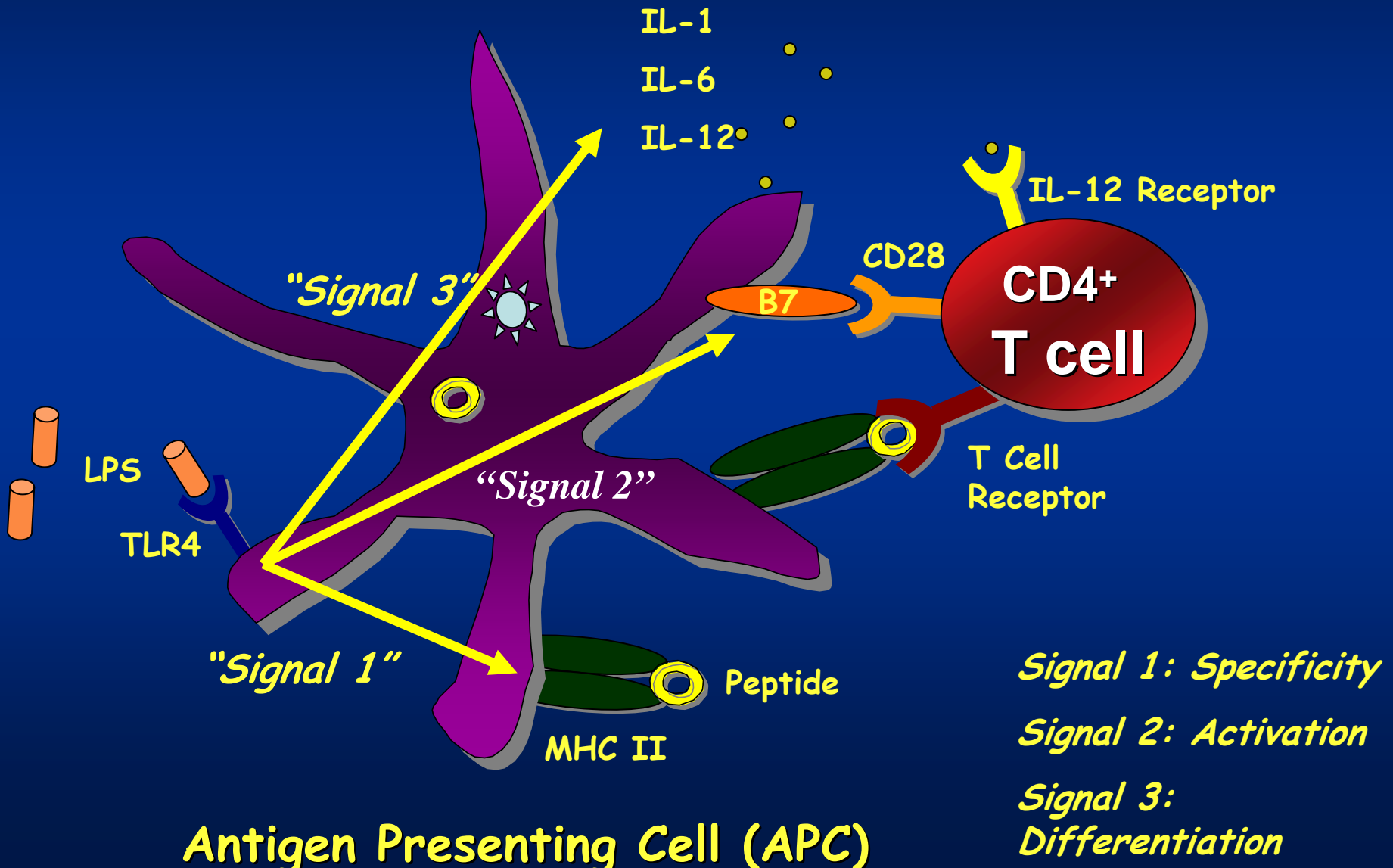
Pancreatic Islets within Pancreas



T cell Recognition of Antigen on an APC



T cell Activation by an Activated APC



Autoanticorpi

- Il T1DM è una malattia autoimmune con progressiva distruzione del patrimonio β cellulare, mediata da T linfociti, e può associarsi ad altre malattie autoimmuni
- Autoanticorpi ICA, IAA, GADA ed IA-2 sono presenti nel diabetico all'esordio e compaiono prima della fase clinica della malattia, come marcatori del processo autoimmune

Predizione di T1DM

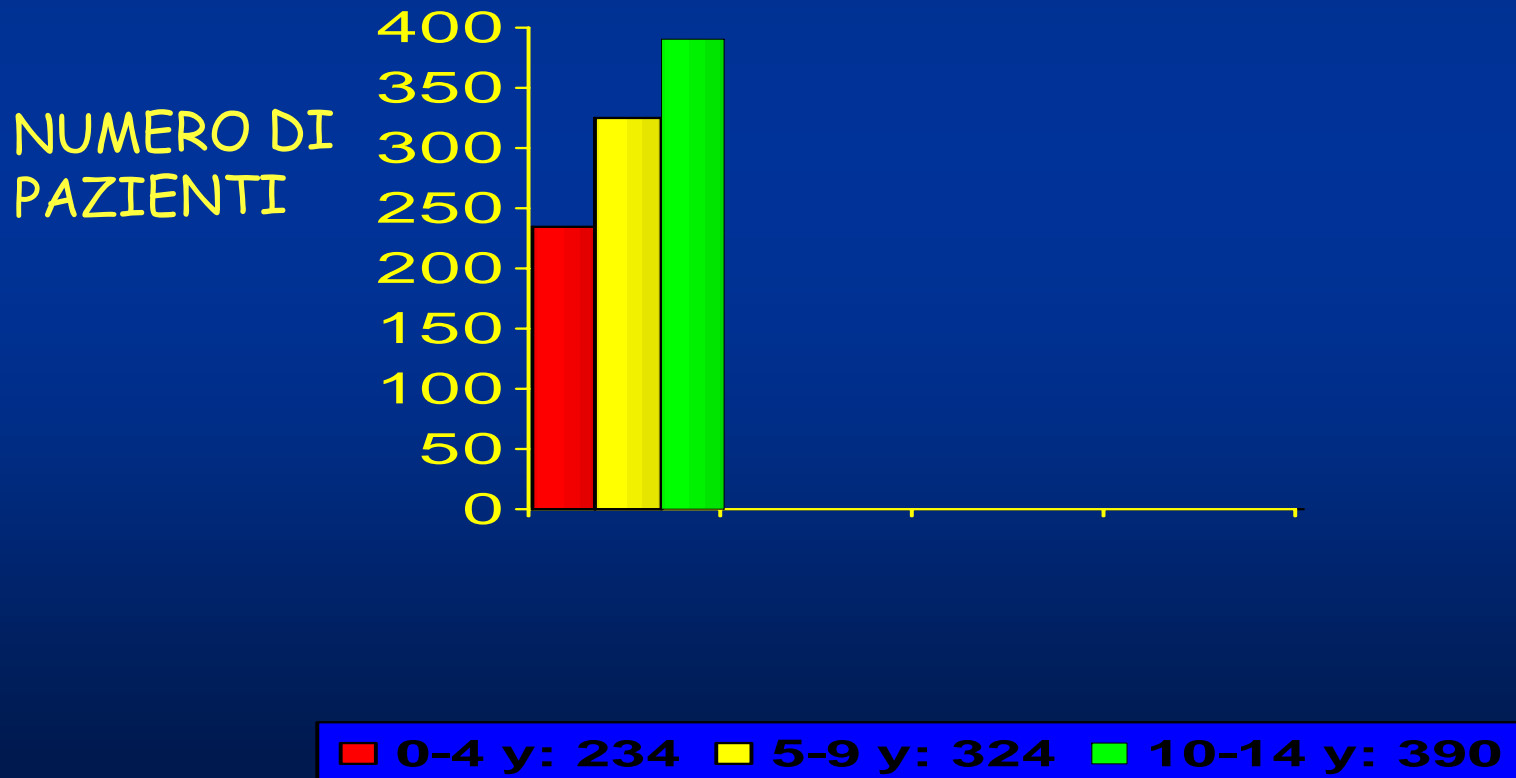
- Parenti di 1° grado di T1DM, soggetti con iperglicemie ripetute inspiegabili, chi è affetto da endocrinopatie autoimmuni: a maggior rischio di sviluppare T1DM e quindi potenzialmente indagabile
- Ab di origine materna transplacentari scompaiono entro 6-9° mese di vita

Unp21 IAA sono i primi a comparire
GADA sono i più frequenti
IA-2 (insulinoma antigens), sono marker di aggressività di malattia
User name placeholder; 03/12/2004

Predizione di T1DM

- Ab anti-insula possono insorgere dopo il 9 mese di vita fino al 3° anno di età (IAA, poi GADA) e, quando vi è progressione a diabete manifesto, si esprimono IA-2
- è la contemporanea positività per più anticorpi a costituire motivo di rischio di progressione a malattia clinica

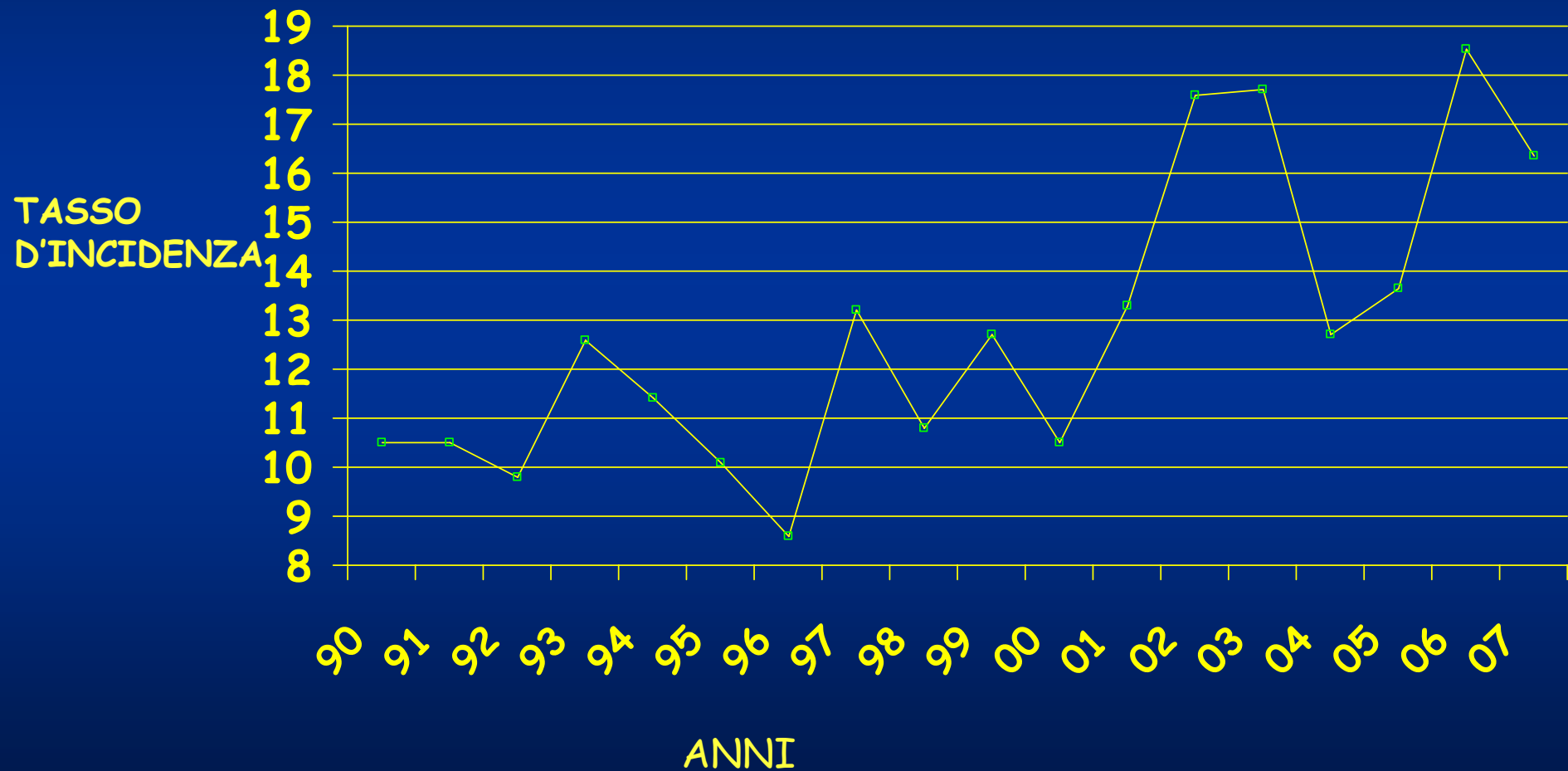
NUMERO TOTALE DI PAZIENTI < 15 ANNI CON ESORDIO DI T1DM IN PIEMONTE NEGLI ANNI 1990-2004



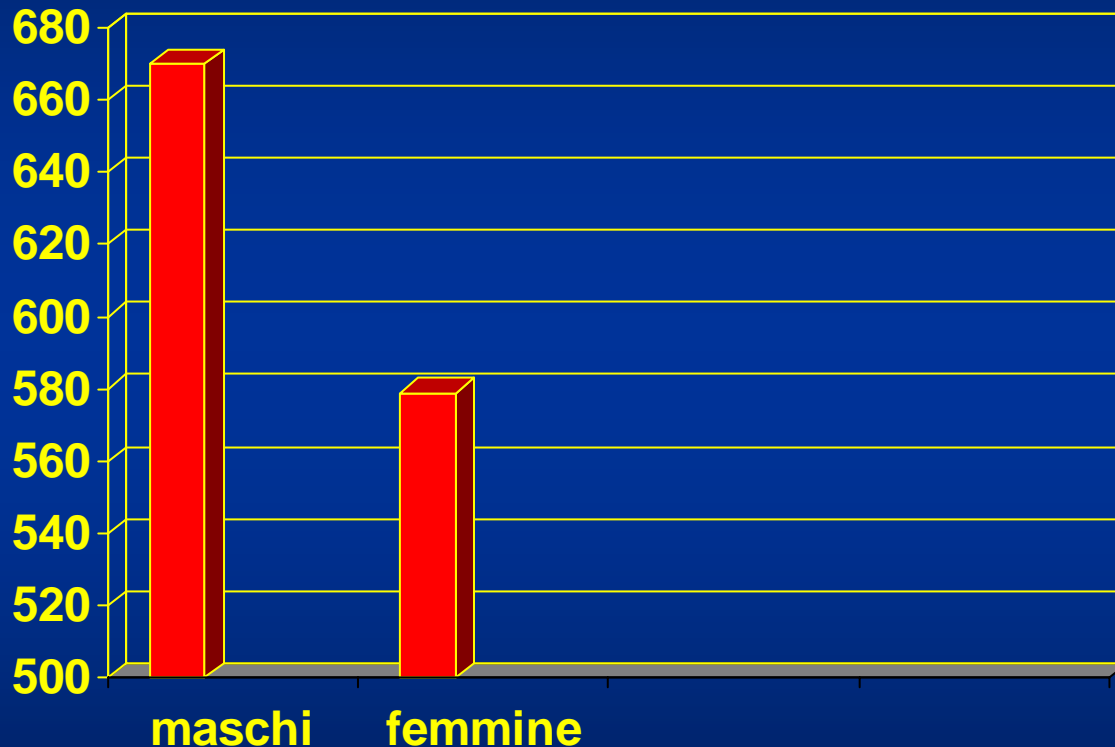
TASSI D'INCIDENZA/100.000 ANNI PERSONA DI T1DM IN PIEMONTE NEGLI ANNI 1990-2004

ETA'	MASCHI (n=508)	FEMMINE (n=440)	TOTALE (n=948)
0-4	8.7 (7.2-10.4)	9.7 (8.1-11.6)	9.2 (8.1-10.4)
5-9	13.4 (11.6-15.6)	11.9 (10.2-14.0)	12.7 (11.4-14.2)
10-14	15.6 (13.7-17.8)	13.0 (11.2-15.1)	14.3 (13.0-15.8)
0-14	12.6 (11.6-13.8)	11.6 (10.6-12.7)	12.1 (11.4-12.9)

TASSO D'INCIDENZA ANNUALE IN PIEMONTE NEGLI ANNI 1990-2007



DMT1 IN PIEMONTE 1990-2008: DISTRIBUZIONE PER SESSO

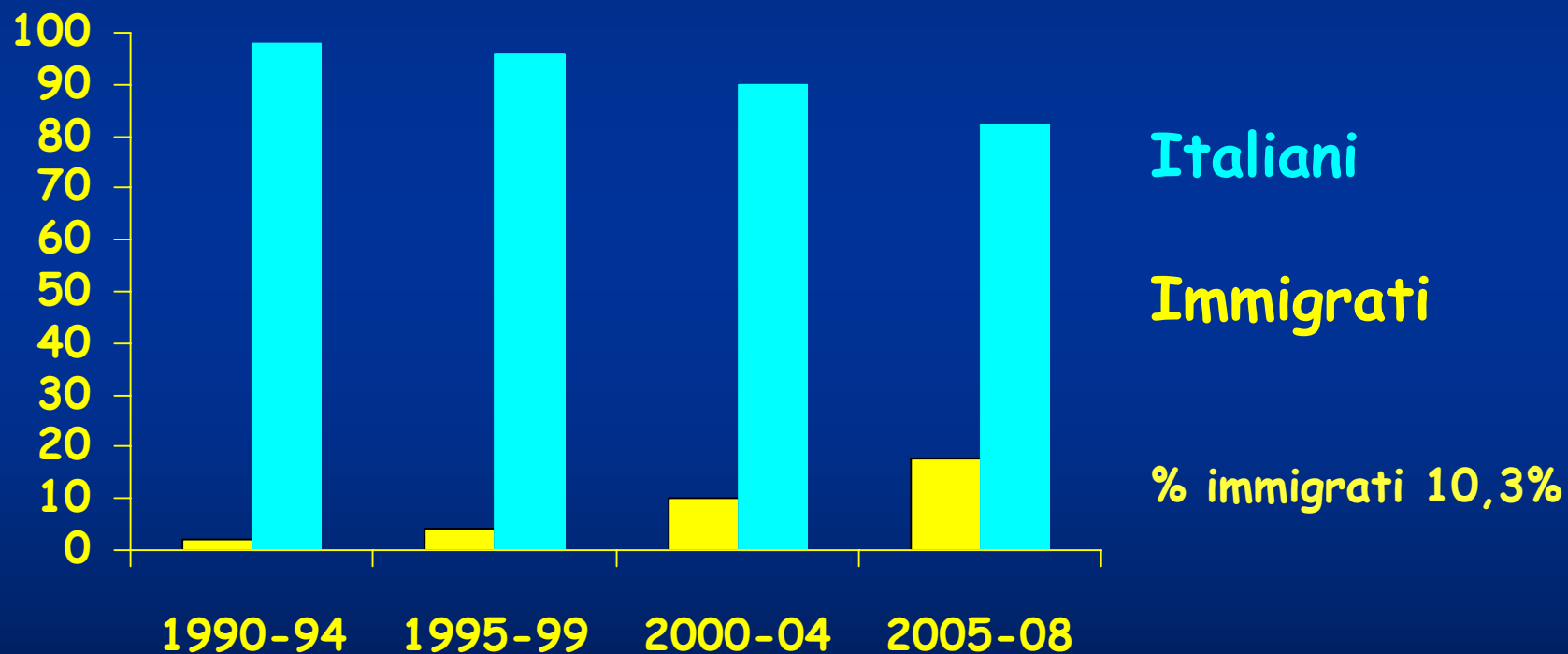


1249 casi (età media d'esordio:
8.01 anni)

NUOVE DIAGNOSI DI DMT1 IN PIEMONTE DAL 2005 AL 2008 (PRIMI 6 MESI)

ETA'	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
	162	139	301
0-4	40 (24,6%)	33 (23,7%)	73 (24,2%)
5-9	64 (39,5%)	51 (36,6%)	115 (38,2%)
10-14	58 (35,8%)	55 (39,5%)	113 (37,5%)

PREVALENZA DI BAMBINI IMMIGRATI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA CON DIAGNOSI DI DMT1 NEGLI ANNI 1990- 2008



BAMBINI IMMIGRATI DAL MAROCCO E DA ALTRI PAESI NEGLI ANNI 1990-2008 (1)

MAROCCO	MASCHI 35	FEMMINE 20	TOTALE 55
ALTRI PAESI	44	39	83

BAMBINI IMMIGRATI DAL MAROCCO E DA ALTRI PAESI NEGLI ANNI 1990-2008 (2)

Marocco	
(nato in Italia)	33
(nato in Marocco)	17
1 genitore marocchino/italiano	5
Albania	15
Romania	11
Altri Paesi	57

...IN MAROCCO (Dati di A. Balafrej)

- 1990-2005: 658 esordi di DMT1
- 135 casi con età < 5 aa, 20,5%

Bambini < 5 aa ricoverati per DMT1

1990-1995

17,5%

INCIDENZA

MEDIA

ANNUALE

1,9/100000

1996-2000

20,5%

2001-2005

22,5%

INCIDENZA

MEDIA

ANNUALE

5,73/100000

CONCLUSIONI

- Fattori genetici agiscono probabilmente nel primo anno di vita o in gravidanza
- Coinvolgimento di fattori ambientali
- La prevalenza di DMT1 in bambini immigrati è in progressivo aumento nel corso degli anni
- L'immigrazione può influenzare l'epidemiologia del DMT1 ed avere un impatto sempre più importante sul Sistema Sanitario Nazionale

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!