

## **RELAZIONE**

**SULLO STATO DELLE CONOSCENZE E DELLE  
NUOVE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE IN TEMA  
DI DIABETE MELLITO E DI DIABETE INSIPIDO,  
CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI PROBLEMI  
CONCERNENTI LA PREVENZIONE  
(Anno 1991)**

*(articolo 2, comma 3, della legge 16 marzo 1987, n. 115)*

**PRESENTATA DAL MINISTRO DELLA SANITÀ**  
**(COSTA)**



## I N D I C E

*Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni scientifiche in tema di diabete mellito, con particolare riguardo per i problemi concernenti la prevenzione (articolo 2, comma 3, della legge n. 115 del 1987).*

Anno 1991 . . . . .	Pag.	7
Eziopatogenesi del diabete di tipo I . . . . .	»	8
Predizione e prevenzione del diabete di tipo I . . . . .	»	9
Markers genetici . . . . .	»	12
Epidemiologia ed epidemiologia molecolare del diabete di tipo I . . . . .	»	14
Markers integrati per una accurata predizione del diabete di tipo I . . . . .	»	14
Terapia del diabete di tipo I . . . . .	»	15
Eziopatogenesi del diabete di tipo II . . . . .	»	16
Terapia del diabete di tipo II . . . . .	»	17

Neuropatia diabetica . . . . .	<i>Pag.</i>	18
Nefropatia diabetica . . . . .	»	19
Iniziative europee per il miglioramento della assistenza sanitaria in ambito diabetologico . . . . .	»	20

## RELAZIONE

**SULLO STATO DELLE CONOSCENZE E DELLE  
NUOVE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE IN TEMA  
DI DIABETE MELLITO E DI DIABETE INSIPIDO,  
CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI PROBLEMI  
CONCERNENTI LA PREVENZIONE**

**(Anno 1991)**



**MINISTERO DELLA SANITÀ**

DIREZIONE GENERALE SERVIZI DI MEDICINA SOCIALE - DIVISIONE IV

**RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SULLO STATO DELLE  
CONOSCENZE E DELLE NUOVE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE IN  
TEMA DI DIABETE MELLITO, CON PARTICOLARE RIGUARDO PER  
I PROBLEMI CONCERNENTI LA PREVENZIONE (ARTICOLO 2,  
COMMA 3, DELLA LEGGE N. 115 DEL 1987)**

ANNO 1991.

Anche il 1991, come gli anni che lo hanno preceduto, è risultato ricco di acquisizioni importanti nell'ambito della ricerca clinica e di base sul diabete mellito. Di particolare rilievo sono i dati che da diversi studi nel mondo stanno emergendo circa la possibilità, oggi molto più concreta rispetto al passato, di poter predire il diabete mellito di tipo I (o insulinodipendente, IDDM). Una accurata predizione rappresenta la preconditione di qualsiasi strategia volta alla prevenzione di questa patologia, obiettivo quest'ultimo con rilevanti implicazioni e ricadute cliniche e sociali, dato l'elevato impatto di questa condizione morbosa nella popolazione italiana. La prevenzione del diabete del tipo I, o più correttamente della sua fase di insulinodipendenza, rappresenterebbe infatti una svolta fondamentale, paragonabile a quella apportata dalla scoperta ed utilizzazione terapeutica dell'insulina. La prospettiva di predizione accurata della malattia discende direttamente dalle rilevanti acquisizioni in materia di epidemiologia, genetica ed immunologia, del diabete di tipo I. Altre importanti acquisizioni degne di menzione sono state ottenute in tema di terapia del diabete di tipo I, di eziopatogenesi e terapia del diabete di tipo II.

## EZIOPATOGENESI DEL DIABETE DI TIPO I.

Il diabete mellito di tipo I è un disordine eterogeneo caratterizzato dalla distruzione selettiva delle cellule Beta delle insule di Langerhans del pancreas, sulla base di un processo di natura sicuramente immunologica, ma non ancora perfettamente definito. La patogenesi autoimmunitaria dell'IDDM è fortemente suggerita da due fenomeni: la presenza nel pancreas dei soggetti colpiti di un infiltrato linfocitario a carico delle insule (insulite) e la comparsa di anticorpi serici diretti verso molecole antigeniche normalmente rappresentate nelle cellule insulari. Tali autoanticorpi sono evidenziabili anni prima dell'esordio clinico della malattia e hanno costituito e costituiscono l'elemento essenziale per la definizione della popolazione a rischio di contrarre la malattia sulla quale effettuare tentativi terapeutici tesi a controllare la progressione verso la fase conclamata della malattia. Oggi si ritiene che il diabete mellito insulinodipendente si produca su di un terreno costituzionale predisponente per il probabile concorso di fattori di origine ambientale.

### *Fattori genetici.*

Geni potenzialmente diabetogeni chiaramente associati allo sviluppo dell'IDDM sono indovati nel Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Il MHC nell'uomo è costituito da più di 100 geni localizzati nel braccio corto del cromosoma 6. I geni che maggiormente si associano all'IDDM sono quelli definiti DR e DQ. Da tempo è ormai descritta la associazione tra malattia diabetica e loci DR3 e DR4; più del 95 per cento dei pazienti con IDDM di razza caucasica possiede infatti il DR3 e/o il DR4. Più di recente nuove metodiche di biologia molecolare hanno permesso di definire il ruolo chiave di alcune varianti delle molecole codificate dai geni del locus DQ nel conferimento di suscettibilità o protezione all'IDDM. È stato infatti dimostrato come la sostituzione dell'acido aspartico con altri aminoacidi a livello della posizione 57 della catena DQ beta conferisca suscettibilità alla malattia, mentre un residuo di aspartato in tale sede sarebbe protettivo. Un analogo discorso può essere fatto per la presenza dell'aminoacido arginina in posizione 52 della catena DQ alfa che conferirebbe un alto rischio di malattia, specie se associato all'assenza dell'aspartato in posizione 57 della catena beta. L'importanza di queste due sostituzioni aminoacidiche nel conferire suscettibilità o protezione dall'IDDM è facilmente comprensibile se si pensa che i prodotti dei geni del locus DQ rivestono un ruolo essenziale nel processo di presentazione dell'antigene agli effettori cellulari nella fase iniziale di ogni processo immunologico. La modifica strutturale di queste molecole può di fatto comportare loro variazioni conformazionali che possono rendere il sistema più o meno adatto alla presentazione dell'antigene o dell'« autoantigene » responsabile dell'innescamento della malattia. Altri geni non appartenenti al MHC, come quello dell'insulina, sono stati in tempi successivi associati all'IDDM,

confermando il carattere multifattoriale della suscettibilità genetica al diabete mellito insulino-dipendente.

#### *Fattori ambientali.*

Pur alla luce di queste recenti acquisizioni, non si può comunque dimenticare che la concordanza per il diabete nei gemelli monocoriali non supera il 50 per cento. Ciò significa che la suscettibilità genetica è condizione necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo della malattia, che verosimilmente richiede il concorso di fattori ambientali. Ciò in qualche modo è sostanziato dal fatto che l'incidenza dell'IDDM in Europa è massima al nord e decresce uniformemente verso sud (35 casi su 100.000 in Scandinavia contro 5-10 su 100.000 nell'Europa meridionale), come recentemente dimostrato dalla analisi dei dati dello studio multicentrico EURODIAB, che si proponeva lo scopo di confermare o smentire l'esistenza del gradiente geografico Nord-Sud dell'incidenza del diabete di tipo I. La Sardegna, avendo un'incidenza del diabete mellito insulino-dipendente paragonabile a quella dei paesi scandinavi, costituisce una delle eccezioni alla regola e si propone come sede d'elezione per gli studi epidemiologici volti a chiarire i rapporti esistenti tra fattori genetici ed ambientali nella patogenesi dell'IDDM. Tali studi possono oggi avvalersi di fini metodiche di biologia molecolare di immunogenetica, trasformando quella che era la epidemiologia classica in una scienza del tutto nuova con dignità propria che viene oggi definita Epidemiologia molecolare. Il ruolo dei virus, tra i fattori ambientali, resta non chiaro. Le variazioni stagionali dell'incidenza della malattia, la sintomatologia influenzale che spesso precede l'esordio clinico, il rilievo di alti titoli serici anticorpali ed altre osservazioni ancora, rendono possibile ipotizzare un loro contributo eziopatogenetico. Un'alta percentuale di diabetici insulindipendenti è stata descritta in soggetti DR3 positivi con una storia di rosolia congenita, suggerendo che su di un terreno costituzionale predisponente, il virus della rosolia possa iniziare il processo immunologico alla base della distruzione delle isole pancreatiche. Altri virus potenzialmente implicati nella patogenesi dell'IDDM sono il virus coxackie B4, quello della parotite ed il citomegalovirus.

#### PREDIZIONE E PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO I

L'eziopatogenesi multifattoriale del diabete di tipo I offre la possibilità, quanto meno teorica, di disporre di diversi indicatori o markers, ognuno dei quali più o meno rappresentativo di un singolo momento patogenetico ed a propria volta potenzialmente indicatore più in generale della malattia stessa. L'evidenza ormai consolidata di un lungo periodo di latenza che precede l'insorgenza clinica del diabete di tipo I conferisce a ciascuno di questi markers non soltanto

una utilità diagnostica in termini di specificità e sensibilità, ma anche e soprattutto un potenziale valore predittivo. Di qui l'interesse ed il notevole sforzo prodotto negli ultimi anni al fine di migliorare la caratterizzazione dei vari markers del diabete di tipo I e la loro eventuale traduzione in tests diagnostici di facile applicazione clinica. Tra questi quelli sui quali si fondano le maggiori aspettative e dei quali più rilevanti sono state le acquisizioni nel corso dell'ultimo anno sono i markers autoanticorpali e quelli genetici.

#### *Markers autoanticorpali.*

Il ruolo preminente svolto dai meccanismi immuno mediati nella patogenesi del diabete di tipo I è progressivamente emerso nel corso degli ultimi vent'anni. Fondamentale, tra le diverse altre evidenze, è stata la dimostrazione in circolo di numerosi anticorpi diretti contro determinanti dell'isola pancreatica e della beta cellula. Tra questi, gli autoanticorpi anti-isola pancreatica (ICA), anti-insulina (IAA) ed anti-64KD/glutamato decarbossilasi (GAD) sono quelli che maggiormente rispondono ai requisiti per poter assurgere al ruolo di markers di malattia.

Gli ICA determinati con la classica tecnica dell'immunofluorescenza indiretta su sezioni criostatiche di pancreas umano, rappresentano ancora, a 18 anni dalla loro descrizione, il marker immunosierologico di diabete di tipo I più specifico, sensibile e di più semplice determinazione tra quelli disponibili. Gli ICA vengono normalmente riscontrati nel 70-95 per cento dei diabetici di tipo I al momento della diagnosi, nello 0,2-4 per cento della popolazione sana e nel 2-7 per cento dei parenti di primo grado dei diabetici di tipo I. Da queste semplici rilevazioni emergono la elevata specificità e sensibilità per la malattia degli ICA. Il discorso è tuttavia più complesso per quanto riguarda il valore predittivo di questi anticorpi. Studi prospettici eseguiti in coorti di familiari di primo grado di diabetici di tipo I hanno mostrato un rischio di sviluppare la malattia tra il 40 ed il 90 per cento nell'arco di dieci anni in quei soggetti che possedevano gli ICA, con un rischio proporzionale al titolo (particolarmente se questo risulta superiore a 20 unità JDF), alla persistenza nel tempo ed alla capacità di fissare il complemento (CF - ICA) di questi anticorpi. Il valore predittivo degli ICA in individui che non abbiano una anamnesi familiare indicativa di tipo I è oggetto di diversi studi attualmente in corso. Appare comunque certo come, al di fuori delle famiglie di soggetti già affetti dal diabete di tipo I, la predittività per la malattia degli ICA si riduca notevolmente. Il valore predittivo per il diabete di tipo I conferito dagli ICA nella popolazione generale è stato empiricamente calcolato per gli individui residenti nella regione Oxfordshire ed in quelli residenti in Lombardia, con risultati moderatamente dissimili, in linea con la diversa incidenza della malattia in queste due aree: tale valore risulta compreso tra il 4 e il 40 per cento in rapporto al titolo ed alla regione di appartenenza. È dunque evidente come la predizione del diabete di tipo I, basata sulla sola determinazione degli ICA, risulti sufficientemente elevata nei soli

familiari di pazienti già affetti, mentre non sia ancora altrettanto accurata nella popolazione generale. Poiché la maggior parte dei casi di malattia (85-90 per cento) si verifica in soggetti senza familiarità diabetica, appare evidente che un qualsiasi intervento di prevenzione, per poter ridurre significativamente l'incidenza del diabete di tipo I, debba esercitarsi sulla popolazione generale, cioè proprio laddove la nostra attuale capacità di predizione risulta insoddisfacente. Diversi strumenti e strategie possono essere utilizzati per ovviare a questo problema. Alcuni riguardano una migliore caratterizzazione di questi indicatori sierologici. A questo proposito, nel corso degli ultimi mesi è emersa la evidenza di una chiara eterogeneità degli ICA, in particolare per quanto riguarda le cellule — ed antigene — specificità di questi anticorpi. Due tipi di ICA sono stati identificati, uno beta-cellulo selettivo e GAD-specifico ed uno in grado di colorare tutta l'isola pancreatica in immunofluorescenza e non GAD-specifico. Paradossalmente, di questi due tipi quello che sembra più specifico e probabilmente predittivo per il diabete di tipo I è il secondo, mentre quello che risulta selettivo per le cellule bersaglio della distruzione autoimmune (le cellule beta che producono insulina) e per l'unico autoantigene sino ad oggi caratterizzato (la GAD, vedi oltre) risulta meno specifico e meno predittivo per il diabete di tipo I. Le ragioni di tale paradosso sono oggetto di studio.

Un'altra specificità autoanticorpale di cui è emersa in questi ultimi mesi la eterogeneità è quella degli anti-64kD, così definiti per la loro capacità di immunoprecipitare una proteina insulare di tale peso e mobilità molecolare. L'identità di questa molecola è stata recentemente individuata nella decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD), enzima che catalizza la sintesi di acido gamma-amino-butirrico (GABA) di cui sono ricche alcune cellule neuronali e le cellule beta pancreatiche. Studi ancora in corso hanno inoltre identificato almeno due isoforme di questo enzima, GAD65 a GAD67, con espressione e distribuzione distinte nei tessuti e all'interno delle cellule, ma entrambe apparentemente autoantigeniche in corso di diabete di tipo I. Gli anticorpi anti 64kD sono stati riscontrati nei diabetici di tipo I e nei soggetti a rischio per lo sviluppo della malattia a frequenze molto simili a quelle degli ICA, ai quali risultano quindi paragonabili in termini di sensibilità, specificità e verosimilmente anche di predittività per il diabete di tipo I. Di estremo interesse proprio per le potenziali implicazioni circa la predittività della malattia, è la evidenza, anch'essa recentissima, della eterogeneità della immunoreattività del complesso 64kD: è stato infatti dimostrato che la tripsinizzazione dei preparati cellulari dell'isola genera almeno due gruppi di frammenti distinti, quelli di 50kD e una coppia di 37kD e 40kD. I sieri degli individui con anticorpi anti-GAD possono immunoprecipitare ciascuno od entrambi questi frammenti triptici. Da studi ancora in corso sembrerebbe che gli anticorpi anti-37/40kD siano più specifici e forse maggiormente predittivi per la malattia rispetto agli anti-50kD, agli stessi anti 64kD ed agli anti-GAD. Se i frammenti 37/40kD rappresentino degli epitopi criptici del complesso 64kD messi in evidenza dalla trispinizzazione, o se rappresentino una molecola distinta anche se associata alla GAD, è attualmente materia di intense ricerche.

Sicuramente, la attuale disponibilità di un autoantigene bene caratterizzato e clonato come la GAD porterà in tempi brevi ad importanti chiarimenti in questa materia con fondamentali risvolti non soltanto per una migliore comprensione dei meccanismi immunopatogenetici, ma anche e soprattutto per la messa a punto di tecniche semplici e di largo impiego per la determinazione dei rispettivi anticorpi, strumento indispensabile per l'avvio di campagne di screening per la identificazione dei soggetti a rischio per lo sviluppo del diabete di tipo I.

Gli anticorpi anti insulina (IAA) vengono riscontrati a frequenze inferiori rispetto agli ICA ed agli anti-64kD sia al momento della diagnosi di malattia, sia durante il suo periodo prodromico. La prevalenza degli IAA è inversamente correlata all'età del soggetto, raggiungendo valori molto prossimi al 100 per cento nei bambini più piccoli mentre negli adulti vengono riscontrati a frequenze decisamente basse. Nel corso degli ultimi anni, analogamente a quanto svolto per gli ICA, molti sforzi sono stati prodotti al fine di dirimere le controversie e standardizzare le metodiche per la determinazione di questi anticorpi. Il risultato ottenuto nei workshops internazionali indicano le tecniche radioimmunologiche (RIA) come quelle maggiormente affidabili per la determinazione e misurazione degli IAA specifici per il diabete di tipo I, verosimilmente in quanto in grado di rilevare selettivamente quegli anticorpi a più elevata avidità. Al contrario le metodiche immunoenzimatiche tipo ELISA, forse per la caratteristica di rilevare le specificità a più bassa avidità, sono meno indicate per la determinazione degli IAA specifici per il diabete di tipo I, potendo in effetti rilevare anche quelle popolazioni di anticorpi facenti parte della autoimmunità fisiologica e quindi presenti in percentuali più o meno rilevanti anche negli individui sani ed apparentemente non a rischio per la malattia.

#### MARKERS GENETICI.

Nel diabete di tipo I i fattori genetici agiscono in termini di suscettibilità alla malattia, la quale non è quindi da considerarsi come geneticamente determinata in senso stretto. La suscettibilità risulta in larga misura legata al Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

Già da diversi anni le tecniche sierologiche di tipizzazione tissutale hanno identificato negli alleli HLA-DR3 e DR4 quelli più significativamente associati al diabete di tipo I. Le frequenze degli alleli HLA-DR3 e/o DR4 nei diabetici di tipo I risulta essere intorno all'80-95 per cento. I fenotipi HLA DR3 e DR4 sono quindi da considerarsi come i primi ed ancor oggi più classici markers genetici del diabete di tipo I. Tuttavia occorre ricordare che questi stessi alleli sono tra i più rappresentanti anche nella popolazione normale per cui, se da un lato quasi tutti i diabetici sono HLA-DR3 e/o DR4, soltanto una piccola frazione degli individui di una determinata popolazione che

possiedono tali alleli sviluppa il diabete di tipo I. Ne consegue che il valore predittivo di tali markers nella popolazione generale per lo sviluppo di un diabete di tipo I risulta piuttosto basso.

Più recentemente, mediante l'impiego di tecniche più avanzate di analisi delle sequenze di DNA, sono stati caratterizzati dal punto di vista molecolare gli alleli HLA-DQ anch'essi siti nella regione D del complesso MHC, ma in grado di conferire una suscettibilità superiore a quella riconosciuta agli alleli DR. Di particolare importanza è risultata la posizione 57 nella catena beta di tali alleli, la quale se risulta occupata da un acido aspartico (DQB1 57 - Asp) conferisce protezione nei riguardi del diabete di tipo I, mentre la sostituzione di questo con altro aminoacido come alanina, valina o serina (DQB1 57 non - Asp) conferisce suscettibilità alla malattia. L'associazione del diabete di tipo I con il DQB1 57 - non Asp è stata dimostrata da diversi studi condotti in popolazioni caucasiche: a titolo di esempio, in un recente studio condotto in Lombardia, i diabetici di tipo I omozigoti non - Asp/non Asp sono risultati il 75 per cento, quelli eterozigoti Asp/non - Asp il 22 per cento e gli omozigoti Asp/Asp soltanto il 3 per cento contro il 32 per cento, 39 per cento e 29 per cento rispettivamente della popolazione di controllo. Un altro sito all'interno dei geni DQ di rilevante importanza per la suscettibilità al diabete di tipo I è rappresentato dalla posizione 52 sulla catena alfa, che se occupata da un residuo arginina (DQA1 52 - Arg) in associazione al DQB1 57 - non Asp incrementa ulteriormente la suscettibilità alla malattia. Nello stesso studio condotto in Lombardia sopra menzionato, le frequenze alleliche nel diabete di tipo I sono risultate 45 per cento per la omozigosi Arg/Arg 50 per cento per la eterozigosi Arg/non Arg e 5 per cento per la omozigosi non Arg/non-Arg contro il 14 per cento, 51 per cento e 35 per cento della popolazione di controllo.

Un concetto fondamentale dell'immunogenetica del diabete di tipo I è quello che riconosce negli aplotipi, cioè nei complessi di alleli che tendono a segregare in combinazione, piuttosto che nei singoli alleli, il sito di suscettibilità. Il meccanismo attraverso il quale questi particolari assetti genetici si traducono in una aumentata suscettibilità al diabete di tipo I non è noto. Tuttavia, considerando la posizione dei due sopracitati amino acidi nei prodotti dei rispettivi geni MHC, cioè nelle molecole di classe II, si è ipotizzato che la carica e la posizione dei due amino acidi possano in qualche modo condizionare la conformazione degli eterodimeri DQalfa-beta ed il ruolo di queste molecole nel processo di presentazione degli antigeni, con possibili aberrazioni nella presentazione di ipotetici antigeni virali o autoantigeni. In effetti, calcolando il rischio di diabete di tipo I in funzione del numero di eterodimeri HLA-DQ posseduti da un certo individuo, questo risulta indubbiamente più elevato rispetto a quello calcolabile soltanto disponendo dei fenotipi dei singoli alleli. Tuttavia, ancora una volta applicando questi dati alla predizione della malattia nella popolazione generale, i valori che si possono ottenere sono troppo bassi per potere ipotizzare campagne di screening per la identificazione dei soggetti a rischio.

## EPIDEMIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE DEL DIABETE DI TIPO I.

L'ultimo anno è stato particolarmente importante anche per quanto riguarda la epidemiologia del diabete di tipo I. Si è infatti conclusa l'analisi dei dati dello studio multicentrico EURODIAB che aveva tra gli scopi principali quello di convalidare o smentire l'ipotesi del gradiente geografico dell'incidenza del diabete di tipo I. Secondo tale ipotesi, l'incidenza seguirebbe un gradiente decrescente da nord a sud con valori massimi nei paesi scandinavi e del nord Europa e minimi in quelli mediterranei. I risultati hanno confermato la presenza in Europa di una spiccata variabilità nei valori di incidenza, con un gradiente di massima che vede valori estremamente elevati in Finlandia (fino a 35/100.000/anno) e molto più bassi in Francia, Italia e Spagna (5-10/100.000/anno). Tale regola conosce tuttavia numerose eccezioni, come quella della Sardegna, isola posta al centro del Mediterraneo ma con valori di incidenza per il diabete di tipo I tra i più elevati nel mondo e paragonabili a quelli dei paesi scandinavi. Secondo alcuni autori, l'evidenza del gradiente geografico suggerisce un ruolo preponderante da parte dei fattori ambientali (peraltro ancora tutti da identificare), mentre secondo altri questa rifletterebbe una diversa frequenza dei geni diabetogenici nelle diverse popolazioni. Con l'intento di rispondere a questi quesiti, si sta sviluppando quella che alcuni già definiscono una nuova disciplina scientifica denominata epidemiologia molecolare, che consiste nell'applicazione degli strumenti di biologia molecolare ed immunogenetica alla metodologia epidemiologica.

## MARKERS INTEGRATI PER UNA ACCURATA PREDIZIONE DEL DIABETE DI TIPO I.

L'attuale obiettivo degli studi prospettici nei soggetti a rischio per il diabete di tipo I è quello di rendere sempre più accurata la predizione della malattia. Tale obiettivo non è attualmente realisticamente perseguibile sulla base di singoli markers di rischio, nessuno dei quali è, da solo, in grado di assolvere al ruolo di predittore assoluto del diabete di tipo I. Questo dipende anche dalla natura intrinseca del diabete di tipo I, la cui prevalenza nella popolazione generale è relativamente bassa. In tali condizioni, qualunque marker che possieda una specificità anche di pochissimo inferiore al 100 per cento, si traduce in un valore predittivo notevolmente più basso. Viene emergendo l'evidenza che una maggiore accuratezza nella predizione richieda necessariamente una integrazione dei diversi indicatori: di questi, senza dubbio quelli fondamentali sono gli autoanticorpi, in assenza dei quali il rischio di malattia futura è quasi nullo. Tuttavia, le sole specificità immunosierologiche non sono, e verosimilmente non saranno, sufficienti a garantire una predizione certa di una

malattia la cui patogenesi è tanto complessa ed eterogenea. A questi occorre affiancare i markers genetici: il grande progresso compiuto nell'identificazione e caratterizzazione molecolare dei geni MHC associati al diabete di tipo I e della funzione svolta dai prodotti di tali geni offre già una base su cui operare per definire modelli più avanzati di predizione della malattia.

#### TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO I.

La tradizionale terapia insulinica, basata sulle somministrazioni refratte nella giornata, non ha visto negli ultimi anni novità di rilievo, se si eccettuano nuovi dispositivi, quali le penne portatili, che hanno solo lo scopo di rendere meno problematica l'iniezione di insulina in condizioni di vita standard; questi dispositivi, unitamente alle miscele precostituite, hanno pertanto lo scopo di migliorare l'accettazione, da parte dei pazienti, delle quotidiane iniezioni.

Più significativo è stato il progresso nell'applicazione dei micro-infusori, soprattutto impiantabili, indicati nei casi di diabete instabile, e che rappresentano un interessante mezzo di somministrazione di insulina per via endoperitoneale, per ottenere una insulinizzazione appropriata del fegato senza produrre elevate concentrazioni di insulina nella circolazione sistemica. La realizzazione di un sensore impiantabile per la determinazione continua della glicemia renderebbe possibile la costruzione di un pancreas artificiale impiantabile; le difficoltà di realizzazione del sensore sono tuttavia numerose, per cui questa soluzione promettente non sembra realizzabile in tempi brevi.

In aggiunta a queste modalità di somministrazione, vanno ricordati i continui tentativi di somministrare insulina per la via nasale e per la via orale, al momento però ancora sperimentali. Nell'ambito delle terapie avanzate del diabete tipo I si deve ricordare il doppio trapianto di rene e pancreas, che è ormai uscito dalla fase sperimentale per entrare nella pratica ospedaliera, grazie ai miglioramenti della tecnica chirurgica e della terapia immuno-soppressiva. Il trapianto di rene viene eseguito nei pazienti con insufficienza renale terminale, siano essi diabetici o non diabetici. Il trapianto simultaneo di pancreas, in mani esperte, non riduce le probabilità di successo del trapianto di rene, ma anzi sembra migliorarne le aspettative di efficacia a lungo termine. L'esperienza maturata presso l'Ospedale San Raffaele di Milano sembra dimostrare anche una più prolungata sopravvivenza dei pazienti sottoposti a doppio trapianto rispetto a quella dei pazienti in trattamento emodialitico, con un netto miglioramento della qualità della vita che si manifesta con la ripresa dell'attività lavorativa ed un adeguato reinserimento sociale.

Più di recente, in parallelo al trapianto del pancreas è stato avviato con successo un programma di trapianto di isole di Langerhans. Presso l'Ospedale San Raffaele è stato eseguito l'unico trapianto che ha assicurato una insulino indipendenza superiore ad un anno.

Il trapianto di isole viene attualmente programmato per quei pazienti che, avendo già ricevuto un doppio trapianto di pancreas e rene, hanno in seguito perduto la funzionalità del pancreas, o per coloro che hanno solo ricevuto un trapianto di rene. Le ricerche attuali sono rivolte alla costituzione di « banche di isole » vitali a lungo termine e prive di attività immunogena.

Accanto alle linee di ricerca che cercano di modulare la immunogenicità delle insule prima del trapianto e quelle che cercano di indurre una tolleranza immunologica del ricevente verso gli antigeni del trapianto, un altro approccio sembra particolarmente promettente perché potenzialmente capace di superare gli ostacoli suesposti: l'immunoisolamento delle insule entro microcapsule costituite da membrane biocompatibili a permeabilità selettiva che permettano il normale trofismo cellulare e impediscano il contatto con anticorpi e linfociti e, quindi, la distruzione immunomediata del trapianto. Tali membrane, che hanno già permesso il primo trapianto di insule in pazienti con IDDM senza immunosoppressione presso l'Università di Perugia nel 1989, ritardano, in alcuni modelli sperimentali, alla ricorrenza della malattia autoimmune sul tessuto trapiantato ed inoltre, al di là dei problemi etici connessi, permettono di fatto l'utilizzo di insule xenogeniche, come quelle porcine, nelle metodiche di trapianto insulare, risolvendo il problema della scarsa disponibilità di tessuto trapiantabile. Se le attuali membrane hanno già dimostrato di permettere la sopravvivenza e la funzione a lungo termine dei trapianti insulari microincapsulati quando questi vengano impiantati all'interno di protesi vascolari coassiali nell'uomo, nuove tecnologie e nuovi polimeri sono comunque allo studio allo scopo di ridurre il volume del materiale da trapiantare e di migliorare la rivascularizzazione del trapianto. Macromembrane costituite da tali polimeri favorenti la rivascularizzazione si sono già mostrate capaci da sole di fornire protezione completa agli allotrapianti di insule nel ratto e nel cane. Dalla combinazione dell'uso delle capsule « minime » o « conformali » e dei nuovi polimeri che favoriscono la neo deformazione vasale sono attese le novità maggiori per gli anni a venire in tema di terapia curativa dell'IDDM.

#### EZIOPATOGENESI DEL DIABETE DI TIPO II.

L'eziopatogenesi del diabete tipo II è al momento oscura, rappresentando verosimilmente un insieme di malattie in cui la ridotta secrezione insulinica e l'aumentata resistenza insulinica giocano un ruolo diverso nei diversi pazienti. Si è infatti andato chiarendo che non esiste un solo tipo di diabete tipo II, e che la suddivisione in pazienti magri e obesi corrisponde ad una diversità di tipo fisiopatologico. Infatti i pazienti magri mostrano una secrezione insulinica costantemente e fortemente ridotta ed una normale resistenza insulinica, tanto che si pensa che questi soggetti, che frequentemente richiedono terapia insulinica dopo qualche anno di terapia con ipogli-

cemizzanti orali; siano in realtà affetti da diabete insulino dipendente a lento esordio, privo peraltro delle caratteristiche genetiche ed autoimmuni del diabete tipo I. D'altro canto, i gradi più elevati di resistenza insulinica, forse dovuta al sovrappeso stesso, si osservano nei pazienti obesi, che rappresentano la stragrande maggioranza dei pazienti con diabete tipo II.

Infatti, questi pazienti mostrano la possibilità di eliminare ogni trattamento qualora si sottopongano ad un consistente calo ponderale, dato il persistere di una secrezione insulinica in genere conservata.

Il riscontro di un'aumentata resistenza insulinica ha rappresentato la base per studi di biologia molecolare, mediante i quali è stato possibile dimostrare una serie di alterazioni strutturali del gene del recettore insulinico e, più recentemente, dei geni (candidati) dei trasportatori del glucosio, mentre rarissimi sono i casi in cui si può dimostrare un'alterazione su base genetica della molecola insulinica. Gli studi sui gemelli identici avevano sottolineato l'importanza del patrimonio genetico nella genesi del diabete tipo II. Nel corso degli ultimi anni hanno avuto notevole sviluppo gli studi sulle alterazioni metaboliche dei parenti di primo grado dei pazienti con diabete tipo II, studi che hanno mostrato una abnorme frequenza di fattori di rischio quali la ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), la resistenza insulinica, la riduzione della secrezione insulinica e le anomalie del metabolismo lipidico. Questi studi potranno essere importanti per la prevenzione della progressione dell'IGT a diabete tipo II, in quanto si pensa che il solo patrimonio genetico non sia sufficiente per lo sviluppo del diabete, per il quale sono necessari importanti fattori addizionali quali il sovrappeso, l'età e la scarsa attività fisica.

#### TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO II.

La terapia del diabete tipo II rimane ancorata al principio della dieta come primo approccio, con il fine di ridurre il sovrappeso e di mantenere un peso ideale; a fianco di questo approccio, ha mantenuto il suo valore l'incoraggiamento all'esercizio fisico, e viene sempre più raccomandata un'adeguata istruzione del paziente, che deve essere messo in grado di conoscere la propria malattia e di riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia. Solo quando la dieta non è in grado di assicurare il controllo metabolico, si dovrebbero impiegare i classici farmaci ipoglicemizzanti orali, rappresentati dalle sulfaniluree e dalle biguanidi. Una nuova classe di composti è rappresentata dagli inibitori delle alfa-glicosidasi intestinali, che riducono la velocità di assorbimento dei glucidi e quindi i picchi iperglicemici post-prandiali. Altre molecole sono ancora allo studio, agenti a livello della cellula beta-pancreatica, stimolando la secrezione insulinica, o a livello epatico e periferico, migliorando la sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina. Inoltre è stato osservato che i farmaci inibitori della lipolisi, bloccando l'afflusso degli acidi grassi liberi (FFA) al

fegato, e quindi riducendo la competizione tra glucosio e FFA, sono in grado di migliorare la tolleranza glucidica sia nei soggetti normali che nei pazienti con diabete tipo II, e di ridurre la produzione epatica di glucosio, uno dei fattori fondamentali di iperglicemia durante il digiuno.

Una constatazione frequente è che gli ipoglicemizzanti orali sono efficaci solo per un periodo variabile, qualche anno, e poi devono essere sostituiti dall'insulina. Gli studi più recenti sembrano indicare che tale fenomeno è di natura assai diversa nei pazienti magri, che mostrano una secrezione insulinica nettamente ridotta, e nei soggetti obesi, che mostrano una secrezione insulinica conservata anche quando posti in terapia insulinica. Infatti mediante dieta ipocalorica è stato possibile riportare alla terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali i pazienti obesi già posti in terapia insulinica, ma non i pazienti magri o di peso normale. Questi dati si accordano con quelli citati nella sezione eziopatogenesi, secondo cui il diabete tipo II è una malattia diversa nei pazienti di peso normale e in quelli obesi.

#### NEUROPATIA DIABETICA.

Anche nel corso dell'ultimo anno le ricerche nel campo della neuropatia diabetica sono state fundamentalmente indirizzate verso una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici e della storia naturale di questa complicanza.

Nell'animale da esperimento, accanto ad ulteriori prove di un coinvolgimento della attivazione della via dei polioli nella insorgenza della neuropatia diabetica, vi sono state le prime segnalazioni di un possibile ruolo patogenetico svolto dai radicali liberi. È stato infatti possibile prevenire le precoci alterazioni funzionali del nervo mediante l'uso di sostanze anti-ossidanti. Nell'uomo, l'esecuzione su più vasta scala della biopsia del nervo surale in diverse forme cliniche di neuropatia diabetica ha permesso di individuare pattern caratteristici di danno del sistema nervoso periferico e ha consentito di correlare i reperti morfologici con le diverse misurazioni cliniche e strumentali (analisi delle diverse forme di sensibilità, elettrofisiologia) disponibili nella pratica clinica.

Sul versante clinico, un altro importante campo di ricerca ha avuto come obiettivo l'individuazione e la validazione di metodiche cliniche e strumentali per una diagnosi di screening della neuropatia diabetica. L'applicazione di queste metodiche ad indagini epidemiologiche eseguite su un assai numeroso campione di pazienti ha consentito di quantificare la prevalenza della neuropatia diabetica con ancora maggiore precisione.

Infine sono stati resi noti i risultati derivanti dal follow-up di pazienti diabetici sottoposti a trapianto combinato di rene e pancreas o di solo pancreas. I risultati a lungo termine (3-5 anni) di questi studi sembrano indicare che i vantaggi ottenibili con il mantenimento

della normoglicemia sono marginali una volta che essa si realizza quando il danno nervoso sia stabilizzato ed avanzato. Inoltre sono stati pubblicati primi risultati parziali di trials clinici ancora in corso relativi all'uso di farmaci inibitori della aldoso-reduttasi.

#### NEFROPATIA DIABETICA.

Tra le complicanze microangiopatiche della malattia diabetica la nefropatia ha una peculiare rilevanza in considerazione dell'elevata morbilità e mortalità e dell'elevato costo sociosanitario.

Negli ultimi anni sono stati compiuti molti studi che hanno consentito una articolata rivalutazione patogenetica.

Nella fase conclamata della nefropatia diabetica sono stati individuati elementi di prevenzione che consentono, rispetto al passato, un più graduale declino verso l'insufficienza renale ed una migliore qualità della vita in ogni programma di terapia sostitutiva (dialisi extracorporea, dialisi peritoneale, trapianto renale).

La più importante novità degli ultimi anni è costituita dalla possibilità di individuare pazienti con diabete di tipo I a rischio di progressione verso la nefropatia diabetica prima che siano evidenti segni clinici di tale complicanza.

In presenza di un filtrato glomerulare ancora normale è rilevabile infatti, con adeguate metodologie (Radioimmunoassay, immunoenzyme, system, turbidimetir, immunoturbidimeter), una aumentata escrezione urinaria di albumina definita come microalbuminuria che, in particolare se associata ad ipertensione o a familiarità in tal senso, costituisce un importante marker prognostico. In merito a questa possibile associazione tra ipertensione arteriosa essenziale e diabete mellito sono tutt'ora in corso studi volti a valutare ipotetici markers quali il  $\text{Na}^+\text{-Li}$  countetrasport nel globulo rosso che in particolare potrebbe indicare predisposizione genetica all'ipertensione arteriosa essenziale.

Ricerche cliniche recenti farebbero supporre la possibilità di una più incisiva opera terapeutica preventiva. Si segnalano in particolare studi condotti con Ace inibitori in pazienti diabetici, microalbuminurici, normotesi che sembrerebbero arrestare l'evoluzione della microalbuminuria verso la nefropatia diabetica conclamata.

Il riscontro di un iniziale aumento dell'escrezione urinaria di albumina è stata peraltro riscontrata anche nel diabete di tipo II. Tale dato, in questo caso, assumerebbe non solo valore predittivo di nefropatia futura, ma in maniera più intensiva, marker di rischio generico di mortalità e più in particolare di evento cardiovascolare ischemico. Se tale dato sarà confermato sarà realistica la possibilità di influenzare in senso positivo la evoluzione della nefropatia e della cardiopatia diabetiche.

**INIZIATIVE EUROPEE PER IL MIGLIORAMENTO  
DELLA ASSISTENZA SANITARIA IN AMBITO DIABETOLOGICO.**

L'approfondimento delle conoscenze della fisiopatologia del diabete e delle sue complicanze nonché la elaborazione di modelli preventivi e terapeutici sempre più adeguati non avrebbero significato se non si traducessero in un miglioramento dello stato di salute dell'intera popolazione dei soggetti diabetici. È questa l'idea alla base della Dichiarazione di Saint-Vincent promulgata sotto l'egida della Regione Europea della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/E) e della Federazione Internazionale per il Diabete (IDF/E). Il programma di azione congiunto promosso dalla OMS/E e dalla IDF/E è basato su di un ampio coinvolgimento della comunità diabetologica europea e orientato alla individuazione di standards diagnostici e terapeutici realisticamente realizzabili per ridurre in termini significativi le complicanze del diabete e per migliorare la qualità di vita dei soggetti diabetici.

L'elemento cardine in tale programma è rappresentato dalla documentazione e dalla quantificazione dei risultati ottenuti quale fattore irrinunciabile di programmazione nel processo a spirale del miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria in ambito diabetologico.

Secondo le indicazioni dell'OMS l'adattamento alla realtà nazionale delle linee di indirizzo per la applicazione della Dichiarazione di Saint-Vincent dovrà essere realizzato mediante l'ampio coinvolgimento ed il consenso di tutte le forze coinvolte nella gestione della malattia diabetica e rappresentate dalle autorità ministeriali, dalle Regioni, dalla comunità medico-scientifica e dalle associazioni di volontariato.

È di prioritaria importanza sottolineare come, secondo le stime delle importanti Istituzioni sia nazionali che internazionali quali la CEE e l'OMS, il miglioramento della assistenza diabetologica comporta non soltanto il risultato sociale di notevole importanza rappresentato dal miglioramento dello stato di salute di una fascia rilevante di popolazione, ma anche un abbattimento dei costi sociali che la malattia diabetica comporta e rappresentati dalla maggiore ospedalizzazione, dalla riduzione di trattamenti acuti e cronici di costo rilevante quali amputazioni, chirurgia vascolare, dialisi e trapianto, dalla riduzione delle pensioni di invalidità per amputazione, cecità ecc., dall'aumentata capacità produttiva del soggetto diabetico.

IL MINISTRO



MINISTERO DELLA SANITÀ

Istituto Superiore di Sanità

00161 Roma.

18 FEB. 1993

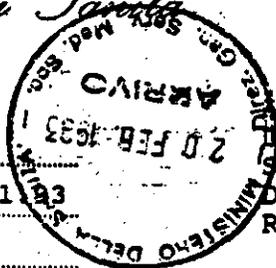
VIALE REGINA ELENA, 299  
TELEGRAMMI: ISTISAN-ROMA  
TELEX: 610071  
TELEFAX: 4469938

N. 002701 EB12

Risposta al Foglio del 21.01.93

N. 500.4/D.3.21

Allegati



Ministero della Sanità  
Direzione Generale dei  
Servizi di Medicina Sociale  
Divisione IV  
Roma EUR 27

OGGETTO: **Parere sulla relazione al Parlamento sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni scientifiche, in tema di diabete mellito (art.2 legge 115 del 16 marzo 1987) per l'anno 1991.**

La relazione indicata in oggetto fornisce un quadro comprensivo e ben articolato sulle nuove acquisizioni scientifiche sul diabete mellito.

Essa copre l'etiopatogenesi del diabete di tipo I, con una revisione dei fattori genetici e di quelli ambientali, la predizione e la prevenzione del diabete di tipo I specie centrata sulla valutazione dei markers anticorpali e i markers genetici, l'epidemiologia e l'epidemiologia molecolare del diabete di tipo I, i markers integrati per un'accurata predizione del diabete di tipo I, la terapia del diabete di tipo I, l'etiopatogenesi del diabete di tipo II, la terapia del diabete di tipo II, la neuropatia e la nefropatia diabetica ed un aggiornamento sulle iniziative europee per il miglioramento dell'assistenza sanitaria in ambito diabetologico.

In generale sembra sempre più affermarsi l'ipotesi, che ormai può considerarsi una teoria, sulla natura autoimmunitaria dal diabete di tipo I il cui avvio è legato ad una forte componente genetica. Quest'ultima peraltro non spiega tutta la patologia e pertanto sono in corso di studio possibili influenze ambientali che si stanno orientando verso il ruolo di alcuni virus.

Sono ormai noti vari markers anticorpali diretti contro l'insula pancreatica e le beta cellule il cui potere predittivo non è, per ora, ottimale.

D'altra parte anche i markers genetici non sembrano ancora adeguati a fornire una predizione che

giustifichi campagne di screening per l'identificazione dei soggetti a rischio. Tutto ciò, tuttavia, può far sperare di poter identificare terapie capaci di rallentare o bloccare la progressione verso la forma conclamata della malattia.

L'epidemiologia ha confermato il gradiente decrescente Nord-Sud in Europa nella incidenza-prevalenza del diabete di tipo I con l'eccezione della Sardegna che presenta elevati livelli simili a quelli dei paesi nordici. Sono in corso studi per identificare markers integrati tra genetica e immunologia.

In campo terapeutico non ci sono stati miglioramenti sostanziali mentre in casi selezionati è in corso di sperimentazione il trapianto di insule pancreatiche, il trapianto del pancreas e quello di reni nei soggetti con insufficienza renale.

Nell'etiopatogenesi del diabete di tipo II si stanno acquistando nuove conoscenze che tendono a segregare, come due condizioni abbastanza diverse, i casi di pazienti magri (forse variante minore del tipo I) dai casi di pazienti obesi. In campo terapeutico viene confermata la validità di procedure già note basate prima su norme igieniche e solo successivamente di tipo farmacologico.

Si stanno approfondendo le conoscenze sulla patogenesi della neuropatia diabetica che peraltro sembra risultare irreversibile una volta raggiunto un certo grado.

Risulta, infine, che v'è molta attenzione per avviare un miglioramento della assistenza sanitaria del paziente diabetico, con coordinamento internazionale, anche se ancora molti ostacoli vanno superati.

Complessivamente il parere per il documento esaminato è molto favorevole anche perchè la qualità e la completezza indicano un miglioramento rispetto ai documenti precedenti.

IL DIRETTORE DELL'ISTITUTO

*all'ca*



