

Le certezze dei trial, gli studi in corso

Solide basi scientifiche e un'alta qualità delle cure garantiscono ai pazienti DM1 una vita normale. E diversi trial sono in corso per verificare strategie di predizione e prevenzione.

Per la qualità delle ricerche che vi si svolgono, le attrezzature e la completezza del Team, il Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e Adolescenza dell'Istituto Scientifico H San Raffaele di Milano è considerato tra i punti di riferimento europei per la Diabetologia Pediatrica. Lo dirige Giuseppe Chiumello, 64 anni, direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Milano e della Scuola di specializzazione in Pediatria e Neonatologia. Chiumello è Direttore scientifico di diverse riviste, fra le quali *Pediatria & Diabete*.

Giuseppe Chiumello

Nato il giorno di San Silvestro del 1935, Giuseppe Chiumello dirige la Clinica Pediatrica dell'Università di Milano e il Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e Adolescenza dell'Istituto Scientifico H San Raffaele di Milano. Chiumello non limita i suoi interessi di medico, ricercatore e organizzatore della ricerca alla sola diabetologia. Direttore della Scuola di specializzazione in Pediatria e Neonatologia è Coordinatore del dottorato di ricerca

Fisiopatologia dello sviluppo sessuale, dello studio della Commissione europea Long term effects of exposure in children to estrogenized meat, Responsabile scientifico del progetto finalizzato Intossicazioni alimentari correlate con l'utilizzo di farmaci in zootecnia. Chiumello ha presieduto la European Society for Pediatric Endocrinology, ed è Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale.

Immagini di parlare con un medico non diabetologo che ha a cuore il caso di un bambino diabetico. Cosa potrebbe dire?

Sarei estremamente ottimista. Importanti trial, studi condotti su grandi numeri di pazienti per molti anni, hanno confermato quello che i pediatri già intuivano grazie all'esperienza di ogni giorno, cioè che la gestione corretta del diabete è premessa indispensabile per ottenere risultati soddisfacenti.

Sembra l'uovo di Colombo...

Ora sì, ma fino a pochi anni fa il diabete veniva curato – e purtroppo in alcuni casi lo è tuttora – controllando il paziente a intervalli anche lontani, consigliandogli uno schema insulinico, dandogli uno stampato con la dieta e il tutto sulla base di una glicemia fatta al momento. I risultati di un approccio integrato si misurano già oggi in termini di rischio di complicanze e soprattutto di qualità della vita.

Quale è stato il punto di svolta?

Come sempre non esiste un 'punto di svolta' ma piuttosto un lungo lavoro collettivo. Possiamo dire, però, che il DCCT ha rappresentato un punto di non ritorno.

Di cosa si tratta?

Il DCCT⁽¹⁾ sigla di *Diabetes Control and Complication Trial* è uno studio clinico longitudinale multicentrico condotto negli Usa dal 1983 al 1993 su 1441 casi di DM1. Lo studio intendeva confermare gli effetti sulle complicanze microvascolari di quello che una volta

si definiva controllo 'intensivo' della glicemia. A questo scopo, una parte del campione è stata curata con la terapia standard e una parte con un regime che prevedeva 4 o più iniezioni al giorno di insulina, utilizzo del microinfusore, almeno 4 controlli della glicemia, frequenti visite ambulatoriali e regolari contatti telefonici. Soprattutto si è sperimentato un approccio che mirava a dare al paziente le informazioni per ottimizzare la terapia, variando le dosi di insulina, gli orari delle somministrazioni, dei pasti e dell'attività fisica.

Cosa ha stabilito il DCCT?

Lo studio ha dimostrato come mantenere i livelli di glicemia il più vicino possibile ai valori normali ritardi l'insorgere e la progressione delle complicanze del diabete a carico della retina, del rene e del sistema nervoso. Il trial ha inoltre provato che questi benefici si raggiungono – in misura minore – anche con pazienti che hanno alle spalle, cosa che accadeva, anni di insufficiente controllo glicemico.

E i soggetti in età pediatrica?

Nel DCCT l'età media era di 27 anni, ma nel sottogruppo pediatrico⁽²⁾ i risultati erano sovrapponibili in maniera significativa. Indagini realizzate successivamente solo su una popolazione pediatrica hanno confermato i risultati del DCCT.

Riassumiamo gli effetti di un controllo attento della glicemia.

Se parliamo di prevenzione primaria, un controllo intensivo della glicemia è

4

**Pratiche
e affidabili.**



ACCU-FINE®
La qualità.
Prima di tutto.

**Sicuri
e funzionali.**



in grado di ridurre del 76% il rischio di sviluppare la retinopatia. A livello di prevenzione secondaria, nei pazienti che già soffrivano di stadi iniziali della malattia si è dimostrata una riduzione del 50% nella progressione.

❓ **La retinopatia è strettamente associata alla nefropatia.**

Si tratta delle due principali complicanze microvascolari. La nefropatia impiega un tempo maggiore per arrivare allo stadio clinico, ma la sua progressione è annunciata con molto anticipo dalla microalbuminuria. Ancora una volta si è confermato come il controllo della glicemia abbia ridotto del 50% lo sviluppo e la progressione della malattia.

❓ **E la neuropatia diabetica?**

Mantenere i livelli glicemici più vicini possibile a quelli normali riduce del 60% il rischio di danni alle fibre nervose.

❓ **Il DCCT non dice però nessuna parola definitiva sul rapporto fra controllo glicemico e complicanze cardiovascolari.**

Da uno studio condotto su una popolazione così giovane non ci si poteva attendere un risultato definitivo in materia. Le nostre cognizioni sui fattori di rischio cardiovascolari si sono molto sviluppate negli anni seguenti al DCCT. Studi successivi mirati sulla popolazione pediatrica e soprattutto studi effettuati su diabetici di tipo 2 hanno dato risultati molto interessanti.

❓ **In che misura gli effetti positivi sono dovuti alla particolare qualità e intensità del rapporto che si crea fra medici e pazienti nel corso di un trial?**

In effetti un trial simile, ma eseguito su pazienti diabetici di tipo 2, lo UKPDS ha sottolineato come la fine del periodo di controllo abbia portato in molti casi a un deterioramento del compenso glicemico. Ma non dimentichiamo che

questi studi sono stati condotti in paesi come gli Usa o l'Inghilterra, nei quali i livelli di eccellenza raggiunti nella ricerca non sono accompagnati a una identica qualità delle cure erogate. In Italia disponiamo di una rete di centri specializzati che è sicuramente migliorabile, ma è comunque assai più adeguata – nella qualità e nella quantità delle risorse messe a disposizione – alle esigenze dei pazienti DM1.

//
I risultati di un approccio integrato si misurano già oggi in termini di rischio di complicanze e soprattutto di qualità della vita.

❓ **Da alcuni anni anche i farmaci ipertensivi hanno assunto un ruolo importante...**

Sì. Non solo ritardano l'insorgere della nefropatia ma possono anche far regredire situazioni di sofferenza renale evidenziate da una micro o macroalbuminuria. Recenti trial hanno sottolineato l'efficacia degli ACE inibitori e dei beta bloccanti nei confronti di una popolazione normotesa ma a rischio di nefropatia. Il trial HOPE ha dimostrato come, su una popolazione di pazienti DM2 ultracinquantacinquenni, una terapia di lungo termine a base di Ramipril abbia ridotto in maniera notevole il rischio sia di nefropatia sia di cardiopatia anche nella popolazione normotesa. Evidentemente il farmaco non si limita a ridurre la pressione, ma svolge anche altre funzioni. Visti questi risultati è iniziato uno studio chiamato POND al quale il nostro Centro partecipa, con lo scopo di prevenire la nefropatia diabetica con l'assunzione di ACE inibitori in soggetti normoalbuminurici.

❓ **Ma l'autocontrollo è davvero privo di 'effetti collaterali'?**

Un corretto autocontrollo non ha effetti collaterali. Il giovane che oggi viene sottoposto a un controllo intensivo della glicemia deve affrontare problemi diversi ma meno gravi di quelli che avrebbe avuto 20 anni fa: in particolare l'aumento di peso e un maggior rischio ipoglicemico⁽³⁾. L'aumento di peso, particolarmente frequente nella popolazione femminile, comporta a sua volta un maggior rischio cardiovascolare. Va quindi regolato e prevenuto con una dieta più stretta.

❓ **Le ipoglicemie però sono un problema.**

I casi di grave ipoglicemia sono assai rari: sotto il profilo clinico non parlerei di una controindicazione. Le ipoglicemie lievi possono avere un effetto negativo, questo è vero, ma forse più sul piano psicologico. In ogni caso anche questo 'farmaco', come lei chiama il corretto controllo della glicemia, va dosato con cura. Gli obiettivi terapeutici vanno calibrati.

❓ **Proviamo a fare un esempio?**

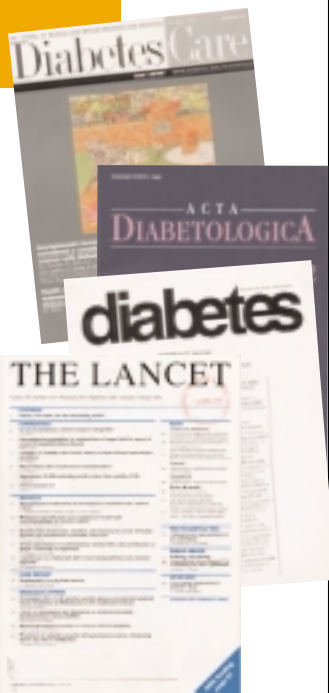
L'emoglobina glicosilata ci dà un'idea del controllo delle glicemie nei tre mesi precedenti. In un soggetto normale è solitamente inferiore al 6%. L'obiettivo terapeutico è mantenerla al di sotto del 7,5%. Esiste infatti una diretta relazione fra l'emoglobina glicosilata e possibili complicanze. Il Pediatra, però, soprattutto in una fase di instabilità come la prima infanzia, può benissimo decidere di darsi temporaneamente obiettivi meno ambiziosi, riducendo così le ipoglicemie.

❓ **Una terapia solida, ma flessibile...**

Tutti gli edifici veramente ben costruiti devono essere flessibili. Un eccesso di rigidità rappresenta sempre un rischio. La terapia del diabete interessa ogni aspetto della vita del paziente ed è – a tutt'oggi – una terapia lifelong. Solo

//
Un controllo intensivo della glicemia riduce del 76% il rischio di retinopatia; del 50% lo sviluppo e la progressione della nefropatia, e del 60% quello di neuropatia. L'associazione con gli ACE inibitori consente probabilmente simili livelli di abbattimento nel rischio cardiovascolare.

//



rendendola giustamente flessibile e dando al paziente i mezzi necessari per adattarla alle sfide di ogni giorno possiamo ottenere la compliance necessaria.

❓ Il paziente cura se stesso...

Assolutamente sì. Uno degli aspetti più innovativi della Diabetologia pediatrica è la dinamica particolare che si viene a creare fra paziente e Team. Compito del Team non è risolvere una patologia acuta, ma dare al paziente i mezzi per gestire autonomamente il proprio profilo glicemico: informazioni e motivazione, oltre a farmaci e presidi.

❓ Educazione sanitaria e educazione terapeutica...

L'educazione terapeutica è il pilastro della terapia. Come sa non mi occupo solo di Diabetologia pediatrica e posso affermare che l'esperienza didattico-educativa, e aggiungerei anche umana, che abbiamo fatto con il DM1 risulta estremamente utile. Potremmo dire che ha aperto nuove frontiere a una medicina che si confronta sempre più spesso con malattie croniche, soprattutto di origine autoimmune.

❓ Stanno aumentando i casi di diabete così come avviene per altre patologie immuni?

Sì, per quanto l'incidenza vari in Europa da un minimo di 3,2 a un massimo di 50 nuove diagnosi per 100 mila abitanti/anno tra 0 e 14 anni; ogni 12 mesi il numero dei diagnosticati aumenta del 3,4%. Cresce in maniera più rapida la quota di casi in cui il diabete insorge prima dei 5 anni⁽⁴⁾.

❓ A cosa si deve la progressione?

Le cause possono essere molte, lei non ha idea di quante risorse siano impegnate, anche in questo Istituto, per rispondere alla sua semplice domanda. Le indagini sono ancora in corso, il colpevole è tuttora a piede libero. E credo che sarà così per qualche tempo. Sempre che un 'colpevole' esista.

❓ Parliamo del futuro: il diabete resterà una malattia cronica?

Negli ultimi anni abbiamo appreso moltissimo sul meccanismo che porta alla distruzione delle beta cellule. Da questa ricerca sono derivati vari studi sulla prevenzione del DM1.

❓ Quali sono gli studi in corso?

Sono diversi: alcuni mirano a ritardare o a scongiurare l'insorgere del DM1 in pazienti che risultano positivi agli anticorpi: abbiamo sviluppato un know how che ci permette, tramite marker immunologici e genetici, di definire se un soggetto sano ha una elevata probabilità di sviluppare il DM1.

❓ Una 'predizione' del diabete...

Il nostro Centro ha messo a punto la possibilità di dosare questi marker su sangue capillare e sta attualmente partecipando a uno studio europeo (REM trial) sui nuovi marker anticorpali.

Stiamo conducendo poi, insieme ad altri centri italiani, uno studio genetico e immunologico su una popolazione di neonati senza rischio familiare (DIABFIN). Inoltre lo studio ENDIT prevede assunzioni di nicotinamide, una sostanza che ha interessanti funzioni protettive. Questo studio, al quale partecipiamo, è un doppio ciclo e terminerà nel 2003, ma la sensazione è che non sia una strada risolutiva.

La seconda via è quella seguita dal DPT-1 che prevede l'assunzione 'preventiva' di insulina per via sia orale sia sottocutanea. Il DIPP è, invece, uno studio finlandese che prevede l'assunzione di insulina per via nasale. L'obiettivo di questi e altri studi⁽⁵⁾ è di 'aiutare' le beta cellule prima o durante la fase in cui sono sottoposte alla reazione autoimmune.

❓ E i risultati?

Questi trial devono ancora concludersi. Altri studi non multicentrici effettuati su un nucleo ridotto di soggetti e per periodi di tempo minori hanno dato risultati interessanti. Dallo Schwabing

Insulin Prophylaxys Pilot Trial, per esempio⁽⁶⁾, emerge che nel gruppo trattato con insulina prima dell'insorgere del DM1, il 90% dei pazienti non aveva sviluppato l'insulinodipendenza dopo 4 anni dalla cura e il 50% nemmeno dopo 7 anni. Nel gruppo di controllo, a 4 anni tutti i pazienti erano divenuti insulinodipendenti. Sono dati che vanno però confermati anche per valutare possibili effetti collaterali. Per esempio, una insulinoresistenza.

❓ E la cura? La pillola che fa passare il diabete?

La 'pillola' è ancora in fase iniziale di studio, non dimentichiamo che si tratta di restituire una funzione che è stata 'amputata'. La soluzione che sembrerebbe più vicina non è una pillola, ma un trapianto di beta cellule. La tecnica è già stata sperimentata ed è efficace, ma la sua applicabilità dipende dallo sviluppo di terapie immunodepressive, senza effetti collaterali⁽⁷⁾.

❓ Una seconda strada è il pancreas artificiale...

Anche su questo punto sono stati fatti importanti passi avanti. Il meccanismo che eroga l'insulina programmata in continuo nell'organismo esiste già da tempo, è il cosiddetto 'microinfusore'. Da poco usiamo un sensore in grado di monitorare la glicemia ogni 5 minuti e di dare ordini, attraverso un software sicuro e programmabile, al microinfusore. Il sensore, che dura tre giorni, dà ottimi risultati.

❓ Siamo all'insegna dell'ottimismo.

Lei mi chiedeva cosa direi a un collega che mi parlasse con preoccupazione di un bambino DM1. A lui direi: "Guarda che la medicina oggi ha i mezzi per garantire una vita normale a questo bambino per tutto il tempo che sarà necessario a mettere a punto un 'magic bullet': una medicina che faccia 'passare' il diabete e non si limiti a gestirlo, per quanto lo faccia egregiamente".

(1) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *The New England Journal of Medicine*, 30 September 1993, Vol. 329 N° 14.

(2) Effect of intensive diabetes treatment on the development of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: DCCT, *The Journal of pediatrics*, August 1994, Vol. 125 N° 2.

(3) How have patient reacted to the implications of DCCT?, *Diabetes Care*, August 1996, Vol. 19 pag. 876.

(4) Variations and trends in incidence of childhood diabetes in Europe (Eurodiab Ace Study Group), *The Lancet*, 11 March 2000, Vol. 355, pag. 873.

(5) Un riassunto di questi e altri trial sulla prevenzione secondaria insieme a una panoramica sulle tecniche di predizione del diabete del DM1 si trova in *Prediction and prevention of type 1 diabetes*, un supplemento speciale di *Acta Paediatrica* 1998, Vol. 425.

(6) Delay of Type 1 diabetes in high risk, first degree relatives by parenteral antigen administration: the Schwabing Insulin Prophylaxys Pilot Trial, *Diabetologia*, 1998, Vol. 41, pag. 536.

(7) J. Shapiro, J.R.T. Makey, E.A. Ryan, G.S. Korbutt, E. Toth, G.L. Warnock, N.M. Kneteman, R.V. Rajotte. Islet transplantation in seven patients with Type-1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen, *The New England Journal of Medicine*, 343, 4: 230-23 2000.