

Qual è lo stato dell'arte delle ricerche svolte nella predizione del Diabete di tipo 1. La mole di informazioni raccolta è poderosa soprattutto per quel che riguarda i fattori genetici e immunologici di rischio. Ma non è ancora possibile passare dalle ipotesi alle certezze.

# Tra il predire e il fare

## Franco Meschi

Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia Pediatrica  
IRCCS Istituto Scientifico H San Raffaele -Milano

**T**ra la fine degli anni '80 e la svolta del secolo sono state avviate diverse ricerche mirate alla predizione genetica e immunologica del Diabete di tipo 1.

La ricerca in campo genetico ha confermato l'ipotesi di una predisposizione genetica al DM1. In primo luogo sono stati identificati alcuni alleli del sistema maggiore di istocompatibilità HLA (tramite tipizzazione sierologica e studio molecolare delle catene DQ beta) presenti con maggior frequenza nella popolazione DM1. La combinazione di alleli più specifica è presente nel 98% dei soggetti DM1.

La ricerca ha anche confermato l'ipotesi della multifattorialità del DM1. Non esiste insomma 'il gene del diabete' ma solo una predisposizione genetica. La combinazione di alleli di maggior rischio DR3-DQ2 e DR4-DQ8 per esempio si riscontra anche nell'1% della popolazione generale. Visto che la prevalenza del DM1 sulla popolazione è intorno allo 0,1% un eventuale screening genetico di massa (posto che sia eticamente ed economicamente proponibile) darebbe luogo a 99 falsi positivi per ogni predizione corretta.

Un interessante sviluppo della ricerca genetica effettuata su popolazioni ad alto rischio è invece il 'gene della protezione'. L'allele DR2-DQ6 che è presente nel 20% della popolazione generale (ma in meno dell'1% della popolazione a rischio) è infatti associato a una significativa protezione anche nei soggetti a rischio per comparsa del diabete.

Probabilmente questo gene attiva meccanismi che consentono di orientare correttamente la reazione immunitaria evitando il suo 'deraglia-

mento'. La ricerca sulla prevenzione immunologica si è sviluppata soprattutto sulle popolazioni a rischio, vale a dire sui familiari di primo grado dei soggetti che hanno già manifestato il diabete di tipo 1. La prevalenza del diabete di tipo 1, che in Italia è mediamente dello 0,1% per la popolazione generale, sale di 50 volte al 5% nei fratelli di un paziente di tipo 1, di 60 volte al 6% nei figli di padre diabetico ma solo di 30 volte al 3% nei figli di madre DM1. Diversi studi sono stati effettuati su queste popolazioni a rischio ed è stato possibile identificare le tappe della 'storia immunologica' che precede il diabete. Per la precisione grandi passi sono stati compiuti nell'immunologia umorale (gli anticorpi) mentre limitate sono le conoscenze nell'autoimmunità cellulare (i linfociti).

La migliore comprensione dei meccanismi dell'immunità cellulare potrebbe aprire ipotesi di prevenzione più concrete. Tornando ai marker anticorpali, a ormai 25 anni dalla scoperta del primo di essi, l'Islet Cell Antibody (ICA) sono stati identificati gli anticorpi dell'insulina (IAA) e una serie di altri anticorpi fra i quali gli anti-GAD e IA2. Una notevole mole di dati e lavori su questo tema ha permesso di definire come la probabilità di sviluppare il DM1 sia proporzionale al numero di anticorpi rilevati. Per la precisione: la presenza di più di tre anticorpi indica un rischio superiore al 90% di sviluppare diabete entro i 20 anni di vita. Nell'infanzia gli IAA sono usualmente i primi ad apparire mentre i GADA sono i secondi (la positività anticorpale si può rilevare già al termine del primo anno di vita).

La probabilità aumenta anche in base al titolo di questi anticorpi. Questi studi hanno cambiato ormai da tempo l'immagine che ci si era fatta dell'insorgenza del DM1. Quella che appariva come una 'imboscata' autoimmune veloce e acuta potrebbe essere ora descritta come una battaglia lunga, forse assai lunga, fra la betacellula e i linfociti, preceduta da uno schieramento di eserciti che



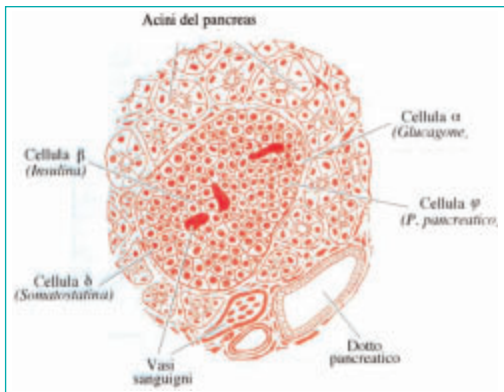
Pratiche  
e affidabili.



**ACCU-FINE®**  
La qualità.  
Prima di tutto.

Sicuri  
e funzionali.





richiede diversi anni. Le ricerche hanno confermato anche come nel 10% dei casi la distruzione della betacellula avvenga in assenza di positività anticorpale.

In questo caso ci troviamo di fronte probabilmente a una forma di diabete non di natura autoimmune.

Nella popolazione a rischio la grande variabilità dei possibili

'schieramenti' anticorpali pone un problema al passaggio dalla predizione alla prevenzione. Le strategie di prevenzione sono generalmente tanto più efficaci quanto più sono precoci. Viceversa però la predizione del diabete (o del non-diabete) diventa più precisa con l'andare del tempo. Un soggetto a rischio che a tre anni di età non presenta nessun anticorpo ha comunque ancora possibilità di svilupparli. Viceversa un soggetto che non presenta nessun anticorpo a 10 anni ha una alta possibilità di non sviluppare il diabete di tipo 1. Solo il 5% dei casi di DM1 si sviluppa nella popolazione a rischio. In quel 95% dei casi di diabete che avvengono senza familiarità, la comparsa dei sintomi e quindi l'intervento avviene quando la distruzione delle betacellule è già completa o quasi. Alcuni studi si sono posti l'obiettivo di seguire campioni casuali di popolazione generale, sia solamente per seguire la

storia naturale e anticorpale dell'eventuale caso di diabete (come l'italiano DiabFin e il tedesco Babydiab) sia con l'obiettivo di associare una terapia preventiva (come il finlandese Trigr e Prevefin un ramo di Diabfin che stanno valutando l'eliminazione dalla caseina dal latte e l'inserimento nella dieta di vitamina D).

DiabFin, uno studio multicentrico iniziato nel 1999 che coinvolge il Policlinico Universitario Umberto I e l'Ospedale del Bambin Gesù a Roma, l'IRCSS Gaslini a Genova e l'Istituto scientifico H.S. Raffaele a Milano) ha seguito tutti i bambini caucasici nati negli Ospedali interessati nell'arco di 1 anno. Finora 5 mila neonati sono stati sottoposti a una mappatura genetica. Quelli che presentano gli alleli di alto e medio rischio (circa il 10%) sono richiamati al compimento del primo anno di vita per una analisi degli anticorpi GADA e IA2. Chi al primo anno risulta positivo ad almeno uno di questi anticorpi (e qui i numeri si riducono a poche unità) viene sottoposto ogni anno a un completo screening anticorpale e a un test metabolico (la risposta insulinica all'assunzione intravenosa di glucosio) teso a identificare precocemente una minore efficacia della funzione escretiva.

Si sta ora valutando se effettuare comunque su tutta la popolazione geneticamente positiva un esame anticorpale al secondo e al terzo anno di età. L'obiettivo è descrivere la storia clinica di alcuni casi di DM1 dalla nascita all'esordio.

## Predizione Genetica

### Risultati

Sono stati identificate caratteristiche genetiche condivise dal 95% dei pazienti DM1.

### Problemi

Queste caratteristiche sono presenti nel 10% circa della popolazione generale, contro una incidenza 30 volte inferiore della patologia.

### Potenzialità

La combinazione delle indagini genetiche e immunologiche migliora la capacità di previsione del diabete.

### Risultati

È stato identificato il 'gene della protezione', un allele condiviso dai pazienti a rischio che non sviluppano diabete e assente in chi lo sviluppa.

### Problemi

Questo allele è presente nel 20% della popolazione generale.

### Potenzialità

Ricerche proteomiche potrebbero definire il meccanismo della protezione che consente di mantenere la distinzione tra self e non self nelle reazioni immunitarie.

## Predizione Immunologica

### Risultati

Sono stati identificati una serie di anticorpi correlati all'insorgenza del DM1 e si sono stabiliti livelli di rischio per ciascuno di questi, per le loro combinazioni e per il loro titolo.

### Problemi

La predizione immunologica è tanto più precisa quanto meno è precoce e in ogni caso si danno casi di esordio in assenza di anticorpi o di non esordio in presenza di alti valori di rischio.

### Potenzialità

L'estensione delle ricerche in atto presso la popolazione generale potrebbe permettere di comprendere le condizioni in base alle quali un soggetto non a rischio sviluppa DM1.