

PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 1: QUALE FUTURO DOPO IL DPT-1?

E. BOSI

Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Presupposti alla prevenzione del diabete di tipo 1

Da oltre 20 anni sappiamo che il diabete di tipo 1 è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da una lunga fase di incubazione e come tale, almeno in teoria, suscettibile di prevenzione (1). La acquisita capacità di identificare i soggetti durante la fase pre-clinica mediante screening autoanticorpale e di predirne con elevata accuratezza la possibile evoluzione a malattia rappresenta il maggiore avanzamento della ricerca sulla patogenesi del diabete di tipo 1 degli ultimi anni. Questo risultato è stato reso possibile dalla messa a punto di saggi quantitativi per la misurazione degli autoanticorpi, dai classici ICA a quelli a specificità antigenica nota per insulina, GAD e IA-2 (2). Man mano che la predizione del diabete di tipo 1 diveniva sempre più accurata, si intensificavano gli studi nella direzione della prevenzione della malattia, o quanto meno dello stadio di insulino-dipendenza: tuttavia, i risultati sono stati finora molto deludenti, tanto che al momento non disponiamo di alcun tipo di intervento applicabile all'uomo che si sia dimostrato efficace.

L'esperienza del DPT-1

Il maggiore studio di prevenzione finora realizzato è il DPT-1 (Diabetes Prevention Trial 1): questo studio, patrocinato dagli NIH, si svolge negli Stati Uniti e in Canada in parenti di primo o secondo grado di pazienti con diabete di tipo 1 identificati per presenza di ICA e prevede come strumento di prevenzione la somministrazione di insulina per via parenterale nei soggetti a più elevato rischio (>50% entro 5 anni), o per via orale nei soggetti a rischio intermedio (26-50%) (3). Si tratta dunque di un intervento di prevenzione secondaria, attuato cioè quando il processo

di autoimmunità è già avviato, il cui razionale risiede nella possibile induzione di tolleranza nei riguardi di un autoantigene importante come l'insulina e, nel braccio di somministrazione parenterale dell'ormone, nel possibile effetto benefico aggiuntivo della messa a riposo funzionale delle β -cellule. Il DPT-1 è uno dei maggiori trial mai realizzati con fondi pubblici negli USA: avviato nel 1994 e costato sinora 50 milioni di dollari, ha sottoposto a screening per ICA quasi 90.000 persone: di questi, il 3,7% è risultato positivo allo screening per ICA e 339 soggetti sono stati randomizzati nel braccio di somministrazione parenterale di insulina con iniezioni giornaliere di 0,125 unità/kg di insulina NPH. Sul DPT-1 erano state riposte molte aspettative, ma purtroppo i risultati sono stati negativi, secondo quanto comunicato al congresso dell'American Diabetes Association tenutosi a Filadelfia nel giugno 2001. Infatti, il trattamento insulinico per via parenterale non è risultato in grado di modificare, neppure in misura minima, la progressione verso il diabete di tipo 1 che è risultata identica nei soggetti trattati e in quelli non trattati; conseguentemente, la sperimentazione è stata chiusa. L'insuccesso di questo braccio del DPT-1 smentisce quanto osservato sia nello studio pilota condotto in passato presso la Joslin Clinic di Boston (4), che soffriva di alcuni vizi nella selezione dei soggetti di controllo, sia nei modelli animali del ratto BB e topo NOD, che evidentemente sono diversi rispetto al modello umano.

Prospettive future

Quale futuro dunque ci attende alla luce di questi risultati deludenti? Certamente si impone un momento di riflessione, perché la prevenzione del diabete di tipo 1 si sta rivelando un obiettivo molto più impegnativo del previsto.

Prevenzione primaria e secondaria

In primo luogo occorre convenire che nella persistente ignoranza della eziologia della malattia, un intervento di prevenzione primaria, da effettuarsi cioè in fase pre-autoimmune, è al momento da considerarsi irrealistico. Naturalmente questa considerazione non impedisce che si realizzino studi di prevenzione primaria come quello basato sulla somministrazione di latte idrolizzato, studio TRIGR (Trial to Reduce IDDM in infants at Genetic Risk) (5), nell'ipotesi che quello vaccino nativo possa risultare diabetogenico, o altri basati sulla supplementazione di vitamina D per il ruolo di immunomodulazione che questo composto possiede (6). Tuttavia questi studi sono più utili al momento per trarre informazioni sulla eziologia del diabete di tipo 1 attraverso la risposta a un intervento, piuttosto che rappresentare un effettivo intervento razionale, visto che il ruolo eziologico dei fattori sui quali si intende intervenire è puramente teorico.

Attualmente si possono pertanto ipotizzare soltanto interventi di prevenzione secondaria, sia precoce, ovvero alla prima comparsa degli autoanticorpi intorno ai 2-3 anni di età, sia tardiva, quando il processo di autoimmunità è giunto a uno stadio di maturazione più avanzata e la progressione a malattia è incipiente. A grandi linee si possono immaginare due possibili strategie di intervento sul processo immunopatogenetico: un intervento misurato ma specifico, vale a dire mirato e selettivo sui meccanismi effettori della distruzione della β -cellula, oppure un intervento più intenso ma non specifico, attivo sulla risposta immunitaria o sul processo infiammatorio in generale.

Immunoterapie specifiche

Dovendo concepire un intervento specifico, il solo elemento di restrizione utilizzabile per guidarne la specificità è rappresentato dai bersagli della risposta immune, ovvero gli autoantigeni. Una immunoterapia antigene-specifica, cioè la possibilità di rieducare il sistema immunitario a tollerare uno specifico tessuto divenuto immunogenico modificando una risposta da aggressiva a protettiva, rappresenta non soltanto il trattamento ideale per il diabete di tipo 1, ma il traguardo ultimo di tutte le immunoterapie, riguardino queste le malattie autoimmuni, le allergie, il trapianto e persino i tumori. Il DPT-1, basato sulla somministrazione dell'insulina, è un esempio di intervento antigene-specifico e il suo fallimento non è incoraggiante per il prosieguo di questa linea. Un ulteriore motivo di scetticismo deriva dalla osservazione che alcuni parametri immunologici studiati nei soggetti

partecipanti al DPT-1, come ad esempio la risposta T-cellulare contro l'insulina, indicavano nei trattati con l'insulina una risposta tollerogena (dati non ancora pubblicati), segno quindi che l'effetto immunitario è stato ottenuto, ma che in termini clinici non si è tradotto in alcun beneficio. Forse in questi soggetti il processo di aggressione contro la β -cellula è troppo avanzato e ormai svincolato dalla semplice rottura della tolleranza immunitaria contro un antigene, la cui correzione evidentemente non basta più a invertire la progressione del processo autoimmune. Certamente, prima di definire le potenzialità delle immunoterapie antigene-specifiche nel diabete di tipo 1 occorre acquisire molte più conoscenze, prime fra tutte quelle dei numerosi trial in corso, basati sulla somministrazione di insulina per via orale, nasale o inalatoria, e della GAD65 (tab. I). Per quanto riguarda l'insulina orale, occorre peraltro ricordare che questa terapia nei pazienti con diabete di tipo 1 al momento della diagnosi, in aggiunta ovviamente all'insulina sc, non ha prodotto risultati apprezzabili (7, 8).

Immunoterapie non specifiche

Nell'attesa di disporre di strumenti selettivi rispetto al processo di autoimmunità β -cellulo-specifico, l'intervento più scontato, almeno in teoria, è quello di una immunosoppressione generalizzata: occorre infatti ricordare che nei diabetici neodiagnosticati l'unico trattamento che si è storicamente dimostrato efficace

TAB. I. Interventi di prevenzione nel diabete di tipo 1 realizzati o in corso

Tipo di prevenzione	Fase di intervento	Modalità di intervento	Studi
Primaria	Pre-autoimmune	Rimozione proteine latte vaccino	TRIGR
Secondaria precoce	Comparsa ICA	Insulina nasale	DIPP
Secondaria tardiva	ICA+ ICA+ ≥ 2 anticorpi	Insulina sc, iv, orale Nicotinamide orale Dieta senza glutine Insulina nasale	DPT-1 ENDIT, DENIS Monaco-Milano INIT

DIPP: Diabetes Prediction and Prevention, Finlandia; DPT-1: Diabetes Prevention Trial 1, USA e Canada; DENIS: Deutsche Nicotinamide Intervention Study, Germania; ENDIT: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, Europa; INIT: Intra Nasal Insulin Treatment, Australia; TRIGR: Trial to Reduce IDDM in infants at Genetic Risk, Finlandia

rimane quello con ciclosporina (9), successivamente abbandonato in quanto efficace soltanto transitoriamente (10) e gravato da una potenziale tossicità, sulla stessa β -cellula e soprattutto a livello renale. Tuttavia, la recente esperienza molto incoraggiante ottenuta nel trapianto di isole con l'innovativo trattamento con rapamicina e tacrolimus (FK506) a basse dosi dimostratosi in grado di controllare sia il rigetto sia la ricomparsa dell'autoimmunità (11), potrebbe essere trasferito al diabete al momento o addirittura prima della diagnosi. Un possibile vantaggio rispetto alla ciclosporina deriverebbe, oltre che dalla minore tossicità, anche dalla evidenza che la rapamicina potrebbe indurre tolleranza immunologica, anche se con meccanismo ancora non chiaro. La reinduzione della tolleranza nei riguardi delle β -cellule divenute bersaglio della reazione autoimmune è un argomento molto dibattuto (12), che al momento viene perseguito mediante somministrazione di diversi composti, come gli anticorpi monoclonali anti-CD3 (13), la vitamina D3 e analoghi (14) e il peptide p277 della HSP60 (15).

Tra gli interventi relativamente non specifici rivolti ad attenuare l'intensità del processo patogenetico attraverso i meccanismi più disparati un posto particolare merita la nicotinamide, i cui effetti sono l'oggetto del più ampio studio multicentrico europeo denominato ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) (3). Il razionale risiede nel possibile ruolo protettivo, soprattutto come spazzino dei radicali liberi, della nicotinamide nei riguardi delle β -cellule. Lo studio ENDIT ha sottoposto a screening oltre 50.000 familiari di primo grado e tra il 1994 e il 1998 ha arruolato nel trattamento con nicotinamide o placebo 552 soggetti per un follow-up di 5 anni. I risultati di questo studio sono attesi per il 2003. Purtroppo, l'insieme dei risultati ottenuti in diversi altri studi basati sulla nicotinamide, tra i quali lo studio tedesco DENIS, non lasciano intravedere grandi aspettative.

Occorre infine menzionare tra gli interventi non specifici la dieta priva di glutine, quella normalmente impiegata come terapia del morbo celiaco, attualmente in corso di valutazione in due studi pilota condotti parallelamente a Monaco e Milano (17). Il razionale risiede nel riscontro di numerosi elementi in comune, di tipo genetico e immunitario, tra morbo celiaco e diabete di tipo 1, sull'osservazione della attenuazione dei fenomeni di autoimmunità associati alla celiachia dopo rimozione del glutine dalla dieta e sulla efficacia di tale trattamento nella prevenzione del diabete nel topo NOD.

Oltre il DPT-1

Lo studio DPT-1, pur non avendo ottenuto alcun risultato in termini di riduzione effettiva del rischio di malattia nei soggetti trattati, ha tuttavia indicato il metodo che occorrerà seguire in avvenire in questo genere di sperimentazioni, dove eventuali indicazioni provenienti da studi pilota dovranno essere valutate nell'ambito di grandi studi controllati da realizzare forzatamente su base multicentrica e internazionale. Le esperienze del DPT-1 e dell'ENDIT hanno dimostrato che questo è possibile anche e soprattutto grazie al concorso dei centri periferici che devono entrare a pieno titolo in questo genere di sperimentazioni per potere raggiungere le dimensioni necessarie a svolgere questo tipo di investigazioni. Il fallimento del DPT-1 raffredda un poco le speranze sulla possibilità di ottenere strategie di immunoterapia antigene-specifiche realmente efficaci, mentre occorre forse rivalutare approcci meno specifici, ma probabilmente più efficaci, come ad esempio i trattamenti immunosoppressivi. È tuttavia difficile immaginare trattamenti preventivi realmente innovativi in assenza di una qualche acquisizione sulla eziologia del diabete di tipo 1, da troppo tempo orfana di scoperte significative.

Bibliografia

1. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* **314**, 1360-1368, 1986
2. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS: Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* **47**, 1857-1866, 1998
3. Schatz DA, Bingley PJ: Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab* **14** (suppl 1), 619-622, 2001
4. Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA: Insulin prophylaxis in individuals at risk of type 1 diabetes. *Lancet* **341**, 927-928, 1993
5. Hamalainen AM, Ronkainen MS, Akerblom HK, Knip M: Postnatal elimination of transplacentally acquired disease-associated antibodies in infants born to families with type 1 diabetes. The Finnish TRIGR Study Group. Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 4249-4253, 2000
6. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R: Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by

- 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* **37**, 552-558, 1994
7. Chaillous L, Lefevre H, Thivolet C, Boitard C, Lahlou N, Atlan-Gepner C, Bouhanick B, Mogenet A, Nicolino M, Carel JC, Lecomte P, Marechaud R, Bougneres P, Charbonnel B, Sai P: Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **356**, 545-549, 2000
 8. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, Cavallo MG, Buzzetti R, Crino A, Spera S, Suraci C, Multari G, Cervoni M, Manca Bitti ML, Matteoli MC, Marietti G, Ferrazzoli F, Cassone Faldetta MR, Giordano C, Sbriglia M, Sarugerì E, Ghirlanda G: No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group. *Diabetologia* **43**, 1000-1004, 2000
 9. The Canadian-European Randomized Control Trial Group: Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* **37**, 1574-1582, 1988
 10. Martin S, Schernthaner G, Nerup J, Gries FA, Koivisto VA, Dupre J, Standl E, Hamet P, McArthur R, Tan MH, Dawson K, Mehta AE, Van Vliet S, Von Graffenried B, Stiller C, Kolb H: Follow-up of cyclosporin A treatment in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of long-term effects. *Diabetologia* **34**, 429-434, 1991
 11. Shapiro AMJ, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* **343**, 230-238, 2000
 12. Chatenoud L: Restoration of self-tolerance is a feasible approach to control ongoing beta-cell specific auto-reactivity: its relevance for treatment in established diabetes and islet transplantation. *Diabetologia* **44**, 521-536, 2001
 13. Chatenoud L, Primo J, Bach JF: CD3 antibody-induced dominant self tolerance in overtly diabetic NOD mice. *J Immunol* **158**, 2947-2954, 1997
 14. Penna G, Adorini L: 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* **164**, 2405-2411, 2000
 15. Elias D, Meilin A, Ablamunits V, Birk OS, Carmi P, Konen-Waisman S, Cohen IR: Hsp60 peptide therapy of NOD mouse diabetes induces a Th2 cytokine burst and downregulates autoimmunity to various beta-cell antigens. *Diabetes* **46**, 758-764, 1997
 16. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H: The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes* **47**, 980-984, 1998
 17. Bonifacio E, Ziegler AG, Hummel M, Dittler J, Lampasona V, Pastore MR, Bosi E: Gluten: is it also a determinant of islet autoimmunity? *Diabetes Metab Rev* **14**, 258-259, 1998

*Corrispondenza a: Prof. Emanuele Bosi, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano
e-mail: bosi.emanuele@hsr.it*

Pervenuto in Redazione l'8/10/2001 - Accettato per la pubblicazione il 29/10/2001