

## Editoriale

# Il futuro della diabetologia. Una prospettiva storica

### M. Porta

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino,  
Torino

Corrispondenza: prof. Massimo Porta,  
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino,  
Corso AM Dogliotti 14, 10126 Torino  
e-mail: massimo.porta@unito.it

G It Diabetol Metab 2011;31:181-184

Gli anni trascorsi nel Comitato di Redazione del *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* mi hanno dato modo di osservare da vicino il grande fermento in atto nella diabetologia, con l'introduzione di criteri diagnostici basati sull'emoglobina glicata e la sua standardizzazione<sup>1</sup>, tecnologie per la misurazione sempre più rapida e precisa della glicemia in *point-of-care* e in continuo<sup>2</sup>, nuove classi di farmaci che, pur con incidenti di percorso, vanno ad arricchire il nostro armamentario terapeutico. Prosegue, anzi ferve, la ricerca per bioingegnerizzare beta-cellule immunocompatibili, capaci di sopravvivere a lungo o indefinitamente nell'organismo del ricevente e di produrre insulina *on demand* senza proliferare incontrollatamente<sup>3,4</sup>. Altrettanto attivo il lavoro per sviluppare sistemi ad ansa chiusa, capaci di coniugare sensori e pompe di infusione in un pancreas artificiale portatile<sup>5</sup>. Anche la genetica del diabete di tipo 1 e 2 viene studiata con l'obiettivo di arrivare un giorno a identificare gli individui a rischio, sui quali attuare adeguati interventi di prevenzione e/o terapie farmacologiche personalizzate<sup>6</sup>.

Tutte queste considerazioni mi sono tornate in mente qualche settimana fa, visitando un ragazzo affetto da diabete di tipo 1 insorto in giovane età e giunto a me per il trasferimento all'ambulatorio dell'adulto concordato insieme ai diabetologi pediatri. Si tratta di un rito di passaggio delicato, ma in questo caso particolare, trattandosi di un giovane con un controllo metabolico pressoché ottimale, ben consapevole delle cose da fare e non fare nella vita quotidiana e privo di complicanze microangiopatiche, la visita si sarebbe risolta in una prima presa di contatto per fare la reciproca conoscenza e mostrare al nuovo paziente i servizi e le modalità di presa in carico del nostro centro. Così in effetti è andata, per la prima parte della visita. Ma il nuovo paziente era accompagnato dai genitori e inevitabile, al momento del congedo, è emersa la domanda faticosa. Si sono fatti progressi per guarire il diabete, non solo trattarlo o controllarlo? Tutti conoscevano benissimo la risposta ma, come le altre volte in cui

mi sono trovato nella medesima situazione, mi ha coinvolto lo sguardo di aspettativa con cui tutta la famiglia sperava che dalle mie labbra uscisse l'annuncio di qualche novità fresca, risolutiva e non ancora rivelata dai media.

Ho cercato di essere rassicurante sulle nuove tecnologie che consentono alle persone con diabete stili e aspettativa di vita pressoché normali e sui dati epidemiologici più recenti che dimostrano un trend in diminuzione dell'incidenza di microalbuminuria<sup>7</sup> e retinopatia proliferante<sup>7-9</sup>, sicura conseguenza dei miglioramenti nel controllo glicemico e pressorio. Si tratta però di argomentazioni che rassicurano più i medici che i pazienti e, infatti, il discorso è scivolato sugli argomenti "caldi": il trapianto, le cellule staminali, il pancreas artificiale. In sintesi, la possibilità di vivere una vita normale, senza il "pressoché". Lascio immaginare a chi legge la conclusione del colloquio.

Ripensandoci qualche giorno più tardi, ho provato a immaginare quale risposta avrebbe ricevuto quella famiglia se il colloquio fosse avvenuto 50 prima, nel 1961. Era l'anno in cui RD Lawrence pubblicava su *Diabetes*<sup>10</sup> la sua esperienza di 40 anni di vita con il diabete, dall'esordio in era pre-insulinica, alla progressione inesorabile di astenia, infezioni e sintomi neuropatici invalidanti, all'attesa del coma conclusivo, fino all'arrivo insperato delle prime fiale di insulina, al conseguente "miracoloso" ristabilimento e alla successiva fondazione della British Diabetic Association. Alla Joslin Clinic, a Boston, si distribuivano le medaglie per "50 coraggiosi anni con il diabete" a dispetto della mortalità elevata per uremia, infezioni, malattie cardiovascolari, coma metabolico.

Ritornando indietro di altri 50 anni, la situazione era decisamente tragica. Nel 1911 l'insulina doveva ancora venire e il destino di un bambino che ammalava di diabete era segnato dalla morte per consunzione e coma nel giro di pochi mesi. La casistica del Rockefeller Hospital, risalente al 1918 (Tab. 1), mostra una mortalità elevatissima sotto i 10 anni di età e valori decrescenti, comunque considerevoli, con il crescere dell'età all'insorgenza da quello che oggi definiremmo diabete di tipo 1 al diabete di tipo 2<sup>11</sup>. Minkowski aveva dimostrato nel 1889 che la pancreatectomia provoca il diabete nel cane<sup>12</sup> e da allora si erano moltiplicati i tentativi, infruttuosi, di terapie sostitutive attuate mediante iniezione di estratti di pancreas ottenuti con ogni metodica allora disponibile o addirittura con innesti sottocutanei di frammenti di

ghiandole animali<sup>13</sup>. Per qualche anno aveva trovato grande quanto inspiegato successo la *starvation diet* di Allen che, senza dimostrazioni di reale efficacia, imponeva terribili restrizioni caloriche ai piccoli pazienti<sup>11</sup>. Poi Frederick Banting ebbe l'intuizione vincente che, nel 1922, portò alla produzione di un estratto pancreatico clinicamente utilizzabile<sup>14</sup>, il primo farmaco ottenuto su basi patogenetiche nella storia della medicina.

Perché questo tuffo nel passato? Solo per convincermi che il mio nuovo paziente godeva di prospettive molto migliori di chi lo aveva preceduto? In realtà le mie considerazioni erano molto meno consolatorie. Thomas Kuhn, influente filosofo della scienza, aveva osservato che, se considerata come più che una semplice raccolta di aneddoti e date, la storia può radicalmente trasformare la nostra immagine della scienza<sup>15</sup>. Una prima considerazione è che tutte le scoperte fondamentali nella storia della diabetologia sono dovute a scienziati che diabetologi non erano. Minkowski era un gastroenterologo che studiava i succhi pancreatici e Banting un chirurgo reduce dalla grande guerra. Poi vennero Auguste Loubatières, un fisiologo e internista che intuì gli effetti ipoglicemizzanti dei sulfamidici curando un'epidemia di tifo durante la seconda guerra mondiale<sup>16</sup>, Rosalyn Yalow, laureata in fisica, e Solomon Berson, internista, che svilupparono nel 1955 il primo radioimmunoassay per misurare l'insulina<sup>17</sup>, l'ematologo Samuel Rahbar che nel 1969 descrisse nei pazienti diabetici l'aumento "inusuale" di una frazione dell'emoglobina presente anche nei soggetti normali<sup>18</sup>.

Un altro concetto che può essere utilmente applicato a queste considerazioni è quello della "fallacia astorica"<sup>19</sup>. Secondo NC Andreasen, per molti anni editor dell'*American Journal of Psychiatry*, questa consiste nell'incapacità di contestualizzare cose ed eventi nello scorrere del tempo, con la conseguente assenza di percezione delle molteplici associazioni possibili e soprattutto del senso di umiltà che deriva dal percepire cose ed eventi come parti del più ampio divenire storico. La fallacia astorica si basa su tre postulati erronei: 1) gli esperti hanno sempre ragione, 2) le cose dette recentemente sono più vere di quelle dette in passato, 3) l'aumento delle informazioni produce un aumento della conoscenza.

Il primo assunto è applicato alla diabetologia come a ogni altro ramo dello scibile. Dal secondo si può trarre esempio leggendo le due seguenti affermazioni.

a) «*Questi nostri commenti non devono essere interpretati come intesi a giustificare o proporre un controllo insufficiente del diabete. Mai abbiamo sostenuto che il controllo metabolico sia inutile. Continueremo a sostenere il miglior controllo possibile della glicemia nei pazienti che abbiamo in cura ma mai al gravoso prezzo di attacchi ipoglicemici*»<sup>20</sup>.

b) «*I risultati di questa metanalisi non dimostrano benefici del trattamento antiperipoglicemico intensivo sulla mortalità cardiovascolare o da tutte le cause. Un lieve vantaggio in termini di infarti non fatali e microalbuminuria è superato dall'aumento significativo del rischio di ipoglicemie gravi*»<sup>21</sup>.

Il primo passaggio è del 1977, il secondo del 2011.

Il 1977 è importante per me, perché è stato l'anno della mia laurea, e da tempo ho l'impressione che la diabetologia non abbia partecipato del progresso farmacologico e tecnologi-

**Tabella 1** Casistica del Rockefeller Hospital, 1918. Mortalità per età di ricovero (da Mazur, 2011<sup>11</sup>).

Età di ricovero al Rockefeller Hospital	Numero di pazienti	Percentuale di mortalità al febbraio 1918
0-9	8	75%
10-19	14	71%
20-29	14	64%
30-39	16	38%
40-49	13	31%
50+	11	8%

co che ha trascinato altre specialità mediche: la diagnostica per immagini, la cardiologia, la radiologia e l'endoscopia interventistiche, la microchirurgia, per fare qualche esempio. E non per mancanza di impegno. Una ricerca grossolana su PubMed dei lavori in cui le parole "diabetes" o "diabetic" compaiono nel titolo e/o nell'abstract rivela fra il 1975 e il 2010 quasi 300.000 voci, con una crescita costante di anno in anno (Fig. 1). Un bell'esempio di sproporzione fra accumulo di informazioni e conoscenze!

Ritornando al mio giovane paziente, che cosa potrà offrirgli la ricerca per affrancarlo da un futuro di iniezioni e punture, calcoli di carboidrati e stili di vita più o meno condizionati dalla malattia? Cosa si potrà proporre nel 2061 agli uomini e alle donne, giovani e meno giovani, affetti da diabete?

Forse si arriverà a chiudere l'ansa. Già nel 1978, ancora la storia ci illumina, un lavoro sul primo pancreas artificiale concludeva che il «*Glucose Analyzer misura con precisione e accuratezza il glucosio nel sangue intero ed è adatto per l'uso come analizzatore continuo della glicemia on-line nel controllo dei diabetici*»<sup>22</sup>. Trenta anni dopo diventati politicamente corretti e non usiamo più l'aggettivo sostantivato, ma una rassegna dell'anno in corso conclude che «*L'ansa chiusa è ancora nella sua infanzia e solo ora arrivano i primi dati di studi clinici con risultati promettenti, soprattutto in termini di un miglior controllo notturno del diabete tipo 1, maggior sicurezza e meno ipoglicemie notturne*»<sup>23</sup>. Ma ancora è necessario sviluppare sensori affidabili e durevoli e algoritmi efficaci per il controllo automatico dell'infusione di insulina.

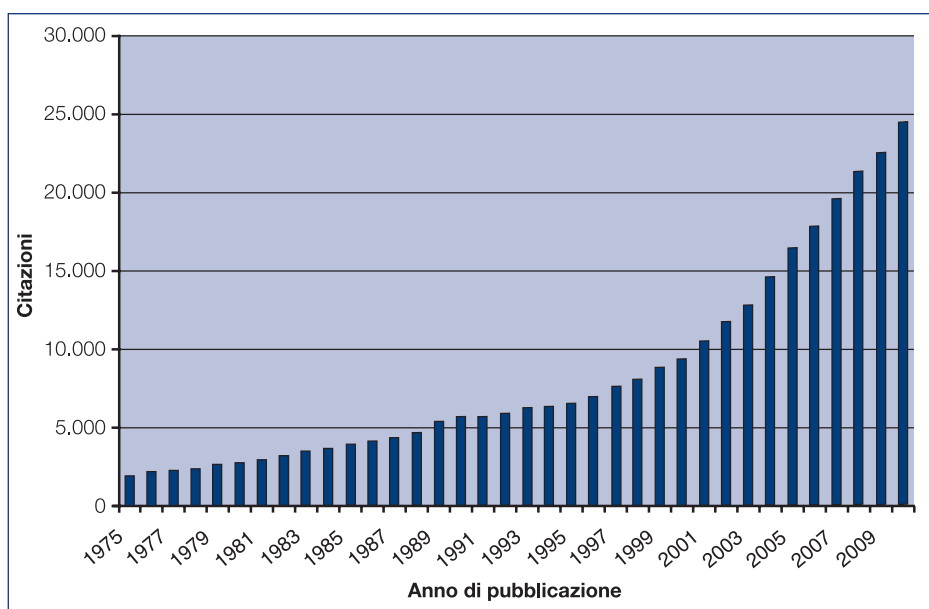
Il trapianto di pancreas intero, isolato o associato al trapianto di rene, offre un successo tecnico e clinico: l'organo trapiantato rimane funzionante in più dell'80% dei casi dopo un anno e nel 50-70% dei casi dopo 5 anni. Ma il prezzo in termini di terapia immunosoppressiva, monitoraggio e timore delle possibili crisi di rigetto è molto alto, come ben sanno i pazienti degli ambulatori post-trapianto. Nel caso del tra-

pianto di insule, nonostante l'ottimismo generato nel 2000 dal gruppo di Edmonton<sup>24</sup>, i problemi da risolvere sono ancora molti. L'insulino-indipendenza, quando raggiunta, dura mesi piuttosto che anni e ci si limita a considerare successo terapeutico il mantenimento di una secrezione parziale da parte del tessuto trapiantato, con assenza di ipoglicemie gravi e recupero della *hypoglycaemia awareness*<sup>25</sup>. La sopravvivenza delle insule trapiantate non migliora con il loro isolamento fisico mediante membrane semipermeabili che le proteggano dal contatto con le cellule del sistema immunitario<sup>25</sup>.

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, la *pipeline* di nuove molecole in varie fasi di sviluppo è ricchissima, con approcci mirati su vie metaboliche, meccanismi insulotropi, insuloprotettivi o antinfiammatori e sulla terapia cellulare. Quest'ultima ha suscitato le aspettative più intense, soprattutto fra i pazienti, ma la realizzazione di linee cellulari capaci di secernere insulina sotto il controllo del glucosio circolante e di rimanere vitali nell'organismo ospite senza il rischio di generare tumori sembra ancora lontana, come testimoniano anche le rassegne pubblicate negli ultimi numeri di questa rivista da alcuni dei più importanti ricercatori internazionali<sup>3,4</sup>. I potenziali marcatori genetici finora identificati spiegano al massimo il 10% della patogenesi del diabete di tipo 2 e, dal punto di vista della predittività, non aumentano che dell'1% il valore prognostico dei fattori di rischio clinici già noti, e questo solo nelle popolazioni caucasiche<sup>6</sup>. Con l'importante eccezione delle più rare forme monogeniche<sup>26</sup> le ricadute cliniche della genetica applicata al diabete sono per ora ipotetiche.

L'accumularsi di barriere allo sviluppo di terapie efficaci riporta alla "Struttura delle rivoluzioni scientifiche" di Kuhn<sup>15</sup>, in base alla quale la scienza non si svilupperebbe attraverso l'accumulo di nuove conoscenze per il progressivo affrancamento dalla nostra ignoranza, ma piuttosto secondo fasi paradigmatiche intervallate da momenti rivoluzionari. Nei periodi "normali" la scienza aderisce al paradigma dominante,

**Figura 1** PubMed: numero di citazioni ( $n = 286.797$ ) comprendenti i termini "diabetes" o "diabetic" nel titolo o nell'abstract dal 1975 al 2010.



la cui funzione è di fornire agli scienziati problemi ("puzzles") da risolvere e gli strumenti per risolverli. Quando il paradigma non è più in grado di risolvere certi problemi anomali, la scienza entra in crisi e si rende necessaria una rivoluzione per sostituire il vecchio paradigma con uno nuovo che possa risolvere e superare le anomalie. L'universo tolemaico resse per secoli fin quando le anomalie non resero necessaria la rivoluzione copernicana. In fisica, il sistema di Newton fu superato dalla teoria della relatività. Una caratteristica dei nuovi paradigmi è di essere incommensurabili con i precedenti, in quanto applicano regole differenti alla risoluzione dei puzzle vecchi e nuovi.

Tenendo presente questa visione della scienza e del suo sviluppo, è possibile che, dopo la rivoluzionaria osservazione di Minkowski sulla causa pancreatica del diabete, che prima di allora era considerata una patologia renale, la ricerca abbia risolto puzzle sempre più complessi fino a portare il paradigma alla crisi attuale. Fra le anomalie più evidenti: 1) le cause della perdita di azione insulinica, assoluta o relativa, rimangono ignote e questo ci costringe a trattare i sintomi senza poter curare la malattia; 2) il diabete aumenta la mortalità cardiovascolare, ma il trattamento ottimizzato della glicemia non riduce gli eventi macrovascolari e previene quelli microvascolari, più specifici, solo nei loro stadi iniziali<sup>21</sup>; 3) nonostante la concordanza del diabete nei gemelli monocoriali, la ricerca di marcatori/predittori è finora elusiva<sup>6</sup>.

È giunto il tempo per una rivoluzione della ricerca in diabetologia, oppure il paradigma attuale è ancora sufficiente a cambiare in meglio la vita dei nostri pazienti, preferibilmente molto prima del 2061?

## Bibliografia

- Mosca A. *Perché e come misurare l'emoglobina glicata*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2009;29:179-83.
- Bosi E. *Monitoraggio glicemico continuo con lettura in tempo reale: rivoluzione in arrivo?* Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2009;29:1-2.
- Sordi V, Piemonti L. *Le cellule staminali nella terapia del diabete*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2008;28:71-89.
- Trevisani A, Tezza S, Di Fenza R, Bassi R, Farina A, Fiorina P. *Le cellule staminali nel diabete di tipo 1*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2011;31:141-9.
- Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D et al. *Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies*. BMJ 2011;342:d1855.
- Doria A. *È possibile predire il rischio di diabete mediante marcatori genetici?* Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2011;31:205-12.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N et al. *Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2003;26:1258-64.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology 2008;115:1859-68.
- Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, Hietala K, Summanen PA, Groop P-H; on behalf of the FINNDIANE Study Group. *Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2011;34:2005-7.
- Lawrence RD. *I have lived for forty years the life of a diabetic patient*. Diabetes 1961;6:483-6.
- Mazur A. *Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period?* Nutrition Journal 2011;10:23.
- Mering JV, Minkowski O. *Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation*. Centralblatt für Klinische Medizin 1889;23:393.
- Barbero PL, Bruni B. *Storia del trattamento del diabete*. Centro di Diabetologia Karen Bruni 1979, pp. 1-291.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. *Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report*. Can Med Ass J 1922;12:141-6.
- Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: The University of Chicago Press 1962.
- Loubatières A. *Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémisante du p-amino-benzène-sulfamido-alkylthiodiazols*. C R Soc Biol Paris 1944;183:830.
- Kahn CR, Roth J. *Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy*. J Clin Invest 2004;114:1051-4.
- Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. *Studies of an unusual haemoglobin in patients with diabetes mellitus*. Biochem Biophys Res Comm 1969;36:838-43.
- Andreasen NC. *Changing concepts of schizophrenia and the ahistorical fallacy*. Am J Psychiatry 1994;277:1405-7.
- Siperstein MD, Foster DW, Knowles HC, Levine R, Madison LL, Roth J. *Control of blood glucose and diabetic vascular disease*. N Engl J Med 1977;296:1060-3.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B et al. *Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2011;343:d4169.
- Fogt EJ, Dodd LM, Jenning EM, Clemens AH. *Development and evaluation of a glucose analyses for a glucose-Controlled Insulin Infusion System (Biostator®)*. Clin Chem 1978;24:1366-72.
- Kovatchev B. *Closed loop control for type 1 diabetes*. BMJ 2011;342:d1911.
- Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL et al. *Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen*. N Engl J Med 2000;343:230-8.
- de Kort H, de Koning EJ, Rabelink TJ, Bruijn JA, Bajema IM. *Islet transplantation in type 1 diabetes*. BMJ 2011;342:d217.
- Lorini R, d'Annunzio G, Minuto N, Russo C, Perri K, Salina A et al. *Il diabete mellito non autoimmune in età pediatrica*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2010;30:172-183.