

Il gruppo IMDIAB e la sua storia ventennale di attività nello studio del diabete tipo 1

Paolo Pozzilli¹, Giovanni Ghirlanda²

¹Università Campus Bio-Medico, Roma, ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Nella seconda metà degli anni '80 in letteratura apparvero due lavori che dettero inizio all'immunoterapia del diabete tipo 1 (DMT1). Il primo comparve su *Lancet*, il secondo su *Diabetes* ed entrambi riguardavano l'impiego della ciclosporina (Cy) all'esordio del DMT1 per indurre la remissione clinica e favorire la ripresa funzionale delle β -cellule. Uno di noi già da tempo si interessava dell'immunologia del DMT1 e quindi questi due lavori dettero ulteriori impulsi non solo agli studi che erano rivolti alla patogenesi immunologica del DMT1, ma anche a studi dedicati a modificare la storia naturale di questa malattia nella sua fase iniziale. Fu così che nacque l'idea del Primo Congresso Internazionale sull'Immunoterapia del diabete tipo 1, che si svolse a Roma nel 1989 presso l'auditorium del Policlinico Agostino Gemelli, da noi organizzato. Nello stesso tempo apparve chiaro che era necessario formare un gruppo di ricercatori clinici interessati al problema dell'immunologia e dell'immunoterapia del DMT1; da qui l'idea di creare un gruppo romano che partecipasse a studi di questo tipo. Così nacque il gruppo IMDIAB (che sta per Immunoterapia del Diabete) che, con atto notarile, iniziò il suo lavoro nel 1989.

L'attività del gruppo IMDIAB si distingue per i trial clinici su pazienti con DMT1 e per studi di patogenesi, epidemiologia e genetica di questa malattia.

Trial clinici

Nel primo trial del gruppo IMDIAB si dimostrò che il trattamento con nicotinamide (NA) mostrava degli effetti migliori rispetto a quello con NA+CyA a causa della presenza di importanti effetti collaterali nel gruppo di pazienti che assumevano solo la Cy (IMDIAB I) (1).

Nel successivo trial la terapia a breve termine a base di deflazacort, effettuata alla diagnosi in aggiunta alla NA, aumentava dopo un anno la funzione della β -cellula sotto stimolo, ma non quella basale (IMDIAB II) (2). Lo studio IMDIAB III del 1995 fu il primo che valutò l'effetto della NA in un trial in doppio cieco sulla funzione residua della β -cellula, evidenziandone l'effetto protettivo nei pazienti con età >18 anni alla diagnosi (IMDIAB III) (3).

Lo studio IMDIAB IV dimostrò che la vitamina E e la NA possedevano effetti simili nel proteggere la funzione residua della β -cellula in pazienti con recente esordio di DMT1. Dal momento che il loro presunto meccanismo di protezione per la citotossicità verso la β -cellula sembrava essere differente, si prevedeva l'uso combinato di queste due vitamine per futuri trial di intervento rivolti all'esordio del DMT1 (IMDIAB IV) (4).

Nello studio IMDIAB V i risultati non erano in accordo con la tesi proposta all'epoca che la vaccinazione con bacillo *Calmette-Guérin* (BCG) potesse indurre una remissione a lungo termine in pazienti con recente comparsa di DMT1; tuttavia, si suggeriva che l'effetto della NA mascherasse quello del BCG (IMDIAB V) (5).

Lo studio IMDIAB VI dimostrò che i pazienti con un recente esordio di DMT1, trattati con due differenti dosi di NA insieme a una terapia insulinica intensiva (IIT), mostravano a un anno dalla diagnosi una funzione β -cellulare residua simile. Dal momento che entrambe le dosi di NA sembravano essere efficaci nel ridurre la disfunzione β -cellulare, si suggeriva l'utilizzo della dose più bassa di NA (25 mg/kg) poiché quella più alta avrebbe potuto indurre insulino-resistenza (IMDIAB VI) (6).

Lo studio IMDIAB VII fu il primo che impiegò l'insulina orale (5 mg) in aggiunta alla terapia tradizionale per l'induzione della tolleranza immunologica,

mostrando che tale trattamento non era in grado di modificare l'andamento della malattia nel primo anno dalla diagnosi in termini di funzione β -cellulare residua (IMDIAB VII) (7).

In seguito, nello studio IMDIAB VIII fu effettuato un trial clinico, della durata di 2 anni, in cui 23 pazienti in trattamento con NA (25 mg/die) furono randomizzati in due diversi gruppi di terapia insulinica: trattamento insulinico intensivo vs *continuous subcutaneous insulin infusion* (CSII). Per la prima volta veniva confrontata l'efficacia dei due tipi di trattamento insulinico nella preservazione della massa β -cellulare. Entrambi i tipi di terapia intensiva, somministrati in combinazione con NA, risultavano in grado di preservare la secrezione del C-peptide per 2 anni dalla diagnosi, con un aumento del C-peptide basale maggiore nel gruppo in trattamento con CSII, rispetto a quello in trattamento insulinico convenzionale (31 vs 27%) (IMDIAB VIII) (8).

Lo studio IMDIAB IX dimostrò che l'utilizzo di NA da sola oppure in combinazione con la vitamina E, in associazione con una terapia insulinica intensiva, era in grado di preservare la secrezione basale di C-peptide per 2 anni dalla diagnosi (IMDIAB IX) (9).

Nello studio IMDIAB XI, invece, si evidenziò che il calcitriolo presentava un modesto effetto sull'attività residua della β -cellula ed era in grado di ridurre il fabbisogno insulinico solo temporaneamente. Infatti, dopo un anno non si riscontravano differenze significative (C-peptide basale/stimolato; emoglobina glicata, HbA_{1c}) nei gruppi trattati con calcitriolo e NA, mentre nel gruppo trattato con calcitriolo risultava significativamente ridotto il fabbisogno insulinico a 3 e a 6 mesi (IMDIAB XI) (10).

Studi patogenetici

In uno studio del gruppo IMDIAB emergeva che una terapia a base di CyA, somministrata anche a basso dosaggio a pazienti DMT1, aumentava sia la pressione sanguigna sia i livelli dell'enzima di conversione dell'angiotensina (SACE) (11).

In un altro lavoro si dimostrò che l'entità del danno β -cellulare differiva tra i pazienti diagnosticati prima e dopo la pubertà. Infatti, il processo era più distruttivo nei bambini con meno di 7 anni di età, quando i livelli del C-peptide erano i più bassi. Si evidenziò, inoltre,

che la funzione β -cellulare residua al momento della diagnosi non era influenzata dalla presenza di anticorpi diretti verso le cellule insulari (12).

Per quanto riguarda invece la formazione di anticorpi in risposta alla β -caseina nel primo anno di vita, in uno studio del 2001 si osservò che l'allattamento nei primi 4 mesi di vita preveniva la formazione di anticorpi in risposta alla β -caseina bovina, nonostante la madre consumasse latte vaccino durante il periodo di allattamento. Questi risultati potevano essere rilevanti nel dibattito in atto sul ruolo del latte vaccino nella patogenesi del DMT1 (13).

In uno studio del 2001 fu riprodotta *in vivo*, in soggetti affetti da patologie immuno-mediate (diabete autoimmune e tireopatie autoimmuni), la tipica risposta cellulo-mediata contro i caratteristici antigeni del DMT1, al fine di sviluppare un test specifico di intradermoreazione. Fu possibile riprodurre tale risposta soltanto in una minoranza di pazienti con DMT1 di recente insorgenza (18% per *glutamic acid decarboxylase* (GAD) 65, 3,6% per insulina e β -caseina) (14).

Sempre in uno studio sulla β -caseina si riscontravano livelli significativamente aumentati di anticorpi per β -caseina in pazienti con DMT1, malattia celiaca e *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA), rispetto ai controlli. L'incrementata risposta anticorpale in questi pazienti poteva avere un ruolo importante nel LADA o poteva riflettere i disturbi immunitari della mucosa intestinale (DMT1 e celiachia) (15).

In un altro studio del gruppo IMDIAB si osservò un aumento nel rilascio di *tumor growth factor* (TGF)- β nei pazienti trattati con insulina orale e questo risultato indicava che poteva essere indotta *in vivo* una risposta di tipo regolatorio. I livelli più bassi delle sottoclassi anticorpali insuliniche IgG₁ e IgG₃, presenti nei pazienti trattati con insulina orale, erano consistenti con una deviazione di tipo Th2 della risposta immune. Il fallimento dell'insulina orale nel procurare un beneficio clinico misurabile forse poteva essere imputabile al tempismo nell'inizio del trattamento (16). Su questa base, fu quindi disegnato negli USA il trial DPT1 con insulina orale nei soggetti a rischio di DMT1.

In seguito, in uno studio multicentrico europeo, si osservò che la remissione nel DMT1 risultava molto eterogenea tra i vari centri a causa di "altri fattori", come il tipo di assistenza prestata al paziente e la consapevolezza della malattia da parte della famiglia, piuttosto che a causa di "fattori misurabili", come il sesso, l'età,

l'HbA_{1c} e la severità della malattia alla diagnosi. Con una terapia insulinica intensiva e un'ottimizzazione del controllo metabolico ottennero la remissione 8 pazienti su 189 (17).

Da uno studio osservazionale di 2 anni emergeva che la somministrazione combinata della terapia insulinica intensiva con la NA alla diagnosi e prolungata per 2 anni migliorava il controllo metabolico, come dimostrato dalla HbA_{1c}. Nei 2 anni successivi alla diagnosi non si riscontrava alcuna diminuzione del C-peptide né nei pazienti trattati, né nei controlli. Si consigliava quindi l'azione combinata della NA con la terapia insulinica intensiva alla diagnosi del DMT1 e di prolungarla per 2 anni (18).

Andando poi a valutare i livelli di vitamina D₃ nei pazienti con DMT1, è emerso che questa vitamina poteva rappresentare un importante fattore patogenetico nel DMT1, indipendentemente dalla latitudine geografica. Inoltre, la sua aggiunta poteva esser presa in considerazione non solo alla nascita, ma anche alla diagnosi di DMT1 con lo scopo di favorire una risposta immune di tipo Th2 per proteggere le β -cellule residue da un'ulteriore distruzione (19).

Un altro studio IMDIAB fu il primo a mostrare che, malgrado un buon controllo metabolico, un anno di DMT1 manifesto era sufficiente per l'aumento dei livelli di *high-sensitive C-reactive protein* (hs-CRP), soprattutto nei maschi. I livelli di hs-CRP erano predittori dei valori riscontrati a 12 mesi, indicando la possibilità di selezionare un sottogruppo di pazienti DMT1 che necessitavano di un rigoroso follow-up per le complicazioni cardiovascolari (20).

In un altro studio si è riscontrato che l'uso della scintigrafia con ^{99m}Tc-IL-2 alla diagnosi di DMT1 identificava i pazienti con un'inflammation a livello pancreatico. Dopo un anno in questi soggetti, trattati con NA a 25 mg/kg, il fabbisogno insulinico e l'inflammation pancreatica risultavano significativamente diminuiti, indicando che la scintigrafia con IL-2 poteva potenzialmente essere utilizzata per valutare i fenomeni autoimmuni nel pancreas endocrino (21).

Più di recente, da uno studio del 2008, è emerso che, quando il processo di distruzione β -cellulare risulta esteso (età molto giovane alla diagnosi e C-peptide <0,25 nM), un qualsiasi intervento atto al ripristino delle β -cellule danneggiate risulta probabilmente insufficiente con gli approcci terapeutici oggi disponibili (22).

Studi epidemiologici

Il gruppo IMDIAB non identificò nella popolazione con DMT1 pazienti di origine caucasica che alla diagnosi possedessero una patologia non-autoimmune fulminante associata a un'aumentata concentrazione di amilasi. Pertanto, il nuovo sottotipo di DMT1 riportato in Giappone era specifico per la popolazione giapponese (23).

Valutando poi la distruzione β -cellulare nei maschi e nelle femmine con DMT1, un altro studio dimostrò che la distruzione β -cellulare alla diagnosi era più estesa nelle femmine in età post-puberale che nei maschi. Dopo l'introduzione di una terapia insulinica non vi erano differenze tra i sessi sebbene, dopo 3 mesi di diagnosi, le femmine richiedessero più insulina rispetto ai maschi per raggiungere un buon controllo metabolico (24).

Andando invece ad analizzare i fattori di rischio per il DMT1 a Roma e in provincia si osservò che l'eczema e l'allattamento protratto per meno di 3 mesi rappresentavano dei fattori di rischio per il DMT1 nella popolazione sud-europea. Il tipo, la durata e il trattamento delle malattie infettive durante la gravidanza richiedevano, invece, ulteriori approfondimenti per poterli valutare come fattori di rischio per il DMT1 (25).

Tra i vari studi a carattere epidemiologico, infine, è degno di nota menzionare che tutti i dati raccolti negli anni dal gruppo IMDIAB hanno contribuito alla costituzione del registro EURODIAB (26, 27).

Studi genetici

In uno studio genetico del gruppo IMDIAB, analizzando la trasmissione degli alleli specifici VNTR in 1316 famiglie, si vide che un particolare allele di classe I non predisponne alla malattia se ereditato per via paterna. Questo particolare effetto si verificava solamente quando l'allele paterno non trasmesso era di classe III (28). Poco dopo, i risultati di un nuovo studio illustravano le difficoltà ad effettuare l'analisi genetica di malattie comuni, anche quando erano disponibili un gran numero di soggetti e familiari per una patologia che è diagnosticabile in modo non ambiguo come il DMT1 e che mostra una stretta correlazione familiare (29).

In un altro studio genetico è stato preso in esame

l'assetto genotipico del DMT1 e si è visto che il genotipo *human leucocyte antigen* (HLA) a basso rischio nel DMT1 era associato a una minor distruzione delle β -cellule pancreatiche nei 12 mesi dopo la diagnosi. Questi risultati sono utili per progettare trial per terapie che mirano a prevenire la progressione della distruzione β -cellulare nel DMT1 di recente comparsa (30).

L'ultimo studio del gruppo IMDIAB ha dimostrato che i pazienti DMT1 che presentavano la variante 1858T del gene PTPN22 mostravano una funzione β -cellulare considerevolmente ridotta e un peggior controllo metabolico alla diagnosi rispetto a pazienti omozigoti per C1858; queste differenze rimanevano inalterate durante il primo anno dopo la diagnosi (31).

Nella Tabella 1 sono riassunti i vari studi del gruppo IMDIAB.

Nel corso degli anni diversi ricercatori hanno partecipato all'attività del gruppo e va sottolineato come lo spirito collaborativo sia stato sempre alla base del successo e della crescita del gruppo che ha annoverato circa 150 tra medici e ricercatori nel corso di 20 anni di storia. Concludiamo affermando che il gruppo IMDIAB ha certamente significato per tutti quelli che vi hanno partecipato e che tuttora ne fanno parte e per la comunità diabetologica italiana un punto di riferimento per gli studi di patogenesi e immunoterapia del DMT1.

Ringraziamenti

Si ringrazia per la collaborazione alla stesura dell'articolo Carla Bizzarri, Raffaella Buzzetti, Maria Gisella Cavallo, Antonio Crinò, Dario Pitocco, M. Concetta Suraci, Natalia Visalli.

Bibliografia

- Pozzilli P, Visalli N, Boccuni ML, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Signore A, Cavallo MG, Andreani D, Lucentini L, et al. Randomized trial comparing nicotinamide and nicotinamide plus cyclosporin in recent onset insulin-dependent diabetes (IMDIAB 1). The IMDIAB Study Group. *Diabet Med* 11: 98-104, 1994.
- Pozzilli P, Visalli N, Boccuni ML, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Signore A, Cavallo MG, Andreani D, Lucentini L, et al. Combination of nicotinamide and steroid versus nicotinamide in recent-onset IDDM. The IMDIAB II Study. *Diabetes Care* 17: 897-900, 1994.
- Pozzilli P, Visalli N, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Boccuni ML, Fava D, Gragnoli C, Andreani D, et al. Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* 38:848-852, 1995.
- Pozzilli P, Visalli N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Mesturino C, Fiori R, Romiti A, Giovannini C, Lucentini L, Matteoli MC, Crinò A, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Suraci C, Multari G, Suppa M, Sulli N, De Mattia G, Faldetta MR. Vitamin E and nicotinamide have similar effects in maintaining residual beta cell function in recent onset insulin-dependent diabetes (the IMDIAB IV study). *Eur J Endocrinol* 137: 234-239, 1997.
- Pozzilli P. BCG vaccine in insulin-dependent diabetes mellitus. IMDIAB Group. *Lancet* 349: 1520-1521, 1997.
- Visalli N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Mesturino C, Fiori R, Lucentini L, Matteoli MC, Crinò A, Corbi S, Spera S, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Suraci C, Multari G, Sulli N, Cervoni M, De Mattia G, Faldetta MR, Boscherini B, Pozzilli P, et al. A multi-centre randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). *Diabetes Metab Res Rev* 15: 181-185, 1999.
- Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, Cavallo MG, Buzzetti R, Crinò 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, Saruger E, Ghirlanda G. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group. *Diabetologia* 43: 1000-1004, 2000.
- Pozzilli P, Crinò A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, Pitocco D, Visalli N, Corbi S, Spera S, Suraci C, Cervoni M, Matteoli MC, Patera IP, Ghirlanda G; The IMDIAB Group. A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 5: 965-974, 2003.
- Crinò A, Schiaffini R, Manfrini S, Mesturino C, Visalli N, Beretta Anguissola G, Suraci C, Pitocco D, Spera S, Corbi S, Matteoli MC, Patera IP, Manca Bitti ML, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB group. A randomized trial of nicotinamide and vitamin E in children with recent onset type 1 diabetes (IMDIAB IX). *Eur J Endocrinol* 150: 719-724, 2004.
- Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, Anguissola GB, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Patera IP, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB Group. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 23: 920-923, 2006.
- Letizia C, d'Ambrosio C, De Ciocchis A, Scavo D, Pozzilli P. Serum angiotensin-converting enzyme levels in patients with recent-onset insulin-dependent diabetes after one year of low-dose cyclosporin therapy. IMDIAB Study Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 15: 209-213, 1995.
- Pozzilli P, Visalli N, Buzzetti R, Cavallo MG, Marietti G, Hawa M, Leslie RD. Metabolic and immune parameters at clinical onset of insulin-dependent diabetes: a population-based study. IMDIAB Study Group. *Immunotherapy Diabetes. Metabolism* 47:1205-1210, 1998.
- Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G, Curro V, Cervoni M, Pozzilli P; IMDIAB Group. Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: Their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 17: 51-54, 2001.
- Crinò A, Cavallo MG, Corbi S, Mesturino CA, Ferrazzoli F, Coppolino G, Bizzarri C, Cervoni M, Monetini L, Pozzilli P;

Tabella 1 Tabella riassuntiva degli studi del gruppo IMDIAB

Anno di pubblicazione	Caratteristiche dello studio	Popolazione studiata	Età (anni)	TRIAL CLINICI		
				Obiettivo/Tipo di intervento	Risultati principali	
IMDIAB I 1994	RCT multicentrico	90 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	10-30	Gruppo di intervento I (n 30): NA (25 mg/die)+CyA (5 mg/kg/die)+IIT Gruppo di intervento II (n 30): NA (25 mg/die)+IIT Gruppo di controllo (n 30): IIT	Superiorità del trattamento con NA vs NA+CyA	(1)
IMDIAB II 1994	RCT multicentrico in doppio cieco	36 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	5-35	Gruppo di intervento (n 18): NA (25 mg/die)+DFL Gruppo di controllo (n 18): NA (25 mg/die)	Miglioramento della funzione β -cellulare sotto stimolo ma non basale nel gruppo di intervento	(2)
IMDIAB III 1995	RCT multicentrico	56 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	5-35	Gruppo di intervento: NA (25 mg/die)+IIT Gruppo di controllo: IIT	Il trattamento con NA vs placebo migliora significativamente i livelli di C-peptide sotto stimolo nel sottogruppo con età >15 anni	(3)
IMDIAB IV 1997	RCT multicentrico	84 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	5-35	Gruppo di intervento (n 42): vitamina E (15 mg/kg) Gruppo di controllo (n 42): NA (25 mg/die)	Miglioramento del C-peptide nei due gruppi; maggior fabbisogno insulinico nei diabetici <15 anni trattati con vitamina E	(4)
IMDIAB V 1997	RCT multicentrico	72 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	Media 14,5	Valutazione dell'effetto della vaccinazione con BCG sulla remissione del diabete	La vaccinazione con BCG non induce una remissione a lungo termine del diabete	(5)
IMDIAB VI 1999	RCT multicentrico	74 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	5-35	Gruppo di intervento: NA 50 mg/kg Gruppo di controllo: NA 25 mg/kg	Aumento del fabbisogno insulinico nel gruppo di intervento. Nessuna differenza per i parametri metabolici	(6)
IMDIAB VII 2000	RCT in doppio cieco	82 DMT1 con malattia clinicamente manifesta	Media 14	Gruppo di intervento: insulina orale (5 mg) Gruppo di controllo: placebo	Nessuna differenza tra i due gruppi dopo un anno	(7)
IMDIAB VIII 2003	RCT	23 soggetti con DMT1	12-35	Gruppo di intervento: CSII+NA Gruppo di controllo: IIT+NA	Entrambi i trattamenti preservano la funzione β -cellulare	(8)
IMDIAB IX 2004	RCT	64 pazienti con DMT1 di recente insorgenza	4-18	Gruppo di intervento (n 32): NA 25 mg/kg + vitamina E 15 mg/kg Gruppo di controllo (n 32): NA 25 mg/kg	Entrambi i trattamenti preservano la funzione β -cellulare	(9)
IMDIAB XI 2006	RCT multicentrico	70 soggetti con DMT1 di recente insorgenza	Media 13,6	Gruppo di intervento: calcitriolo (0,25 μ g a giorni alterni) Gruppo di controllo: NA (25 mg/kg/die)	A tale dosaggio il calcitriolo ha effetti modesti sulla funzione β -cellulare e riduce il fabbisogno insulinico temporaneamente	(10)

Anno di pubblicazione	Caratteristiche dello studio	Popolazione studiata	Età (anni)	Obiettivo/Tipo di intervento	Risultati principali
STUDI PATOGENETICI					
1995	RCT multicentrico	22 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	5-35	Gruppo di intervento (n 13): CyA+IIT Gruppo di controllo (n 9): IIT	(11) Pressione arteriosa e ACE sierico più alti nel gruppo con CyA
1998	Caso-controllo	235 soggetti con DMT1 (<4 settimane)	5-45	Valutazione delle caratteristiche immunologiche e metaboliche della malattia in relazione all'età di diagnosi	(12) L'entità del danno β -cellulare alla diagnosi è inversamente correlato con l'età di insorgenza del diabete
2001	Studio osservazionale	28 bambini sani	<4 mesi	Valutazione dello sviluppo di anticorpi anti β -caseina in bambini allattati al seno (n 16) e allattati con latte vaccino (n 12)	(13) L'allattamento al seno previene lo sviluppo di anticorpi contro la β -caseina bovina
2001	Studio osservazionale	55 DMT1 (<4 mesi); 16 DMT1 (>5 anni); 10 ATD (>5 anni); 20 LADA (<2 anni)	6-58	Sviluppare un test d'intradermoreazione di tipo IV con antigeni del DMT1	(14) Una parte dei pazienti sviluppa una risposta <i>in vivo</i> a GAD 65, insulina e β -caseina
2002	Caso-controllo	71 DMT1 (età media 13,3); 33 soggetti con cellachia (età media 17,6); 100 LADA (età media 52), 50 ATD (età media 18); 50 DMT2 (età media 58); 24 SM (35); 191 controlli divisi in tre gruppi (età medie 15,6, 41,4, 50,4)	6-58	Valutare la risposta alla β -caseina bovina in diverse patologie immuno-mediate e non	(15) Elevata risposta anticorpale nei soggetti con diabete autoimmune
2004	RCT in doppio cieco	20 soggetti con DMT1	Medie 13,5 16,2	Gruppo di intervento: insulina orale (n 11) Gruppo di controllo: placebo (n 9)	(16) Possibile azione immunoregulatoria dell'insulina orale
2005	RCT multicentrico	189 soggetti con DMT1 di nuova diagnosi	5-35	Valutare la frequenza e la durata di remissione spontanea	(17) Ampia variabilità per frequenza e durata tra i centri partecipanti
2005	Studio osservazionale	52 soggetti con DMT1 di recente insorgenza (<4 mesi)	Media 14,7	Trattamento con IIT+NA (n 25) oppure IIT (n 27)	(18) Evidenze per raccomandare il trattamento alla diagnosi con NA e IIT
2005	Studio osservazionale	88 soggetti con DMT1 57 controlli sani	Medie 14,6 16,5	Valutare lo stato vitaminico D (25OHD ₃ e 1,25-dihydroxyvitamin D ₃) in diabetici di recente diagnosi vs controlli sani	(19) Vitamina D ₃ può essere un importante fattore patogenetico nel DMT1
2007	Caso-controllo	44 soggetti con DMT1 di recente diagnosi 44 controlli sani	Media 14,9	Valutare le concentrazioni sieriche di hs-CRP e AGP alla diagnosi e dopo 2 mesi di IIT	(20) I livelli di hs-CRP alla diagnosi ne predicono i valori a 12 mesi

Anno di pubblicazione	Caratteristiche dello studio	Popolazione studiata	Età (anni)	Obiettivo/Tipo di intervento	Risultati principali
STUDI PATOGENETICI					
2008	RCT multicentrico	42 soggetti con DMT1 di recente diagnosi	5-35	Valutare l'utilità clinica della scintigrafia pancreatica con ^{99m} Tc-IL-2 per l'identificazione dei soggetti diabetici con infiammazione pancreatica alla diagnosi	(21) La scintigrafia con ^{99m} Tc-IL-2 può identificare i soggetti con infiammazione pancreatica
2008	Post-hoc analysis da IMDIAB XI	67 soggetti con DMT1 di recente insorgenza	Media 13,6	Gruppo di intervento (n 34): calcitriolo (0,25 µg a giorni alterni) Gruppo di controllo (n 33): NA (25 mg/kg/die)	(22) L'età alla diagnosi è un fattore che influenza gli effetti della terapia immunomodulante sulla funzione β-cellulare
STUDI EPIDEMIOLOGICI					
2000	Studio osservazionale	82 diabetici tipo 1 di recente insorgenza	5-35	Ricerca nella popolazione caucasica della forma fulminante di DMT1 non autoimmune descritta in Giappone	(23) Assenza della forma fulminante nei caucasici
2001	Caso-controllo	331 soggetti con DMT1	5-23	Valutare le differenze legate al genere nel DMT1	(24) Nel sottogruppo post-puberale il sesso femminile si associa a una distruzione β-cellulare più severa
2003	Caso-controllo	150 soggetti con DMT1 750 controlli	6-18	Studiare i fattori di rischio associati al diabete autoimmune nell'Italia continentale	(25) Eczema e allattamento al seno per meno di 3 mesi sono fattori di rischio
STUDI GENETICI					
1997	Studio genetico	1316 famiglie caucasiche	-	Studio del gene dell'insulina	(28) L'effetto degli alleli della regione VNTR del gene insulina dipende da un allele paterno non trasmesso
1998	Studio genetico	252 famiglie inglesi	-	Studio dei loci associati al DMT1 sul cromosoma 2	(29) I risultati illustrano la difficoltà dell'analisi genetica per le malattie comuni
2007	Studio prospettico	120 soggetti con diagnosi di DMT1 da meno di un anno	5-36	Valutare l'influenza dei geni DRB1* e DQB1* sul tasso di perdita della massa β-cellulare	(30) Genotipi HLA a basso rischio sono associati a minore perdita della massa β-cellulare
2008	Studio genetico	120 soggetti con diagnosi di DMT1	5-36	Studio della variante C 1858T del gene PTPN22 sulla funzione β-cellulare	(31) La variante C 1858T è associata a una peggiore funzione β-cellulare e peggiore controllo metabolico

RCT: randomized controlled trial; ACE: angiotensin converting enzyme; DFL: deflazacort; ATD: autoimmune thyroid disease; SM: sclerosi multipla; AGP: alpha(1)-acid glycoprotein; IL-2: interleukin-2

- IMDIAB Group. Intradermal skin test with diabetes specific antigens in patients with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 123: 382-386, 2001.
15. Monetini L, Cavallo MG, Manfrini S, Stefanini L, Picarelli A, Di Tola M, Petrone A, Bianchi M, La Presa M, Di Giulio C, Baroni MG, Thorpe R, Walker BK, Pozzilli P; IMDIAB Group. Antibodies to bovine beta-casein in diabetes and other autoimmune diseases. *Horm Metab Res* 34: 455-449, 2002.
16. Monetini L, Cavallo MG, Sarugeri E, Sentinelli F, Stefanini L, Bosi E, Thorpe R, Pozzilli P; Immunotherapy Diabetes (IMDIAB) group. Cytokine profile and insulin antibody IgG subclasses in patients with recent onset type 1 diabetes treated with oral insulin. *Diabetologia* 47: 1795-1802, 2004.
17. Pozzilli P, Manfrini S, Buzzetti R, Lampeter E, Leeuw ID, Iafusco D, Prisco M, Ionescu-Tirgoviste C, Kolousková S, Linn T, Ludvigsson J, Madácsy L, Mrozkiewicz AS, Mrozkiewicz PM, Podar T, Vavrinec J, Vialettes B, Visalli N, Yilmaz T, Browne PD; IMDIAB group. Glucose evaluation trial for remission (GETREM) in type 1 diabetes: A European multicentre study. *Diabetes Res Clin Pract* 68: 258-264, 2005.
18. Crinó A, Schiaffini R, Ciampalini P, Suraci MC, Manfrini S, Visalli N, Matteoli MC, Patera P, Buzzetti R, Guglielmi C, Spera S, Costanza F, Fioriti E, Pitocco D, Pozzilli P; IMDIAB Group. A two year observational study of nicotinamide and intensive insulin therapy in patients with recent onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18: 749-754, 2005.
19. Pozzilli P, Manfrini S, Crinó A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N; IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 37: 680-683, 2005.
20. Picardi A, Valorani MG, Vespasiani Gentilucci U, Manfrini S, Ciofini O, Cappa M, Guglielmi C, Pozzilli P; IMDIAB Group. Raised C-reactive protein levels in patients with recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 211-214, 2007.
21. Chianelli M, Parisella MG, Visalli N, Mather SJ, D'Alessandria C, Pozzilli P, Signore A; IMDIAB study group. Pancreatic scintigraphy with 99mTc-interleukin-2 at diagnosis of type 1 diabetes and after 1 year of nicotinamide therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 24: 115-122, 2008.
22. Pitocco D, DiStasio E, Crinó A, Manfrini S, Guglielmi C, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB Group. Age at diagnosis of type 1 diabetes and the effect of immunomodulatory therapies on residual beta cell function. *Horm Metab Res* 40: 66-68, 2008.
23. Pozzilli P, Visalli N, Leslie D. No evidence of rapid onset (Japanese) Type I diabetes in Caucasian patients. *IMDIAB Group. Diabetologia* 43: 1332, 2000.
24. Pozzilli P, Mesturino CA, Crino A, Gross TM, Jeng LM, Visalli N; IMDIAB Group. Is the process of beta-cell destruction in type 1 diabetes at time of diagnosis more extensive in females than in males? *Eur J Endocrinol* 145: 757-761, 2001.
25. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E, Conte A, De Cicco AL, D'Elia R, Manfrini S, Pozzilli P; IMDIAB Group. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch Dis Child* 88: 695-698, 2003.
26. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876, 2000.
27. Sebastiani L, Visalli N, Adorisio E, et al. A 5-year (1989-1993) prospective study of the incidence of IDDM in Rome and the Lazio region in the age-group 0-14 years. *Diabetes Care* 19: 70-73, 1996.
28. Bennett ST, Wilson AJ, Esposito L, et al. Insulin VNTR allele-specific effect in type 1 diabetes depends on identity of untransmitted paternal allele. The IMDIAB Group. *Nat Genet* 17: 350-352, 1997.
29. Esposito L, Hill NJ, Pritchard LE, Cucca F, Muxworthy C, Merriman ME, Wilson A, Julier C, Delepine M, Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Ionescu-Tirgoviste C, Nistico' L, Buzzetti R, Pozzilli P, Ferrari M, Bosi E, Pociot F, Nerup J, Bain SC, Todd JA. Genetic analysis of chromosome 2 in type 1 diabetes: Analysis of putative loci IDDM7, IDDM12, and IDDM13 and candidate genes NRAMP1 and IA-2 and the interleukin-1 gene cluster. *IMDIAB Group. Diabetes* 47: 1797-1799, 1998.
30. Spoletini M, Petrone A, Zampetti S, Capizzi M, Zavarella S, Osborn J, Foffi C, Tuccinardi D, Pozzilli P, Buzzetti R; IMDIAB Group. Low-risk HLA genotype in Type 1 diabetes is associated with less destruction of pancreatic B-cells 12 months after diagnosis. *Diabet Med* 24: 1487-1490, 2007.
31. Petrone A, Spoletini M, Zampetti S, Capizzi M, Zavarella S, Osborn J, Pozzilli P, Buzzetti R; Immunotherapy Diabetes (IMDIAB) Group. The PTPN22 1858T gene variant in type 1 diabetes is associated with reduced residual beta-cell function and worse metabolic control. *Diabetes Care* 31: 1214-1218, 2008.

Elenco dei componenti del gruppo IMDIAB nel periodo 1989-2009

Adorisio E, Amoretti R, Andreani D, Anguissola GB, Astorri E, Bain SC, Barchetta I, Baroni MG, Benevento D, Bennett ST, Beretta Anguissola G, Bianchi M, Bizzarri C, Boccuni ML, Boscherini B, Bosi E, Boucher BJ, Bouzekri N, Browne PD, Buzzetti R, Cambon-Thomsen A, Capizzi M, Cappa M, Cassone Faldetta MR, Cavallo MG, Cervoni M, Cherubini V, Chianelli M, Ciampalini P, Ciofini O, Cipponeri E, Conte A, Coppolino G, Corbi S, Costanza F, Crinó A, Cucca F, Curro V, D'Alessandria C, D'Ambrosio C, De Cicco AL, De Ciocchis A, De Mattia G, Delepine M, D'Elia R, Di Giulio C, Di Tola M, Di

Stasio E, Esposito L, Faldetta MR, Fallucca S, Fava D, Ferrari M, Ferrazzoli F, Fiori R, Fioriti E, Foffi C, Ghirlanda G, Giordano C, Giovannini C, Gragnoli C, Gross TM, Guglielmi C, Hawa M, Hill NJ, Iafusco D, Ionescu-Tirgoviste C, Jeng LM, Julier C, Khazrai M, Kolousková S, La Presa M, Lampeter E, Leeuw ID, Leomanni C, Leslie D, Leslie RD, Letizia C, Linn T, Lucentini L, Ludvigsson J, Madácsy L, Maggi D, Manca Bitti ML, Manfrini S, Marietti G, Mather SJ, Matteoli MC, Maurizi AR, McKinney PA, Merriman ME, Mesturino C, Mesturino CA, Monetini L, Moretti C, Mrozkiewicz AS, Mrozkiewicz PM,

Multari G, Muxworthy C, Napoli N, Nerup J, Nisticò L, Osborn J, Paci F, Palermo A, Parisella MG, Patera IP, Petrone A, Picardi A, Picarelli A, Pisano L, Pitocco D, Pociot F, Podar T, Polychronakos C, Portuesi R, Pozzilli P, Prisco M, Pritchard LE, Pugliese A, Romiti A, Saruger E, Sbriglia M, Scavo D, Schiaffini R, Sebastiani L, Sentinelli F, Shield JP, Signore A,

Spera S, Spoletini M, Stefanini L, Strollo R, Sulli N, Suppa A, Suppa M, Suraci C, Teodonio C, Thorpe R, Todd JA, Tuccinardi D, Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Undlien DE, Valente L, Valorani MG, Vavrinec J, Vespasiani Gentilucci U, Viallettes B, Visalli N, Walker BK, Wilson A, Wilson AJ, Yilmaz T, Zampetti S, Zavarella S.

