

Sulla Genetica del Diabete

Analisi di nove casi famigliari

L. Gedda, D. Casa, G. Brenci

SUMMARY

Nine family cases of diabetes are genetically interpreted on account of a polygenic model of inheritance, with each allele being characterized by a different probability of chronological stability of the normal information. This model provides a satisfactory interpretation of the clinical and subclinical variability of diabetes — which the diallelic model is unable to do — and has on the polygenic model the advantage of a higher fitness to a case of discontinuous variability, such as diabetes. Both pedigrees characterized by apparent recessive inheritance and those characterized by apparent dominant one may equally be interpreted on account of the polyallelic model.

The origin of polyallelism is attributed to the hereditary variability of the gene's temporal unit (*chronon*). As a result, the phenomenon of "anticipation" may also be interpreted, and the one-origin clinical and subclinical variability of diabetes be demonstrated.

Introduzione

Lo studio del diabete non presenta difficoltà dal punto di vista della sua natura, che è chiaramente genetica, ma dal punto di vista del suo meccanismo di trasmissione, date le notevoli differenze che si riscontrano tra famiglia e famiglia.

In un precedente studio (Gedda et al, 1967) abbiamo discusso due casi famigliari, che abbiamo interpretato utilizzando un modello poliallelico di trasmissione, nella luce della durata differenziale dell'informazione genica nel tempo (*chronon*, cf. Gedda e Brenci, 1969).

Nel frattempo, abbiamo potuto studiare altri nove casi famigliari ed abbiamo verificato su di essi la validità dell'ipotesi formulata nel precedente lavoro. Su questa ricerca, che è anche di approfondimento e di estensione dei nostri risultati precedenti, riferiamo con il presente lavoro.

In primo luogo, riteniamo opportuno di riprendere la situazione bibliografica nei riguardi della genetica del diabete, riassumendo i dati più recenti.

I due fatti fondamentali che reggono la teoria ereditaria del diabete sono stati generalmente confermati.

Il divario nella concordanza tra gemelli MZ e gemelli DZ, trovato da Then Berg nel 1938 (concordanza del 65% in 46 coppie MZ, del 22% in 87 coppie DZ), è molto

simile a quello calcolato nel 1963 da Harvald e Hauge (concordanza del 60% in 53 coppie MZ, del 13% in 76 coppie DZ).

Analogamente, la netta preminenza della familiarità diabetica nelle genealogie dei candidati diabetici su quella dei candidati non diabetici, registrata da Hanhart (1950, 1951, 1953), è stata sostanzialmente confermata nel 1965 dai risultati del *Working Party of General Practitioners*. In quest'ultima ricerca si è però tenuto conto dell'età d'insorgenza della malattia come di un possibile fattore variante l'entità del fenomeno. Ordinando i candidati, diabetici e controlli, per decine di anni d'età, il distacco tra diabetici e controlli tende ad attenuarsi col progredire degli anni. Mentre nel gruppo di candidati diabetici la familiarità si attesta, senza sensibili fluttuazioni, attorno al 20%, in quello di controllo essa passa progressivamente dal 2.9% sotto i 30 anni, all'11.4% sopra i 70 anni.

Malins (1968) riferisce i risultati di una ricerca della Sezione Medico-Scientifica dell'Associazione Britannica per il Diabete su 362 figli di 127 coppie diabetiche fertili, analogamente a quanto era stato fatto da Hanhart e da Post (1962). Anche in questo caso, gli studiosi inglesi hanno dedicato il loro interesse all'età d'insorgenza della malattia, sia nei genitori che nei figli. La loro conclusione è che i figli diabetici sotto i 30 anni corrispondono numericamente a quelli attesi, mentre al di là di questa età sono meno numerosi e, complessivamente, non raggiungono 1/4 dei casi previsti. I genitori divenuti diabetici sotto i 40 anni hanno più figli diabetici di quelli che si sono ammalati più tardi.

A parte, dunque, il maggiore interesse che la ricerca recente dimostra per l'età d'insorgenza, i suoi risultati confermano quel che già si sapeva sull'influenza generica del genotipo nella genesi del diabete.

Per quel che riguarda, invece, il modello di trasmissione, i pareri continuano ad essere abbastanza divisi ed i risultati delle nuove indagini non concludenti.

Nel 1959, White ribadisce la sua opinione, che risale al 1933, circa un'eredità recessiva autosomica. Lo stato omozigotico, secondo l'autrice americana, predispone al diabete e può essere svelato mediante i test di tolleranza al glucosio; la penetranza completa è però piuttosto bassa; del 25% secondo i suoi calcoli, del 18% secondo quelli di Steinberg e Wilder (1952). Essa sembra principalmente dovuta a fattori esogeni, tenuto conto del comportamento dei gemelli MZ e delle osservazioni di Hanhart su sette coppie diabetiche consanguinee. Queste ebbero sempre almeno un figlio diabetico, ma in nessun caso tutti i figli diabetici (come sarebbe da attendersi se fossero i fattori genotipici ad elevare la penetranza della malattia).

Lamy et al (1957, 1961) condividono invece l'opinione di Harris (1950), che attribuisce al diabete un genotipo omozigotico ed eterozigotico per un gene recessivo. Le differenze fenotipiche prodotte da queste due diverse situazioni ereditarie si manifesterebbero nell'età d'insorgenza della malattia, essendo la situazione omozigotica responsabile del diabete giovanile, quella eterozigotica del diabete dell'età adulta. Secondo Steinberg (1965), questa ipotesi non è però convalidata, nelle sue deduzioni logiche, dai risultati statistici. Non risulta, infatti, una maggiore diffusione del diabete tra i fratelli di giovani diabetici nei confronti dei fratelli di diabetici adulti, e

non vi è tra i genitori dei primi più consanguineità che tra quelli dei secondi. Queste obiezioni si applicano anche all'ipotesi di Stimmler e Elliot (1964) a proposito della sialbumina, come diremo successivamente.

Neel et al (1965), avendo osservato che la curva di distribuzione dei risultati ottenuti col test di tolleranza al glucosio applicato ad una comunità del Michigan, come pure nelle famiglie con un figlio ed un genitore diabetici, non sono bimodali ma unimodali, concludono che il diabete è dovuto ad un genotipo poligenico. Steinberg obietta che, se è vero che l'eredità multifattoriale produce curve di distribuzione unimodali, non è vero che queste presuppongono sempre un'eredità poligenica. Inoltre, le risposte ai test di tolleranza al glucosio, benché siano un utile elemento diagnostico, non sono però la diagnosi, ed il loro significato biologico non è del tutto chiaro.

Pavel e Piepter (1966), avendo osservato nel Centro Antidiabetico di Bucarest 12000 casi di diabete, ritengono di poterli distinguere in ereditari ed acquisiti, ammettendo nella prima categoria 3430 osservazioni della loro casistica. In 113 alberi genealogici di questo gruppo, il diabete si manifesta in tre generazioni successive; in altri 4 alberi, in quattro generazioni successive. In base a questi risultati, essi ritengono che il meccanismo di trasmissione sia dominante, rinverdendo così l'ipotesi già formulata dai ricercatori russi Levit e Pessikova (1934).

Jørgensen (1966), sebbene non escluda la possibilità che in qualche caso il genotipo diabetico sia monomero, ritiene che nella maggioranza dei casi sia invece polimero; perché, egli osserva, è peculiarità di questo tipo di eredità la produzione di una notevole variabilità del carattere, così come si osserva nel diabete relativamente ai livelli glicemici, all'età d'insorgenza, alla gravità del quadro clinico.

L'appartenenza di molti diabetici al gruppo sanguigno A potrebbe avere il significato di una conferma dell'ipotesi.

Gronberg et al (1967), basandosi prevalentemente sulla considerazione che la morbosità femminile è doppia di quella maschile e che tutte le ipotesi sui modelli di trasmissione sinora avanzate sono insufficienti, propongono un meccanismo dominante legato al sesso.

Su di un piano diverso si pone Vallance-Owen (1963), ritenendo che la predisposizione al diabete sia procurata dall'aumento della sialbumina antagonista dell'insulina — situazione, questa, verificata nei diabetici e nei congiunti dei diabetici. Secondo questo autore, il livello della sialbumina è regolato da una coppia di alleli ed il suo aumento dipende da un gene dominante. La sialbumina, essendo in grado di attraversare la placenta, può provocare le note modificazioni dei feti di madri diabetiche. Essa sarebbe un residuo ancestrale in quanto, in una precedente fase evolutiva, caratterizzata da scarsità o precarietà del cibo, avrebbe avuto lo scopo fisiologico di proteggere da eccessivi consumi di energia endogena.

Stimmler e Elliot (1964) in base ai risultati ottenuti e concordando sull'importanza della sialbumina, affermano che una diversa situazione genica predispone al diabete precoce e a quello tardivo, il primo essendo omozigotico, il secondo eterozigotico. Ma anche a questa tesi si contrappone la critica di Steinberg (1965), precedentemente riferita.

Sul piano sperimentale, accanto alle note osservazioni di Meier e Yerganian (1959), sull'hamster cinese, vanno ricordate, benché di difficile interpretazione, quelle di Okamoto (1960), consistenti nell'induzione di diabete, mediante allossana, in cinque generazioni successive di ratti discendenti di una sola coppia progenitrice, con il risultato di una progressiva riduzione delle dimensioni delle isole di Langerhans. Alla quinta generazione, tutti i componenti divennero spontaneamente diabetici. Se solo i maschi venivano trattati con allossana, il diabete spontaneo compariva nella maggior parte dei membri della settima generazione; i discendenti di questi erano a loro volta tutti diabetici. Secondo Okamoto, sarebbe in atto una qualche interferenza del diabete paterno o materno sulle cellule germinali.

Ipotesi di Lavoro

Il nostro precedente lavoro (Gedda et al, 1967), prospettava il problema della genetica del diabete in una forma alquanto nuova, e cioè, con riferimento alla teoria del *chronon*.

Secondo questa teoria, la stabilità dell'informazione di cui un gene è dotato è soggetta ad una variabilità ereditaria. Di qui, la possibilità di geni simili per effetto fenotipico, ma con diversa probabilità di mantenere inalterata la propria informazione nel tempo.

Sulla base dei casi famigliari discussi, abbiamo ipotizzato la possibilità dell'esistenza, in un genotipo monomero, di quattro alleli: uno normale (D) e tre mutanti (d_1 , d_2 , d_3), i quali possono dar luogo alle seguenti combinazioni (cf. Fig. 10);

1. La combinazione omozigotica DD, che produce individui genotipicamente e fenotipicamente sani;
2. Tre combinazioni eterozigotiche normale \times mutante: $D d_1$, $D d_2$, $D d_3$, che producono individui fenotipicamente sani ma portatori;
3. Sei combinazioni, omozigotiche ed eterozigotiche, mutante \times mutante, che producono individui malati. Questi ultimi sei genotipi sarebbero i responsabili dei tre diversi tempi medi di insorgenza del diabete: i genotipi $d_1 d_1$ e $d_1 d_2$ determinerebbero il diabete lieve (senile); i genotipi $d_1 d_3$ e $d_2 d_2$, il diabete di media gravità (dell'adulto); i genotipi $d_2 d_3$ e $d_2 d_3$, il diabete grave (giovane).

Casistica

La casistica che presentiamo è composta di nove candidati affetti da diabete giovanile.

I genitori dei candidati sono stati, in quasi tutte le osservazioni, sottoposti a due carichi di glucosio di 50 g ciascuno. La seconda dose di glucosio è stata somministrata dopo un'ora e mezza dalla prima, allo scopo di ricercare l'effetto Staub. Lo zucchero nel sangue è stato dosato con metodo enzimatico, ogni 30 minuti durante le due prime ore della prova, ogni 60 minuti nelle tre ore successive.

In accordo con le interpretazioni correnti, abbiamo considerato anormali i soggetti nei quali la glicemia supera il valore di 1.60 mg% mezz'ora dopo la prima somministrazione

di glucosio e permane al di sopra dei valori fisiologici nelle due ore successive; e nei quali è presente un effetto Staub negativo dopo la somministrazione del secondo carico di glucosio.

Gli individui nei quali abbiamo riscontrato una o più di una delle anomalie suddette, li abbiamo classificati come affetti da microforma o forma latente di diabete. Secondo un differente terminologia, questi stessi soggetti verrebbero classificati come affetti da diabete chimico.

Caso N. 1: G. C., nato l'8.II.1953

Reperto familiare (Fig. 1): una sorella della nonna paterna è affetta da diabete mellito di media gravità; padre sano; madre affetta da diabete latente.

Anamnesi: peso alla nascita 3.25 kg; parotite a 3 anni; diabete a 4 anni.

Esame obiettivo (17.V.1968): peso 42.8 kg, altezza 156 cm.

Glicemia 1.06 mg%; glicosuria 20 mg%; azotemia 28 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 45 anni: 1.12 1.63 1 0.88 1.06 0.94 0.88.

Curva da carico della madre a 43 anni: 0.88 2.25 1.75 1.06 1.62 0.69 0.62.

Caso N. 2: A. T., nato il 5.VIII.1955

Reperto familiare (Fig. 2): padre affetto da diabete latente.

Anamnesi: peso alla nascita 4.50 kg; a 10 anni diabete mellito; dopo tre mesi morbillo.

Esame obiettivo (26.IV.1968): peso 39.3 kg; altezza 151 cm.

Glicemia 1.7 mg%; glicosuria 18 mg%; azotemia 22 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 43 anni: 1.10 2.45 2.50 0.90 1.70 0.70 0.75.

Caso N. 3: F. M., nato il 31.III.1951

Reperto familiare (Fig. 3): padre sano; madre affetta da diabete latente.

Anamnesi: a 9 mesi intossicazione alimentare; a 6 anni varicella; a 12 anni diabete mellito; da alcuni anni bronchite asmatica.

Esame obiettivo (17.V.1968): peso 50.2 kg; altezza 165 cm.

Glicemia 1 mg%; glicosuria 4 mg%; azotemia 21 mg%; colesterolemia 168 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 57 anni: 0.71 1.33 1.05 0.57 1.14 0.62 0.76.

Curva da carico della madre a 54 anni: 1 1.90 1.95 1.47 1.33 0.76 0.57.

Caso N. 4: G. R., nato il 9.III.1953

Reperto familiare (Fig. 4): padre affetto da diabete latente; madre sana.

Anamnesi: peso alla nascita 2.80 kg; a 3 anni parotite; a 7 anni morbillo e scarlattina; a 9 anni diabete.

Esame obiettivo (17.V.1968): peso 40.4 kg; altezza 152 cm.

Glicemia 3.30 mg%; glicosuria 5 mg%; azotemia 18 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 40 anni: 0.89 1.22 2.11 1.72 0.89 1.39 0.61.

Curva da carico della madre a 32 anni: 0.89 1.45 1.11 1.11 1.11 0.89 0.78.

Caso N. 5: M. G., nato l'11.IX.1952

Reperto familiare (Fig. 5): nonna paterna affetta da diabete mellito di media gravità; nonna materna affetta da diabete mellito di media gravità; padre affetto da diabete latente.

Anamnesi: peso alla nascita 4 kg; a 2 anni operazione per fimosi e per strabismo; diabete a 12 anni.

Esame obiettivo (3.V.1968): peso 49.4 kg; altezza 161 cm.

Glicemia 0.50 mg%; glicosuria 5 mg%; azotemia 18 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 45 anni: 0.90 1.90 2.05 1.10 1.55 0.55 0.70.

Caso N. 6: M. R. C., nata il 12.IX.1952

Reperto familiare (Fig. 6): nonno materno affetto da diabete di media gravità; padre affetto da diabete latente; madre sana.

Anamnesi: intossicazione alimentare; scarlattina; morbillo; tonsillectomia a 9 anni; diabete a 10 anni.

Esame obiettivo (7.V.1968): peso 53.8 kg; altezza 160 cm.

Glicemia 1.47 mg%; glicosuria 5 mg%; azotemia 15 mg%; colesterolemia 183 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 40 anni: 0.88 2 0.82 0.70 1.30 0.76 0.82.

Curva da carico della madre a 41 anni: 1 1.64 1.12 1.06 1 0.76 0.70.

Caso N. 7: O. M., nata l'8.X.1957

Reperto familiare (Fig. 7): un fratello della nonna materna affetto da diabete di media gravità; padre affetto da diabete latente; madre sana.

Anamnesi: peso alla nascita 3.6 kg; diabete a 11 mesi; morbillo a 7 anni.

Esame obiettivo (4.VI.1968): peso 37.1 kg; altezza 138 cm.

Glicemia 0.39 mg%; glicosuria 3 mg%; azotemia 18 mg%; colesterolemia 178 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 39 anni: 1.06 2.34 2.11 0.78 1.34 0.94 0.83.

Curva da carico della madre a 39 anni: 0.94 1.56 1.67 1.17 1.56 0.89 0.72.

Caso N. 8: S. C., nata il 12.XII.1955

Reperto familiare (Fig. 8): padre affetto da diabete latente; madre sana.

Anamnesi: peso alla nascita 3.4 kg; a 9 anni diabete; da 10 anni crisi periodiche di afasia motoria, perdita della coscienza, tremori, perdita di visus.

Esame obiettivo (4.VI.1968): peso 29.6 kg; altezza 136 cm.

Glicemia 1.21 mg%; glicosuria 10 mg%; azotemia 17 mg%; colesterolemia 176 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 42 anni: 0.90 1.85 1.55 1.15 1.80 0.65 0.90.

Curva da carico della madre a 37 anni: 0.86 1.42 1.17 1.28 1.28 1.28 0.75.

Caso N. 9: G. M., nata il 25.X.1951

Reperto familiare (Fig. 9): un fratello della madre affetto da diabete grave; padre affetto da diabete latente; madre sana.

Anamnesi: peso alla nascita superiore a 4 kg; parotite a 8 anni; ittero a 9 anni; diabete a 12 anni; morbillo e tubercolosi polmonare a 15 anni.

Esame obiettivo (7.VI.1968): peso 62 kg; altezza 162 cm.

Glicemia 2.34 mg%; glicosuria 5 mg%; azotemia 17 mg%.

Diagnosi: diabete mellito grave.

Curva da carico del padre a 46 anni: 1.06 1.72 2.61 1.78 1.67 0.61 0.83.

Curva da carico della madre a 47 anni: 0.65 0.95 1.17 1.04 1.04 0.65 0.71.

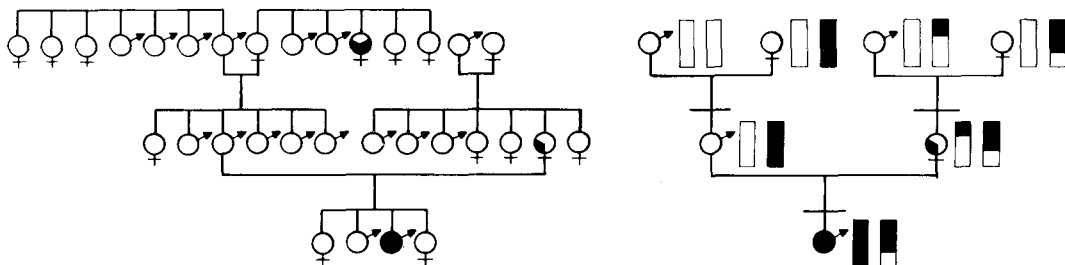


Fig. 1. Caso N. 1

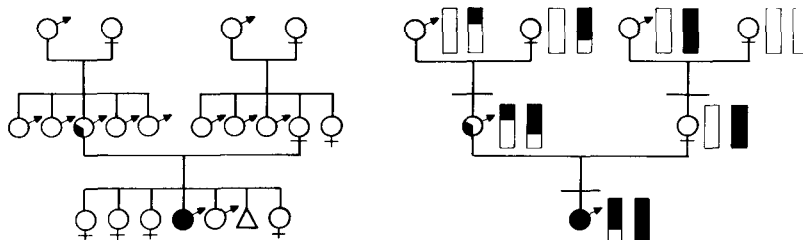


Fig. 2. Caso N. 2

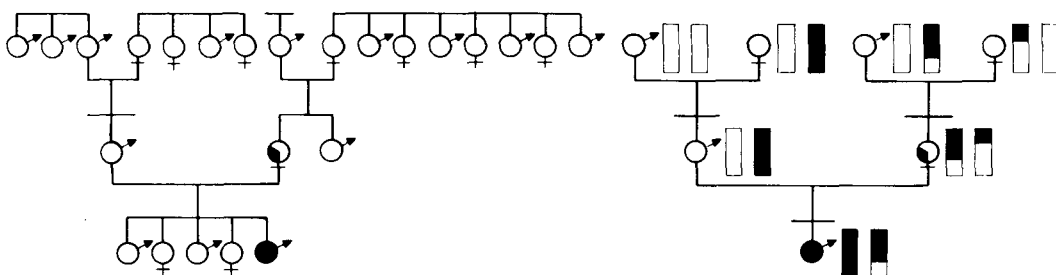


Fig. 3. Caso N. 3

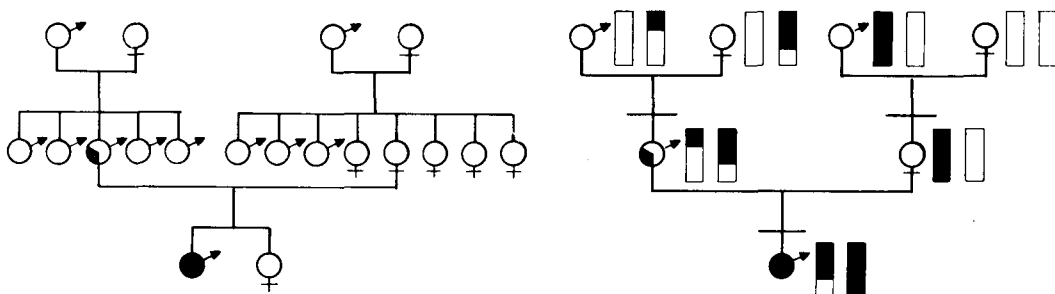


Fig. 4. Caso N. 4

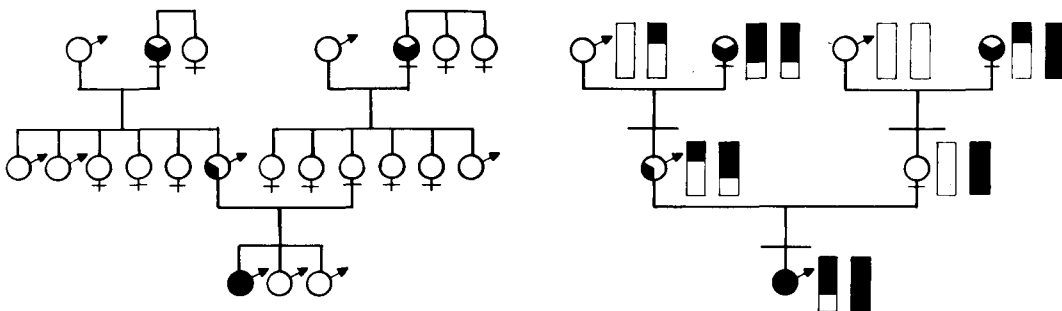


Fig. 5. Caso N. 5

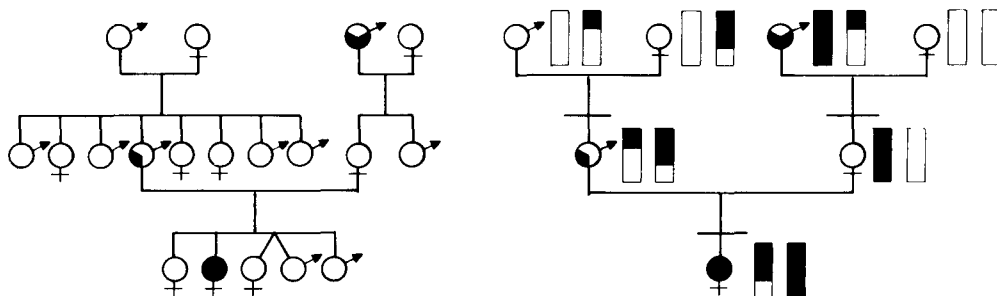


Fig. 6. Caso N. 6

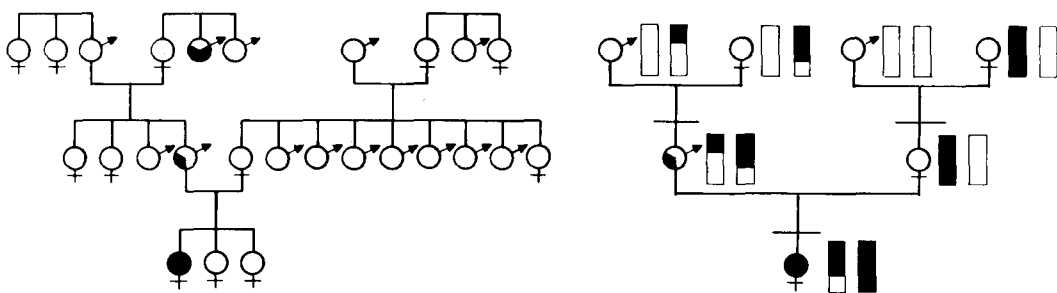


Fig. 7. Caso N. 7

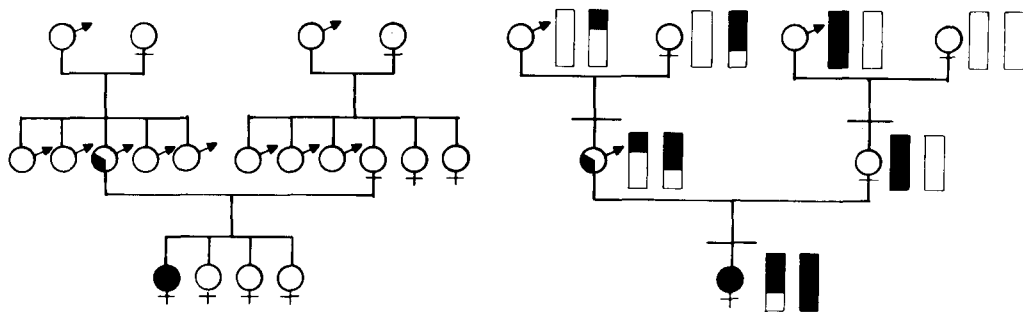


Fig. 8. Caso N. 8

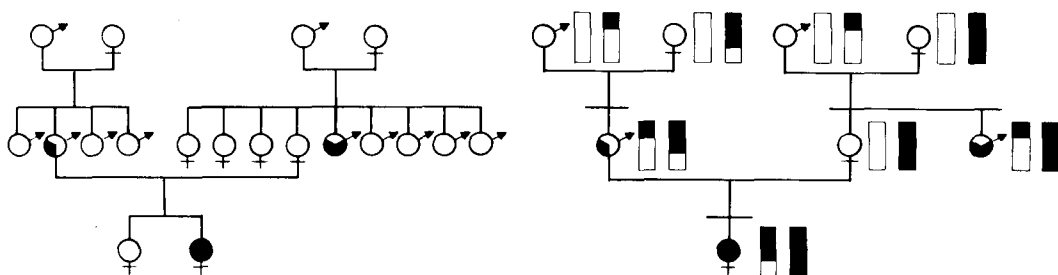


Fig. 9. Caso N. 9

Discussione

Per la classificazione del nostro materiale abbiamo ipotizzato tre fenotipi diabetici identificabili attraverso l'età della manifestazione clinica. Abbiamo considerato il diabete insorto in età giovanile, il diabete insorto in età adulta ed il diabete insorto in età adulta avanzata. I soggetti nei quali il decorso della glicemia provocato da due successivi carichi di glucosio è risultato anche lievemente anormale sono stati ritenuti affetti da una forma latente con probabile manifestazione clinica nella terza classe. Questa classificazione a seconda delle diverse età di manifestazione dei fenotipi diabetici rende possibile una prima analisi degli alberi genealogici a seconda della distribuzione degli eventi morbosi in una sola (alberi genealogici delle Figg. 2, 3, 4, 8), od in entrambe le linee parentali (alberi genealogici delle Figg. 1, 5, 6, 7, 9).

Il secondo gruppo di alberi, ai fini di una più approfondita analisi, è ulteriormente divisibile in (a) alberi che presentano la stessa forma patologica in entrambi i rami (Fig. 5) e (b) alberi che presentano forme patologiche diverse nei due rami (Figg. 1, 6, 7, 9).

Tra le considerazioni preliminari possibili ci sembra di dover mettere in particolare evidenza i seguenti fatti:

1. Individui con forme patologiche diverse possono essere presenti nella stessa famiglia; cioè, ad ascendenti con una determinata forma morbosa, è possibile che corrispondano discendenti con forme diverse;

2. Genitori entrambi sani possono originare una F_1 con individui affetti;

3. Di norma, la presenza di individui affetti tra la prole comporta che, se un genitore è affetto (anche solo con una forma di diabete latente), l'altro genitore non manifesta la tara.

L'interpretazione dei nostri alberi genealogici potrebbe essere tentata sulla base di tre diversi modelli teorici.

Nel primo modello il carattere patologico sarebbe determinato da un genotipo monomero diallelico, di cui il gene patologico rappresenterebbe un allele recessivo. In questo caso il diverso manifestarsi della malattia si dovrebbe attribuire alla diversa azione dei fattori peristatici. La possibilità di classificare in soli tre gruppi le diverse forme diabetiche, e cioè, la possibilità di ricondurre a tre soli prototipi le forme patologiche, rende poco plausibile questo primo modello, essendo improbabile che l'azione peristatica possa manifestarsi solo secondo tre modalità. Il tentativo di interpretare, indipendentemente dai fattori peristatici, la variabilità clinica mediante questo modello, attribuendo al diabete giovanile un genotipo omozigotico ed a quello dell'adulto un genotipo eterozigotico, non è stato avvalorato, come abbiamo sopra riferito, dalle ricerche predisposte a questo scopo.

Un secondo modello potrebbe essere quello rappresentato da un genotipo polimero additivo, che determinerebbe le varie forme cliniche attraverso il maggiore o minore numero di geni patogeni. Contro questo modello, sta il fatto che i portatori

delle varie forme diabetiche sembrano apparentemente sani — cosa, questa, impossibile, almeno per un certo numero di casi, nell'ipotesi di polimeria. Naturalmente, è possibile invocare a favore di queste ipotesi, sia l'inadeguatezza dei mezzi tecnici, che rende impossibile l'identificazione di forme minimali di diabete, che la possibilità di particolari modelli polimeri, sia additivi che epistatici.

Il terzo modello (che, a nostro avviso, è quello che meglio si adatta all'interpretazione dei dati genealogici) è quello di un genotipo monomero poliallelico in cui le diverse mutazioni sarebbero direttamente correlate con la probabilità di sopravvivenza dell'informazione normale dell'individuo.

Quali siano le forme cliniche e quali i corrispondenti genotipi, abbiamo già detto, riassumendo il nostro precedente lavoro (v. Ipotesi di Lavoro).

Nel diabete, l'interpretazione ereditaria della variabilità clinica deve essere integrata da una corrispondente interpretazione genotipica della variabilità subclinica; cioè, di quella variabilità che si manifesta attraverso differenti anomalie delle curve glicemiche dopo carico di glucosio. Tali anomalie non possono che essere di origine genotipica, se compaiono in molti congiunti di candidati diabetici. Nella nostra casistica sono presenti nella metà dei genitori dei probandi. Non escludiamo, naturalmente, che in altri casi possa trattarsi di fenomeni puramente fenotipici; ma questa interpretazione non può essere tenuta nel nostro caso e pertanto dobbiamo darne una spiegazione ereditaria. Per questo motivo abbiamo attribuito ai soggetti con curve glicemiche anormali due possibili genotipi $d_1 d_1$ e $d_1 d_2$. Il modello proposto consente, in altre parole, di interpretare geneticamente queste manifestazioni subcliniche e la loro variabilità.

Genotipi identici a questi abbiamo anche attribuito a quei soggetti che ammalano di diabete in età avanzata, dopo il quinto decennio di vita. Riteniamo, cioè, che i medesimi genotipi siano all'origine del diabete latente e del diabete senile. La peristasi rende verosimilmente ragione del fatto che solo alcuni tra quanti manifestano curve glicemiche atipiche diventano più tardi effettivamente diabetici. Probabilmente, essa ha in questi casi più importanza che nelle altre forme di diabete.

La natura dei diversi alleli mutanti è stata da noi interpretata mediante la teoria del *chronon* (cf. Gedda e Brenci, 1969), attribuendo, cioè, a ciascuno di essi una diversa stabilità dell'informazione nel tempo. In tal modo la variabilità clinica del diabete è fondata su di un unico parametro. E viene anche adeguatamente interpretato il fenomeno dell'anticipazione, sul quale, però, ci siamo già intrattenuti nel precedente lavoro (Gedda et al, 1967).

Il modello che proponiamo consente, infine, di interpretare in modo soddisfacente, sia alberi genealogici nei quali il diabete sembra un carattere recessivo, che alberi genealogici dove sembra un carattere dominante. Le differenti combinazioni di alleli mutanti possono infatti produrre in uno spazio familiare quadri simili a quelli caratteristici dell'una come dell'altra eredità. La nostra casistica, in ragione della sua omogeneità, non ci offre una dimostrazione di ciò, ma ci permette un'esemplificazione soddisfacente del modello poliallelico. Affinchè tale esemplificazione risultasse evidente, abbiamo affiancato i nostri alberi genealogici con schemi che ne illustrano

la relativa interpretazione secondo il modello proposto. Per evitare di ripeterci, non facciamo per ciascuno di essi un commento particolare; ci limitiamo ad alcune osservazioni generali.

Tutti i probandi sono giovani: la loro età è compresa tra gli 11 e i 17 anni. L'età d'insorgenza del diabete è però notevolmente inferiore: 11 mesi in un caso, 4 anni in un altro caso, 9 anni in due casi, 10 anni in altri due casi, 12 anni in tre casi. In generale, attribuiamo al diabete giovanile due possibili genotipi: $d_3 d_3$ e $d_2 d_3$.

I genitori dei candidati sono anch'essi relativamente giovani. Quattro di essi si trovano nel quarto decennio, dieci nel quinto decennio e due nel sesto. Nessuno di

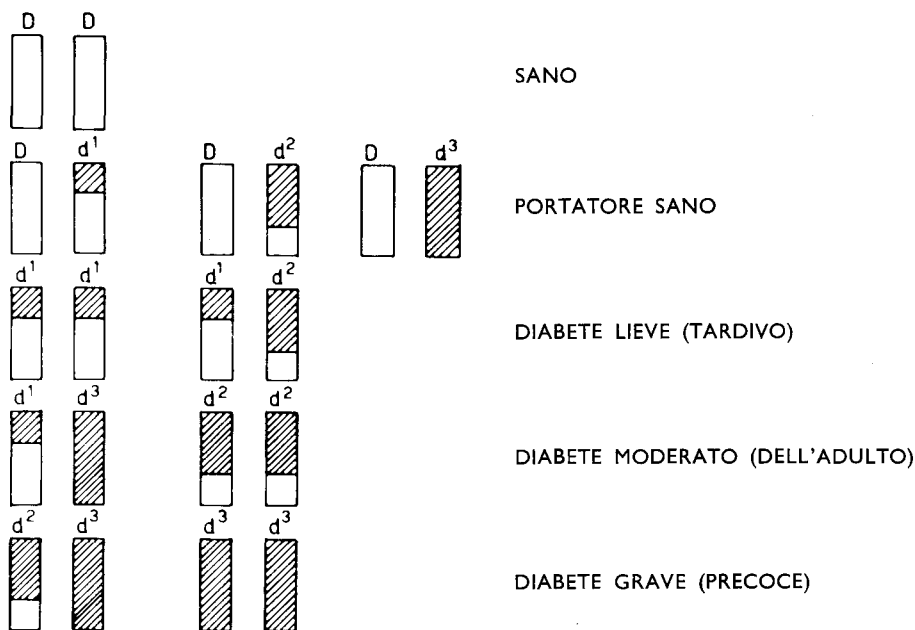


Fig. 10

essi è diabetico. Soltanto in due casi (N. 2 e 5) abbiamo potuto esaminare la glicemia sotto carico di glucosio in un solo genitore; in tutti gli altri casi entrambi i genitori sono stati esaminati. Uno dei genitori è risultato sempre affetto da diabete latente; mai entrambi (una riserva va evidentemente fatta per i casi N. 2 e 5, per la ragione che abbiamo appena riferito). Nella nostra casistica, in sette casi su nove il genitore affetto è di sesso maschile. Secondo la nostra ipotesi polialelica essi possono avere o il genotipo $d_1 d_1$ o quello $d_1 d_2$. Ma, essendo ciascuno di essi responsabile di un caso di diabete giovanile, li abbiamo considerati tutti $d_1 d_2$. Conseguentemente, all'altro coniuge portatore sano è stato attribuito il genotipo $D d_3$ ed al candidato diabetico il fenotipo $d_2 d_3$ (cf. Fig. 10).

Bibliografia

- BARRAI I., CANN H. M. (1965). Transmission of diabetes mellitus. *J. Med. Genet.*, **8**: 11.
- BARTALOS M. (1967). On the concepts of chronon and chronaxy and their implications in neoplasia. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **16**: 1.
- COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS (1965). Report of Working Party. The family history of diabetes. *Brit. Med. J.*, **1**: 960.
- FRACCARO M. (1954). Genetical analysis of 955 cases of diabetes mellitus. *Caryologia*, **6**: 1052.
- GEDDA L. (1965). Application de la génétique à la pratique médicale. (La constitution au point de vue de la génétique. Le « chronon »: concept et application au service de la médecine). *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **14**: 1.
- BRENCI G. (1966). Chronological aspects of gene action: a twin study. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **15**: 327.
- CASA D, BRENCI G. (1967). Chronon and the problem of anticipation. (On two family cases of diabetes). *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **16**: 217.
- BRENCI G. (1969). Biology of the gene; the ergon/chronon system. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **18**: 329-379.
- GRONBERG A., LARSON T. J., JUNG J. (1967). Diabetes in Sweden. *Acta Med. Scand.*, Suppl. 477.
- HANHART E. (1950). Neue Forschung-ergebnisse über die Vererbung des Diabetes mellitus. *Arch. Klaus. Stift. Vererbungsforsch.*, **25**: 586.
- (1951). Zur Vererbung des Diabetes mellitus. *Schweiz. Med. Wschr.*, **81**: 1127.
- (1953). Die erbliche Anlage der Zuckerkrankheit, heutiger Stand. *Deutsch. Z. Verdau. Stoffwechsellkr.*, **13**: 1127.
- HARRIS H. (1950). The familial distribution of diabetes mellitus. A study of the relatives of 1241 diabetic propositi. *Ann. Eugen.*, **15**: 95-119.
- HARVALD B., HAUGE M. (1963). Selection in diabetes in modern society. *Acta Med. Scand.*, **173**: 459-465.
- JØRGENSEN G. (1966). Zur Genetik des idiopathischen Diabetes mellitus. *Deutsch. Med. J.*, **17**: 393-400.
- LAMY M., FREZAL J., GROUCHY J. DE (1957). Résultats d'une enquête sur l'hérédité du diabète sucré. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.*, **2**: 907-919.
- REY J. (1961). Hérédité du diabète sucré. *Journées Ann. Diabet. Hotel Dieu*, **5**: 15.
- LEVIT S. G., PESSIKOVA L. N. (1934). The genetics of diabetes mellitus. *Proc. Maxim Gorky Med. Biol. Inst. (Moscow)*, **3**: 132-147.
- MALINS J. (1968). *Clinical Diabetes Mellitus*. Ed. Eyre and Spottiswoode.
- MARBLE A. (1967). Definition and criteria for the prediabetic state. Panel discussion. *Congr. Int. Diabet. Feder.*, Stockholm.
- MEIER H., YERGANIAN G. A. (1959). Spontaneous hereditary diabetes mellitus in Chinese hamsters. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **100**: 810-815.
- NEEL J. V., SHAW M. W., SCHULL W. J. (1965). The evaluation of genetic factors in selected illustrative diseases: diabetes mellitus. In: *Genetics and the Epidemiology of Chronic Diseases*. US Dept. of Health, Education and Welfare. Public Health Service Publ. 1163.
- OKAMOTO K. (1960). Invention of diabetic disposition and of spontaneous diabetes in the descendants of diabetic animals. *Tonyobyo*, **3**: 33-47.
- PAVEL I., PIEPTER R. (1966). Etude sur le diabète héréditaire au cours de 3 et 4 générations successives. *Diabetologie*, **2**: 4.
- PENROSE L. S. (1948). The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica. *Ann. Eugen.*, **14**: 125-132.
- POST R. H. (1962). An approach to the question, does all diabetes depend upon a single genetic locus? *Diabetes*, **11**: 56-65.
- STEINBERG A. G. (1959). The genetics of diabetes: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **82**: 2.
- (1965). *Genetics and Diabetes*. In B. S. Leibel and G. A. Wrenshall: *On the Nature and Treatment of Diabetes*. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- WILDER R. M. (1952a). An analysis of the phenomenon of "anticipation" in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, **36**: 1285.
- — (1952b). A study of the genetics of diabetes mellitus. *Amer. J. Hum. Genet.*, **4**: 113-135.
-

- STIMMLER L., ELLIOT R. B. (1964). Inheritance of a diabetic-serum factor inhibiting normal utilization of insulin. *Lancet*, **1**: 956.
- THEN BERG H. (1938a). Die Erbbiologie des Diabetes, vorläufiges Ergebnis der Zwillinge-untersuchungen. *Arch. Rassenbiol.*, **32**: 289.
- (1938b). The genetic aspect of diabetes mellitus. Foreign letters, Berlin. *J.A.M.A.*, **112**: 1091-1939.
- VALLANCE-OWEN J. (1963). Antagonists of Insulin. In K. Oberdisse and K. Jahnke: *Fortschritte der Diabetesforschung*. G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- (1964). Synalbumin Insulin Antagonism and Diabetes. In: *Colloquia on Endocrinology*. Churchill, London.
- WHITE P. (1959). Evidence in favor of the Theory that Diabetes is Inherited. In E. P. Joslin: *Treatment of Diabetes Mellitus*. 10th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

RIASSUNTO

Nove casi famigliari di diabete vengono geneticamente interpretati in base ad un modello polialelico di trasmissione in cui, caratteristica differenziale dei diversi alleli, è la differente probabilità di stabilità nel tempo dell'informazione normale. Tale modello spiega in maniera soddisfacente la variabilità clinica e subclinica del diabete — che il modello diallelico non è invece in grado di giustificare — ed ha sul modello poligenico il vantaggio di una maggiore adeguatezza ad un caso di variabilità discontinua, qual'è quello rappresentato dalla malattia. Esso si presta altrettanto bene all'interpretazione di alberi genealogici nei quali il diabete sembra trasmettersi secondo un modello recessivo, che all'interpretazione di quelli in cui la trasmissione sembra avvenire in modo dominante.

L'origine della poliallelia viene attribuita alla variabilità ereditaria dell'unità temporale del gene (*chronon*). In tal modo si può interpretare soddisfacentemente il cosiddetto fenomeno dell'anticipazione e dimostrare l'origine unica della variabilità clinica e subclinica del diabete.

RÉSUMÉ

Neuf cas familiaux de diabète viennent interprétés sur la base d'un modèle de transmission polyallélique, chaque allèle étant caractérisé par une différente probabilité de stabilité chronologique de l'information normale. Ce modèle donne une interprétation satisfaisante de la variabilité clinique et subclinique du diabète — ce que le modèle diallélique n'est pas à même de faire — et possède, vis-à-vis du modèle polygénique, l'avantage d'une majeure adaptabilité à un cas de variabilité discontinue, tel le diabète. Les généalogies caractérisées par une hérédité apparemment récessive, ainsi que celles caractérisées par une hérédité apparemment dominante trouvent également leur interprétation dans le modèle polyallélique.

L'origine du polyallélisme est attribuée à la variabilité héréditaire de l'unité temporelle du gène (*chronon*). Par conséquent, le phénomène de l'« anticipation » peut aussi être interprété, et l'origine unique de la variabilité clinique et subclinique du diabète être démontrée.

ZUSAMMENFASSUNG

Neun Familienfälle von Diabetes werden genetisch gedeutet nach einem polyallelen Übertragungsmodell, bei dem die unterschiedliche zeitliche Stabilitätsmöglichkeit der normalen Information ein Differentialmerkmal der verschiedenen Allele darstellt. Dieses Modell erklärt die klinische und subklinische Variabilität des Diabetes, welche hingegen durch das diallelische Modell nicht gerechtfertigt wird. Das Polygenie-Modell hingegen hat den Vorteil, dass es sich besser für die bei der Krankheit vorkommenden Fälle unbeständiger Variabilität eignet.

Vorteilhaft ist dieses Modell auch zur Deutung von Stammbäumen sowohl von Diabetesfällen, die rezessiv als von denen, die dominant vererbt zu werden scheinen.

Man vermutet, dass der Ursprung der Polyallelie in der Erbvariabilität der Zeiteinheit des Gens (*Chronon*) liegt. Auf diese Weise lässt sich das sogenannte Antizipationsphänomen genügend erklären und der gemeinsame Ursprung der klinischen und subklinischen Variabilität des Diabetes beweisen.

Prof. L. GEDDA, Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.
