

**ATTI PARLAMENTARI**

**X LEGISLATURA**

---

# **CAMERA DEI DEPUTATI**

---

**Doc. CII**  
**n. 1**

## **RELAZIONE**

**SULLO STATO DELLE CONOSCENZE E DELLE NUOVE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE IN TEMA DI DIABETE MELLITO E DI DIABETE INSIPIDO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI PROBLEMI CONCERNENTI LA PREVENZIONE**

**(SITUAZIONE AL DICEMBRE 1990)**

*(Articolo 2, comma 3, della legge 16 marzo 1987, n. 115)*

**Presentata dal Ministro della Sanità**

**(DE LORENZO)**

---

**Trasmessa alla Presidenza il 21 marzo 1991**

---

PAGINA BIANCA

MODULARIO  
Sanità - 3

SENATO DELLA REPUBBLICA	
X LEGISLATURA	
1987-1990	
Doc. <u>CII</u> n. <u>1</u>	
Annunciato il <u>14/11/1987</u>	

MOD. 11

# Ministero della Sanità

DIREZIONE GENERALE DEI SERVIZI DI MEDICINA SOCIALE - DIVISIONE IV

Legge 16/3/1987 n.115:

Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito.  
Art. 2-3 Relazione annuale di aggiornamento sullo stato delle conoscenze e nuove acquisizioni scientifiche in tema di diabete mellito e di diabete insipido, con particolare riguardo per i problemi concernenti la prevenzione.

1987-1990

I numerosi e rilevanti progressi verificatisi nel corso dell'ultimo anno in tema di patogenesi, fisiopatologia e terapia della malattia diabetica e le possibili ricadute ed implicazioni per la prevenzione della malattia stessa, impongono una completa anche se sommaria rassegna di aggiornamento sullo stato dell'arte delle conoscenze scientifiche circa questo specifico argomento.

Per diabete si intende una sindrome eterogenea caratterizzata da un complesso disordine del metabolismo intermedio, il cui tratto più evidente è rappresentato da una elevazione delle concentrazioni circolanti di glucosio, riconducibile invariabilmente ad una carenza assoluta o relativa di insulina. Quest'ultima è un ormone prodotto e secreto dalle cellule Beta contenute nelle isole pancreatiche, dette anche isole di Langerhans.

Il diabete di tipo I, o insulino-dipendente (denominato in passato anche diabete infanto-giovanile per la prevalente insorgenza a questa età), è caratterizzato dalla carenza assoluta di insulina e richiede, per la sopravvivenza del soggetto che ne è affetto, la somministrazione più volte al giorno e per tutta la vita di insulina mediante iniezioni sottocutanee.

Il diabete di Tipo II, o non insulino-dipendente (denominato in passato anche come diabete grasso o dell'età adulta) è caratterizzato il più delle volte da una carenza relativa della secrezione endogena di insulina da un grado variabile di resistenza dei tessuti bersaglio dell'azione biologica di questo ormone (insulino resistenza) e non richiede nella maggior parte dei casi la somministrazione di insulina potendo essere trattato con adeguate restrizioni dietetiche, calo del peso corporeo ed eventuale associazione di farmaci ipoglicemizzanti orali.

Benchè gli esatti meccanismi patogenetici che determinano queste due forme di diabete (che sono le più diffuse ed importanti) non siano ancora conosciute in dettaglio, progressi estremamente rilevanti sono stati acquisiti su questi argomenti proprio nel corso degli ultimi mesi.

#### Eziopatogenesi del Diabete di Tipo I

Il diabete di tipo I è caratterizzato da una carenza assoluta di insulina che consegue ad un processo cronico autoimmune di tipo distruttore specifico per le cellule <sup>beta</sup> dell'isola pancreatica. L'eziopatogenesi è poligenica e multifattoriale. Schematicamente si possono riconoscere tre momenti eziopatogenetici fondamentali: la suscettibilità genetica, i fattori ambientali ed il processo di autoimmunità anti Beta-cellula. Per quanto riguarda i fattori genetici, questi agiscono in termini di suscettibilità che risulta in larga misura associata al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC): nell'uomo il MHC è costituito da un complesso di geni altamente polimorfi localizzati nel braccio corto del cromosoma 6, noti come sistema HLA.

Già da diversi anni, le tecniche sierologiche di tipizzazione tissutale hanno identificato negli alleli HLA-DR3 e DR4 quelli più significativamente associati al diabete di tipo I. Più recentemente, con l'impiego di tecniche sofisticate come la PCR (Polymerase Chain Reaction) per lo studio delle sequenze del DNA, si è potuto identificare nella posizione 57 della catena Beta della molecola HLA-DQ il possibile, o uno dei possibili, siti della suscettibilità della malattia. Un residuo di aspartato in quella sede (aplotipo DQ Beta-57 Asp-pos) conferisce resistenza, mentre la sua sostituzione con altro aminoacido (aplotipo DQ Beta-57 Asp-neg) conferisce suscettibilità al diabete di tipo I. Ancora più recentemente è stata riconosciuta l'importanza di un altro residuo aminoacidico in posizione 52 sulla catena alfa delle molecole HLA-DQ, che se occupata dall'arginina (aplotipo DQ Alfa-52 Arg-pos) aumenterebbe ulteriormente il rischio conferito dal DQ Beta-57 Asp-neg. Se si considera la posizione critica di questi due residui per l'orientamento spaziale delle molecole HLA-DQ Alfa e DQ Beta (la cui struttura tridimensionale è stata recentissimamente svelata grazie a sofisticate tecniche cristallografiche) ed il ruolo di queste ultime nel processo di presentazione di un ipotetico antigene virale o di un autoantigene, si può comprendere l'importanza di queste recenti scoperte per la individuazione dei meccanismi molecolari che legano la suscettibilità genetica alla induzione di un processo di autoimmunità.

## X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Allo stato attuale delle conoscenze, la sola genetica non sembra tuttavia sufficiente a determinare lo sviluppo del quadro morboso, richiedendo quindi il concorso di altri determinanti di provenienza ambientale.

Quello del ruolo dei fattori ambientali è a tutt'oggi il punto più oscuro e controverso dell'intero quadro patogenetico. A più riprese molti dei più comuni virus ambientali (parotite, rosolia, citomegalo (CMV) e soprattutto Cocksackie B4) sono stati chiamati in causa quali agenti eziologici del diabete di tipo I. Tuttavia, malgrado molte possibili evidenze a sostegno (variazioni stagionali dell'incidenza, frequente storia di infezioni <sup>virali</sup> prima dell'esordio, elevata prevalenza di IgM antiCocksackie, modelli animali, ecc.) manca a tutt'oggi una prova conclusiva in favore di un ruolo eziologico primario di questi virus.

Peraltro una delle evidenze più suggestive di un ruolo eziologico da parte di uno o più fattori ambientali è fornito da studi epidemiologici ormai consolidati che indicano l'esistenza di un gradiente geografico nell'incidenza del diabete di tipo I con valori decrescenti in direzione Nord-Sud. Infatti, ai valori molto elevati di incidenza osservati nei Paesi Scandinavi e del Nord Europa (oltre 25/100.000 abitanti per anno), si contrappongono valori via via decrescenti nei Paesi del Centro Europa e del Mediterraneo fino ad una incidenza quasi nulla nei Paesi del Centro Africa ed Equatoriali in generale.

Un andamento speculare a questo è osservato nell'emisfero australe del globo. Sulla base di queste osservazioni risulta fondata l'ipotesi di un chiaro ruolo eziopatogenetico svolto dall'ambiente: se questo poi si identifichi come tutti sospettano in un virus, è evidente che questo prediliga un clima relativamente freddo.

A questo proposito è utile menzionare il dato appena pubblicato relativo ad uno studio epidemiologico condotto in Lombardia, che indica un valore di incidenza intorno a 6/100.000 abitanti per anno. Questo valore risulta più basso rispetto a quanto osservato nei Paesi anglosassoni ed in USA e del tutto analogo a quelli osservati in Francia ed in altri Paesi Mediterranei.

Sorprendente e di estremo interesse è invece il dato recentissimo relativo alla Sardegna, che mostra una incidenza molto elevata (25/100.000 abitanti per anno), corrispondente a 4-5 volte quella osservata nel resto del nostro Paese. A dispetto quindi della sua latitudine meridionale, la Sardegna mostra una incidenza di diabete di tipo I simile a quella registrata in Scandinavia.

Le ragioni di tale discrepanza non sono note anche se è probabile che dipendano da differenze genetiche della popolazione sarda rispetto alle altre etnie italiane e mediterranee, che peraltro trovano numerosi riscontri storici, antropologici e culturali.

In ogni caso quello della Sardegna rappresenta un modello epidemiologico di grande valore ed utilità per lo studio delle complesse interazioni tra predisposizione genetica e agenti ambientali nella patogenesi del diabete di tipo I.

Quale che sia il *primum movens* eziologico, la patogenesi della malattia riconosce un meccanismo autoimmune di tipo distruttivo specifico per la Beta-cellula che decorre in modo asintomatico per molti anni causando una cronica e progressiva riduzione della massa di cellule Beta-pancreatiche.

Quando il numero di queste scende al di sotto di una soglia critica, stimata tra il 10 e il 20% della massa originale, il pancreas non è più in grado di garantire una secrezione adeguata dell'ormone insulinico e compaiono allora le classiche manifestazioni cliniche della malattia. E' stata proprio l'evidenza di questa fase di incubazione prolungata, che può durare anche molti anni, una delle acquisizioni di maggiore interesse degli ultimi anni.

Quella che cioè è stata sempre considerata una malattia acuta, di acuto in realtà ha soltanto l'esordio clinico, che oggi sappiamo invece costituire l'ultimo atto di un processo cronico iniziato molto tempo prima. E' quindi sulla identificazione dei soggetti a rischio, cioè di coloro che sono ancora apparentemente sani ma già nel corso di questa lunga fase prodromica, che si concentrano le attenzioni per riconoscere gli indicatori del futuro sviluppo della malattia.

Tra questi indicatori di rischio, quello che sino ad oggi si è rivelato il più affidabile in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo è rappresentato dagli anticorpi antiisole pancreatiche (ICA), la cui presenza in circolo riflette il processo di autoimmunità latente a livello del pancreas, e la cui comparsa può precedere l'esordio della malattia anche di molti anni.

Un aspetto di fondamentale importanza ed estrema attualità è rappresentato dalla natura del, o degli, autoantigeni Beta-Cellulari, bersaglio del processo autoimmune. Fino ad oggi è stato riconosciuto un ruolo antigenico per insulina e proinsulina, mentre l'antigene degli ICA rimane ancora sconosciuto anche se alcune evidenze suggeriscono che si possa trattare di uno o più gangliosidi. Inoltre è stata identificata già da alcuni anni una proteina del peso molecolare di 64 kD che viene precipitata da sieri di pazienti diabetici in omogenati di isole pancreatiche.

E' di questi mesi la possibile identificazione di questa proteina nella GAD (decarbossilasi dell'acido glutamico), un'enzima chiave del sistema GABA-ergico della Beta-cellula.

Per quanto riguarda lo stato attuale della prevenzione del diabete di tipo I, questa deve ancora intendersi come prevenzione o remissione della insulino deficienza nei soggetti identificati come a rischio, cioè portatori di anticorpi antiisola pancreatica o nei pazienti al momento della diagnosi clinica di malattia.

La identificazione, caratterizzazione ed eventuale clonazione degli autoantigeni Beta-cellulari è in grado, attraverso la messa a punto di più sensibili e specifici metodi di dosaggio dei rispettivi autoanticorpi, di determinare un importante salto di qualità per la identificazione dei soggetti a rischio e per una molto più accurata predizione del diabete di tipo I, precondizione necessaria per una successiva prevenzione della malattia.

A tutt'oggi questa possibilità di prevenzione risiede nella possibilità di sottoporre questi pazienti a terapia immunosoppressiva.

Malgrado una intensa attività di studio ed esperienze cliniche volte a ricercare nuovi farmaci e combinazioni farmacologiche che siano in grado di arrestare o inibire il processo di autoimmunità anti Beta-cellula, non sono emerse novità rilevanti su questo specifico argomento nel corso degli ultimi anni.

Il solo farmaco che continua a dimostrare una certa efficacia è la ciclosporina, i cui potenziali effetti tossici, soprattutto a lungo termine, appaiono al momento troppo elevati per giustificare un suo impiego come terapia di routine. L'indicazione alla immunosoppressione come trattamento del diabete di tipo I rimane quindi confinata a progetti con specifiche finalità di ricerca.

Non è poi da trascurare la possibilità di attuare una vera e propria prevenzione del diabete di tipo I mediante la somministrazione esogena di autoantigene al fine di indurre la tolleranza immunologica, analogamente a quanto si fa con gli allergeni negli individui allergopatici o con quanto si è osservato in alcuni modelli animali di patologie autoimmuni come la encefalite allergica sperimentale.

### Eziopatogenesi del Diabete di Tipo II

Benchè la eziopatogenesi del diabete di tipo II debba definirsi ancora indeterminata, per la prima volta studi riportati nel corso degli ultimi mesi ne lasciano intravedere una possibile linea di interpretazione. Il tratto fisiopatologico essenziale del Diabete di tipo II è costituito dalla progressiva perdita da parte della cellula Beta pancreatica della capacità di rispondere in modo adeguato allo stimolo del glucosio, che rappresenta il

più importante regolatore della secrezione insulinica, mentre la capacità di rispondere ad altre sostanze secretagoghe risulta conservata.

La recente identificazione, caratterizzazione e clonazione di un gruppo di molecole deputate al trasporto del glucosio attraverso la membrana cellulare ha aperto un campo di studio fino ad oggi totalmente inesplorato.

E' bene ricordare che il trasportatore del glucosio, che nella sua isoforma specifica della cellula Beta viene denominato Glut-2, è la struttura molecolare attraverso la quale la cellula Beta "legge" la concentrazione di glucosio in base alla quale regola la propria secrezione ormonale.

In uno studio eseguito su ratti ZDF, che rappresentano un modello sperimentale di diabete non insulinodipendente, si è dimostrata una ridotta espressione del Glut-2 sulle cellule Beta, con conseguente riduzione del trasporto del glucosio all'interno di queste.

Se questi dati venissero confermati anche nell'uomo, ci troveremmo per la prima volta di fronte ad un preciso difetto molecolare come possibile causa della relativa insensibilità della Beta-cellula al glucosio e quindi della comparsa della malattia diabetica.

Vi è la ragionevole aspettativa che la prevedibile esplosione di interesse su questo particolare aspetto della ricerca sul diabete, porterà in tempi brevi ad un notevole progresso delle conoscenze sulla eziopatogenesi e la fisiopatologia del diabete di tipo II ed in tempi più lunghi, a nuovi ed attualmente non ipotizzabili approcci per la terapia e la prevenzione di questo diffuso disordine metabolico.



### Terapia

In tema di terapia non esistono novità di rilievo per quanto concerne il diabete di tipo II, mentre è opportuno effettuare un aggiornamento sulle più recenti acquisizioni nel trattamento del diabete di tipo I, soprattutto per quanto riguarda la sostituzione della funzione endocrina pancreatica.

Nell'ambito delle terapie avanzate del diabete insulinodipendente, ampio spazio deve essere assegnato ai trapianti d'organo che sono in questo caso rappresentati dal doppio trapianto di rene e pancreas e dal trapianto di isole di Langherans, quest'ultimo attuato per la prima volta in Italia nel 1989.

Il doppio trapianto di rene e pancreas ha una storia relativamente lontana, in quanto l'attività in questo campo è iniziata nel 1967, ma i favorevoli risultati che si ottengono attualmente sono una prerogativa degli ultimi anni.

E' utile esporre brevemente quali siano i principi secondo i quali è opportuno sottoporre un diabetico al trapianto. Una delle più gravi complicanze della malattia diabetica è la nefropatia che può avere una evoluzione naturale irreversibile ed esitare nella insufficienza renale terminale, condizione che richiede per sopravvivere la sostituzione della funzione renale per mezzo della dialisi. Il momento della dialisi comporta un notevole mutamento della qualità di vita del soggetto diabetico oltre ai gravi problemi legati allo stato di uremia, primo fra tutti l'aumentato rischio di mortalità per malattie cardiovascolari. E' dunque il paziente diabetico arrivato alla dialisi o ad essa molto vicino che viene valutato ai fini dell'inserimento nella lista di trapianto.

L'affinamento delle tecniche chirurgiche ed il miglioramento della terapia immunosoppressiva hanno permesso di raggiungere risultati tali da far considerare il trapianto una terapia elettiva e non più sperimentale. La conferma è data dall'esperienza maturata presso uno dei centri italiani all'avanguardia in campo diabetologico, l'Istituto Scientifico San Raffaele. I dati statistici sono molto ottimistici: ad esempio il confronto tra diabetici regolarmente sottoposti a dialisi e diabetici sottoposti a doppio trapianto dimostra per i primi una sopravvivenza a 2 e a 5 anni rispettivamente del 67 e del 51%, mentre i trapiantati nell'89% dei casi superano il quinto anno dall'intervento. Il trapianto comporta non solo un aumento della sopravvivenza del soggetto diabetico uremico, ma anche un notevole miglioramento della qualità della vita. La

casistica del San Raffaele dimostra che il 63% dei pazienti ha ripreso la normale attività lavorativa e comunque tutti hanno riconquistato un normale inserimento sociale.

Un discorso a parte merita il trapianto di isole di Langherans, che nel corso di quest'ultimo anno è passato dalla fase sperimentale all'attuazione nella pratica clinica.

Come detto in precedenza le isole di Langherans rappresentano la componente endocrina del pancreas e contengono le cellule Beta capaci di produrre insulina. Attraverso un complesso procedimento di laboratorio durante il quale viene eliminata per via enzimatica la componente esocrina dell'organo e da questa vengono separate e purificate le isole che rappresentano circa il 1/3 della massa pancreatica totale, è possibile ottenere una sospensione cellulare utilizzabile per il trapianto. Quest'ultimo in pratica consiste nella semplice iniezione del preparato nella vena porta del fegato. E' subito evidente un grande vantaggio di questa tecnica di trapianto: il minimo rischio operatorio per il paziente che può ricevere le isole nel corso di un intervento chirurgico molto semplice, attuabile anche in anestesia locale.

Il trapianto di isole viene attualmente programmato per quei pazienti che, avendo già ricevuto il doppio trapianto di rene-pancreas hanno in seguito perduto la funzione pancreatica, o per coloro che sono portatori del singolo trapianto di rene.

In Italia è stato avviato nel 1989 un programma di trapianto di isole che ha dato risultati incoraggianti: è un paziente di Milano sottoposto a trapianto di isole nell'aprile del 1990, l'unico caso segnalato a livello internazionale ad aver mantenuto l'indipendenza dall'insulina per cinque mesi.

Numerosi studi sono stati avviati in questo campo in quanto le metodiche disponibili offrono l'opportunità di sottoporre il tessuto prima del trapianto a manipolazioni in vitro che potrebbero modificare l'immunogenicità delle cellule e quindi ridurre, se non eliminare, l'eventualità del rigetto e la necessità di una terapia immunosoppressiva.

Altre ricerche sono state programmate al fine di garantire una lunga sopravvivenza delle isole in laboratorio attraverso specifici metodi di coltura o di criopreservazione, con lo scopo di costituire una "banca di isole" disponibili in ogni momento per il trapianto.

Infine, un altro approccio alla soluzione del problema della sostituzione della funzione endocrino-pancreatica, è rappresentato dagli infusori di insulina.

La tecnologia ha reso possibile negli ultimi anni la messa a punto di infusori di insulina impiantabili.

Essi vengono generalmente inseriti nella parete addominale, con immissione dell'insulina nella cavità peritoneale, e la modalità dell'infusione dell'ormone viene programmata mediante un telecomando azionato dall'esterno dal paziente secondo le istruzioni del medico.

Sono ormai numerosi i tipi di infusori disponibili e le esperienze maturate in studi multicentrici internazionali ai quali partecipa l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, stanno dimostrando che questo approccio terapeutico è fattibile. La realizzazione di un sensore impiantabile per il glucosio, renderebbe possibile la costruzione di un pancreas artificiale impiantabile: le difficoltà incentrate nella realizzazione del sensore sono tuttavia numerose, per cui questa soluzione promettente non sembra fattibile in tempi brevi.

Assistenza ai Pazienti Diabetici

Le evidenze disponibili suggeriscono che una quota variabile ma comunque rilevante di pazienti diabetici ha come principale fonte di assistenza per il diabete il proprio medico di fiducia (anche per una irregolare e spesso inadeguata diffusione dei Centri Antidiabetici) e che la popolazione in carico ai Centri comprende generalmente una quota rilevante di diabetici non complicati e compensati secondo semplici schemi terapeutici.

Appare quindi razionale prevedere una più puntuale specificazione delle funzioni da attribuire alle due principali fonti di assistenza al diabete in modo da assicurare un'adeguata continuità assistenziale al paziente nelle diverse fasi evolutive della malattia.

In particolare, al medico di medicina generale dovrebbe essere attribuito il compito di identificare e di inviare prontamente al Centro Antidiabetico tutti i nuovi casi di diabete comunque giunti all'osservazione e di fornire l'assistenza continuativa a categorie selezionate di pazienti diabetici noti, individuati in base a criteri formulati su indicazione del Centro Diabetico di riferimento, secondo standard di follow-up predefiniti. A questo riguardo, i protocolli diagnostico-terapeutici per l'assistenza ai pazienti diabetici elaborati presso il Ministero della Sanità costituiscono l'indispensabile termine di riferimento, ma si sottolinea il valore formativo della formulazione di criteri di selezione dei pazienti e di predisposizione di programmi operativi effettuata congiuntamente fra medico di famiglia e Centro di riferimento.

E' inoltre responsabilità del medico di famiglia assicurare la necessaria collaborazione con i servizi di distretto per l'assistenza domiciliare ai diabetici disabili o con particolari problemi di compliance terapeutica.

Al Centro Antidiabetico è affidato il compito di supervisione e di consulenza per l'assistenza ai pazienti diabetici dell'area di riferimento, ed in particolare:

- l'inquadramento clinico e la predisposizione del piano di assistenza per tutti i nuovi casi di diabete riferiti dal medico di famiglia. Categorie selezionate di questi pazienti saranno successivamente rinviati al medico di famiglia, corredati da una appropriata documentazione relativa alle indicazioni terapeutiche fornite e al piano di controlli programmato;

## X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

- la gestione diretta dell'assistenza a categorie particolari di pazienti, quali ad esempio le diabetiche gravide ed i pazienti con diabete instabile;
- la consulenza per tutti i nuovi problemi presentati dai pazienti affidati all'assistenza al medico di medicina generale con particolare riguardo all'organizzazione delle consulenze specialistiche per gli approfondimenti diagnostici necessari alla valutazione delle complicanze e al loro trattamento;
- la gestione, in stretta collaborazione con le organizzazioni dei pazienti e col concorso dei medici di medicina generale, dei programmi di educazione dei pazienti diabetici all'autogestione della malattia inclusi i problemi relativi all'alimentazione, all'uso appropriato delle tecniche di trattamento e l'apprendimento dei comportamenti appropriati a fronte di crisi ipoglicemiche e di malattie acute.

Sembra, inoltre, raccomandabile che, laddove possibile i Centri siano organizzati per la distribuzione dei presidi terapeutici messi gratuitamente a disposizione dei pazienti diabetici, anche al fine di promuovere una più stretta continuità dell'assistenza. A questo scopo la tenuta e l'aggiornamento di un registro degli assistiti presso ciascun Centro può rappresentare un utile strumento per la revisione periodica dell'assistenza prestata e per l'attuazione di un sistema di "richiamo attivo" dei pazienti.

Infine, in attuazione della legge 115/87, per il triennio 1987-1989 è stata stanziata la somma di f.22.400 milioni, di cui lire 6.400 milioni per l'anno 1987; lire 8.000 milioni per l'anno 1989 e lire 8.000 milioni per l'anno 1989.

Sono state sinora materialmente erogate lire 13.238.907.000, secondo quanto indicato nell'allegata tabella che riporta anche le somme ancora da erogare per singola regione perchè in attesa di ricevere i relativi programmi di utilizzo;

*Feltrino*

## X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

situazione al 20-Mar-91

MINISTERO DELLA SANITA'  
S.C.P.S. - Uff. 40

Attuazione della legge 115/87 per la prevenzione del Diabete Mellito

REGIONI	da			da			da			TOTALE
	erogate 1987	erogate 1988	erogate 1989	erogate 1988	erogate 1989	erogate 1989	erogate triennio	erogate triennio	erogate triennio	
PIEMONTE	445.115	595.738				603.105	1.040.853	603.105	1.643.958	
VAL D'AOSTA	84.391	13.735	16.333				114.459	0	114.459	
LOMBARDIA	783.604	1.331.346		1.331.346		1.374.110	0	3.489.060	3.489.060	
P.A. BOLZANO	108.528	51.786		51.786		58.346	0	218.660	218.660	
P.A. TRENTO	109.177	69.079	64.419				242.675	0	242.675	
VENETO	416.569	617.559		617.559		610.712	0	1.644.840	1.644.840	
FRIULI	189.063	202.637		202.637		197.445	0	589.145	589.145	
LIGURIA	237.073	232.463		232.463		229.088	0	698.624	698.624	
EMILIA	386.537	611.441	569.449				1.567.427	0	1.567.427	
TOSCANA	375.346	480.472		480.472		563.366	0	1.419.184	1.419.184	
UMBRIA *	144.070	122.807				116.477	266.877	116.477	383.354	
MARCHE	194.399	216.846	205.900				617.145	0	617.145	
LAZIO	556.453	658.474	623.474				1.838.401	0	1.838.401	
ABRUZZO	186.024	184.518	184.166				554.708	0	554.708	
MOLISE	105.211	52.278	51.799				209.288	0	209.288	
CAMPANIA	282.702	282.702		756.768		727.973	282.702	1.767.443	2.050.145	
PUGLIA	409.693	495.827				504.351	905.520	504.351	1.409.871	
BASILICATA	123.971	81.391	85.287				290.649	0	290.649	
CALABRIA *	247.436	274.979				302.137	522.415	302.137	824.552	
SICILIA				699.959		658.429	0	1.885.881	1.885.881	
SARDEGNA	204.443	249.897	253.634				707.974	0	707.974	
TOTALE	3.479.622	2.920.378	3.627.010	4.372.990	2.054.461	5.945.539	9.161.093	13.238.907	22.400.000	
1987	6.400.000									
1988	8.000.000									
1989	8.000.000									
TOTALE	22.400.000									

\* in via di approvazione da parte del Comitato 887/84