

DIFFERENZIAMENTO DEL DIABETE MELLITO SU BASE FISIOPATOLOGICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il Diabete Mellito (DM) è attualmente classificato in 4 categorie:

1. tipo 1 (DM1)
2. tipo 2 (DM2)
3. gestazionale
4. altre forme.

È a tutti nota la grande eterogeneità di fenotipi possibili all'interno di ciascuna di queste categorie. Sebbene la maggior parte degli algoritmi incoraggi l'uso di una terapia quanto più possibile individualizzata (terapia "sartoriale"), molte scelte terapeutiche e politiche di rimborso sono sempre più spesso basate su un approccio comune per tutti i pazienti (terapia "taglia unica").

Per affrontare questo problema, che a sua volta nasce dall'esigenza di meglio caratterizzare i differenti fenotipi con cui possono manifestarsi le forme più comuni di diabete, nell'ottobre 2015 è stato organizzato un **simposio di ricerca** cui hanno partecipato esponenti di *American Diabetes Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, *Juvenile Diabetes Research Foundation* ed *European Association for the Study of Diabetes*. **Obiettivo** è stato quello di rivedere criticamente la letteratura a disposizione su fisiopatologia e progressione di malattia, col fine ultimo di **sviluppare un nuovo sistema classificativo del diabete, basato su categorie clinicamente determinate e che facilitino l'individuazione di sottogruppi di pazienti candidabili a diversi schemi terapeutici**.

Le conclusioni dei lavori del gruppo di studio sono state recentemente pubblicate (1). L'incontro ha avuto il merito di riassumere la letteratura attualmente disponibile nell'ambito di epidemiologia, genetica e storia naturale del diabete, individuando le principali carenze nelle conoscenze in questi campi e incoraggiando la ricerca a colmarle. È stato inoltre riproposto uno schema di stadiazione clinica del DM1 già pubblicato nel 2015 (2).

Epidemiologia

La prevalenza del DM1 è in costante ascesa dal 2001 (circa 3% in più ogni anno), con incidenza massima tra i caucasici di origine europea e minima tra gli asiatici orientali. Sembra esistere una correlazione inversa tra prevalenza di DM1 e distanza dall'equatore e una maggiore incidenza di nuovi casi in inverno e in primavera. Sebbene la diagnosi venga posta generalmente in giovane età, la grande maggioranza di pazienti con DM1 è costituita da adulti o anziani.

Il DM2 è la forma da cui è affetto circa il 95% dei diabetici. La sua incidenza è in costante aumento, è massima tra Indiani Americani, Afro-americani, Nativi del Pacifico, Asiatici e Ispanici e l'età media di insorgenza si riduce di anno in anno.

Storia naturale del diabete

L'evento chiave nella patogenesi della gran parte delle forme di diabete è lo sviluppo di iperglicemia in seguito a disfunzione o distruzione β -cellulare. Questa, a sua volta, porta a lenta e progressiva perdita di capacità di secrezione insulinica e proporzionale aumento dei livelli glicemici, che passano lentamente dal normale, alla disglucemia (IFG o IGT), fino al diabete conclamato.

Funzione β -cellulare

C'è stato un forte consenso all'interno del *panel*, a sostegno di una visione β -cellulo-centrica per spiegare l'eziopatogenesi del diabete, anche se restano ancora molti punti da chiarire.



Fabrizio Losurdo¹ (fabrilosu@hotmail.com) & **Edoardo Guastamacchia²**

¹Centro Diabetologico DEA, Rossano (CS)

²Endocrinologia, Università di Bari

Il *pattern* di secrezione insulinica è alterato sia nel DM1 che nel DM2, con una riduzione principalmente della fase precoce di secrezione, più marcata nel DM2, e un *deficit* generale nella risposta β -cellulare all'iperglicemia. Tuttavia, rimangono ancora da chiarire i meccanismi molecolari con cui si instaurano questi *deficit* e soprattutto perché diventino irreversibili. Il *panel* propone di svolgere ricerche volte a individuare biomarcatori o nuove tecniche di diagnostica per immagini, in grado di valutare e quantificare la massa e l'attività β -cellulare residua, oltre a studi di biologia molecolare per chiarire i meccanismi con cui il sistema β -cellulare normofunzionante riesce a vincere l'insulino-resistenza e i meccanismi con cui questa resistenza favorisce la progressione nel DM2 (ma anche nel DM1).

Auto-immunità

Molti anni prima della diagnosi clinica di DM1 sono spesso rilevabili auto-anticorpi anti-GAD, anti-IA-2 e/o anti-trasportatore dello Zn di tipo 8. I pazienti con una singola positività anticorpale hanno spesso una remissione spontanea completa del titolo anticorpale, mentre in quelli con positività per due o più auto-anticorpi il rischio di sviluppare DM1 negli anni successivi è molto alto, in particolare se c'è associazione con genotipo HLA ad alto rischio o con anamnesi familiare positiva in parenti di primo grado. La presenza di auto-anticorpi, infatti, riflette l'attivazione di linfociti B e linfociti T verso gli antigeni delle β -cellule e questa, a sua volta, porta a una graduale perdita di massa e funzione β -cellulare. I dati attualmente disponibili sembrano indicare i primi due anni di vita come periodo critico per lo sviluppo dell'autoimmunità anti- β -cellula (3).

Il *panel* ripropone lo schema classificativo del DM1 proposto nel 2015 da Insel e coll (2), che prende in considerazione autoimmunità, glicemia e sintomi, individuando 3 stadi di DM1 (tabella).

	Stadi		
	(in tutti e 3 gli stadi sono presenti auto-immunità con positività per ≥ 2 auto-Ab)		
	1	2	3
Fenotipo	Normoglicemia Pre-sintomatico	Disglicemia Pre-sintomatico	Disglicemia Sintomatico
Criteri diagnostici	No IGT o IFG	IFG o IGT o HbA1c 5.7-6.4%	Diabete conclamato

Tuttavia, ci sono ancora molti punti da chiarire nell'ambito dell'auto-immunità nel diabete, come il ruolo prognostico specifico di ciascuno dei diversi tipi auto-anticorpali, il meccanismo molecolare con cui le β -cellule decadono in presenza di auto-immunità, i biomarcatori da usare per monitorare l'attività auto-immunitaria e le sue riacutizzazioni. Il *panel* invita a svolgere ricerche per mettere a punto sistemi di misura rapida del titolo auto-anticorpale nei pazienti reputati a rischio, che siano adeguatamente sensibili ma al tempo stesso economici e utilizzabili su larga scala.

Genetica

Sia il DM1 che il DM2 sono condizioni poligeniche, in cui il rischio complessivo di sviluppare la malattia è determinato da molteplici variabili, ciascuna delle quali associata solo a piccoli aumenti del rischio assoluto, se valutata singolarmente. Il coefficiente di ereditabilità (h^2), misura percentuale della rilevanza della componente genetica di un carattere multifattoriale, consente di capire se il manifestarsi di una certa malattia a trasmissione non mendeliana sia dovuto alla presenza di determinati geni o all'ambiente.

Dagli studi al momento disponibili, risulta un valore di h^2 pari a 3% per il DM2 e 15% per il DM1, indicando un maggior peso per la componente genetica nella trasmissione del DM1 rispetto al DM2 (4). Al contrario, il rischio *lifetime* di sviluppare diabete è del 40% per chi ha almeno un genitore con DM2 (più alto se è affetta la madre) e del 5% per chi ha almeno un genitore con DM 1 (più alto se è affetto il padre).

Fanno eccezione a questi dati i pazienti affetti da MODY, forma di diabete monogenico il cui h^2 è pari a 50% e per cui la diagnosi genetica del tipo di mutazione coinvolta è spesso fondamentale per la scelta del regime terapeutico più adeguato (5).

Nonostante il continuo sviluppo di nuovi dati nell'ambito della genetica del diabete, il *panel* ritiene che non si disponga ancora di conoscenze adeguate per la scelta di una terapia mirata, con la sola eccezione del MODY. Pertanto, suggerisce ricerche volte a identificare alterazioni genetiche associate a specifici fenotipi, in modo da distinguere categorie che possano beneficiare di approcci terapeutici mirati e differenti.

Conclusioni

L'evento chiave nello sviluppo del DM1 e DM2 è la riduzione del numero e dell'efficacia funzionale delle β -cellule, anche se restano ancora da definire con chiarezza le tappe che portano al verificarsi di questi eventi. Conoscere nei dettagli i diversi meccanismi che possono condurre a disfunzione β -cellulare, consentirebbe di sviluppare sistemi classificativi del diabete su base fisiopatologica e questo, a sua volta, sarebbe di grande aiuto nella scelta dell'approccio terapeutico più adeguato per ciascun caso, con il fine ultimo di fornire al paziente una terapia quanto più mirata possibile.

Bibliografia

1. Skyler JS, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* [2017, 66: 241-55](#).
2. Insel RA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [2015, 38: 1964-74](#).
3. Krischer JP, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* [2015, 58: 980-7](#).
4. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)* [2015, 6: 87-123](#).
5. Hemminki K, et al. Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Care* [2010, 33: 293-7](#).