

DIABETE A INSORGENZA IN ETÀ ADULTA: NUOVI SOTTOGRUPPI ASSOCIATI CON ESITI DIVERSI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il diabete è attualmente classificato in due forme principali, tipo 1 e tipo 2, ma il tipo 2 è molto eterogeneo. Una classificazione più fine potrebbe fornire un potente strumento per identificare alla diagnosi i soggetti con maggior rischio di complicanze e impostare una terapia più personalizzata.

Uno studio recente ha eseguito un'analisi di gruppi (*cluster*) nella popolazione di pazienti **diabetici di nuova diagnosi (n = 8980)** presenti nel registro svedese della provincia di Scania (coorte ANDIS - *All New Diabetics in Scania*). I gruppi sono stati formati **sulla base di sei variabili** (anticorpi anti-GAD, età alla diagnosi, BMI, HbA1c, stima della funzione β -cellulare e dell'insulino-resistenza mediante HOMA *index*), successivamente messe in relazione con i dati prospettici sullo sviluppo di complicanze e sulla prescrizione di farmaci. La stessa analisi è stata poi ripetuta in tre coorti indipendenti: *Scania Diabetes Registry* (SDR, n = 1466), *All New Diabetics in Uppsala* (ANDIU, n = 844) e *Diabetes Registry Vaasa* (DIREVA, n = 3485). Sono state usate regressione di Cox e regressione logistica per confrontare il tempo di inizio della terapia farmacologica, il tempo per raggiungere l'obiettivo terapeutico, il rischio di complicanze e le associazioni genetiche.

Gli autori hanno identificato **cinque gruppi** riproducibili di pazienti diabetici **con differenti caratteristiche e rischio di complicanze**:

1. **diabete autoimmune severo** (SAID): 577 pazienti (6.4%), caratterizzati da insorgenza precoce di malattia, BMI relativamente basso, scarso controllo metabolico, deficit di insulina (basso indice HOMA2- β) e presenza di anticorpi anti-GAD;
2. **diabete con severo deficit di insulina** (SIDD): 1575 pazienti (17.5%), simili al gruppo 1, ma con negatività degli anticorpi anti-GAD;
3. **diabete con severa insulino-resistenza** (SIRD): 1373 pazienti (15.3%), caratterizzati da insulino-resistenza (alto indice HOMA2-IR) ed elevato BMI;
4. **diabete "mite" legato all'obesità** (MOD): 1942 pazienti (21.6%), caratterizzati da obesità senza insulino-resistenza;
5. **diabete "mite" legato all'età** (MARD): 3513 pazienti (39.1%), caratterizzati da età di insorgenza più avanzata, ma solo modeste alterazioni metaboliche, simili al gruppo 4.

Dati alla diagnosi: si differenziano i gruppi 1 e 2, che hanno HbA1c decisamente più alta (differenza che rimane invariata durante il *follow-up*), cheto-acidosi molto più frequente (31% nel gruppo 1 e 25% nel gruppo 2 vs < 5% negli altri gruppi) e maggiore prescrizione di insulina (42% nel gruppo 1 e 29% nel gruppo 2 vs 4% nei gruppi 3-5).

Terapia con metformina: più frequente nel gruppo 2 e meno nel gruppo 1, ma meno prescritta anche nel gruppo 3, in cui dovrebbe dare il maggior beneficio, a dimostrazione che l'attuale classificazione non è in grado di individualizzare la terapia sulla base della fisiopatologia della malattia.

Prescrizione del secondo ipoglicemizzante orale: è più precoce nel gruppo 2, che è anche quello che impiega più tempo nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (HbA1c < 6.9%) e presenta più frequentemente sviluppo precoce di retinopatia diabetica (nelle coorti ANDIS, ANDIU e SDR), con elementi scatenanti identificati negli elevati valori di glicemia e nella carenza di insulina.

Steatosi epatica non alcolica: più frequente nel gruppo 3.

Insufficienza renale cronica: il rischio è più alto nel gruppo 3 rispetto ai gruppi 4 e 5, in tutte le coorti esaminate. Nell'ANDIS (*follow-up* 3.9 anni) il rischio era raddoppiato per lo stadio 3A e triplicato per lo stadio 3B; nell'SDR (*follow-up* 11 anni) il rischio era quintuplicato. Gli autori sottolineano, quindi, lo stretto legame tra insulino-resistenza e malattia renale, attraverso un aumento della sensibilità del glomerulo al sale, con conseguente ipertensione e iper-filtrazione. Il fatto che l'aumento di incidenza della malattia renale sia più alto in questo gruppo nonostante i bassi valori di HbA1c, suggerisce inoltre l'inefficacia nel prevenire le complicanze della malattia diabetica di una terapia farmacologica che punti solo a ridurre i valori glicemici senza agire sull'insulino-resistenza.

Rischio di eventi coronarici e ictus: sovrapponibile nei diversi gruppi, dopo correzione per età e sesso.

Infine, l'analisi dei **loci genici** associati al diabete di tipo 2 nei vari gruppi suggerisce un'eziologia diversa per il gruppo 3 (SIRD).



Commento

I risultati di questo studio suggeriscono la superiorità di **questa nuova classificazione** del diabete a insorgenza in età adulta, perché **identifica alla diagnosi i pazienti con maggior rischio di complicanze** e fornisce informazioni importanti sulla sottostante fisiopatologia.

Sebbene il diabete autoimmune severo (SAID) si sovrapponga al tipo 1 e al LADA, il diabete con severo *deficit* di insulina (SIDD) e il diabete con severa insulino-resistenza (SIRD) rappresentano due sottotipi nuovi, entrambi al momento attuale mascherati nel grande gruppo del diabete di tipo 2. Individuare e distinguere questi pazienti aiuterebbe a **impostare una terapia precoce e personalizzata**, con l'obiettivo di prevenire le complicanze.

I **limiti** di questo studio sono aver preso in considerazione solo pazienti del nord Europa, con una limitata presenza non scandinava, per cui sarebbe auspicabile verificare l'applicabilità di questa classificazione in altre etnie. Inoltre, sono stati dosati solo due tipi di anticorpi (anti-GAD e anti-ZnT8A) e quindi non è noto l'effetto di altri tipi di anticorpi sul comportamento clinico dei vari gruppi. Infine, non vi sono dati sugli altri fattori di rischio, quali pressione arteriosa e livelli lipidici, che incidono notevolmente sullo sviluppo delle complicanze diabetiche.

Bibliografia

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 361-9](#).