

MORTALITÀ NELLE SOTTOCLASSI DI DIABETE

Nel 2018 Ahlqvist et al (1,2) hanno proposto una nuova classificazione del diabete (DM) dell'adulto, in base a sei variabili: anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), età alla diagnosi, indice di massa corporea (BMI), HbA1c, valutazione della funzione β -cellulare (HOMA2- β) e dell'insulino-resistenza (HOMA2-IR). Queste variabili sono state correlate allo sviluppo di complicanze e di prescrizione di farmaci, identificando 5 gruppi di pazienti con DM:

- cluster 1: SAID = *severe autoimmune diabetes*;
- cluster 2: SIDD = *severe insulin-deficient diabetes*;
- cluster 3: SIRD = *severe insulin-resistant diabetes*;
- cluster 4: MOD = *mild obesity-related diabetes*;
- cluster 5: MARD = *mild age-related diabetes*.

Successivi studi hanno mostrato come il **rischio di sviluppare complicanze micro-vascolari sia diverso già alla diagnosi nei vari sottogruppi di DM** e come tali risultati siano riproducibili nelle varie etnie.

Recentemente uno studio (3) ha valutato se tali *cluster* fossero associati anche a diverso rischio di mortalità, sia globale che causa-specifica (per esempio per malattia cardio-vascolare - CV- o neoplastica).

Sono stati arruolati **712 adulti con DM di tipo 1 (DM1) e di tipo 2 (DM2) neo-diagnosticato** provenienti dal database NHANES III, che rappresenta una coorte di pazienti di diverse etnie provenienti dagli USA. I pazienti sono stati divisi nelle 5 coorti proposte da Ahlqvist et al e sono stati valutati per le diverse cause di mortalità con un **follow-up mediano di 12.7 anni** (range 0.25-18.1).

Il numero di morti nei 5 sottogruppi era rispettivamente:

- totali: 50/164 (30.5%), 75/275 (27.3%), 64/185 (34.6%), 7/32 (21.9%) e 18/56 (32.1%);
- correlati a malattia CV: 29/164 (18%), 30/275 (10.9%), 26/185 (14%), 2/32 (6.2%) e 11/56 (19.6%);
- per neoplasia: 4/164 (2.4%), 14/275 (5.1%), 12/185 (6.5%), 3/32 (9.3%) e 3/56 (5.3%).

Non sono state evidenziate differenze tra i 5 *cluster* in termini di mortalità per tutte le cause e neoplastica. Rispetto al *cluster* MOD, solo il gruppo MARD presentava una mortalità CV significativamente aumentata (*adjusted* HR 4.75, IC95% 1.05-21.59, $p = 0.04$).

Rispetto al gruppo MARD, i *cluster* SAID e SIDD presentavano un maggior rischio di retinopatia (rispettivamente *adjusted* OR 2.38, IC95% 1.13-5.01, $P = 0.02$; *adjusted* OR 3.34, IC95% 1.17-6.88, $P = 0.001$), mentre non sono state evidenziate differenze nell'incidenza di nefropatia.

Commento

La nuova classificazione del DM in sottoclassi sottolinea la grande eterogeneità che caratterizza la malattia, in particolare il DM2. La forza di questa nuova classificazione sta nella semplicità dei parametri utilizzati per suddividere i pazienti nei diversi *cluster*, rendendone possibile l'applicabilità nella pratica clinica quotidiana.

Lo studio recente di Li et al ha evidenziato una **maggiore mortalità per patologia CV nel cluster MARD** (*mild age-related diabetes*), soprattutto rispetto al gruppo MOD (*mild obesity-related diabetes*). Gli autori attribuiscono tale risultato all'età relativamente più alta nel gruppo MARD e alla presenza di soggetti moderatamente obesi nel gruppo MOD, con minor grado di insulino-resistenza rispetto ad altri gruppi.

Non sono state evidenziate differenze tra i 5 cluster in termini di mortalità per tutte le cause e in termini di mortalità per neoplasia. Tale dato è in linea con altri studi (4,5), che mostrano come nel DM di origine autoimmune la mortalità per tutte le cause sia sovrapponibile al DM2: nonostante il DM1 abbia un rischio metabolico più basso del DM2, spesso si accompagna a peggior controllo glicemico (come nel *cluster* SAID, caratterizzato da HbA1c peggiore degli altri *cluster*), che conferisce un'aumentata mortalità.

In **conclusione**, la nuova suddivisione del DM in 5 sottoclassi può rappresentare un prezioso aiuto nella pratica clinica quotidiana per individuare precocemente il profilo di rischio del nostro paziente e la terapia su misura in base alle sue caratteristiche fenotipiche. Molto interessanti a tal proposito sono lo sviluppo di applicazioni *web*, che ci possono aiutare ad assegnare velocemente i pazienti a queste categorie. Sono necessari ulteriori studi per caratterizzare ancora meglio le specificità dei singoli gruppi e per consentire una generalizzazione di tali dati.



Bibliografia

1. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki 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](#).
2. Dionisio R. Diabete a insorgenza in età adulta: nuovi sottogruppi associati con esiti diversi. *AME News* [55/2018](#).
3. Li PF, Chen WL. Are the different diabetes subgroups correlated with all-cause, cancer-related, and cardiovascular-related mortality? *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e4240-51](#).
4. Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *Eur Heart J* [2009, 30: 1372-7](#).
5. Olsson L, Grill V, Midthjell K, et al. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care* [2013, 36: 3971-8](#).