

## C'è bisogno di una nuova classificazione del diabete mellito?

### A new classification of diabetes mellitus is needed?



**D. Cucinotta<sup>1</sup>**

cucinotd@unime.it

L'attuale classificazione del diabete mellito risponde alla esigenza di disporre, di fronte ad una patologia dai grandi numeri e dalla diffusione ubiquitaria, di criteri nosografici condivisi, di agevole utilizzo e di buona riproducibilità. Essa però risente di un doppio peccato originale: l'estrema eterogeneità della sindrome e le incomplete conoscenze sui suoi meccanismi eziopatogenetici. Di conseguenza, la suddivisione della malattia nelle 2 forme principali (tipo 1 e tipo 2) e nelle altre 2 forme ufficialmente codificate (diabete gestazionale e diabete da altre cause) può risultare insoddisfacente di fronte ad un numero sempre crescente di casi che non è possibile inquadrare facilmente in tali forme. Di recente, dalle 2 principali riviste scientifiche del settore si sono levate voci autorevoli<sup>(1,2)</sup> sulla necessità di una revisione della attuale classificazione del diabete, in considerazione del fatto che sono notevolmente migliorate le nostre conoscenze soprattutto sulla eziopatogenesi della malattia. Ma c'è veramente bisogno di una nuova classificazione del diabete mellito?

#### LA STORIA DELL'ATTUALE

#### CLASSIFICAZIONE

Il momento di svolta nella definizione della classificazione e dei criteri diagnostici (di cui non ci occuperemo in questo articolo) del diabete è certamente rappresentato dalla pubblicazione nel 1979 del report del National Diabetes Data Group (NDDG), un gruppo di esperti statunitensi ed europei incaricato dai National Institutes of Health (NIH) statunitensi di formulare una proposta su questo tema. Va ricordato che, fino a quel momento, non esistevano criteri

classificativi e diagnostici condivisi tra le varie società scientifiche e le autorità sanitarie: in particolare, per quanto riguarda la classificazione, pur essendo ben chiaro che esistevano 2 forme distinte di diabete (in genere definite diabete giovanile e diabete dell'età matura), vi era un'ampia varietà di sinonimi ed una ancor più ampia varietà di criteri di diagnosi. Nel report NDDG<sup>(3)</sup>, che di fatto condizionerà tutte le successive proposte fino ai giorni nostri, vengono individuate, sulla base di criteri essenzialmente clinico-terapeutici, le seguenti classi di malattie.

Classi cliniche:

- Diabete mellito di tipo I, insulino-dipendente
- Diabete mellito di tipo II, non insulino-dipendente (con le sottoclassi obeso e non obeso)
- Altri tipi di diabete
- Alterata tolleranza glucidica (anche in questo caso con e senza obesità)
- Diabete gestazionale

Classi a rischio:

- Precedente anomalia della tolleranza glucidica
  - Potenziale anomalia della tolleranza glucidica
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in un primo momento si adeguava a tale proposta, ma qualche anno dopo (1985) ne proponeva ufficialmente una versione parzialmente modificata per l'aggiunta della classe clinica del diabete malnutrizionale (MRDM), in risposta a precise esigenze di alcuni paesi del terzo mondo dove questa entità, nelle sue diverse varianti, era presente<sup>(4)</sup>. La classificazione OMS 1985 è stata quella che, per oltre un decennio, di fatto le principali autorità sanitarie e società scientifiche hanno adottato. Nel 1997 un nuovo gruppo di esperti, sotto l'egida dell'American Diabetes Association (ADA), pubblica un report in cui propone una parziale revisione della classificazione, orientandola più in senso eziopatogenetico che clinico-terapeutico. Le differenze principali infatti sono le

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

eliminazione dei termini insulino-dipendente e non insulino-dipendente, con la motivazione reale che essi spesso venivano utilizzati quali sinonimi non di tipo di malattia (I o II) ma di trattamento (insulina sì o no) e la eliminazione della classe del diabete malnutrizionale, che viene collocato nell'ampio ambito degli altri tipi di diabete. Inoltre, nel diabete di tipo 1 vengono distinte le forme immuno-mediate da quelle, meno frequenti, in cui non c'è evidenza di immunità (diabete di tipo 1 idiopatico)<sup>(5)</sup>. Questa proposta verrà successivamente adottata dalle altre società scientifiche e dalle autorità sanitarie internazionali e, di fatto, è quella che ancora oggi è in vigore. Una sua completa e dettagliata descrizione è stata pubblicata nella versione 2014 degli Standards of Medical Care in Diabetes dell'ADA<sup>(6)</sup>.

## PERCHÉ UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE?

La motivazione più ovvia è che, essendo passati 20 anni da quando l'attuale classificazione è stata proposta, l'acquisizione di nuove conoscenze sulla eziopatogenesi della malattia in un arco di tempo scientificamente molto lungo ne impone l'aggiornamento. Ad esempio, nell'ambito del diabete di tipo 1 è possibile enucleare il cosiddetto LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) o NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes), cioè quella forma che compare più tardivamente ed in maniera subdola e può non richiedere insulina per molto tempo; dal vasto contenitore del diabete di tipo 2 vanno invece tolte tutte le forme di cui si è definita la natura monogenica, a cominciare dal MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), cioè una forma con le caratteristiche cliniche del tipo 2 ma che insorge in età giovanile ed alla cui base vi sono differenti difetti genetici (mutazioni, inserzioni/delezioni) ad alta penetranza, molti dei quali oggi ben individuabili e classificabili. Il MODY è una condizione emblematica di diabete su base monogenica e quindi ad eziologia nota, ma in questo ambito vanno considerate anche altre forme quali il diabete neonatale, che per definizione viene diagnosticato entro i 6 mesi di vita (ma spesso è congenito) e può essere transitorio o permanente e il diabete mitocondriale, dovuto a mutazioni del DNA mitocondriale e quindi a trasmissione materna, spesso associato a sordità nel cosiddetto MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness). Anche il diabete associato a fibrosi cistica dovrebbe essere oggi inserito nella forme di diabete monoge-

nico, poiché è stato dimostrato che il difetto genetico alla base della malattia potrebbe essere di per sé responsabile anche dello sviluppo di iperglicemia. In realtà già nella edizione 2009/2010 gli *Standard Italiani per la Cura del Diabete AMD-SID* avevano inserito nella nosografia del diabete una quinta forma, per l'appunto il diabete monogenico<sup>(7)</sup>, ma nella più recente versione si è preferito tornare alla classificazione tradizionale in 4 forme<sup>(8)</sup>. Un altro esempio di diabete difficilmente classificabile nelle categorie tradizionali è rappresentato dal diabete di tipo 2 tendente alla chetosi, noto anche come diabete di tipo 1.5, dapprima descritto in alcune specifiche etnie ma poi riscontrato un po' ovunque. Infine, anche l'ampia classe degli altri tipi di diabete andrebbe aggiornata, inserendovi la forma di diabete associata all'uso di farmaci come gli antipsicotici atipici, di sempre più frequenteprescrizione e quella che compare in corso di infezione da HIV (da distinguere dalla forma indotta dai farmaci usati in questa patologia)<sup>(9)</sup>.

Queste ed altre considerazioni sono alla base delle già ricordate proposte di rivedere al più presto la classificazione del diabete mellito, orientandola ancor di più in senso eziologico: quella di fonte europea, apparsa su "Diabetologia" nel 2016 (1), sottolinea che non è più possibile limitarsi ad una valutazione prevalentemente fenotipico-clinica ma che è necessario utilizzare i moderni strumenti di laboratorio, sia in ambito genetico che immunologico, al fine di migliorare la classificazione e la definizione dei target terapeutici e valutare l'efficacia dei trattamenti, anche nell'ottica di una vera medicina di precisione. Va detto che l'ADA nella ultima versione degli *Standards of Medical Care*<sup>(10)</sup> ha proposto una divisione del diabete di tipo 1 in 3 stadi: presintomatico (evidenza laboratoristica di autoimmunità ma normoglicemia), presintomatico con disglicemia (iniziale aumento della glicemia di base e/o dopo stimolo e/o della HbA1c) e sintomatico.

La proposta americana, pubblicata di recente su "Diabetes Care"<sup>(2)</sup>, contiene le motivazioni per una classificazione definita "betacell-centric". Il modello betacentrico parte dal presupposto che tutti i tipi di diabete hanno un comune denominatore, rappresentato da un difetto betacellulare e che l'interazione tra betacellule geneticamente disfunzionali e fattori quali l'insulinoresistenza, la disregolazione immunitaria/infiammatoria ed altri conduca alle diverse espressioni cliniche della malattia, con meccanismi che tendono poi ad autopertuarsi. Questi meccanismi comprenderebbero, oltre all'*ottetto nefasto* (*ominous octet*) già ben descritto, anche l'infiammazione sistemica di basso grado, le modifiche del microbiota

intestinale e un difetto di produzione di amilina da parte della betacellule. Essi sarebbero operativi in tutte le forme di diabete, anche se con evidenze diverse in funzione del diverso fenotipo clinico e stadio della malattia. Questa proposta consentirebbe, in base alla diversa espressione dei meccanismi sud-descritti, non soltanto di categorizzare meglio ogni singola manifestazione clinica del diabete ma anche di costruire un percorso terapeutico personalizzato, caso per caso e momento per momento.

Anche se affascinante, la classificazione betacentrica del diabete, per ammissione degli stessi autori, necessita delle adeguate verifiche sperimentali e cliniche e, allo stato attuale, costituisce solo una ipotesi di lavoro su cui sviluppare eventuali futuri modelli applicativi.

## CONCLUSIONI

Da quanto sinteticamente esposto, l'impressione è che i progressi indubbiamente compiuti in questi 20 anni sulla eziopatogenesi del diabete mellito, se hanno consentito di comprendere meglio i meccanismi che conducono alle manifestazioni cliniche della malattia, non hanno in realtà stravolto quanto già allora era noto sulle cause che portano alle forme principali di diabete e che le distinguono, *in primis* l'autoimmunità nel diabete di tipo 1 e l'insulino-resistenza/difetto betacellulare nel diabete di tipo 2. La stessa teoria betacentrica, di grande interesse speculativo e in grado di unificare le varie forme, non appare ancora sufficientemente avvalorata per poter giustificare una drastica revisione dell'attuale classificazione. L'unica vera novità è rappresentata dalla individuazione di sempre più numerose forme di diabete monogenico, che di fatto sono le uniche forme per le quali,

rispetto a 20 anni orsono, oggi abbiamo una conoscenza eziopatogenetica pressochè completa. Alla domanda iniziale, sulla base di quanto esposto dunque la risposta è: no, non c'è al momento bisogno di una nuova classificazione del diabete. C'è però bisogno di un costante aggiornamento di quella attuale (ad esempio ampliando ed adeguando la sottocategoria del diabete monogenico), nell'attesa che le evidenze siano sufficientemente forti per poter rivoluzionare quanto è stato consolidato in questi ultimi 20 anni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the Crossroads: Relevance of Disease Classification to Pathophysiology and Treatment. *Diabetologia*;59:13-20, 2016.
2. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*;39:179-86, 2016.
3. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*; 28:1039-57, 1979.
4. Diabetes Mellitus. WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series 727. Geneva, 1985.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 20:1183-97, 1997.
6. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 37 (suppl.1):S81-90, 2014.
7. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010. AMD-SID. Ed. Infomedica, Torino 2010.
8. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. AMD-SID. [www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it), 2016.
9. Thomas CC, Philipson LH. Update on Diabetes Classification. *Med Clin N Am*; 99: 1-16, 2015.
10. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*; 40 (suppl.1):S11-14, 2017.