

Nuove proposte in letteratura sulla classificazione del diabete mellito

Diabetes mellitus classification: new literature proposals

F. Tassone¹

¹ S.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, A.S.O. Santa Croce e Carle di Cuneo.

Corresponding author: francesco.tassone@gmail.com

A più di un anno da un analogo punto di vista apparso sul JAMD sul tema in questione⁽¹⁾, si riaffronta lo stesso argomento sollecitati da recenti novità apparse in letteratura⁽²⁾.

Già in una recente review si specificava come, con il progredire delle conoscenze, la patologia diabetica, da monomorfa condizione patologica caratterizzata da poliuria, si è rivelata come eterogenea e caratterizzata da molteplici peculiarità. La scoperta dell'insulina e la risposta positiva di tutti i pazienti affetta da questa malattia a questa terapia nel passato fece sembrare plausibile il sillogismo: “difetto insulinico” uguale “singola causa del diabete mellito”. In seguito, l'età alla diagnosi e la necessità della terapia insulinica portò alla distinzione di due grosse categorie di patologia, diabete mellito tipo 1 (DMT1) e diabete mellito tipo 2 (DMT2), ma con grosse limitazioni⁽³⁾.

Se volessimo ripercorrere la storia dei tentativi classificativi del diabete mellito dovremmo risalire fino ad Himsworth che nel 1936 osservò come le forme di diabete sembrassero essere due, la forma “insulino-sensibile” e quella “insulino-insensibile”⁽⁴⁾. Si deve poi attendere i decenni successivi per arrivare ai più noti tentativi classificativi della World Health Organization (WHO) e della National Diabetes Data Group (NDDG) ispirati dalla motivazione di non avere solo un puro valore descrittivo bensì anche un'utilità clinica^(5,6).

L'attuale classificazione del diabete è ampiamente basata – e deriva – dal tentativo classificativo del NDDG del 1979 e da quello seguente della OMS del 1980 e, com'è noto, suddivide essenzialmente la patologia in quattro forme principali: DM tipo 1, DM tipo 2, il diabete gestazionale (GDM) ed ‘altri tipi di diabete’. Nel DMT1 viene inclusa la variante LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), nel sottogruppo “altri tipi di diabete” vengono incluse le forme derivanti da difetti genetici della beta-cellula (tra cui il Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY –, il diabete neonatale e le forme a trasmissione da DNA mitocondriale), da difetti genetici dell'azione insulinica, forme secondarie a malattie del pancreas esocrino, ad endocrinopatie, da farmaci o sostanze tossiche, da infezioni, forme rare di diabete immuno-mediato e sindromi rare associate al diabete⁽⁷⁾.

Come riportato dagli attuali Standard di Cura italiani l'inquadramento classificativo ha importanti implicazioni diagnostico-terapeutiche, ma,



OPEN
ACCESS

Citation F. Tassone (2019) Nuove proposte in letteratura sulla classificazione del diabete mellito JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Published February, 2019

Copyright © 2019 Tassone. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

come osservato dai colleghi americani dell'American Diabetes Association (ADA), il DMT1 ed il DMT2 sono patologie eterogenee sia nella presentazione clinica, così come nella progressione di malattia e pertanto alcuni individui non sono chiaramente classificabili in DMT1 e DMT2 al momento della diagnosi^(7, 8).

Per cercare di superare questi limiti sono stati proposti nuovi tentativi classificativi nell'ottica di rispondere meglio ai bisogni clinici dei pazienti. Il recente tentativo "beta-cellula-centrico" proposto da Schwartz e colleghi⁽⁹⁾ è stato suggerito partendo dal presupposto che l'attuale classificazione non si basa e non incorpora le recenti acquisizioni della patologia diabetica sia per quanto riguarda le maggiori conoscenze eziologiche e fisiopatologiche del diabete sia per quanto riguarda le innovazioni terapeutiche. Questa nuova proposta, che ha fatto molto discutere ed è stata oggetto di molti commenti editoriali, presuppone che tutte le forme di diabete mellito originino da un denominatore comune e finale che risiede nella disfunzione beta-cellulare. L'interazione di beta-cellule geneticamente predisposte con molteplici fattori quali l'insulino-resistenza, fattori ambientali, la disregolazione del sistema immunitario e l'infiammazione porterebbe a disfunzione beta-cellulare in undici 'percorsi fisiopatologici' differenti: tali autori definiscono pertanto questo complesso come un "undici oltraggioso" che supera numericamente l'"ottetto nefasto" proposto da DeFronzo nel 2009 che a sua volta superava il suo stesso triumvirato fisiopatologico pubblicato dallo stesso DeFronzo nel 1988⁽¹⁰⁾. Pertanto, secondo questi autori, la fenotipizzazione dei pazienti diabetici secondo questi sottogruppi fisiopatologici permetterebbe scelte terapeutiche più razionali ed individualizzate riducendo il rischio di effetti iatrogeni.

Pochi mesi fa è stato proposto un ennesimo tentativo di miglior definizione di sottotipi di diabete mellito 'ad insorgenza nell'adulto', a testimoniare come la eterogeneità di questa patologia e soprattutto del DMT2 sia un argomento particolarmente sentito nell'ambito della ricerca scientifica diabetologica⁽²⁾.

Nello studio della professoressa Ahlqvist e colleghi, che ha avuto grande risonanza mediatica, dati di 8.980 pazienti svedesi con diabete di nuova diagnosi (di qualsiasi tipo) sono stati analizzati con sofisticate tecniche statistiche per meglio caratterizzare sottotipi di diabete mellito ad esordio in età adulta. Questi autori, sulla base di sei variabili cliniche rilevabili alla diagnosi (anticorpi anti glutammato decarbossilasi – Anti GAD, età alla diagnosi, BMI, HbA1c e stima della funzione beta cellulare mediante indice HOMA2-B e stima della insulino-resistenza mediante indice HO-

MA-2S), hanno identificato cinque sottotipi di diabete mellito dell'adulto con differente evoluzione clinica in termini di inizio di terapia farmacologica e di sviluppo di complicanze.

Il primo gruppo denominato "Severe AutoImmune Diabetes" (SAID), definito dalla positività di Ab antiGAD, includeva il 6.4 % dei pazienti, era caratterizzato da una relativa giovane età alla diagnosi (età media di circa 50,5 anni), da un indice di massa corporea relativamente contenuto (BMI medio di circa 27 kg/m²), da uno scadente controllo metabolico (HbA1c media di circa 9.5 %). Era associato geneticamente ad una specifica variante HLA (rs2854275).

Il secondo gruppo denominato "Severe Insulin-Deficient Diabetes" (SIDD), includeva il 17.5 % dei pazienti ed aveva caratteristiche cliniche simili al gruppo 1 senza però la positività degli Anticorpi anti GAD. Quindi, relativa giovane età alla diagnosi (età media di circa 56,7 anni), un indice di massa corporea relativamente contenuto (BMI medio di circa 28 kg/m²), uno scadente controllo metabolico (HbA1c media di circa 11.5 %).

Il terzo gruppo denominato "Severe Insulin-Resistant Diabetes" (SIRD), includeva il 15.3 % dei pazienti ed era caratterizzato da un alto indice HOMA2-IR (5.54) e da un elevato BMI (33.8 kg/m²).

Il quarto gruppo denominato "Mild Obesity-related Diabetes" (MOD), includeva il 21.6 % dei pazienti ed era caratterizzato da un elevato BMI (35.7 kg/m²) ma da non elevata insulino-resistenza (HOMA2-IR 3.34). Il quinto gruppo denominato "Mild Age-Related Diabetes" (MARD), includeva il 39.1 % dei pazienti di età più elevata (per definizione) e con solo modeste alterazioni metaboliche.

Questi clusters sono stati poi confermati in altre tre coorti scandinave (Scania, Uppsala, Vaasa) a riprova della consistenza interna di questa classificazione clinica.

Per quanto riguarda i dati osservazionali 'cross-sectional' alla diagnosi, i gruppi 1 (SAID) e 2 (SIDD) erano caratterizzati oltretutto da un peggior controllo glicometabolico documentato da più alti valori di HbA1c, anche da maggior tendenza alla chetoacidosi e da un maggior tasso di prescrizione di insulino-terapia. Nel gruppo 1 (SIRD) si dimostrava anche una maggior positività degli autoanticorpi diretti contro lo zinco-transportatore 8A (ZnT8A): per la precisione 27.3% di positività di tali autoanticorpi nel gruppo SAID rispetto all'1.3% nel gruppo SIDD.

Il gruppo SIDD era anche caratterizzato da maggior prevalenza di retinopatia diabetica alla diagnosi rispetto agli altri gruppi.

Nella seconda parte prospettica di questo studio si hanno altre informazioni cliniche interessanti qua-

li la maggior tendenza allo sviluppo di complicanze renali a lungo termine nel gruppo 3 caratterizzato da elevata insulino-resistenza (SIRD), espressa come peggioramento del filtrato (quantomeno sviluppo di insufficienza renale cronica stadio 3b) oppure come sviluppo di macroalbuminuria o di insufficienza renale terminale.

Gli autori concludono che questo nuovo tentativo classificativo sarebbe migliore dell'attuale classificazione del diabete perché identifica pazienti ad alto rischio di complicanze diabetiche alla diagnosi e fornisce informazioni sui meccanismi fisiopatologici della malattia diabetica guidando nella scelta della terapia più appropriata. Se da una parte il sottogruppo SAID (con diabete autoimmune) può sovrapporsi alla diagnosi di DMT1 e/o LADA, il gruppo 2 (SIDD) ed il gruppo 3 (SIRD) rappresenterebbero due nuove ed interessanti forme di diabete mellito non differenziate nell'ambito dell'attuale classificazione che unifica nella sua eterogeneità il DMT2. L'insulino-resistenza caratteristica del gruppo SIRD sarebbe strettamente correlate allo sviluppo di complicanza renale, mentre la severa insulino-carenza tipica del gruppo SIDD sarebbe correlata a maggior retinopatia alla diagnosi (con importanti implicazioni cliniche di follow-up e di terapia specifica in questi pazienti).

I dati di questo importante lavoro stanno iniziando ad essere replicati in altre popolazioni, ad esempio sono stati validati nella popolazione del Nord America partecipante allo studio ADOPT (e recentemente presentati all'ultimo congresso dell'EASD a Berlino), incrementando anche la validazione 'esterna' di questi risultati⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONI

Da quanto esposto consegue che, nonostante (o forse proprio a causa di) maggiori conoscenze nella genetica, nella fisiopatologia e nel trattamento del diabete mellito, ci sono ancora dubbi sulla corretta classificazione di questa patologia complessa ed eterogenea. Al quesito iniziale potrei rispondere che, se da un punto di vista nosografico la classificazione attuale rimane ancora valida, da un punto di vista clinico le nuove suggestioni della letteratura scientifica ci spingono ad intravedere una migliore caratterizzazione dei pazienti. A mio avviso questo sarebbe possibile se, risorse economiche permettendo, utilizzassimo maggiormente per l'inquadramen-

to clinico (perlomeno alla diagnosi) alcuni parametri clinico-laboratoristici, mi riferisco al dosaggio del peptide-C, degli anticorpi anti GAD e, soprattutto, a stime di funzione beta-cellulare e di insulino-resistenza. Se questi ultimi dati venissero confermati su larga scala consentirebbero di attuare la cosiddetta medicina 'di precisione' e migliorare lo 'standard di cura' dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Cucinotta D. C'è bisogno di una nuova classificazione del diabete mellito? *J AMD*, 20, 6-8, 2017.
2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 65:361-369, 2018.
3. 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.
4. Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet*. 1936.
5. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Diabetes Mellitus: First Report. Technical Report Series 310. WHO, Geneva, 1965.
6. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:127-30, 1979.
7. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. AMD-SID. <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.
8. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 American Diabetes Association, *Diabetes Care* 42: S13-S28, 2019.
9. 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 β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 39:179-86, 2016.
10. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773-95. doi: 10.2337/db09-9028, 2009.
11. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT, UK Trial data show the proposed 5 diabetes subgroups from cluster analysis do predict drug response and diabetes progression but simple clinical measures are stronger predictors 3. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories, EASD congress, Berlin, Oral Presentation 46, 2018.