

## Il doppio diabete: una nuova forma di diabete

*Recenti studi suggeriscono che le differenze tra le due forme classiche di diabete non sempre sono definibili e in alcuni casi i processi patogenetici possono coesistere.*

*Il doppio diabete è una forma che insorge in soggetti giovani con segni di autoimmunità tipici del tipo 1 e che si caratterizza per la presenza di sovrappeso/obesità e insulino resistenza tipici del diabete 2*

**N**ell'ultima classificazione del diabete di pochi anni fa i termini diabete di tipo 1 (T1D) e diabete di tipo 2 (T2D) sono stati introdotti per sostituire, rispettivamente, i termini "insulino dipendente" e "non insulino dipendente", riflettendo così due forme distinte della malattia in termini di patogenesi.

Recenti studi suggeriscono che le differenze fra le due forme classiche di diabete non sono sempre definite e in molti casi i processi patogenetici possono coesistere.

È ormai assodato che il T1D e il T2D hanno avuto un aumento di incidenza in ogni parte del mondo superando qualunque previsione. Sin dal 1994, infatti, era stato predetto che ci sarebbero stati 239 milioni di persone affette da diabete entro il 2010. A oggi questa previsione è stata ampiamente superata con 246 milioni di pazienti diabetici in tutto il mondo.

Ciò che rappresenta però una novità è la comparsa di nuove forme di diabete prima d'ora sconosciute, di cui sappiamo poco in termini di patogenesi e fisiopatologia, rendendo quindi difficile interventi di prevenzione.

Negli ultimi anni è diventato chiaro che sempre più casi di diabete di tipo 1 sono diagnosticati in bambini e in adolescenti che erano in sovrappeso od obesi prima di sviluppare l'iperglicemia.

Si è evidenziato, infatti, un aumento di nuovi casi sia di T1D sia di T2D e parallelamente si è notato un aumento considerevole nei bambini e negli adolescenti di una nuova forma di malattia in cui sono presenti entrambe le forme di diabete, che è stata per questo motivo denominata "doppio diabete".

Il "doppio diabete" (DD) è una forma di diabete che insorge in soggetti giovani con segni di autoimmunità (tipici del T1D) e che si caratterizza per la presenza di sovrappeso/obesità e insulino resistenza (tipici del T2D).

Il termine "doppio diabete", applicato alla popolazione diabetica pediatrica, è stato per la prima volta introdotto da Libman e da Becker facendo riferimento a soggetti affetti da una forma atipica di diabete denominata diabete ibrido, diabete tipo 1.5 o diabete autoimmunitario latente giovanile (LADY).

La presenza dei marker di autoimmunità rivolti verso le beta cellule, anticorpi GAD, IA-2 e IAA, definiscono tipicamente i casi di doppio diabete nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Seguendo l'attuale classificazione del diabete è difficile definire il tipo di malattia che caratterizza questi soggetti, poiché essi sono affetti da diabete di tipo 2 in quanto obesi e insulino resistenti, ma sono anche affetti da diabete di tipo 1 perché presentano anticorpi rivolti verso le beta cellule.

Questo ha significato, inevitabilmente, mettere in discussione la classificazione attuale del diabete e ha portato alcuni a proporre di declassificare questa malattia. Non c'è dunque dubbio che questi soggetti con doppio diabete presentino un fenotipo misto T2D/T1D come mostrato nella *tabella 1*.

L'insulino resistenza e l'obesità, insieme alla presenza dei marker dell'autoimmunità pancreatica, vale a dire autoanticorpi rivolti verso le beta cellule, definiscono tipicamente questa condizione.

In alcuni casi la diagnosi del diabete di tipo 1 non è facile da porre a causa degli aspetti fenotipici che caratterizzano tipicamente il diabete di tipo 2. In più, l'aumento dell'obesità osservato nei bambini può contribuire ad accelerare il processo di distruzione delle beta cellule in soggetti geneticamente suscettibili al T1D.

Pochi dati sono a oggi disponibili sul doppio diabete e sulle sue caratteristiche genetiche, immunologiche e metaboliche.

### ■ Diagnosi di diabete doppio

Una volta che si è sviluppata iperglicemia in un bambino o in un adolescente obeso, il riconoscimento del tipo di diabete può presentare alcuni problemi. I seguenti parametri clinici e biochimici (*tabella 2*) possono essere utili nel diagnosticare un giovane affetto da diabete doppio:

Tabella 1

### Caratteristiche cliniche e patogenetiche del diabete di tipo 1, del doppio diabete e del diabete di tipo 2

|   | Diabete di tipo 1                                  | Doppio diabete                                       | Diabete di tipo 2                              |
|---|--|--|--|
| <b>Età di insorgenza della malattia</b>                   | Infanzia +++<br>Adolescenza +++<br>Età adulta +    | Infanzia ++<br>Adolescenza ++<br>Età adulta (LADA) + | Infanzia +<br>Adolescenza ++<br>Età adulta +++ |
| <b>Predisposizione genetica</b>                           | HLA classe I e II,<br>Ins VNTR, CTLA-4,<br>PTPN 22 | ?  | AMP1, PPAR $\gamma$ 2<br>PC-1, TCF7L2          |
| <b>Fattori ambientali</b>                                 | Dieta, virus,<br>latte di mucca nell'infanzia      | Stile di vita<br>(dieta, vita sedentaria)            | Stile di vita<br>(dieta, vita sedentaria)      |
| <b>Anticorpi circolanti rivolti verso la beta cellula</b> | +++  | +  | -  |
| <b>Immunità cellulo-mediata verso la beta cellula</b>     | +++  | ++   | -  |
| <b>Secrezione C-peptide</b>                               | -  | +  | +++  |
| <b>Insulino resistenza</b>                                | - 0 +  | ++   | +++  |
| <b>Marker infiammatori (citochine, adipochine)</b>        | +  | ++   | +++  |
| <b>Complicanze macrovascolari</b>                         | +  | ++   | +++  |

+++ : frequenza alta ++ : frequenza media + : frequenza bassa - : assenza

■ presenza di caratteristiche cliniche di diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia, aumentato Body Mass Index (BMI), con aumentato rischio cardiovascolare rispetto ai bambini con un diabete di tipo 1 classico.

La storia familiare per T2D e T1D può essere presente;

■ presenza di un numero ridotto di caratteristiche cliniche tipiche di diabete di tipo 1, tra cui perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoaci-

dosi; la terapia insulinica non è la prima terapia di scelta rispetto ai soggetti affetti da T1D classico;

■ presenza di anticorpi rivolti verso gli antigeni beta cellulari, ma a titolo ridotto.

Tabella 2

### Parametri clinici e biochimici alla diagnosi del doppio diabete

- Presenza di caratteristiche cliniche del diabete di tipo 2
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Aumentato BMI con aumentato rischio per complicanze microvascolari rispetto ai bambini con T1D classico
- Storia familiare per T2D e/o T1D
- Ridotto numero di caratteristiche cliniche tipiche del T1D, quali perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoacidosi
- La terapia insulinica non è la terapia primaria rispetto ai soggetti affetti da T1D
- Presenza di autoanticorpi rivolti verso le isole pancreatiche, ma in numero ridotto rispetto ai soggetti affetti da T1D

### Terapia per il diabete doppio

In base alla rapidità con cui insorgono le varie problematiche associate all'obesità, i tentativi di prevenire lo sviluppo di una condizione come quella del doppio diabete risultano altamente rilevanti.

Sfortunatamente, i trial clinici volti a prevenire la perdita progressiva di beta cellule che si osserva nel diabete di tipo 1 sono stati condotti senza successo. Considerando che nel doppio diabete la funzione beta cellulare

al momento della diagnosi è in gran parte conservata e che il suo declino risulta più lento rispetto al T1D classico, un intervento in grado di interferire con alcuni dei meccanismi coinvolti nei processi patogenetici potrebbe essere molto utile. Pertanto, un trial di immunomodulazione simile a quelli utilizzati nel T1D potrebbe essere preso in considerazione per il doppio diabete.

Benché nel diabete di tipo 1 la prevenzione sia ancora un obiettivo lontano, è stato dimostrato che nel diabete di tipo 2 l'intervento preventivo è possibile e utile.

I cambiamenti nello stile di vita sono determinanti nell'arrestare o quanto meno ritardare la progressione verso la malattia in soggetti a rischio per il diabete di tipo 2, probabilmente come conseguenza di un aumento della sensibilità all'insulina, come è stato dimostrato dal Diabetes Prevention Program (DPP).

Infatti, è stato dimostrato che la dieta e l'attività fisica hanno un effetto altamente significativo nella prevenzione dell'insorgenza del diabete di tipo 2 rispetto al placebo (l'incidenza è ridotta del 58%); i cambiamenti nello stile di vita hanno un effetto superiore anche alla terapia con la metformina (l'incidenza è ridotta del 31% rispetto al placebo). Non è stato ancora dimostrato se tale approccio alla malattia possa essere efficace nel doppio diabete, in tale patologia, infatti, svolgono un ruolo determinante anche i meccanismi autoimmuni.

Sono stati proposti nuovi trial per soggetti diabetici adulti con positività agli anticorpi insulari (LADA), utilizzando metformina e glitazone, volti a ridurre la resistenza all'insulina e a prevenire il declino della funzione beta cellulare.

Un intervento mirato a modificare le abitudini alimentari potrebbe anche alterare il corso della risposta autoimmune cambiando il pattern di secrezione

delle adipocitochine. Si potrebbe argomentare che tali cambiamenti nel paziente obeso potrebbero avere un'influenza positiva nello sviluppo della malattia, interrompendo o arrestando temporaneamente il progresso della distruzione autoimmune delle beta cellule (limitando l'aumento del titolo autoanticorpale e il numero di linfociti T che vengono convertiti nel pattern Th1 nei pazienti che perdono peso), con conseguente preservazione della massa beta cellulare. Mentre una dieta a basso contenuto calorico potrebbe essere sconsigliata in bambini in crescita, un programma che intervenga sulla perdita di peso con l'attività fisica dovrebbe forse essere il primo approccio nella prevenzione dello sviluppo del doppio diabete.

A tale riguardo, programmi di questo tipo dovrebbero essere considerati fondamentali nella nostra società. Qualora si presenti iperglicemia, la dieta e l'esercizio fisico dovrebbero essere la terapia di prima scelta.

Nel caso in cui dovessero fallire tali interventi, deve essere introdotto il trattamento farmacologico. I vari regimi terapeutici consigliati per il diabete di tipo 2 a insorgenza giovanile, metformina, sulfoniluree, inibitori delle glucosidasi, tiazolidinedioni, glucagon-like peptide 1 (GLP1) e insulina possono essere considerati tutti validi nella terapia del doppio diabete. Quest'ultima però risulta particolarmente interessante come terapia di prima scelta in quanto è stato dimostrato, in uno studio condotto nel diabete di tipo 1 a lenta progressione, come protegga la funzione beta cellulare e limiti la progressione verso l'insulino-dipendenza.

### Conclusioni

È necessario condurre ulteriori ricerche sul doppio diabete, dalla caratterizzazione di questa forma di diabete in diversi gruppi etni-

ci a studi di follow-up mirati a prevenire la morte beta cellulare. Debbono essere stabiliti protocolli appropriati per monitorare l'iperglicemia, considerando che bambini e adolescenti affetti da doppio diabete sono esposti a sostanze potenzialmente dannose per la loro salute. L'aspetto più importante, infine, riguarda lo sviluppo di complicanze macrovascolari precoci in soggetti affetti da doppio diabete; tale fenomeno è di notevole rilevanza a causa della giovane età dei soggetti colpiti da tale forma di diabete.

I dati ottenuti dal "The Search for Diabetes in Youth Study" (SEARCH) mostrano che molti giovani sotto i 20 anni affetti da diabete hanno diversi fattori di rischio per le patologie cardiovascolari. Ciò dovrebbe incoraggiare la creazione di linee guida per combattere la diffusione dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti e per prevenire lo sviluppo di patologie cardiovascolari in questi soggetti una volta divenuti adulti.

### BIBLIOGRAFIA

- Becker DJ et al. Changing phenotypes of IDDM. Is it type 1 or type 2? *Pediatric Research* 2001; 49: 93.
- Gale EA. Declassifying diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1989-95.
- Gilliam LK, Brooks-Worrell BM, Palmer JP et al. Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes. *J Autoimmun* 2005; 25: 244-50.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005; 48: 1038-50.
- Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 110-3.
- Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005: 362-9.
- Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 52-57.