

## Diagnosi, classificazione, epidemiologia clinica del diabete mellito

Vincenzo Provenzano, Davide Brancato

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia

### Riassunto

La prevalenza globale del diabete mellito (DM) è stimata in circa il 9%, ed esso è la causa di morte di 5 milioni di persone/anno. In Italia, più del 6% della popolazione generale è affetta da DM, e la prevalenza del DM aumenta con l'età, rappresentando, rispettivamente, il 15 ed il 25% dei ricoverati in medicina interna di età tra 65-69 anni e  $\geq 85$  anni. Il DM è diagnosticato: quando la glicemia a digiuno è  $\geq 126$  mg%, o quando la glicemia 2-h dopo il test da carico orale con glucosio è  $\geq 200$  mg%, o quando l'HbA1c è  $\geq 6,5\%$ , o se un paziente con i classici sintomi dell'iperglicemia o della crisi iperglicemica mostra una glicemia casuale  $\geq 200$  mg%. A meno che non vi sia una chiara diagnosi clinica, un secondo test di conferma è sempre richiesto per porre la diagnosi di DM. Il DM è classificato in: DM tipo 1, caratterizzato dalla distruzione (spesso su base autoimmune) delle  $\beta$ -cellule; DM tipo 2, caratterizzato da gradi variabili di insulino-resistenza e di deficit secretorio insulinico; DM gestazionale; altre forme di DM (incluse le forme monogeniche). Tuttavia, questa classificazione tradizionale è superata dalle più aggiornate conoscenze in tema di eziologia, fisiopatologia e terapia fisiopatologica del DM; pertanto, il DM potrebbe essere classificato sulla base di gradi variabili di diversi fattori

fisiopatologici, quali: ridotto effetto incretinico, iper-glucagonemia, aumentata lipolisi dal tessuto adiposo, ridotto utilizzo muscolare del glucosio, aumentata produzione epatica del glucosio, aumentato introito calorico, ipertono simpatico, anomalie del microbiota intestinale, aumentato assorbimento intestinale del glucosio, aumentato riassorbimento tubulare del glucosio, autoimmunità e flogosi sistemica/pancreatica, difetto di secrezione insulinica.

### Diagnosi di diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è una malattia determinata da un difetto della secrezione e/o azione insulinica e caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da iperglicemia, che determina un incremento del rischio di complicazioni a lungo termine relativamente specifiche.<sup>1</sup> Infatti, l'iperglicemia cronica provoca, attraverso un'aumentata concentrazione di glucosio intracellulare, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che, con diversi meccanismi, danneggiano la retina, il rene, i nervi periferici, e molti altri tessuti ed organi.<sup>2</sup> Poiché la retinopatia diabetica è considerata come la complicanza più specifica del DM, ed essa compare soltanto se la glicemia o altri parametri biochimici correlati con la glicemia sono  $>$  di un determinato valore soglia, l'identificazione di tale valore viene convenzionalmente indicato nella definizione diagnostica del DM.<sup>3-5</sup>

La diagnosi di DM può essere basata su tre parametri biochimici:<sup>5</sup> i) la glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG); ii) la glicemia 2 ore (*2 hours plasma glucose*, 2-h PG) dopo carico orale con 75 grammi di glucosio (*oral glucose tolerance test*, OGTT); iii) l'emoglobina A1c.

L'*American Diabetes Association* (ADA) propone, per la diagnosi di DM, i criteri indicati nella Tabella 1.<sup>6</sup>

In generale, il contesto clinico in cui la diagnosi viene posta può essere rappresentato da (Figura 1): i) soggetti sintomatici per DM; ii) soggetti ad alto rischio di diabete e sottoposti intenzionalmente a screening biochimico per DM; iii) soggetti a basso rischio di DM, ma che si sottopongono a valutazione della glicemia per ragioni diverse dallo screening per diabete.

Qualsiasi criterio diagnostico tra quelli elencati

Corrispondente: Davide Brancato, via Umberto Giordano 174, 90144 Palermo, Italia.  
Tel.: +39.091.585056. E-mail: davide.brancato@libero.it

Contributions: Vincenzo Provenzano ha proposto i concetti fondamentali contenuti nel capitolo, ed ha poi revisionato il manoscritto, le figure e le tabelle. Davide Brancato ha realizzato, sulla base dei concetti proposti da Vincenzo Provenzano, la bozza del manoscritto, le figure e le tabelle.

Conflitti d'interesse: nessuno degli Autori dichiara conflitti d'interesse.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Provenzano e D. Brancato, 2018  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):4-19

nella Tabella 1 è considerato ugualmente valido per porre diagnosi di DM, ma va tenuto conto che esiste una > concordanza tra FPG e A1c rispetto a quanto riscontrabile tra FPG e 2-h PG, e che quest'ultimo test è, a sua volta, più sensibile rispetto a FPG ed A1c nella diagnosi di DM. L'A1c ha diversi vantaggi rispetto agli altri test, in quanto non richiede il digiuno, ha una maggiore stabilità preanalitica e minore variabilità durante lo stress e le malattie acute, ma necessita di una metodologia di dosaggio certificata (*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP) e standardizzata (rispetto al *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT) ed ha una bassa sensibilità nella diagnosi di DM (< di 1/3 rispetto alla FPG).<sup>7</sup>

Inoltre, quando si utilizza l'A1c come strumento diagnostico, bisogna ricordare che essa: i) correla con la media glicemica (o meglio, con l'integrale delle glicemie) degli ultimi 3-4 mesi ma che riflette maggiormente la media degli ultimi 30 giorni; ii) può essere

influenzata da fattori extra-glicemici quali età (correla direttamente con l'età, anche nei soggetti con normale tolleranza ai carboidrati), razza/etnia (negli Afro-Americani è > rispetto ai bianchi non Ispanici), emoglobinopatie, condizioni di incrementato turnover eritrocitario (gravidanza, emodialisi, recente perdita ematica, terapia con eritropoietina).<sup>8</sup>

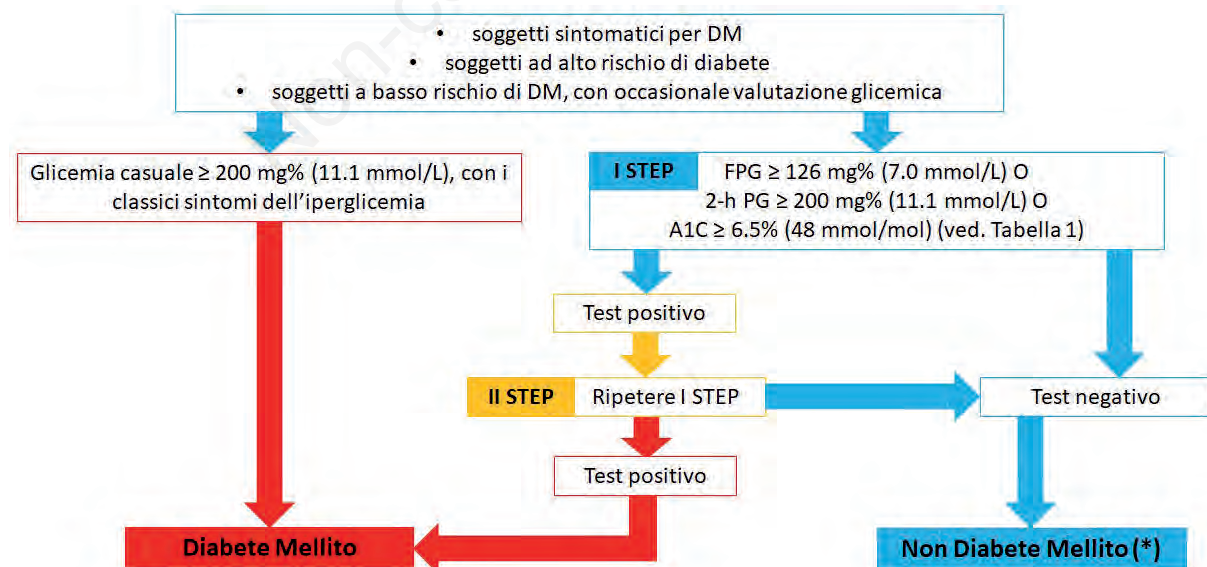
Quando si sia verificato il criterio diagnostico D presente in Tabella 1, la diagnosi di DM è considerata certa, ma quando si sia verificato uno dei criteri diagnostici A, B o C, è necessario che la diagnosi sia confermata dalla positività di un secondo test, eseguito in un giorno diverso rispetto a quello del test iniziale (Figura 1). Inoltre, nel caso in cui vi siano risultati discordanti tra il I ed il II step diagnostico o risultati border-line, è opportuno un attento follow-up a 3-6 mesi.

Infine, è possibile identificare soggetti che, pur non essendo definibili come affetti da DM, presentano il cosiddetto *prediabete*, che più che una vera e propria en-

**Tabella 1. Criteri diagnostici di diabete mellito proposti dall'American Diabetes Association (ADA) (6).**

A.	FPG $\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L) (il digiuno è definito dall'assenza di introito calorico per almeno 8 ore)
B.	2-h PG $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) (dopo carico orale con 75 grammi di glucosio anidro, disciolto in acqua)
C.	A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (con metodologia certificata NGSP e standardizzata DCCT)
D.	Una glicemia casuale $\geq 200$ mg% (11,1 mmol/L) (in paziente con i classici sintomi dell'iperglicemia)

FPG, *fasting plasma glucose*; 2-h PG, *2 hours plasma glucose*; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*.



(\*) Follow-up a 3-6 mesi: nel caso di I step positivo e II step negativo o di risultati border-line

**Figura 1. Iter diagnostico del diabete mellito (DM) in soggetti non ospedalizzati.**

tità clinica, rappresenta una condizione ad alto rischio di DM e di malattie cardiovascolari, comprendenti soggetti con iperglicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) e con intolleranza ai carboidrati (*impaired glucose tolerance*, IGT).<sup>4,9-11</sup> Le definizioni di *prediabete* proposte dall'ADA, *World Health Organization* (WHO) ed *International Expert Committee* (IEC) mostrano alcune sostanziali differenze (Tabella 2).

Le definizioni di *prediabete* basate sui cut-off di HbA1c (ADA o IEC) sono quelle che, rispetto a quelle che usano i cut-off di FPG o 2-h PG, correlano più strettamente con il successivo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari, sebbene la definizione che usa il cut-off di FPG dell'ADA sia quella più sensibile.<sup>12</sup>

Nei pazienti ospedalizzati è frequente il riscontro di iperglicemia, definita per convenzione da valori >140 mg/dL (7,8 mmol/L);<sup>13</sup> tale riscontro può essere, a sua volta, inquadrabile in tre situazioni cliniche (Figura 2): i) iperglicemia da stress (IS), che può verificarsi durante una malattia acuta, risolvendosi in prossimità della dimissione;<sup>14</sup> ii) DM già noto in anamnesi; iii) DM neo-diagnosticato, riscontrabile in tutti i restanti casi, che viene evidenziato durante il ricovero, e che non si risolve dopo la dimissione.

È raccomandato eseguire un dosaggio dell'A1c, se

non effettuato nei precedenti 2-3 mesi, in tutti i pazienti ospedalizzati con iperglicemia: il riscontro di A1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) consente, nei soggetti con anamnesi negativa per DM, di porre diagnosi di DM; se l'A1c è < 6,5%, si pone diagnosi di IS (Figura 2). Tuttavia va considerato che, mentre il cut-off di A1c pari a 6,5% può avere la migliore combinazione di sensibilità e specificità nei soggetti non ospedalizzati, in quelli ospedalizzati un'A1c >6,0% ha una specificità del 100% ed una sensibilità del 57% nel porre diagnosi di DM, mentre un'A1c <5,2% esclude del tutto la diagnosi di DM.<sup>6,13</sup>

### Classificazione del DM

L'inquadramento nosografico dovrebbe contribuire alla comprensione dell'eziologia, storia naturale, fisiopatologia, complicanze e trattamento della malattia. La classificazione del DM è oggi, più che mai, di grande rilievo per l'internista ospedaliero, essendo il presupposto fondamentale per consentire: i) un'appropriate valutazione delle numerose complicanze e comorbidità del DM, che contribuiscono a moltiplicare la complessità clinico-assistenziale della persona con diabete e che

Tabella 2. Categorie di aumentato rischio di diabete mellito (prediabete).

Definizione	Parametro biochimico	Criteri diagnostici		
		ADA (8)	WHO (9)	IEC (10)
IFG	FPG	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L)	
IGT	2-h PG	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	
IEC	A1c	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)		6,0-6,4% (42-46 mmol/mol)

IFG, *Impaired Fasting Glucose*; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; FPG, *Fasting Plasma Glucose*; 2-h PG, *2-hour Plasma Glucose*; ADA, *American Diabetes Association*; WHO, *World Health Organization*; IEC, *International Expert Committee*.

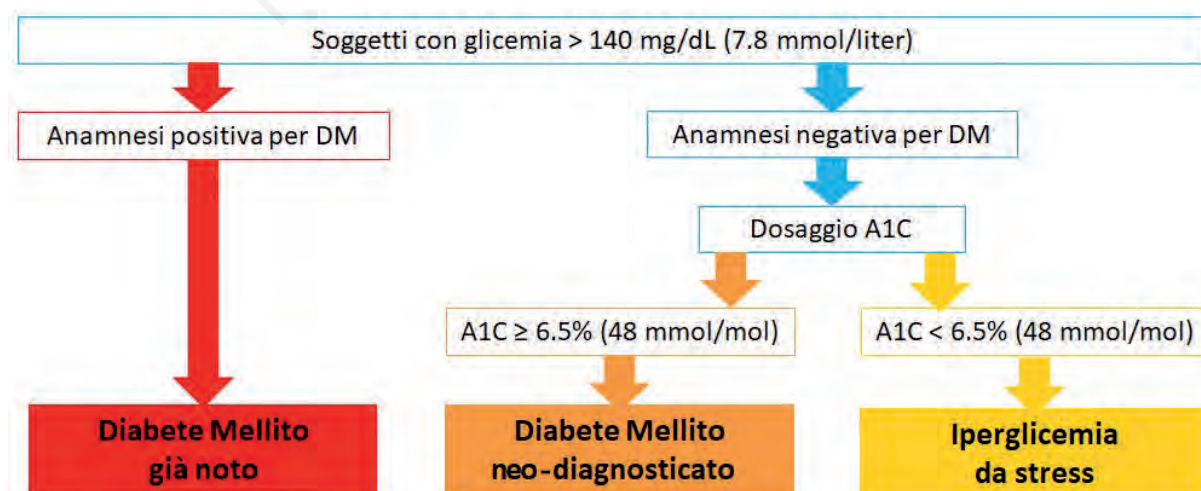


Figura 2. Iter diagnostico del diabete mellito (DM) in soggetti ospedalizzati.

impongono, più che mai, quell'approccio sistemico e multidimensionale che è peculiare della medicina interna; ii) una prescrizione terapeutica che oggi, vista la crescente disponibilità di classi di farmaci capaci di agire sui singoli meccanismi fisiopatologici del DM, può essere appropriata soltanto grazie ad un corretto inquadramento nosografico-fisiopatologico.<sup>15</sup>

Inoltre, il profondo cambiamento dell'assetto raziale ed etnico che i fenomeni migratori stanno determinando nella società italiana, rende sempre più frequente, da parte dell'internista ospedaliero, la necessità di affrontare forme di DM che, fino a qualche anno fa, erano di esclusivo riscontro nei paesi asiatici o africani, e che quindi meritano di prese in considerazione nei prossimi paragrafi.

Lo schema di classificazione del DM oggi attualmente più utilizzato è quello proposto dall'ADA nel 2014,<sup>5</sup> che è, a sua volta, la rielaborazione dell'inquadramento nosografico proposto nel 1979 dal *National Diabetes Data Group* (NDDG),<sup>16</sup> confermato dalla WHO nel 1980-85<sup>17</sup> e rivisto dall'ADA nel 1997<sup>1</sup> e nel 2003.<sup>9</sup> Tale schema di classificazione si fonda su marcatori genetici, immunologici, metabolici, fenotipici, quali, rispettivamente: aplotipi di istocompatibilità HLA, autoanticorpi circolanti associati al diabete (*Diabetes Associated Autoantibodies*, DAA), C-peptide plasmatico, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), età, tendenza alla chetosi, insulino-dipendenza.

In accordo con tale schema di classificazione, si riconoscono due fondamentali forme di DM: i) il DM tipo 1 (DMT1), che rappresenta il 5-10% di tutte le forme di DM, determinato da un processo di distruzione  $\beta$ -cellulare, spesso con meccanismo autoimmune, con tipico esordio brusco ed in età giovanile, tendente alla chetoacidosi, e con necessità immediata di terapia insulinica; buona parte dei casi di DMT1 possono essere individuati attraverso il riscontro di specifici aplotipi di istocompatibilità HLA, positività per DAA, e bassi livelli di C-peptide plasmatico; ii) il DM tipo 2 (DMT2), che rappresenta la grande maggioranza dei casi di DM, determinato da gradi variabili di deficit di secrezione insulinica e di insulino-resistenza, con tipico esordio graduale ed in età adulta, non tendente alla chetoacidosi, e non sempre necessitante di terapia insulinica. Spesso, il DMT2 viene definito attraverso l'esclusione della diagnosi di DMT1 e di altre meno frequenti ma più specifiche forme di diabete, includendo un'ampia varietà di fenotipi.

Accanto a tali forme, si riscontrano altre forme ad eziologia e/o con caratteristiche cliniche più specifiche, ed il diabete gestazionale, come illustrato in Tabella 3.

### DMT1 su base autoimmune (DMT1A)

L'eziologia del DMT1A è rappresentata da fattori genetici ed ambientali che concorrono alla distruzione autoimmune delle  $\beta$ -cellule ed alla perdita della fun-

zione  $\beta$ -cellulare.<sup>18-20</sup> Il processo che porta all'esordio clinico del DM è stato molto ben caratterizzato in *età pediatrico-adolescenziale*, e prevede la progressione attraverso quattro stadi (Figura 3).<sup>21</sup>

### PRE-STADIO 1: Suscettibilità Genetica

La regione HLA del cromosoma 6 è correlata al 30-50% del rischio genetico di DMT1, ed è associata con gli aplotipi di istocompatibilità HLA classe II DRB1\*0301-DQB1\*0201 (DR3-DQ2) e DRB1\*0401-DQB1\*0302 (DR4-DQ8), mentre DRB1\*1501 e DQA1\*0102-DQB1\*0602 conferiscono resistenza alla malattia. Il restante rischio genetico è attribuito ad oltre 50 geni non-HLA, ciascuno dei quali ha un peso modesto nella correlazione col rischio di malattia.<sup>22</sup> I fattori ambientali potenzialmente contribuenti alla patogenesi del DMT1 possono agire già a livello intrauterino, e comprendono le modalità del parto, virus, microbioma, antibiotici, fattori dietetici e nutrizionali, sebbene non vi siano prove definitive circa il loro ruolo causale.<sup>23-25</sup> Diverse combinazioni di positività genetica (per geni conferenti suscettibilità alla malattia) e per familiarità (presenza di uno o più familiari di I grado affetti da DMT1) consentono di identificare soggetti con suscettibilità genetica allo sviluppo della malattia che varia dal 10 al 70%.<sup>21</sup>

### STADIO 1: Autoimmunità Positiva/Normoglicemia/DMT1 Presintomatico

In questo stadio è possibile identificare la comparsa dei fenomeni di distruzione autoimmune  $\beta$ -cellulare, con l'avvio del processo patologico chiamato *insulite*,

**Tabella 3. Classificazione del diabete mellito.**

I.	DM tipo 1 (DMT1)
A.	DMT1 Autoimmune (DMT1A), incluso il LADA
B.	DMT1 Idiopatico (DMT1B), incluso il Diabete Fulminante ed il KPD
II.	DM tipo 2 (DMT2)
A.	DMT2 da aumentato carico metabolico (DMT2A)
B.	DMT2 da ridotta capacità metabolica (DMT2B)
III.	Altri tipi specifici
A.	Difetti genetici della funzione $\beta$ -cellulare (incluse le forme di MODY)
B.	Difetti genetici dell'azione insulinica
C.	Malattie del pancreas esocrino (incluso il CFRD)
D.	Endocrinopatie
E.	Farmaco o chimico-indotto
F.	Infezioni
G.	Forme non comuni di DM immune-mediato
H.	Altre sindromi genetiche associate al DM
I.	DM post-trapianto (PTDM)
J.	DM malnutrizione correlato (MRDM)
IV.	DM gestazionale

CFRD, *cystic fibrosis-related diabetes*; DM, diabete mellito; KPD, *ketosis prone diabetes*; LADA, *latent autoimmune diabetes of the adult*; MRDM, *malnutrition related diabetes mellitus*; MODY, *maturity onset diabetes of the young*; PTDM, *post-plantation diabetes mellitus*.

in cui i meccanismi di distruzione  $\beta$ -cellulare sono soprattutto mediati dai linfociti T. Purtroppo, non sono ancora disponibili metodologie validate e facilmente implementabili nella pratica clinica per la misurazione della reattività  $\beta$ -cellulare mediata dai linfociti T. Pertanto, per definire la comparsa dei fenomeni autoimmuni di distruzione  $\beta$ -cellulare, si preferisce il dosaggio dei DAA autoanticorpi associati al diabete (*diabetes associated autoantibodies*, DAA) circolanti, che possono essere misurati con metodiche sensibili, specifiche, ampiamente standardizzate e validate.

Pertanto, questo stadio è definito dalla presenza di positività per  $\geq 2$  DAA contro antigeni insulari, quali:<sup>21,26</sup> i) anti-cellule insulari (*islet cell auto-antibodies*, ICA); ii) anti-insulina (*insulin auto-antibodies*, IAA); iii) anti-acido glutammico decarbossilasi (*glutamic acid decarboxylase auto-antibodies*, GADA); iv) anti-tirosina fosfatasi (*islet antigen-2 auto-antibodies*, IA-2 e IA-2b); v) anti-trasportatore 8 dello zinco (*zinc transporter 8 auto-antibodies*, ZnT8).

Studi su soggetti in età pediatrica e ad alto rischio di DMT1, mostrano che, nella maggior parte dei casi:<sup>21,27-31</sup> i) i DAA esordiscono dopo i 6 mesi di età e raggiungono un picco a 9-24 mesi di età; ii) gli IAA compaiono più precocemente rispetto agli altri DAA; iii) la progressione della positività da uno a più DAA si verifica più frequentemente in bambini di età <5 anni; iv) la velocità di progressione allo stadio 3 è inversamente proporzionale all'età in cui avviene la sieroconversione ed è direttamente proporzionale al numero ed al titolo degli DAA positivi; v) la positività

per  $\geq 2$  DAA predice la progressione allo stadio 3 in quasi il 50% dei casi a 5 anni, ed in quasi il 100% dei casi a 15 anni, mentre la positività per un singolo autoanticorpo è seguita molto meno frequentemente dalla progressione allo stadio 3; vi) IAA, IA-2 e ZnT8 correlano, rispetto agli altri DAA, con una più precoce e/o rapida progressione allo stadio 3.

**STADIO 2: Autoimmunità Positiva/Disglicemia/DMT1 Presintomatico**

In questo stadio, l'iniziale perdita di massa  $\beta$ -cellulare indotta dal processo di distruzione autoimmune determina un'alterazione della funzione  $\beta$ -cellulare, evidenziabile attraverso il riscontro di *disglicemia*.

La *disglicemia* è definita dal riscontro di IFG (secondo criteri ADA o WHO) e/o IGT e/o A1c > 5.7% e/o glicemia  $\geq 200$  mg% (11,1 mmol/L) in almeno uno dei tempi intermedi dell'OGTT (30', 60', 90').<sup>21</sup>

Peraltro, l'alterazione della funzione  $\beta$ -cellulare può essere evidenziata attraverso diversi test, ciascuno dei quali può essere utile nel raffinare la predizione di progressione allo stadio 3:<sup>32-36</sup> i) il declino della prima fase della secrezione insulinica, misurabile con il test da carico intravenoso di glucosio, è evidente da 0,5 a 1,5 anni prima del passaggio allo stadio 3; ii) un incremento del 2-h PG dopo carico orale di glucosio compare, in media, 0,8 anni prima del passaggio allo stadio 3; iii) un decremento del livello di C-peptide plasmatico dopo stimolo, ma non a digiuno, è evidenziabile 0,5 anni prima dell'esordio clinico del DMT1;

PARAMETRI FISIOPATOLOGICI E CLINICI	PRESTADIO 1 (Susceptibilità genetica + fattori ambientali)	STADIO 1 DMT1 presintomatico (Autoimmunità) → Insulite	STADIO 2 DMT1 presintomatico (Disglicemia)	STADIO 3 DMT1 sintomatico (Sintomi) → Esordio clinico
Autoimmunità	=	↑	↑	↑
Massa $\beta$ -cellulare	=	=	↓	↓↓○↓↓↓
C-Peptide plasmatico	=	=	↓	↓↓○↓↓↓
Insulinemia	=	=	↓	↓↓○↓↓↓
Alterazioni al CGM	=	=	↑	↑↑○↑↑↑
Glicemia a digiuno	=	=	↑	↑↑○↑↑↑
Glicemia 2-h PG	=	=	↑	↑↑○↑↑↑
Glicemia 30'/60'/90' PG	=	=	↑	↑↑○↑↑↑
A1C	=	=	↑	↑↑○↑↑↑
Sintomi	=	=	=/↑	↑↑○↑↑↑



Figura 3. Storia naturale del diabete mellito tipo 1 autoimmune (DMT1A).

iv) sebbene la misurazione puntuale dell'A1c abbia una scarsa sensibilità nel predire la comparsa del DMT1, un incremento dell'A1c del 20% rispetto al baseline predice, entro 3-5 anni, il passaggio alla fase 3 nel 100% dei casi; iv) alcuni parametri derivati dal monitoraggio glicemico continuo (*continuous glucose monitoring*, CGM) (quali la % di misurazioni della glicemia >126 mg% ed il valore di picco ottenuto durante il periodo di misurazione) si sono rivelati più predittivi di qualsiasi altro parametro nel passaggio alla fase 3 a distanza di 2 anni, per lo meno in soggetti con *iperglicemia incidentale* (definita come iperglicemia riscontrata incidentalmente e/o occasionalmente in corso di eventi acuti e non confermata dalle indagini diagnostiche immediatamente successive, inclusa la glicemia dopo carico).<sup>37</sup>

Quando si verifica una *disglicemia*, il rischio di progressione allo stadio 3 è pari al 60% a 2 anni ed al 75% a 5 anni.<sup>38</sup>

**STADIO 3: Autoimmunità Positiva/Disglicemia/DMT1 Sintomatico**

In questo stadio si osserva una riduzione del c-peptide plasmatico anche a digiuno, e compaiono le tipiche manifestazioni cliniche del DMT1.<sup>21</sup> La velocità di distruzione del patrimonio β-cellulare è estremamente variabile, e da essa dipende la modalità di esordio del DMT1, che può variare dall'improvvisa comparsa della chetoacidosi diabetica, nei casi in cui la velocità di distruzione è massima, ad una disglicemia/iperglicemia incidentale accompagnata da sintomi aspecifici (in età pediatrico-adolescenziale: peggioramento del rendimento scolastico, *svogliatezza*, rallen-

tamento della crescita somatica; età adulta e geriatrica: calo ponderale), nei casi in cui la velocità di distruzione è minima (Figura 4).

Infatti, il DMT1A mostra una velocità di distruzione β-cellulare che, generalmente, è inversamente proporzionale all'età: pertanto, le forme che esordiscono in *età adulta* sono spesso caratterizzate da stadi 1 e 2 ad evoluzione più lenta (anche di decenni) e stadio 3 con esordio in chetoacidosi poco frequente. Peraltro, non mancano casi di DMT1 ad esordio in età pediatrica con disglicemia/iperglicemia incidentale,<sup>39</sup> né i casi ad esordio in età geriatrica con chetoacidosi.<sup>40</sup>

Dopo l'esordio clinico del DMT1A si osserva una fase di remissione (*luna di miele*) con parziale o completo recupero della funzione β-cellulare e, quindi con la necessità di ridurre la posologia insulinica, talvolta fino alla sospensione (*remissione completa*). Durante tale fase si verifica un recupero della tolleranza immunologica con tentativo di rigenerazione del patrimonio β-cellulare. La fase di remissione inizia dopo circa 3 mesi dall'inizio del trattamento insulinico ed ha una durata media di 9 mesi, con un range estremamente variabile, da 1 mese fino ad oltre 10 anni. Tale fase è potenzialmente correlata ad una migliore prognosi glicemica e ad un minore rischio di complicanze a lungo termine.<sup>41</sup>

In realtà, il DMT1 in età adulta ha spesso le caratteristiche del diabete mellito autoimmune dell'adulto a lento esordio (*latent autoimmune diabetes of the adult*, LADA), caratterizzato da una progressione molto lenta verso l'insulino-dipendenza, ed i cui classici criteri diagnostici sono: esordio clinico >35 anni di età; assenza di chetosi e di insulino-dipendenza per >6 mesi dall'esordio; livelli plasmatici di C-peptide dopo stimolo <0,6

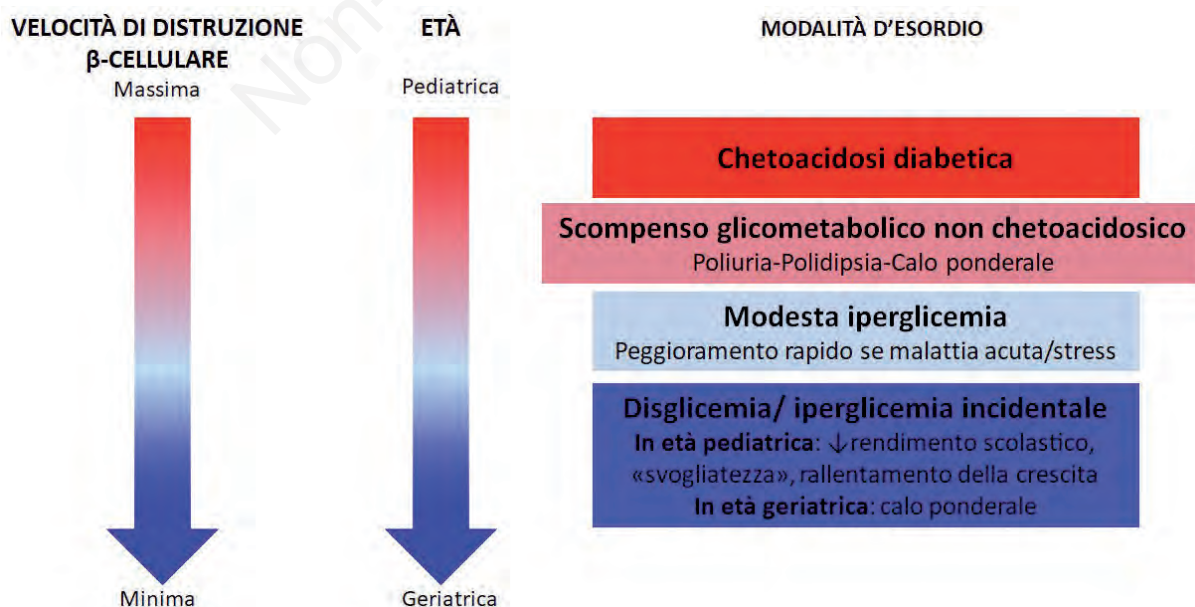


Figura 4. Modalità di presentazione del diabete mellito tipo 1 autoimmune (DMT1A).

nmol/L; positività per GADA;<sup>42</sup> peraltro, esiste, sebbene più rara, anche una forma di diabete mellito autoimmune del giovane a lento esordio (*latent autoimmune diabetes of the young, LADY*). Tale forma di diabete può essere sospettata sulla base di un'iper-glicemia incidentale e viene mis-diagnosticata perché i tradizionali test diagnostici per diabete mellito sono, inizialmente, negativi, e la positività per DAA può essere molto debole e fugace; in questi casi, il CGM individua precocemente anomalie glicemiche fortemente predittive di diabete ed un trattamento insulinico precoce, addirittura già nella fase della disglicemia/iperglicemia incidentale, anche con modestissime dosi di insulina, potrebbe indurre una prolungata remissione del diabete.<sup>37</sup>

### DMT1 idiopatico (DMT1B)

Esistono delle forme di DMT1, considerate rare e caratterizzate da insulinopenia, tendenza alla chetoacidosi e non evidenza di autoimmunità β-cellulare. Tali forme, la cui patogenesi è poco chiara, vengono raggruppate nel cosiddetto DMT1 idiopatico (DMT1B).

Una tra le forme di DMT1B meglio caratterizzate è il *DMT1 fulminante*, caratterizzato da un'improvvisa perdita della funzione β- (ed α-) cellulare, con rapido esordio in chetoacidosi (A1c non elevata), preceduto da sintomi simil-influenzali e con rapida comparsa delle complicanze microangiopatiche. Nell'eziopatogenesi di questa forma di DM, relativamente frequente in Estremo Oriente, sono stati chiamati in causa fattori ambientali (infezioni virali, in particolare gli enterovirus) e genetici (associazione con alcuni aplotipi di istocompatibilità HLA).<sup>43</sup>

Nel diabete prone alla chetosi (*ketosis prone diabetes, KPD*), si osserva una chetoacidosi episodica con gradi variabili di insulinopenia e di insulino-dipendenza tra gli episodi chetoacidotici. Tale forma di DM colpisce soprattutto soggetti di ascendenza Africana o Afro-Americana, mostra una forte ereditarietà ma non è HLA-associata e talvolta è stato anche definito come *Flatbush diabetes*.<sup>5</sup>

### DMT2

Il DMT2 comprende un largo spettro di forme di diabete mellito caratterizzate da gradi variabili di difetto secrezione insulinica, non determinato da meccanismi di distruzione autoimmune del patrimonio β-cellulare, e non inquadrabile in altre forme di DM contenute nella Tabella 3.

Nel DMT2 si osservano anche varie forme e vari gradi di insulino-resistenza.

Il difetto di secrezione insulinica può essere determinato sia da una disfunzione β-cellulare che da una riduzione della massa β-cellulare, mentre il difetto di sensibilità insulinica può essere o non essere associato all'obesità. Sia l'insulino-resistenza che il difetto di secrezione insulinica riconoscono una forte suscettibilità genetica (si considerano implicati almeno 80 loci genici), nella quale sono implicati oltre 40 geni, mentre l'obesità riconosce anche una serie di fattori ambientali (eccessivo introito, difettoso dispendio energetico, composizione dei nutrienti, sostanze chimiche ambientali, microbiota intestinale, ambiente intra-uterino).<sup>44,45</sup>

Anche nel caso del DMT2 è possibile delineare un'evoluzione attraverso diversi stadi, sebbene meno definita rispetto al DMT1, e descrivibile, dal punto di

PARAMETRI FISIOPATOLOGICI E CLINICI	RISCHIO DI DMT2 (suscettibilità genetica + fattori ambientali)	PREDIABETE	DM NON INSULINO-DIPENDENTE	DM INSULINO-DIPENDENTE
Funzione β-cellulare	= o ↑	da ↓ a ↑↑↑	da ↓ a ↓↓	↓↓↓
Insulino-resistenza	= o ↑	da ↑ a ↑↑↑	da ↑ a ↑↑↑	da ↑ a ↑↑↑
Effetto incretinico	= o ↓	↓	↓↓	↓↓↓
Insulinemia	= o ↑	da = a ↑↑	da ↑ a ↓	↓↓↓
Glicemia 2-h PG	=	↑	↑↑	↑↑↑
Glicemia a digiuno	=	↑	↑↑	↑↑↑
A1C	=	↑	↑↑	↑↑↑
Complicanze	No	Macroangiopatiche	Macroangiopatiche Microangiopatiche	Macroangiopatiche Microangiopatiche Acute severe

Figura 5. Storia naturale del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

vista fisiopatologico e clinico, in termini di funzione  $\beta$ -cellulare, insulino-resistenza, effetto incretinico, insulinemia, output epatico di glucosio, glicemia post-prandiale, glicemia a digiuno, concentrazione di A1c, timing di comparsa delle complicanze.

Molto schematicamente, si identificano i seguenti stadi (Figura 5), la cui progressione da uno stadio al successivo non è obbligatoria.<sup>46-48</sup>

### **Predisposizione genetica**

In questo stadio, il soggetto geneticamente suscettibile può subire l'effetto dei fattori ambientali, con potenziali iniziali alterazioni della funzione  $\beta$ -cellulare, ed il riscontro di gradi variabili di insulino-resistenza. Tali alterazioni sono generalmente evidenziabili con metodiche non impiegabili nella pratica clinica, ed in questo stadio non si rileva alcuna alterazione dei parametri glicemici rivelabile clinicamente.

Tale stadio ha una durata estremamente variabile: esso inizia già in utero, e può durare per molti decenni, anche se il vertiginoso incremento dei casi di obesità in età pediatrico-adolescenziale e quindi di giovani soggetti con insulino-resistenza, sta accorciando sempre di più i tempi di progressione verso gli stadi successivi.

### **Prediabete**

In questo stadio la funzione  $\beta$ -cellulare inizia ad essere inadeguata rispetto alla resistenza insulinica, per cui, anche se la risposta secretoria insulinica può essere superiore, in termini assoluti, a quella dei soggetti non insulino-resistenti, essa non è in grado di impedire il riscontro delle alterazioni glicemiche che configurano il pre-diabete (IFG, IGT, elevazione dell'A1c) (Tabella 2).

A partire da questa fase possono comparire le complicanze macro-angiopatiche del DM, correlabili più alla condizione di insulino-resistenza che alle alterazioni glicemiche.

### **DM non insulino-dipendente**

Un ulteriore peggioramento della funzione  $\beta$ -cellulare è indispensabile per la comparsa delle alterazioni glicemiche che definiscono la diagnosi di DM (Tabella 2), e che ne contrassegnano l'esordio. In questa fase, la somministrazione di insulina non è indispensabile per la prevenzione delle manifestazioni cliniche e/o complicanze del DM.

In questa fase possono comparire le complicanze microangiopatiche, fortemente correlate con l'iperglicemia.

### **DM insulino-dipendente**

Vari fattori (genetica, etnia, durata del DM, trattamento con segretagoghi, ...) possono favorire la progressione ad un deficit di funzione  $\beta$ -cellulare così

severo da rendere indispensabile il trattamento insulinico per prevenire le manifestazioni cliniche e/o le complicanze del DM.

In questa fase possono comparire le complicanze acute del DM, quali la chetoacidosi diabetica e la sindrome iperosmolare, soprattutto in condizioni di stress o di malattia acuta grave.

Dal punto di vista fisiopatologico, il DMT2 comprende una gamma molto varia di condizioni caratterizzate da una relazione inversamente proporzionale tra insulino-resistenza e difetto di secrezione insulinica, che si traducono in fenotipi diversi, alcuni più espressivi di insulino-resistenza (DMT2 da carico metabolico), ed altri più espressivi del difetto di secrezione insulinica (DMT2 da ridotta capacità metabolica).<sup>49</sup>

### **DMT2 da carico metabolico (DMT2A)**

Questa forma di DMT2, il cui paradigma è rappresentato dagli Indiani Pima, è caratterizzata da insulino-resistenza (su base genetica, ed accentuata dall'eccessivo introito calorico e dalla sedentarietà), iperinsulinismo più evidente nella fase di pre-diabete e comunque insufficiente a compensare l'insulino-resistenza, fenotipo obeso con distribuzione adiposa di tipo visceroadominale, precoce incremento della 2-h PG, pre-diabete caratterizzato da IGT. Nei paesi occidentali il DMT2A rappresenta circa l'80% delle forme di DMT2, e la sua espressione fenotipica è fortemente influenzata da uno stile di vita caratterizzato da sedentarietà e dieta ipercalorica, spesso embricandosi con ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena, un'aterosclerosi estesa e precoce, ma anche con aumentato rischio per molte forme di cancro. Il DMT2A si giova di interventi mirati alla riduzione dell'insulino-resistenza e del peso corporeo.<sup>50-55</sup>

### **DMT2 da ridotta capacità metabolica (DMT2B)**

Questa forma di DMT2, il cui paradigma è rappresentato dagli Indiani Asiatici, è caratterizzata da un precoce difetto di secrezione insulinica (su base genetica, e forse accentuata da vari fattori ambientali, quali restrizione nutrizionale in utero ed in età pediatrica, alterazioni del microbiota, lipotossicità, endocrine disruptors), precoce riduzione della massa  $\beta$ -cellulare, fenotipo non obeso, precoce incremento della FPG, pre-diabete caratterizzato da IFG, e si giova di terapia con gliptine ed insulina.<sup>56-61</sup> Una delle caratteristiche più interessanti di questa forma di DM è, nonostante il fenotipo non obeso, la forte associazione con alcune componenti della sindrome metabolica quali ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e carenza di colesterolo HDL;<sup>62</sup> tali caratteristiche possono parzialmente rendere ragione della notevole aggressività, in termini di incidenza e progressione delle complicanze, che il DMT2B mostra quando esordisce in età adolescenziale.<sup>63</sup>



## Altri tipi specifici

In questo eterogeneo gruppo sono comprese forme molto diverse di DM, spesso di interesse pediatrico e per lo più di raro riscontro,<sup>64-66</sup> e la cui esaustiva trattazione esula dagli scopi di questa monografia. Tuttavia, alcuni aspetti relativi a queste forme di DM meritano di essere tenuti a mente dall'internista, in quanto riscontrabili nella pratica clinica e potenzialmente fonte di incertezza in ambito diagnostico e terapeutico, anche per il clinico più esperto.

Tra i difetti genetici della funzione  $\beta$ -cellulare è compreso il diabete mellito del giovane ad esordio adulto (*maturity onset diabetes of the young*, MODY), che colpisce circa il 5% dei soggetti in cui il DM viene diagnosticato prima dei 40 anni di età, comprende diverse forme monogeniche di DM, autosomiche dominanti, generalmente diagnosticate in età giovanile (di solito prima dei 25 anni di età), ad esordio non chetoacidotico, caratterizzate da difettosa secrezione insulinica, con fenotipo non obeso e minima o assente insulino-resistenza, spesso trattate con successo con sulfoniluree.<sup>66-68</sup>

Tali forme sono di interesse per l'internista perché, se riscontrate in età non pediatrica, possono essere fonte di misdiagnosis e di trattamento inadeguato, dovendo essere differenziate dal LADA (che però mostra positività per DAA) e dal DMT2 ad esordio giovanile (che è di solito obeso): per agevolare la diagnosi di MODY è possibile utilizzare delle app dedicate e validate,<sup>69</sup> ma per una più accurata diagnosi può essere necessario il ricorso a metodiche di biologia molecolare.

Di interesse dell'internista possono certamente essere le forme di DM dovute a *malattie del pancreas esocrino*, quali pancreatite acuta, pancreatite fibrocalcolotica, traumi, infezioni, pancreasectomia, fibrosi cistica ed emocromatosi: in questi casi è necessario che il danno al pancreas esocrino sia abbastanza esteso da coinvolgere anche le insule, determinando una significativa riduzione della massa  $\beta$ -cellulare. Nel carcinoma pancreatico, invece, il DM può comparire anche

con lesioni neoplastiche ad estensione minima. La crescente prospettiva di vita dei soggetti affetti da fibrosi cistica ha determinato un parallelo incremento della prevalenza del diabete mellito correlato a fibrosi cistica (*cystic fibrosis-related diabetes*, CFRD), che colpisce il 20% degli adolescenti ed il 50% degli adulti con fibrosi cistica, e che è caratterizzato da cattivo stato nutrizionale, pneumopatia severa, elevata mortalità, traendo giovamento dal trattamento insulinico.<sup>6,70</sup>

Sono diverse le *endocrinopatie* che possono determinare la comparsa o il peggioramento di un pre-esistente DM. Diversi ormoni (rispettivamente: ormone della crescita, glucagone, catecolamine, cortisolo) antagonizzano l'azione dell'insulina, inducendo insulino-resistenza. In condizioni di eccesso di tali ormoni (rispettivamente: acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma, S. di Cushing) è possibile evidenziare diglicemia o un DM conclamato; tuttavia, va sottolineato che, in quest'ultimo caso, il DM conclamato compare soltanto in soggetti con pre-esistente difetto di secrezione insulinica. Più complesso ed articolato è il ruolo degli ormoni tiroidei nella modulazione del compenso glicometabolico, ma è possibile affermare che, nella tireotossicosi, l'eccesso di ormoni tiroidei induce insulino-resistenza ed iperglicemia.<sup>71</sup> Viceversa, altri ormoni (aldosterone e somatostatina) possono inibire la secrezione insulinica, per cui un eccesso di tali ormoni può, di per sé, provocare un DM franco. Generalmente, la risoluzione dell'endocrinopatia è seguita dalla risoluzione dell'iperglicemia.

I farmaci che possono essere coinvolti nel DM farmaco-indotto sono innumerevoli, e possono essere raggruppati in base al meccanismo diabetogeno (Tabella 4).<sup>72,73</sup>

Il termine diabete post-trapianto (*post-transplantation diabetes mellitus*, PTDM) descrive la presenza di DM in un contesto post-trapianto d'organo, indipendentemente dal momento dell'esordio del diabete.<sup>6,74</sup> Nelle settimane successive ad un trapianto d'organo è molto frequente il riscontro di iperglicemia, spesso in-

**Tabella 4. Meccanismi d'azione del diabete mellito farmaco-indotto.**

Deficit insulinico e insulino-resistenza	Deficit insulinico	Insulino-resistenza
Antipsicotici atipici	$\beta$ -bloccanti	Agonisti $\beta$ -adrenergici
Glucocorticoidi	Inibitori della calcineurina	Ormone della crescita
Acido nicotinico	Diazossido	Megestrololo
Inibitori delle proteasi	Didanosina	Ormoni tiroidei
Statine	Difenilidantoina Gatifloxicina L-asparaginasi Pentamidina Diuretici tiazidici $\alpha$ -interferon	

quadrabile come iperglicemia da stress o steroideo-correlata: tale iperglicemia può risolversi spontaneamente o, invece, divenire permanente, configurando un vero e proprio DM.<sup>75</sup> La FPG e l'A1c possono essere utilizzati nello screening del PTDM, ma l'OGTT è considerato come il gold standard, e va eseguito quando la terapia immunosoppressiva sia effettuata a dosaggi stabili ed in assenza di infezioni acute.<sup>74,76</sup> Il riscontro di PTDM non costituisce una controindicazione alla prosecuzione della terapia immunosoppressiva, anche se non è chiaro se esista un trattamento antidiabetico ideale in queste forme di DM.

Il DM malnutrizione correlato (*malnutrition related diabetes mellitus*, MRDM), è riscontrabile in paesi tropicali, ed è stato ben descritto in India; ha un'etiologia ignota, ma è sempre presente malnutrizione attuale o pregressa, si riscontra soprattutto in maschi di età giovane adulta, è frequentemente associato con danno pancreatico esocrino (calcificazioni pancreatiche e/o fibrosi, steatorrea).<sup>77</sup>

### Diabete gestazionale

Relativamente alla gravidanza, il DM può manifestarsi con tre diverse modalità:<sup>5,6</sup> i) diabete pregestazionale. È un DMT1 o DMT2, noto prima del concepimento; ii) diabete manifesto (*overt diabetes in pregnancy*, ODP). È un DMT1 (più raramente) o DMT2 (più frequentemente, a causa della pandemia di obesità nelle donne in età fertile) misconosciuto, che viene diagnosticato alla prima visita in corso di gravidanza, durante la quale la misurazione della glicemia a digiuno e/o dell'A1c e/o della glicemia random mostrano valori coerenti, rispettivamente, con i criteri A e/o C e/o D mostrati in Tabella 1 per i soggetti non in gravidanza. In altri termini, l'OPD non è un'entità nosografica a parte; iii) diabete gestazionale propriamente detto (*gestational diabetes mellitus*, GDM). Viene diagnosticato in gravidanza, di solito durante il secondo o terzo trimestre, mostra alterazioni fisiopatologiche simili a quelle del DMT2, in genere regredisce dopo il parto ma può ripresentarsi a distanza di tempo come un DMT2. Esso può essere considerato come un'entità nosografica a sé stante, con criteri diagnostici specifici. Esiste una lunga e complessa controversia su quali gravide (tutte o soltanto quelle considerate a rischio) e con quale procedura eseguire lo screening (a due tempi: OGTT con 50 ed eventualmente con 100 grammi di glucosio; oppure ad un tempo: OGTT con 75 grammi di glucosio) nonché con quali criteri diagnostici (dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, IADPSG; oppure di Carpenter e Coustan; oppure del NDDG) considerare la diagnosi di GDM. La procedura ed i criteri diagnostici proposti dall'IADPSG rappresentano l'opzione più semplice e quella che potrebbe avere maggiore costo-efficacia: OGTT alla 24°-28° setti-

mana (a tutte le donne gravide, secondo le raccomandazioni ADA), con diagnosi di GDM nel caso di glicemia  $\geq 92$  mg% a digiuno e/o,  $\geq 180$  mg% un'ora dopo e/o  $\geq 153$  mg% due ore dopo il carico orale con 75 grammi di glucosio.<sup>16,78-81</sup> Peraltro, nelle donne ad alto rischio (indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; pregresso GDM; IFG pregressa o alla prima visita in corso di gravidanza) potrebbe essere opportuno anticipare lo screening alla 16°-18° settimana di gestazione e ripeterlo, e negativo, alla 24°-28° settimana di gestazione.

### Limiti della classificazione tradizionale

La dicotomia DMT1-DMT2 è l'elemento su cui si fonda la classificazione del DM che è universalmente accettata da molti anni, e che ha il grande merito di consentire al clinico un inquadramento semplice e rapido della maggior parte dei casi di DM, suggerendo un approccio terapeutico basato sull'insulina (nel DMT1) o su farmaci agenti sulla resistenza insulinica (nel DMT2A), piuttosto che sull'insulina e/o su farmaci agenti sulla secrezione insulinica (nel DMT2B).

Tuttavia, tale classificazione dicotomica, in cui i fenotipi del DM vengono inquadrati attraverso parametri quali presenza di autoimmunità, deficit di secrezione insulinica con tendenza alla chetosi (DMT1) o resistenza insulinica con o senza obesità (DMT2), presenta anche diversi limiti: i) l'autoimmunità  $\beta$ -cellulare, prima considerata esclusiva del DMT1, è invece presente anche in soggetti clinicamente inquadrabili come affetti da DMT2, alcuni dei quali presentano positività per i GADA (nel 5-10% dei casi),<sup>82</sup> o mostrano reattività T-cellulare nei confronti di antigeni insulari;<sup>83</sup> ii) un precoce deficit di secrezione insulinica, ritenuto peculiare del DMT1, può non essere evidente in alcuni casi di DMT1, come ad esempio nelle forme di LADA ad esordio più lento e, al contrario, essere ben evidente in alcune forme di DMT2, come ad esempio nel DMT2B;<sup>49</sup> iii) la tendenza a sviluppare chetosi, considerata tipica del DMT1, può invece non essere riscontrabile nel DMT1 e, al contrario, essere riscontrabile in alcuni casi di DMT2; tale concetto è ben rappresentato dal KPD che, sebbene inquadrato formalmente nell'ambito del DMT1B, può avere caratteristiche fenotipiche molto più simili al DMT2;<sup>84,85</sup> iv) esistono soggetti con DM che mostrano sia una franca positività auto-anticorpale che una chiara evidenza di resistenza insulinica, spesso con familiarità mista per DMT1 e DMT2, configurando forme di DM con variabile evidenza delle diverse componenti fisiopatologiche e cliniche sia del DMT1 che del DMT2, inclusi casi in cui sia quasi impossibile stabilire quali siano le componenti più prevalenti (cosiddetto *diabete doppio*);<sup>86</sup> v) diversi farmaci antidiabetici, il cui impiego viene tradizionalmente riservato al DMT2, si

stanno sempre più dimostrando efficaci anche nel DMT1, mentre in alcune forme di DMT2 può essere molto utile la terapia insulinica, rendendo sempre meno utile la dicotomia DMT1-DMT2, e sempre più articolata una classificazione del DM che sia orientata al trattamento più appropriato (Figura 6).<sup>15,87-92</sup>

### La proposta di nuova classificazione del DM

Negli ultimi anni, le conoscenze sulla fisiopatologia del DM si sono straordinariamente accresciute, unitamente al vertiginoso incremento della disponibilità di nuove classi di farmaci in grado di agire specificatamente su uno o su più specifici meccanismi fisiopatologici, rendendo più che mai attuale il tentativo di modificare radicalmente la classificazione del DM.<sup>93,94</sup>

Infatti, il *modello fisiopatologico β-cellula-centrico* presuppone che il difetto primario di tutte le forme di DM sia sempre riconducibile ad alterazioni della massa e/o funzione β-cellulare: l'interazione tra β-cellule geneticamente suscettibili ed una serie di elementi patogenetici, quali insulino-resistenza, fattori ambientali (dieta, attività fisica, microbiota, ...), autoimmunità, flogosi determinano, attraverso alterazioni della massa e/o funzione β-cellulare, l'ampissimo range di fenotipi inclusi nella definizione di DM.<sup>95,96</sup>

I meccanismi attraverso i quali tali elementi patogenetici inducono il danno β-cellulare possono essere: riduzione dell'effetto incretinico, iperglucagonemia, aumentata lipolisi del tessuto adiposo, ridotta utilizzazione muscolare del glucosio, aumentata produzione epatica di glucosio, aumentato introito calorico ed ipertono simpatico, anomalie del microbiota intestinale, aumentato assorbimento intestinale del glucosio,

aumentato riassorbimento tubulare renale del glucosio, autoimmunità e flogosi sistemica e/o pancreatica, deficit secretorio insulinico (Tabella 5).<sup>97</sup> È bene sottolineare che tutti i meccanismi suindicati possono essere variamente riscontrabili sia nei soggetti tradizionalmente inquadrati come affetti da DMT1 che in quelli tradizionalmente definiti come affetti da DMT2.

Una classificazione basata sul riconoscimento del peso relativo che ciascuno di tali meccanismi ha nella fisiopatologia del DM, per ciascun paziente, può avere almeno due vantaggi rispetto alla classificazione tradizionale, in quanto consente di: i) caratterizzare più accuratamente qualsiasi forma di DM; ii) supportare un approccio terapeutico diretto alle alterazioni fisiopatologiche specifiche per ciascun paziente, e dunque porre le basi per un approccio terapeutico personalizzato.

Uno dei principali problemi di tale proposta di classificazione è rappresentato dalla scelta dei parametri clinici e laboratoristici utili ad identificare i meccanismi fisiopatologici su cui mirare la terapia: i parametri illustrati in Tabella 5 possono essere considerati più come un suggerimento piuttosto che come un'indicazione validata, ma danno contezza di come l'internista possa tentare di riconoscere i meccanismi fisiopatologici più rilevanti di ogni singolo caso di DM, senza ricondurli alla potenzialmente ambigua e fallace dicotomia DMT1-DMT2, e spesso consentendo l'individuazione del farmaco (o, più spesso, dei farmaci) più appropriati.<sup>15,97</sup>

### Epidemiologia clinica del DM

Attualmente il DM colpisce 415 milioni di persone in tutto il mondo, pari a circa il 9% della popolazione

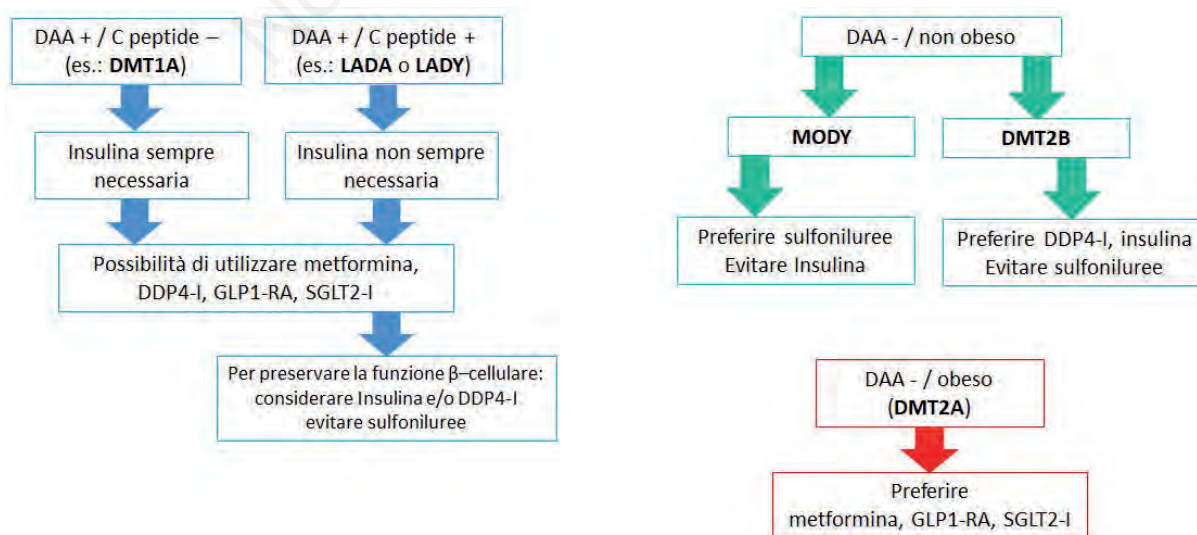


Figura 6. Proposta di inquadramento clinico-terapeutico del diabete mellito (DM).

adulta mondiale, e causa direttamente la morte di circa 5 milioni di persone ogni anno, con un costo pari al 12% della spesa sanitaria globale. Si stima che oltre 500.000 bambini nel mondo siano affetti da DMT1, e che circa 1/7 delle gravidanze sia complicata dal GDM. Peraltro, entro il 2040, la prevalenza del DM aumenterà fino al 10% della popolazione adulta mondiale, colpendo circa 640 milioni di persone.

In Europa, il 9,1% della popolazione è affetta da DM, pari a oltre 60 milioni di persone, e contribuisce direttamente alla morte di circa 600.000 persone ogni anno; inoltre, l'Europa è il continente con la maggiore prevalenza di DMT1, che colpisce circa 140.000 bambini europei.<sup>98</sup>

In Italia, i dati forniti dall'ISTAT e, soprattutto dall'Osservatorio ARNO, ci consentono di affermare che i casi di DM noto sono oltre 3.500.000, e di stimare la prevalenza del DM in oltre il 6,2% della popolazione generale (6,6% dei maschi e 5,9% delle femmine), ma tale dato è certamente superiore all'8% se si considerano sia i limiti delle modalità di rilevazione statistica che il rilevante numero di casi di DM misconosciuto. La prevalenza del DM aumenta con l'età, passando dallo 0,3% della popolazione pediatrico-adolescenziale, fino al 21,0% delle donne ed al 26,1% degli uomini di età >80 anni.<sup>99</sup> La prevalenza del DM in Italia

è quasi raddoppiata negli ultimi 30 anni, a fronte di una riduzione della mortalità del 20%, e di un'età di diagnosi che va progressivamente anticipandosi.

Il DM correla con lo svantaggio socio-economico e con il sesso, sia in termini di prevalenza che di mortalità: la prevalenza del DM, nelle donne di 65-74 anni con laurea o diploma è pari al 6,8%, mentre in quelle con un più basso livello di istruzione è pari al 13,8%; le donne con più basso livello di istruzione hanno una mortalità 2,3 volte > rispetto alle donne laureate. Inoltre, la prevalenza del DM e la mortalità correlate sono più elevate nelle regioni meridionali, dove, peraltro è > la prevalenza dell'obesità.<sup>100</sup>

In Italia, due dati epidemiologici sono di particolare rilievo per l'internista ospedaliero: i) le due principali cause di ricovero ospedaliero delle persone con DM sono lo scompenso cardiaco (17,0 ricoveri anno/1000 persone con DM) e le malattie polmonari (12,1 ricoveri anno/100 persone con DM), cioè due condizioni che rappresentano anche le più frequenti cause di ricovero in Medicina Interna; ii) la % di persone anziane ricoverate con DM aumenta progressivamente dal 15%, nella fascia di età tra i 65 ed 69 anni, fino a quasi il 25%, nella fascia di età ≥85 anni, cioè aumenta nelle fasce di età che sempre di più rappresentano i ricoverati in Medicina Interna.<sup>101</sup> In con-

**Tabella 5. Proposta di nuova classificazione del diabete mellito.**

Meccanismi fisiopatologici	Esempi di parametri potenzialmente utili ad indentificare gli specifici meccanismi fisiopatologici	Esempi di farmaci potenzialmente utili ad agire sugli specifici meccanismi fisiopatologici
Difetto di massa/Secrezione $\beta$ -cellulare	Dosaggio del C-peptide Biologia molecolare per MODY	Insuline Sulfoniluree Glinidi
Difetto di azione incretinica		GLP1-RA DDP4-I Metformina
Iperglucagonemia	Tendenza alla chetosi	DDP4-I
Aumentata lipolisi del tessuto adiposo	Dislipidemia aterogena, BMI, Circonferenza ombelicale	Pioglitazone Metformina
Ridotta utilizzazione muscolare del glucosio		Pioglitazone Metformina
Aumentata produzione epatica di glucosio	Iperglicemia a digiuno	Metformina Pioglitazone
Aumentato introito calorico/pertono simpatico	BMI, diario alimentare Test autonomici	GLP1-RA Anoressizzanti
Anomalie del microbiota intestinale		Probiotici Metformina
Aumentato assorbimento intestinale di glucosio		Inibitori dell' $\alpha$ -glicosidasi
Aumentato riassorbimento tubulare renale di glucosio		Inibitori del SGLT2-I
Autoimmunità/Flogosi sistemica o pancreatica	DAA, indici di flogosi	Immuno-modulatori Anti-infiammatori

BMI, *body mass index*; DAA, *diabetes associated autoantibodies*; DDP4-I, *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*; GLP1, *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*; SGLT2-I, *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*.

clusione, il DM rappresenta un enorme problema di salute pubblica ed una condizione che, molto frequentemente, incrementa la complessità dei casi clinici che l'internista ospedaliero è chiamato ad affrontare.

## Bibliografia

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
2. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res* 2016 May 27;118(11):1808-29.
3. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308:1323-1328.
4. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20:785-791.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1): S81–S90.
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2018*. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S13-S27.
7. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568.
8. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, Correa A, Carnethon MR, Liem RI, et al. Association of sickle cell trait with hemoglobin A1C in African Americans. *JAMA* 2017;317:507–515.
9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
10. World Health Organization, World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006. pp. 1-50.
11. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.
12. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, Woodward M, Selvin E. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jan;5(1):34-42.
13. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131.
14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373:1798–1807.
15. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lenmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 2016; 59:13–20
16. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979
17. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser.,no. 727).
18. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1360–1368.
19. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type I diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221–229.
20. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383:69–82.
21. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015 Oct;38(10):1964-74.
22. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov; 64:101-12.
23. Eringsmark Regnéll S, Lernmark A. The environment and the origins of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30:155–160.
24. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:149–158.
25. Stene LC, Gale EA. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1888–1897.
26. Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007781.
27. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55: 1937–1943.
28. Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Veijola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55: 1926–1936
29. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al.; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58:980–987
30. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48: 460–468.
31. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen

- J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9.
32. Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia* 2013; 56: 1919–1924
  33. Veijola R, Koskinen M, Helminen O, Hekkala A. Dysregulation of glucose metabolism in preclinical type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jul;17 Suppl 22:25-30.
  34. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, Krischer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Rafkin LE, Matheson D, Herold KC, Palmer JP; Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Groups. Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in Diabetes Prevention Trial–Type 1 participants. *Diabetes* 2013;62: 4179–4183.
  35. Ferrannini E, Mari A, Nofrate V, Sosenko JM, Skyler JS; DPT-1 Study Group. Progression to diabetes in relatives of type 1 diabetic patients: mechanisms and mode of onset. *Diabetes* 2010; 59: 679–685.
  36. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Matheson D, Skyler JS. Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care* 2008;31: 2188–2192.
  37. Brancato D, Saura G, Fleres M, Ferrara L, Scorsone A, Aiello V, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. Prognostic accuracy of continuous glucose monitoring in the prediction of diabetes mellitus in children with incidental hyperglycemia: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jul;15(7):580-5.
  38. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J, Greenbaum CJ, Cowie CC, Skyler JS; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care* 2009; 32:1603–1607.
  39. Helminen O, Pokka T, Tossavainen P, Ilonen J, Knip M, Veijola R. Continuous glucose monitoring and HbA1C in the evaluation of glucose metabolism in children at high risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 120: 89-96.
  40. Lin W, Chen C, Guan H, Du X, Li J. Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatr* 2016; 16: 160.
  41. Sokolowska M, Chobot A, Jarosz-Chobot P. The honeymoon phase – what we know about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2016; 22: 66-70.
  42. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359-362.
  43. Tanaka S, Aida K, Nishida Y, Kobayashi T. Pathophysiological mechanisms involving aggressive islet cell destruction in fulminant type 1 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 837-845.
  44. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2339-50.
  45. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-83.
  46. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):787-94.
  47. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R; Baltimore Longitudinal Study of Aging. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003; 52: 1475-84.
  48. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 2: S151-6.
  49. Narayan KM. Type 2 Diabetes: Why We Are Winning the Battle but Losing the War? 2015 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care* 2016; 39: 653–663.
  50. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; 319: 1500–1505.
  51. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004;47: 31–39.
  52. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 493–500.
  53. Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes* 2006; 55:1430–1435.
  54. Abdul-Ghani M, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–1139.
  55. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-95.
  56. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, Narayan KM, Mohan V. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281:51–63
  57. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:1004–1016
  58. Gujral UP, Narayan KM, Pradeepa RG, et al. Comparing type 2 diabetes, prediabetes, and their associated risk factors in Asian Indians in India and in the U.S.: the CARRS and MASALA Studies. *Diabetes Care* 2015; 38:1312–1318.
  59. Is the "South Asian Phenotype" Unique to South Asians?: Comparing Cardiometabolic Risk Factors in the CARRS and NHANES Studies. Patel SA, Shivashankar R, Ali MK, Anjana RM, Deepa M, Kapoor D, Kondal D, Rautela G, Mohan V, Narayan KM, Kadir MM, Fatmi Z, Prabhakaran D, Tandon N; CARRS Investigators. *Glob Heart*. 2016 Mar;11(1):89-96. e3.
  60. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Diabetes in

- South Asians: is the phenotype different? *Diabetes* 2014; 63:53–55.
61. Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, Vaidya D, Kandula NR, Allison M, Carr J, Liu K, Narayan KMV, Kanaya AM. Cardiometabolic Abnormalities Among Normal-Weight Persons From Five Racial/Ethnic Groups in the United States: A Cross-sectional Analysis of Two Cohort Studies. *Ann Intern Med.* 2017 May 2;166(9):628–636.
  62. Amutha A, Anjana RM, Venkatesan U, Ranjani H, Unnikrishnan R, Venkat Narayan KM, Mohan V, Ali MK. Incidence of complications in young-onset diabetes: Comparing type 2 with type 1 (the young diab study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 123: 1–8.
  63. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 394–406.
  64. Triplitt C, Solis-Herrera C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2015 Mar 9.
  65. <http://www.diabetesgenes.org/content/information-known-types-rare-diabetes>, consultato il 20/08/2017
  66. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can J Diabetes* 2016;40: 449–454.
  67. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes* 2016; 40: 455–461.
  68. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes.* 2016;8: 782–795.
  69. <http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>, consultato il 20/08/2017
  70. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis–related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708.
  71. Guastamacchia E, Triggiani V, Aglialoro A, Aiello A, Ianni L, Maccario M, Zini M, Giorda C, Guglielmi R, Betterle C, Attanasio R, Borretta G, Garofalo P, Papini E, Castello R, Ceriello A. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) & Italian Association of Clinical Diabetologists (AMD) Position Statement: Diabetes mellitus and thyroid disorders: recommendations for clinical practice. *Endocrine.* 2015; 49: 339–52.
  72. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2016 Sep;17(6):392–7.
  73. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4:583–95.
  74. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnney S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014; 14:1992–2000.
  75. Hecking M1, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36:2763–2771.
  76. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, Hjelmessaeth J. Fasting plasma glucose and glycosylated emoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:429–434.
  77. Gill G. Diabetes in Africa - Puzzles and challenges. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18:249–251.
  78. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva AD, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care* 2010; 33:676–682.
  79. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768–773.
  80. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman GH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and Pregnancy. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 4227–4249.
  81. Hod M, Kapur A. Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Rour L, David McIntyre H, Morris JL, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131: S173–S211.
  82. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. *Gerontology.* 2014; 60: 189–96.
  83. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011; 34: 168–73.
  84. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonado MR.
  85. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2575–9.
  86. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes.* 2005 Dec;54 Suppl 2: S40–5.
  87. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:326–334
  88. Munir KM, Davis SN. The treatment of type 1 diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:2331–2341.
  89. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, Cantwell M, Heptulla RA. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes

- in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:1011–1017.
90. Tafuri KS, Godil MA, Lane AH, Wilson TA. Effect of pioglitazone on the course of newonset type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5:236–239.
  91. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains b-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: E876–E880.
  92. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, Griffen SC. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38:412–419.
  93. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr; 58: 773–795.
  94. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241-255.
  95. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2: S127-38.
  96. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014; 383:1068-83.
  97. 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*. 2016; 39: 179-86.
  98. <http://www.diabetesatlas.org/>, consultato il 20/08/2017.
  99. [https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT\\_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2Fflug%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf](https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2Fflug%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf), consultato il 20/08/2017.
  100. [www.diabeteitalia.it/download.aspx?sfn=8013c180-7281-45ce-bc49-eb63ec6f39ae](http://www.diabeteitalia.it/download.aspx?sfn=8013c180-7281-45ce-bc49-eb63ec6f39ae), consultato il 20/08/2017.
  101. <http://www.siditalia.it/pdf/2017%20%20SID%20%20Osservatorio%20ARNO%20Diabete%20Anziani.pdf>, consultato il 20/08/2017.