

**Uno studio della Società Italiana di Diabetologia SID
pubblicato sulla rivista internazionale *Diabetes Care****

Scoperta italiana: ecco come l'obesità provocherebbe il diabete 'intermedio'

Il 'fuoco amico' dell'immunità, attraverso gli autoanticorpi IA-2 (256-760) distrugge le cellule produttrici di insulina nei soggetti obesi e porta ad un tipo particolare di diabete, quello autoimmune dell'adulto detto anche LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) o NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes), cioè diabete causato da autoimmunità, non richiedente insulina per il trattamento al momento della diagnosi

Il meccanismo è simile a quello che provoca il diabete di tipo 1, ma si verifica nelle persone adulte obese con il 'classico' diabete di tipo 2. Di qui la definizione di 'diabete intermedio'

Roma, 8.1.2015. Uno studio italiano, frutto della ricerca della Società Italiana di Diabetologia appena pubblicato su *Diabetes Care*, dimostra che l'obesità contribuisce ad uccidere le cellule del pancreas, attraverso una reazione autoimmune, cioè attraverso la produzione di auto-anticorpi che distruggono lentamente le cellule beta, produttrici di insulina. E' un altro tassello di conoscenza che consente di spiegare la relazione tra l'incremento dell'obesità e quello del diabete autoimmune. Il NIRAD è una forma particolare di diabete che si colloca a metà strada tra i due pilastri classici della classificazione: il tipo 1 che compare nei giovani ed è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule pancreatiche (in Italia interessa circa 200 mila persone) e il tipo 2, dovuto invece ad una resistenza dei tessuti periferici ai 'comandi' impartiti loro dall'insulina e al progressivo esaurimento della funzione del pancreas; quest'ultimo, il più frequente (in Italia interessa oltre 3,7 milioni di persone) si accompagna molto spesso a sovrappeso e obesità.

Il diabete di tipo 1 si tratta subito con l'insulina; il tipo 2 si tratta con farmaci anche per molti anni (farmaci che aumentano la sensibilità dei tessuti all'insulina e altri che stimolano il pancreas a produrre più insulina), per poi arrivare gradualmente alla terapia con insulina. I pazienti che sono affetti da diabete NIRAD sono apparentemente indistinguibili dai classici pazienti di tipo 2

Commento [EB1]: Solo dieta o, più spesso, compresse e/o iniezioni di farmaci diversi dall'insulina

(adulti, che presentano resistenza insulinica, sono in sovrappeso o obesi) ma nel loro sangue sono presenti autoanticorpi diretti contro le cellule pancreatiche, che li rendono simili ai pazienti di tipo 1; i pazienti NIRAD tuttavia possono essere trattati con i farmaci in compresse per molti anni e arrivano al trattamento con insulina molto più lentamente dei 'tipici' soggetti con diabete di tipo 1.

Uno studio condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università 'Sapienza' di Roma coordinato dalla professoressa **Raffaella Buzzetti** e finanziato da 'Diabete ricerca' onlus – la fondazione della Società Italiana di Diabetologia dedicata a supportare studi scientifici – ha valutato l'esistenza di una possibile correlazione tra la frequenza di comparsa e la tipologia di autoanticorpi (gli stessi presenti nei soggetti con diabete di tipo 1), espressi nel sangue dei pazienti con diabete di tipo NIRAD e la loro massa corporea. Sono stati studiati 1850 pazienti affetti da diabete di tipo 2 appartenenti alla coorte del progetto NIRAD che sono stati suddivisi, a seconda dell'indice di massa corporea (parametro che si calcola moltiplicando il peso in chili, per il quadrato dell'altezza in metri: Kg/m^2) in tre gruppi: normopeso (<25), sovrappeso (da ≥ 25 a <30) e obesi ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). In tutti è stata ricercata la presenza di anticorpi diretti contro le cellule beta del pancreas produttrici di insulina.

Il 6,5% del totale delle persone studiate (120 soggetti) sono risultate portatrici di almeno un tipo di anticorpo diretto contro le cellule beta pancreatiche. Ma gli unici autoanticorpi che aumentano in maniera proporzionale all'aumentare della massa corporea nei pazienti con diabete di tipo 2, sono risultati quelli tipo IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎. I pazienti obesi, con diabete di tipo 2, portatori di questo particolare tipo di autoanticorpo, presentavano anche una più ampia circonferenza del punto vita, più elevati valori di acido urico e di colesterolo totale e mostravano una più lenta progressione verso il trattamento con insulina rispetto ai soggetti che presentano anticorpi anti-GAD. Nessuno dei pazienti con diabete di tipo 2 obesi, portatori di questi autoanticorpi è infatti arrivato al trattamento con insulina, durante i 7 anni di *follow up*, rispetto al 60% di quelli portatori di altri autoanticorpi. E' come se gli anticorpi IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ fossero insomma 'spuntati', meno aggressivi degli altri verso le isole pancreatiche.

Una possibile spiegazione potrebbe essere che lo scatenamento di questo 'fuoco amico' sia secondario al processo infiammatorio cronico, alla base del danno alle cellule beta, che si verifica nei pazienti di tipo 2 obesi. L'obesità viscerale rappresenta infatti uno dei principali fattori di rischio per il diabete di tipo 2, perché provoca uno stato di infiammazione cronica che contribuisce a determinare sia l'insulino-resistenza che la graduale distruzione delle cellule beta pancreatiche. "Questo studio – afferma la professoressa Buzzetti – offre spunti rilevanti in quanto suggerisce che l'obesità è in grado di favorire lo stato infiammatorio alla base di molte malattie autoimmuni".

Gli autori ritengono dunque che gli anticorpi IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ rappresentino un marcatore di un tipo particolare di diabete, che potrebbe avere un meccanismo

di origine diverso dal diabete di tipo 2 'classico'. E' noto da tempo che le persone obese sono più suscettibili alle malattie autoimmuni. L'obesità rappresenta infatti una condizione pro-infiammatoria, caratterizzata da un eccesso di un tipo particolare di globuli bianchi, i linfociti Th17, gli stessi che si trovano attivati ed 'esuberanti' in diverse malattie autoimmuni, dall'artrite reumatoide alla sclerosi multipla, alla psoriasi, al diabete di tipo 1. Queste cellule sono per loro natura molto 'instabili' e possono trasformarsi facilmente in linfociti Th1 e Th2, responsabili di tante malattie dovute ad un 'attacco' autoimmune. Lo studio pubblicato su *Diabetes Care* è stato realizzato con il supporto della 'Fondazione Diabete e Ricerca' onlus della Società Italiana di Diabetologia e finanziato con un *grant* non condizionato della Novo Nordisk Italia. "I risultati di questo studio – afferma il presidente della SID professor **Enzo Bonora** – sottolineano ancora una volta da un lato la complessità del diabete e dall'altra la grande qualità della ricerca diabetologica italiana e il ruolo chiave che in questo tipo di ricerca svolge la Società Italiana di Diabetologia".

*Tyrosine Phosphatase-Related Islet Antigen 2(256–760), the Only Marker of Islet Autoimmunity That Increases by Increasing the Degree of BMI in Obese Type 2 Diabetic Subjects

Raffaella Buzzetti,¹ Marialuisa Spoletini,¹ Simona Zampetti,¹ Giuseppe Campagna,¹ Lidia Marandola,¹ Francesca Panimolle,¹ Francesco Dotta,² and Claudio Tiberti,¹ for the NIRAD study group (NIRAD 8)

Diabetes Care 2015;38:1–8 | DOI: 10.2337/dc14-1638

Ufficio Stampa SID

Uff.st.SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermoni 334 1181140