

Il diabete doppio, una forma emergente di diabete

Paolo Pozzilli, Chiara Guglielmi

Area di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Recenti dati suggeriscono che le differenze fra le due forme classiche di diabete (diabete di tipo 1, T1DM e di tipo 2, T2DM) non sempre sono definibili sul piano clinico e in alcuni casi i processi patogenetici possono coesistere (1).

Non sorprende, quindi, il fatto che sia stata messa in discussione la classificazione attuale del diabete fino al punto che alcuni hanno proposto di declassificare questa malattia (2). Anche il miglior modello animale di T1DM (il topo *non obese diabetic*, NOD) ha dimostrato di avere un certo background genetico che lo predispone all'insulino-resistenza prima della distruzione delle β -cellule e in assenza di iperglicemia (3).

Queste osservazioni suggeriscono che anche processi non immunologici possono essere importanti nella cascata degli eventi che conducono alla distruzione delle β -cellule nel T1DM e, per contro, un processo immuno-mediato potrebbe accelerare la distruzione delle β -cellule nel T2DM.

In ogni caso, entrambe le forme di diabete sono in aumento in ogni parte del mondo; il T1DM è la più comune malattia cronica dell'infanzia e il T2DM sta ora raggiungendo la proporzione di un'epidemia mondiale. L'aumento di incidenza del T1DM nella decade passata, particolarmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni (4), può essere attribuito a cambiamenti dei fattori ambientali in termini quantitativi e/o qualitativi, ma è assai improbabile che sia conseguenza di un effetto genetico in un periodo così breve.

L'aumentata incidenza di T2DM nei bambini e negli adolescenti è più probabile che sia causata da un aumento dell'obesità e dalla vita sedentaria nei paesi sviluppati (5, 6). I giovani affetti da T2DM mostrano caratteristiche di insulino-resistenza (obesità, *acanthosis nigricans*, livelli elevati di insulina, sindrome dell'ovaio policistico nelle ragazze) e tipicamente una sto-

ria familiare per T2DM (7). Da un punto di vista clinico la loro iperglicemia è modesta, la chetosi è rara e la terapia dell'iperglicemia prevede l'utilizzo di ipoglicemizzanti orali e una dieta idonea.

Il diabete doppio

Il termine "diabete doppio" (DD), applicato alla popolazione diabetica pediatrica, è stato per la prima volta introdotto da Libman e da Becker (8, 9) facendo riferimento a soggetti affetti da una forma atipica di diabete denominata diabete ibrido, diabete tipo 1,5 o diabete autoimmune latente giovanile (LADY). La presenza dei marker di autoimmunità rivolti verso le β -cellule, anticorpi anti-GAD, IA-2 e IAA, definiscono tipicamente i casi di DD nei pazienti affetti da T2DM (10).

Seguendo l'attuale classificazione del diabete, è difficile definire il tipo di diabete a cui i soggetti DD possono essere ricondotti dal momento che possono essere considerati sia T2DM, in quanto obesi e insulino-resistenti, ma anche T1DM perché presentano anticorpi rivolti verso le β -cellule (11, 12).

Non c'è dubbio che i soggetti con DD presentino un fenotipo misto T2DM/T1DM (Tabella 1). Nella popolazione adulta tali soggetti sono solitamente definiti come LADA (diabete autoimmune latente dell'adulto). La definizione si basa generalmente sulla positività per anticorpi anti-GAD, sull'età di esordio della malattia (dopo 35 anni) e sull'insulino-indipendenza dopo la diagnosi di iperglicemia per un periodo di almeno sei mesi.

Numerosi studi hanno dimostrato un decorso più aggressivo della malattia nei soggetti LADA caratterizzato da un insuccesso della terapia con ipoglicemizzanti.

Tabella 1 **Caratteristiche cliniche e patogenetiche del diabete tipo 1 (T1DM), del diabete doppio (DD) e del diabete tipo 2 (T2DM)**

	T1DM	DD	T2DM
Età di insorgenza della malattia	<ul style="list-style-type: none"> • Infanzia +++ • Adolescenza +++ • Età adulta + 	<ul style="list-style-type: none"> • Infanzia ++ • Adolescenza ++ • Età adulta (LADA) + 	<ul style="list-style-type: none"> • Infanzia + • Adolescenza ++ • Età adulta +++
Predisposizione genetica	<ul style="list-style-type: none"> • HLA classe I e II • Ins VNTR, CTLA-4 • PTPN 22 	?	<ul style="list-style-type: none"> • AMP1, PPRγ 2 • PC-1, TCF7L2
Fattori ambientali	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta, virus • Latte di mucca nell'infanzia 	Stile di vita (dieta, vita sedentaria)	Stile di vita (dieta, vita sedentaria)
Anticorpi circolanti rivolti verso la β-cellula	+++	+	-
Immunità cellulo-mediata verso la β-cellula	+++	++	-
Secrezione C peptide	-	+	+++
Insulino-resistenza	- +	++	+++
Marker infiammatori (citochine, adipochine)	+	++	+++
Complicanze macrovascolari	+	++	+++

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

zanti orali e da una perdita progressiva delle β -cellule che conduce solitamente alla dipendenza dall'insulina a cinque anni dalla diagnosi nei soggetti con più di un anticorpo rivolto verso le β -cellule (13). Il LADA è riscontrabile in circa il 5-10% di tutti i casi di T2DM, ma comunque l'insulino-resistenza e l'obesità non sono caratteristiche tipiche dei soggetti affetti da LADA, mentre lo sono per il DD. Si può quindi affermare che il LADA rappresenta l'estremità di un arcobaleno del diabete autoimmune che è distinguibile dalla forma classica di T1DM solo perché viene diagnosticato nell'età adulta e si presenta con alcune caratteristiche cliniche, antropometriche e metaboliche generalmente associate al T2DM (13). Malgrado l'obesità e la sindrome metabolica siano in aumento, in particolare fra gli ispanici e gli afro-americani ma anche nei giovani caucasici (14), sappiamo poco della prevalenza del DD. Ciò appare di grande rilevanza in quanto questi giovani possono presentare un rischio maggiore per

complicanze associate alla perdita di funzionalità β -cellulare (chetoacidosi), al difficile management della malattia, alle complicanze microvascolari (15), oltre che a quelle macrovascolari correlate con il T2DM.

Il ruolo della genetica

Per chiarire quale possa essere la componente genetica nel DD, è opportuno fare riferimento a quanto è noto a tale riguardo nel T1DM e nel T2DM. Il T1DM è una patologia multifattoriale in cui la suscettibilità genetica riveste un ruolo molto importante, anche se da sola non è sufficiente a determinare la malattia. Studi genetici compiuti su famiglie con più membri affetti dal T1DM, su coppie di gemelli monozigoti e su modelli animali, indicano come in questa patologia la componente genetica sia complessa e non possa essere classificata secondo un modello specifico di eredità. L'evento malattia è dato dall'interazione di più geni interessati con la partecipazione rilevante di fattori ambientali favorevoli. La suscettibilità al T1DM è per-

tanto multigenica ma di particolare rilevanza risulta essere il sistema antigene leucocitario umano (HLA), sebbene altri loci genici non-HLA contribuiscano a tale suscettibilità nell'uomo. La prevalenza nei fratelli dei probandi diabetici è all'incirca del 6%, mentre la prevalenza nella popolazione generale caucasica è intorno allo 0,3% (in Italia 0,2%) (16, 17).

Nel T2DM il substrato genetico costituisce il presupposto su cui interagiscono i fattori ambientali determinanti la comparsa e la progressione della malattia. Sulla base di recenti osservazioni, oggi viene riconosciuta una forte componente genetica nella patogenesi del T2DM. In particolare, studi condotti su gemelli monozigoti hanno dimostrato una concordanza per il diabete che varia dal 70 al 90% (18). È stato inoltre stimato che un parente di primo grado di un soggetto diabetico ha un rischio maggiore di ammalarsi di circa il 40% e tale rischio arriva a raddoppiare se i genitori sono entrambi diabetici. Questi dati sono dunque suggestivi del ruolo svolto dal patrimonio genetico nel determinismo della malattia. Tuttavia, lo sviluppo della malattia è da ricondurre al concorso di più geni piuttosto che a un singolo gene (19).

La genetica del DD non è nota. Si può ritenere che i principali geni coinvolti nella predisposizione sia al T1DM sia al T2DM rappresentino quelli di suscettibilità per il DD. Tuttavia, in mancanza di dati specifici sulla genetica dei soggetti affetti da DD, ma sulla base del fenotipo clinico, si può immaginare che nel DD la frequenza degli alleli HLA DR3/DR4 di suscettibilità per T1DM sia minore, mentre potrebbe esistere una più forte associazione con i polimorfismi genici associati con il T2DM. Sono necessari studi su diverse popolazioni per poter definire il ruolo della componente genetica nel DD.

Il ruolo dei fattori ambientali

Anche in questo caso, per poter comprendere quali possano essere i fattori ambientali coinvolti nella patogenesi del DD, va fatto riferimento a quanto è noto a tale riguardo nel T1DM e nel T2DM. Il T1DM è una malattia cronica autoimmune a patogenesi multifattoriale nella quale alla suscettibilità genetica si associa l'interazione con fattori ambientali affinché la malattia possa comparire sul piano clinico.

Fino a oggi sono stati proposti come particolarmente significativi numerosi fattori ambientali tra cui il mancato allattamento al seno, una carenza di vitamina D, l'incompatibilità materno-fetale e le infezioni

materne in gravidanza (20–23).

I fattori ambientali svolgono un ruolo predominante anche nella patogenesi del T2DM. È noto come negli ultimi anni si sia registrato un incremento di incidenza del T2DM non solo nelle popolazioni occidentali e questo può facilmente essere ricondotto all'aumento di obesità nelle medesime popolazioni. Molti studi hanno indicato come un aumentato apporto calorico possa essere responsabile dell'insorgenza del T2DM. È stato descritto che a parità di introito calorico, le popolazioni che consumano cibi a elevato contenuto lipidico, soprattutto grassi saturi, hanno una frequenza di obesità e di T2DM maggiore rispetto alle popolazioni ad alimentazione povera di grassi (24).

È verosimile che gli stessi fattori ambientali che influenzano i processi patogenetici che determinano l'insorgenza del T1DM e del T2DM possano effettivamente svolgere un ruolo rilevante anche nel DD. Sappiamo che un'epidemia mondiale di obesità come conseguenza del cambiamento dello stile di vita influenza il processo che conduce all'insorgenza di T2DM, ma ancora non si è compreso come questa circostanza o altri fattori connessi con l'obesità possano interessare o modulare il processo che conduce alla distruzione delle β -cellule. Sorprendentemente, in un terzo di bambini alla diagnosi di T1DM, è stato segnalato un aumento dell'indice di massa corporea (BMI), una forma di presentazione clinica del T1DM che non era stata mai segnalata nel passato in età infantile (25). Sono state proposte diverse ipotesi. L'*accelerator hypothesis* sostiene che T1DM e T2DM siano lo stesso disordine metabolico legato all'insulino-resistenza con un rapporto inverso fra BMI ed età alla diagnosi di T1DM (25). L'*accelerator hypothesis* ipotizza che la massa corporea svolga un ruolo centrale nello sviluppo e nell'aumentata incidenza di entrambe le forme di diabete. Più in particolare, l'*accelerator hypothesis* ha identificato tre meccanismi che, in modo variabile, possono accelerare la distruzione delle β -cellule. L'*accelerator hypothesis* predice un'insorgenza precoce di diabete nei soggetti con BMI elevato e identifica il T1DM e il T2DM come lo stesso disordine metabolico correlato all'insulino-resistenza. Il *primo acceleratore*, caratterizzato costituzionalmente da un aumento dell'apoptosi delle β -cellule, è necessario per lo sviluppo del diabete; tuttavia, da solo è raramente sufficiente per causarlo. Il *secondo acceleratore*, l'insulino-resistenza, è determinato da un aumento del BMI e dall'assenza di esercizio fisico che determinano un ulteriore aumento

di apoptosi delle β -cellule. Infine, un modesto ma geneticamente predisposto gruppo di soggetti sviluppa anche autoimmunità verso le β -cellule e questo rappresenta il *terzo acceleratore*. L'ipotesi prevede che l'insorgenza del diabete non possa comparire in assenza di un aumento del BMI, fattore che l'*accelerator hypothesis* ritiene indispensabile per l'aumentata incidenza di tutte le forme di diabete. L'aumento del BMI determinerebbe, quindi, un incremento dell'insulino-resistenza che a sua volta indurrebbe iperglicemia in soggetti geneticamente predisposti. Ne consegue che l'aumento del BMI determinerebbe un'insorgenza più precoce (cioè accelerazione) nella comparsa del diabete.

L'aumento del BMI e l'insulino-resistenza nei soggetti a rischio per T1DM potrebbero accelerare la fase che conduce alla distruzione delle β -cellule. È ben noto che le adipochine (e altri indicatori infiammatori collegati con l'obesità e l'insulino-resistenza) hanno effetti immunomodulatori (27). Tali effetti possono innescare una risposta autoimmune determinando un'alterazione nell'equilibrio dei linfociti TH1/TH2 e/o alterando la funzione regolatrice dei linfociti T (cellule CD4+ CD25+). Un ruolo importante a tale riguardo può essere attribuito ai livelli di leptinemia che, attraverso la regolazione dei meccanismi digestivi e del BMI, sono direttamente correlati al grasso corporeo (28).

Un'altra interessante possibilità su come un BMI aumentato possa favorire lo sviluppo di una risposta autoimmune verso le β -cellule è la recente osservazione che l'elevato titolo anticorpale anti-GAD si associ positivamente a un incremento del BMI (29). Il meccanismo in gioco potrebbe essere ricollegato all'aumentata espressione di autoantigeni β -cellulari associati con un'aumentata secrezione di interleuchina (IL-1), interferone (IFN γ) e *tumor necrosis factor* (TNF α) favorendo, quindi, la vulnerabilità delle β -cellule alla distruzione autoimmune (30). Di conseguenza aumentano le evidenze che leptina e citochine correlate con l'obesità possano svolgere un ruolo predominante anche nel controllare l'autoimmunità, suggerendo un loro potenziale effetto nell'amplificazione della risposta autoimmune nel DD.

Il ruolo dell'autoimmunità

È noto il ruolo dell'autoimmunità nel T1DM e che gli autoanticorpi rivolti verso gli antigeni β -cellulari rappresentano il marker per la diagnosi di T1DM. È importante sottolineare come gli eventi autoimmuni

possano aver inizio anche diversi anni prima della manifestazione clinica del T1DM. Inoltre, l'intensità della risposta autoimmune, ovvero la presenza contemporanea di tre anticorpi (GAD, IA-2 e IAA), indica una più rapida progressione verso la distruzione delle β -cellule e quindi l'insorgenza dell'iperglicemia (31-34). Nel DD, seppure in assenza di dati a conferma, la risposta immunitaria sembra essere meno intensa, ovvero è riscontrabile un solo tipo anticorpale anti β -cellule a testimonianza appunto di un processo autoimmune più blando.

Recenti studi sottolineano come il T2DM rappresenti il risultato di un processo infiammatorio a carico delle isole del Langerhans in cui un ruolo significativo spetta ad alcune citochine (35). È verosimile, quanto meno sul piano teorico, che la presenza di citochine pro-infiammatorie a livello insulare favorisca e amplifichi la risposta autoimmune in soggetti geneticamente predisposti. In altre parole, il processo infiammatorio del T2DM e quello autoimmune del T1DM opererebbero nello stesso individuo causando quindi un'iperglicemia che compare in età infantile/adolescenziale. La progressione verso la distruzione completa delle β -cellule sarebbe però più lenta nel DD in quanto l'autoimmunità β -cellulare risulterebbe meno significativa. Questa è un'ipotesi tutta da verificare. Tuttavia vi è una solida base razionale perché il meccanismo patogenetico T1DM-T2DM operi contemporaneamente nello stesso individuo suscettibile creando quindi un nuovo fenotipo di diabete.

Come porre diagnosi di diabete doppio

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

- Presenza di caratteristiche cliniche di T2DM, quali ipertensione, dislipidemia, aumentato BMI con elevato rischio cardiovascolare rispetto a bambini e ragazzi con T1DM classico. Può essere presente storia familiare per T2DM e T1DM.
- Presenza di un numero ridotto di caratteristiche cliniche tipiche del T1DM tra cui perdita di peso, poliuria/polidipsia, comparsa di chetoacidosi; la terapia insulinica non è il trattamento di scelta mentre lo è in soggetti affetti da T1DM.
- Presenza di anticorpi rivolti verso antigeni β -cellulari, ma in numero (e forse titolo) ridotto.

Tabella 2 Parametri clinici e biochimici alla diagnosi del diabete doppio

- Presenza di caratteristiche cliniche del T2DM
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- BMI elevato con rischio aumentato per complicanze macrovascolari rispetto ai bambini con T1DM classico
- Storia familiare per T2DM e/o T1DM
- Ridotto numero di caratteristiche cliniche tipiche del T1DM quali perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoacidosi
- La terapia insulinica non è la terapia di prima scelta al contrario del T1DM
- Presenza di autoanticorpi rivolti verso antigeni β -cellulari ma in numero ridotto rispetto ai soggetti affetti da T1DM

Quale terapia per il diabete doppio

I trial clinici rivolti a prevenire la perdita progressiva di β -cellule nel T1DM non hanno portato a risultati significativi (36, 37). Considerando che nel DD la funzione β -cellulare al momento della diagnosi è in gran parte conservata e che il suo declino risulta essere più lento rispetto al T1DM, un intervento in grado di interferire con alcuni dei meccanismi coinvolti nei processi patogenetici del T2DM potrebbe essere molto utile.

Benché nel T1DM la prevenzione sia ancora un obiettivo lontano, è stato dimostrato che nel T2DM la prevenzione è possibile. 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 T2DM, verosimilmente come conseguenza dell'aumentata sensibilità periferica all'insulina, come ben dimostrato dal *Diabetes Prevention Program* (38). La dieta e l'attività fisica hanno un effetto altamente significativo nel prevenire l'insorgenza del T2DM rispetto al placebo (incidenza ridotta del 58%); i cambiamenti nello stile di vita hanno effetto superiore anche alla terapia con la metformina (incidenza ridotta del 31% rispetto al placebo). Non vi sono dati a conferma se tale approccio possa essere efficace anche nel DD. In tale patologia, infatti, svolgono un ruolo determinante anche i meccanismi di autoimmunità, tuttavia è lecito pensare a disegnare un trial rivolto a rispondere a questa domanda.

Nei soggetti con LADA studi preliminari, impiegando

glitazonici rivolti a migliorare la sensibilità periferica all'insulina e a prevenire il declino della funzione β -cellulare, sembrano essere incoraggianti (39). Inoltre, un intervento mirato a modificare le abitudini alimentari potrebbe anche alterare il corso della risposta autoimmune cambiando il pattern di secrezione delle adipochine (40). Si potrebbe argomentare che tali cambiamenti nel paziente obeso potrebbero avere un'influenza positiva sullo sviluppo della malattia interrompendo o arrestando temporaneamente la progressione della distruzione autoimmune delle β -cellule (limitando l'aumento del titolo autoanticorpale e ristabilendo il rapporto di linfociti TH1/TH2 nei pazienti che perdono peso), con conseguente mantenimento della massa β -cellulare. Mentre una dieta a basso contenuto calorico potrebbe essere sconsigliata nei bambini in crescita, un programma che intervenga sulla perdita di peso, attraverso l'attività fisica, dovrebbe forse essere il primo approccio nella prevenzione dello sviluppo del DD nei soggetti giovani. Nel caso in cui dovessero fallire tali interventi, dovrebbe essere introdotto il trattamento farmacologico. I vari regimi terapeutici consigliati per il T2DM a insorgenza giovanile, metformina, inibitori delle glucosidasi, tiazolidinedioni, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) agonisti e insulina possono in teoria essere considerati tutti validi nella terapia del DD. Tuttavia, solo dopo studi controllati sarà possibile suggerire quale è il trattamento di scelta.

Conclusioni

È necessario condurre ulteriori ricerche sul DD: dalla caratterizzazione di questa forma di diabete in diversi gruppi etnici a studi di follow-up mirati a prevenire la distruzione β -cellulare. Devono essere stabiliti protocolli appropriati per monitorare l'iperglicemia, considerando che bambini e adolescenti affetti da DD sono esposti a farmaci potenzialmente dannosi per la loro salute. Tuttavia, va ricordato come l'aspetto più importante nel DD riguardi lo sviluppo di complicanze macrovascolari precoci in soggetti affetti da tale tipo di diabete; questo fenomeno è di notevole rilevanza a causa della giovane età dei soggetti colpiti da questa forma di diabete. I dati ricavati dal *The Search for Diabetes in Youth Study* (SEARCH) mostrano che molti giovani sotto i 20 anni affetti da T2DM presentano diversi fattori di rischio per le patologie cardiovascolari (41). Ciò dovrebbe incoraggiare la comunità scienti-

fica a favorire studi rivolti a combattere la diffusione dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti allo scopo di prevenire lo sviluppo di patologie cardiovascolari in questi soggetti una volta divenuti adulti.

Bibliografia

- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 48: 1038–1050, 2005.
- Gale EA. Declassifying diabetes. *Diabetologia* 49: 1989–1995, 2006.
- Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 12217–12218, 2006.
- Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 355: 873–876, 2000.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 23: 381–389, 2000.
- Schober E, Holl RW, Grabert M, et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 164: 705–707, 2005.
- Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: A new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 737–744, 2002.
- Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 4: 110–113, 2003.
- Becker DJ, Libman I, Pietropaolo M, et al. Changing phenotypes of IDDM. Is it type 1 or type 2? *Pediatric Research* 49: 93A, 2001.
- 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* 25: 244–250, 2005.
- Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: Double Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 18: 52–57, 2007.
- Reinehr T, Schober E, Wiegand S, et al. DPV-Wiss Study Group. Beta cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 91: 473–477, 2006.
- Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: One end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1654–1659, 2006.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350: 2362–2374, 2004.
- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 484–486, 1997.
- Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, et al. Incidence of insulin dependent type 1 diabetes mellitus among Sardinian heritage children borra in Lazio region (Italy). *Lancet* 349: 160–162, 1997.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 23: 1516–1526, 2000.
- Metcalfe KA, Hitman GA, Rowe RE, et al. Concordance for type 1 diabetes in identical twins is affected by insulin genotype. *Diabetes Care* 24: 838–842, 2001.
- Gorodezky C, Alaez C, Murguía A, et al. HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1DM) as an example. *Autoimmun Rev* 5: 187–194, 2006.
- Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, et al; Finnish TRIGR Study Group. Enterovirus infections as a risk factor for type 1 diabetes: Virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 132: 271–277, 2003.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al. IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 37: 680–683, 2005.
- Dahlquist G, Kallen B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: 671–675, 1992.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 51–54, 1999.
- Salle A, Ryan M, Ritz P. Underreporting of food intake in obese diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 29: 2726–2727, 2006.
- Botero D, Wolfsdorf JI. Diabetes mellitus in children and adolescents. *Arch Med Res* 36: 281–290, 2005.
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 44: 914–922, 2001.
- Bach H. Insulin dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 15: 516–542, 1995.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92: 347–355, 2004.
- Lord G. Role of leptin in immunology. *Nutr Rev* 60: S35–38, 2002.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care* 30: 932–938, 2007.
- Knip M, Kukko M, Kulmala P, et al. Humoral beta cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in pre-clinical and clinical type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115: 48–54, 2002.
- Tuomilehto J, Zimmet PZ, Mackay IR, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 343: 1383–1385, 1994.
- Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, et al. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* 48: 1830–1832, 2005.
- Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, et al. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 114: 589–597, 2004.
- Schlosser M, Banga JP, Madec AM, et al. Dynamic changes of GAD65 autoantibody epitope specificities in individuals at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 922–930, 2005.
- Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. Heterogeneity of Diabetes Mellitus. Unraveling a Dispute: Is Systemic Inflammation Related To Islet Autoimmunity? *Diabetes* 56:

- 1189–1197, 2007.
36. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363: 925–931, 2004.
 37. Rhodes ET, Wolfsdorf JI, Cuthbertson DD, et al. Effect of low-dose insulin treatment on body weight and physical development in children and adolescents at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1948–1953, 2005.
 38. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002.
 39. Zhou Z, Li X, Huang G, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 21: 203–208, 2005.
 40. Kuchroo VK, Nicholson LB. Immunology: Fast and feel good? *Nature* 422: 27–28, 2003.
 41. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 29: 1891–1896, 2006.

