

Paolo Brunetti

IL DIABETE MELLITO

Conoscerlo per curarlo

 EDIZIONI
HELICON

© Copyright

Stampato in Italia / Printed in Italy

Tutti i diritti riservati

Edizioni Helicon S.a.s.

Sede legale: Via Monte Cervino, 25 - 52100 Arezzo

Sede operativa: Via Roma, 172 - 52014 Poppi (Ar)

Tel. / Fax 0575 520496

www.edizionihelicon.it

edizionihelicon@gmail.com

L'Editore è a disposizione degli aventi diritto
per quanto di loro competenza.

Presentazione

Ho insegnato per molti anni nell'Università tenendo cicli di lezioni sul Diabete Mellito sia per gli studenti del Corso di Laurea in Medicina sia a quelli delle Scuole di Specializzazione. Ricordo l'imbarazzo che provavo quando, dopo la lezione, mi veniva chiesto di indicare un libro che consentisse di ricapitolare le tematiche da me trattate o approfondire qualche argomento sul quale, per motivi di tempo, ero stato costretto a sorvolare. In genere suggerivo testi di Medicina Interna o di Endocrinologia nei quali, però, la trattazione del Diabete era alquanto stringata e, quindi, adatta più a uno studio nozionistico che a una comprensione approfondita dei complessi meccanismi fisiopatologici che sottendono a questa malattia e giustificano i diversi quadri clinici e le più opportune opzioni terapeutiche. So che esistono anche alcuni libri dedicati specificamente al Diabete Mellito ma o sono tradotti dall'inglese, risultando, quindi, alquanto datati, o hanno autori diversi per i vari capitoli e, pertanto, sono discontinui sia nell'approccio didattico che nel livello di approfondimento dei contenuti.

Quando ho avuto tra le mani in anteprima questo volume sul Diabete Mellito del Prof Brunetti ho subito intuito che esso rappresentava lo strumento per lo studio di questa malattia che avevo sempre auspicato. Conosco, infatti, il Prof Brunetti da moltissimi anni e, come tutti i diabetologi italiani, riconosco in lui un Maestro. Egli ha creato a Perugia

una Scuola di Diabetologia che ha prodotto ricerche di grande rilevanza scientifica e clinica su tematiche che spaziano dalla patogenesi della malattia alla sua terapia. Solo per citare alcuni tra i suoi tanti contributi scientifici per i quali è noto a livello internazionale, ricordo che gli è stato il primo in Italia e tra i primi nel mondo a sperimentare il pancreas artificiale; inoltre, nel suo gruppo sono stati condotti studi altamente innovativi sul trapianto di insule pancreatiche. Le sue doti di studioso si coniugano con una grande capacità comunicativa affinata nel corso della sua attività di docente nell'Università e nelle attività formative della Società Italiana di Diabetologia - di cui è stato Presidente- e di altre società scientifiche, sia in Italia che all'estero.

La lettura attenta di questo libro ha confermato la mia intuizione: esso offre quella trattazione ragionata e aggiornata del Diabete Mellito che mancava nel panorama librario del nostro Paese. I temi trattati non si limitano solo all'ambito clinico - con dettagliate descrizioni della sintomatologia, della diagnosi, degli esami di laboratorio, della terapia, dei diversi tipi di Diabete - ma riguardano anche gli aspetti epidemiologici, i fattori di rischio e la prevenzione della malattia, nonché le complicanze, sia acute che croniche.

Un pregio particolare di questo volume è rappresentato dalla descrizione accurata di tutti i presidi terapeutici per la terapia del Diabete attualmente disponibili, anche quelli recentissimi, con informazioni aggiornate e scientificamente documentate.

L'elevato spessore culturale dell'autore gli hanno consentito di inserire nel libro alcune note storiche sul diabete che aiutano a collocare i risultati delle ricerche più recenti in una visione prospettica grazie alla quale le moderne inno-

vazioni tecnologiche e biomolecolari vengono presentate come il frutto di un percorso che lega il presente al passato e, al tempo stesso, rappresentano una tappa intermedia verso la cura definitiva della malattia che, ormai, non rappresenta più soltanto una utopia.

Mi auguro che questo libro possa diventare un compagno di studio non solo per gli studenti di Medicina e per coloro che frequentano le Scuole di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo e in Medicina Interna ma anche per i Medici di Medicina Generale e per gli Specialisti che, consapevoli della grande diffusione e della rilevanza clinica di questa patologia, desiderano avere nella loro libreria uno strumento efficace per l'aggiornamento. Non è un azzardo consigliare la lettura di questo libro anche a chi desidera conoscere meglio questa malattia pur in assenza di rigide motivazioni professionali; infatti, il testo, estremamente rigoroso dal punto di vista scientifico e clinico, è scritto in un linguaggio lineare che rifugge da inutili tecnicismi e, pertanto, consente una lettura agevole anche a chi desidera sviluppare le sue conoscenze su questa patologia soltanto per motivi culturali o nella prospettiva di una più efficace tutela della propria salute.

Gabriele Riccardi

Professore Ordinario di Endocrinologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Diabetologia
e Malattie del Metabolismo
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Già Presidente della Società Italiana di Diabetologia

Prefazione

È a tutti noto come il diabete mellito, particolarmente nella sua forma di diabete dell'età adulta o di tipo 2, abbia una crescente diffusione a causa di uno stile di vita dominato da un difetto sostanziale di esercizio fisico e da un eccesso di alimentazione. Si ha viceversa meno consapevolezza del fatto che questa malattia, dominata da un incremento della concentrazione di glucosio libero in tutti i fluidi biologici dell'organismo, sia fonte di gravi complicanze a carico dei vari apparati organici e, in ultima analisi, di un peggioramento della qualità e della durata di vita.

Mi è parso perciò utile presentare, in una sintesi che mi auguro di sufficiente comprensione, il quadro clinico del diabete mellito e delle sue complicanze per meglio comprendere i meccanismi che sottendono l'origine e il progresso di questa malattia, onde prevenirne l'insorgenza e, ove già presente, attenuarne gli esiti negativi. A ciò va aggiunta la descrizione di tutti i presidi farmacologici, alcuni di recente impiego, di cui oggi fortunatamente disponiamo per contrastarne l'evoluzione.

Anche se il denominatore comune di tutte le forme di diabete è rappresentato dall'iperglicemia, le cause che a questa conducono sono diverse e diverso può essere, almeno in parte, anche l'approccio terapeutico. Da qui la trattazione separata del diabete di tipo 1, abitualmente anche se non sempre ad insorgenza in età giovanile, e del diabete di tipo 2 o dell'età adulta, anche se con una crescente tendenza all'anticipo del suo esordio.

Nella trattazione abbiamo fatto spesso riferimento alla progressiva evoluzione nel tempo delle nostre conoscenze in tema di patogenesi, complicanze e terapia del diabete di tipo 1 e 2 nella convinzione che la conoscenza della storia contribuisca ad una migliore comprensione degli argomenti trattati.

Paolo Brunetti

IL DIABETE MELLITO

Conoscerlo per curarlo

DEFINIZIONE

Il diabete è una condizione patologica caratterizzata da un aumento della glicemia a digiuno e/o post-prandiale al di sopra dei valori fisiologici. Ciò può essere dovuto ad un difetto assoluto di insulina o ad un difetto relativo della stessa in rapporto ad una ridotta sensibilità insulinica o ad una combinazione di entrambi i fattori.

Poiché l'iperglicemia può essere riconducibile a cause ed a meccanismi patogenetici diversi, il diabete mellito deve essere considerato una sindrome piuttosto che una malattia.

Il diabete rappresenta un importante fattore di rischio per complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia, ecc.) e macrovascolari aterosclerotiche (infarto del miocardio, ictus, arteriopatia ostruttiva periferica) cui può dar luogo.

CRITERI DIAGNOSTICI

I criteri fino ad oggi utilizzati per la diagnosi di diabete mellito sono quelli proposti, nel 1997, da un Comitato di esperti della *American Diabetes Association* (ADA) ed universalmente accettati. Sono considerati diagnostici di diabete i valori di glicemia che si correlano con la comparsa, nel tempo, di un danno d'organo. In particolare, si è fatto riferimento agli studi osservazionali che hanno dimostrato una precisa correlazione fra glicemia e incidenza di retinopatia, tipica complicanza microangiopatica del diabete. Dai dati della letteratura è emerso infatti che la prevalenza di retinopatia aumenta criticamente con valori di glicemia a digiuno eguali o superiori a 126 mg/d ed eguali o superiori a 200 mg/dL due ore dopo carico orale di glucosio.

Su questa base, si è concordato che il valore soglia dell'area di normalità debba considerarsi quello di 100 mg/dl (5.5 mmol/l) – con una oscillazione fra 75 e 100 mg/dl – e che la diagnosi di diabete debba essere posta con valori di glicemia uguali o superiori a 126 mg/dl (7.0 mmol/l) dopo almeno otto ore di digiuno, confermati in almeno due occasioni, I valori di glicemia compresi fra 101 e 125 mg/dL delimitano una nuova categoria di alterata regolazione del metabolismo glucidico, denominata “*alterata glicemia a digiuno*” o “*Impaired Fasting Glucose*” (IFG). Secondo la *World Health Organisation* la glicemia a digiuno è ritenuta normale fino a 100 mg/dl, mentre la IFG viene invece ancora definita dai valori compresi fra 110 e 125 mg/dl.

Fra i criteri correnti per la diagnosi di diabete va annoverato anche il dosaggio della HbA1c, compreso in condizioni normali fra 3,5 e 5,6%. Valori compresi fra 5,7 e 6,4 % identificano, al pari della IFG, una condizione di rischio per lo sviluppo di diabete. Sono invece diagnostici di diabete valori eguali o superiori a 6,5%. Il valore diagnostico del dosaggio della HbA1c emerge da vari fattori. La HbA1c presenta meno variazioni da giorno a giorno rispetto alla glicemia a digiuno o dopo 2 ore dal carico di glucosio; non richiede una condizione di digiuno per il prelievo di sangue; è stabile a temperatura ambiente; non richiede il digiuno del paziente e, infine, non è suscettibile di modifiche a breve termine perché riflette il valore medio della glicemia dei precedenti 3-4 mesi. Il dosaggio della HbA1c non è invece appropriato quando vi siano alterazioni del turnover dei globuli rossi come nelle emoglobinopatie, nell'insufficienza renale, nelle condizioni di iperemolisi, nella gravidanza o ove vi siano perdite acute di sangue, tutte condizioni che possono dar luogo a valori falsamente bassi.

In presenza di IFG o di valori intermedi di HbA1c, si rende opportuna l'esecuzione di un test di carico orale di glucosio (*Oral Glucose Tolerance Test* o OGTT). Il test di carico orale di glucosio consiste nella assunzione al mattino di 75 g di glucosio sciolti in circa 250 ml di acqua dopo un digiuno di 10-12 ore e dopo almeno tre giorni di una dieta contenente un minimo di 150 g di carboidrati e di una normale attività fisica. Nei bambini e negli adulti di peso inferiore a 50 kg la quantità di glucosio è pari a 1,75 g/kg di peso corporeo.

Sono requisiti fondamentali per l'esecuzione del test una dieta isocalorica con almeno 150 g di carboidrati al dì, nei tre giorni precedenti il test, una normale attività fisica e

l'assenza di condizioni abnormi capaci di provocare una ridotta tolleranza glucidica (infezioni, infarto del miocardio, incidenti cerebrovascolari, insufficienza epatica e/o renale, impiego di farmaci iperglicemizzanti, ecc.). Durante l'esecuzione del test, il paziente deve rimanere a riposo. Poiché il valore di glicemia essenziale ai fini della diagnosi è quello a due ore dal carico, a meno di esigenze particolari, la rilevazione glicemica può essere limitata ai tempi 0 e 120'. Un valore di glicemia eguale o superiore a 200 mg/dl (11.1 mmol/l), due ore dopo il carico di glucosio, è diagnostico di diabete, mentre valori compresi fra 140 (7.8 mmol/l) e 199 mg/dl (11 mmol/l) indicano la presenza di una intolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance* o IGT). La diagnosi di diabete è anche certa con il rilievo di un valore di glicemia superiore a 200 mg/dl (11.1 mmol/L) in qualunque momento della giornata (Tab.1).

Tab 1. Glicemie diagnostiche di diabete mellito, IFG e IGT

	Normalità	IFG mg/dl (mmol/l)	Diabete
Digiuno	≥100 (5,5)	101-125 (5,6-6,9)	≥126 (7,0)
	Normalità	IFG mg/dl (mmol/l)	Diabete
OGTT 2h	<140 (7,8)	140-199 87,8-11,0)	≥200 (11,1)

Valori patologici di glicemia a digiuno e due ore dopo OGTT coincidono solo in una quota minore di soggetti (28%). In realtà, i due approcci diagnostici sembrano individuare due diversi fenotipi diabetici. L' iperglicemia a digiuno isolata è

più frequente nei soggetti giovani ed obesi, mentre l'iperglicemia dopo carico lo è nei soggetti anziani e magri a testimoniare, in questi ultimi rispetto ai primi, la prevalenza del deficit di risposta insulinica rispetto ai fattori di resistenza insulinica.

Per quanto l'OGTT, rispetto alla semplice glicemia a digiuno, sia gravato da una maggiore difficoltà di esecuzione, da uno scarso indice di gradimento, da costi più elevati e da una minore riproducibilità, la sua esecuzione è consigliabile nei soggetti con IFG ma anche nei soggetti portatori di fattori di rischio quali obesità, alta incidenza di diabete nei familiari di primo grado o madri di neonati di peso superiore a 4 Kg. Inoltre, più studi e, fra questi, lo studio Europeo DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*)¹, hanno dimostrato che il valore della glicemia rilevato due ore dopo il carico orale di glucosio ha un valore predittivo nei confronti delle complicanze cardiovascolari superiore a quello della glicemia a digiuno.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione proposta, nel 1997, dal Comitato di esperti della *American Diabetes Association* ed accettata, nel 1999, dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, fondata su criteri eziopatogenetici, distingue quattro classi cliniche di diabete, il *diabete di tipo 1* (T1DM) e *di tipo 2* (T2DM) che comprendono la quasi totalità dei casi, il *diabete gestazionale* (GDM) ed *altri tipi di diabete* (Tab. 2).

Tab. 2 Classificazione eziopatogenetica del diabete mellito.

1. Diabete di tipo 1 (T1DM)

- Immunomediato
- Idiopatico

2. Diabete di tipo 2 (T2DM)

- Prevalenza di insulino-resistenza e/o deficit β -cellulare

3 Diabete gestazionale

4. Altri tipi di diabete

- Malattie del pancreas esocrino (pancreatite cronica, carcinoma pancreatico, pancreatectomia, emocromatosi, fibrosi cistica)
- Endocrinopatie (sindrome di Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, ecc.)
- Indotto da farmaci (glicocorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, agonisti β -adrenergici, interferone ecc.)
- Difetti genetici della funzione beta-cellulare (MODY)
- Difetti genetici dell'azione insulinica (acanthosis nigricans ecc)
- Altre sindromi genetiche (Down, Klinefelter, Turner, Prader-Willi, distrofia miotonica ecc.)

Il T1DM, in precedenza definito diabete insulino-dipendente o diabete giovanile, include i casi attribuibili ad un processo autoimmune dimostrato dalla presenza di autoanticorpi contro le cellule b del pancreas così da determinare una carenza totale o sub-totale di insulina. Non sono ancora ben definiti i meccanismi che innescano il processo autoimmunitario. Più comunemente il T1DM si sviluppa prima dei 20 anni ma, almeno nel 5-10% dei casi insorge in una età più avanzata.

Si definiscono invece di natura idiopatica quei rari casi, per la maggior parte di origine asiatica o africana, di natura genetica, non caratterizzati dalla presenza di anticorpi anti-insulari, non correlati con il sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) e di cui non si conosce né l'eziologia né la patogenesi.

Il T2DM, indicato come diabete non insulino-dipendente o diabete della maturità o dell'età adulta, è la forma più diffusa di diabete ed è riconducibile ad uno stato di resistenza insulinica e ad un deficit secretorio β -cellulare fra loro associati in varia misura. Entrambe le condizioni sono abitualmente presenti all'esordio clinico del diabete. L'insorgenza del T2DM è preceduta da un lungo periodo caratterizzato dal progressivo lento peggioramento della omeostasi glucidica definito prediabete. Appartengono a questa fase le condizioni di *alterata glicemia a digiuno* (*Impaired Fasting Glucose* o IFG) e di *ridotta tolleranza al glucosio* (*Impaired Glucose Tolerance* o IGT). Anche se il T2DM è tipico dell'età adulta o avanzata, è in netto aumento la sua insorgenza in età pediatrica e, particolarmente, in adolescenti obesi.

Per diabete gestazionale (GDM), si intende una forma

di diabete che si manifesta per la prima volta nel secondo o terzo trimestre di gravidanza quando, a causa della resistenza insulinica causata dalle profonde modificazioni metaboliche dello stato gravidico, la domanda di insulina aumenta in maniera considerevole. Nella maggioranza dei casi dopo la gravidanza si ritorna ad una condizione di normale tolleranza al glucosio anche se esiste, nel 35-60% dei casi, il rischio di sviluppare il diabete nei successivi 10-20 anni. Si ritiene opportuno che le donne con una storia di GDM si sottopongano ad uno screening periodico ogni 3-4 anni per la possibile insorgenza di diabete o prediabete. Non rientrano in questa categoria forme di diabete diagnosticate prima della gravidanza.

Infine, la classe definita come altri tipi di diabete comprende solo il 2% della popolazione diabetica ed include, insieme a forme più rare, il diabete secondario a malattie del pancreas esocrino, ad affezioni endocrine responsabili di eccessiva secrezione di ormoni controregolatori (sindrome di Cushing, acromegalia, feocromocitoma, ipertiroidismo), all'impiego di farmaci iperglicemizzanti (glicocorticoidi, diazossido, tiazidi, ecc.) o a rare sindromi genetiche (Klinefelter, Turner, Lawrence-Moon-Biedl, Down, Wolfram, Friedereich)

Rientrano in questa categoria anche alcune rare forme di diabete secondarie a ben individuati difetti genetici della cellula β , a carattere familiare ed eredità autosomica dominante, insorgenti abitualmente in età giovanile, contraddistinte da modesta iperglicemia e denominate, per la loro affinità clinica con il diabete di tipo 2, MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) (Tab. 3).

Tab. 3 Classificazione del MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Tipo	Mutazione
MODY 1	Fattore nucleare epatocitico $\alpha 4$
MODY 2	Glucochinasi
MODY 3	Fattore nucleare epatocitico $\alpha 1$
MODY 4	Fattore 1 promotore insulinico
MODY 5	Fattore nucleare epatocitico β
MODY 6	Fattore di trascrizione nucleare neuro D1 o $\beta 2$

Le due principali forme di MODY che coprono il 75-90% di tutti i casi, sono il MODY 2 e il MODY 3. Una settima forma non è stata ancora individuata con certezza. Il MODY 2 è dovuto ad un difetto dell'enzima glucokinasi, è caratterizzato da una modesta iperglicemia a digiuno, in genere non superiore a 140 mg/dl e che può essere presente fin dalla nascita, e da una tolleranza al glucosio abitualmente ridotta. Viene diagnosticato in genere precocemente intorno ai 6 anni di età. Dieta ed attività fisica sono abitualmente sufficienti per un controllo soddisfacente della glicemia e solo raramente è necessario ricorrere ad ipoglicemizanti orali o all'insulina.

Il MODY 3 è la forma più frequente coprendo fino al 70% dei casi. È dovuto ad un difetto della secrezione di insulina secondario al deficit del fattore HNF-1 (*Hepatocyt Nuclear Factor- 1a*) talvolta associato ad un deficit secretivo di glucagone. Il MODY 3 viene abitualmente diagnosticato in giovane età, intorno ai 20-25 anni, per l'insorgenza, nella maggior parte dei casi, di poliuria e polidipsia. Talvolta può

esordire con una condizione di chetoacidosi. Nel 30-40% dei casi è necessario ricorrere fin dall'esordio alla terapia insulinica. Il controllo glicemico tende a peggiorare nel tempo favorendo la comparsa di complicanze microangiopatiche a carico della retina e dei reni. Il restante 2-3% dei casi di MODY è costituito dal HNF1- β , tipicamente associato a cisti renali, dal HNF- α , una forma assai rara, il più delle volte diagnosticata tardivamente, dalle rarissime forme PFX1 e IPF1 e da un'altra forma, NeuroD1, altrettanto rara.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1

■ EPIDEMIOLOGIA

Il diabete di tipo 1 (T1DM) è una delle malattie croniche più comuni dell'infanzia, pur potendo insorgere a qualsiasi età. Nell'infanzia, l'incidenza cresce progressivamente con l'età, raggiungendo il picco intorno alla pubertà, fra i 10 e i 14 anni. Durante le ultime decadi l'incidenza della malattia a livello mondiale è aumentata nell'ordine del 3-5% ogni anno con un crescente coinvolgimento dei bambini al di sotto dei 5 anni.

Una delle caratteristiche più peculiari del T1DM è l'ampia variabilità geografica della sua incidenza. Questa varia, in media, in Italia, fra 5-6 e 10-11 nuovi casi per anno per 100.000 abitanti, ma in Sardegna raggiunge il valore di circa 40/100.000/anno, dello stesso ordine di grandezza rispetto alla Finlandia che presenta, fra i Paesi Europei, i valori di incidenza più elevati. Di poco inferiori i valori di incidenza degli altri Paesi Scandinavi. Per contrasto l'incidenza di T1DM per anno in Cina è all'incirca 70 volte inferiore a quella registrata in Finlandia. In linea di massima, nell'emisfero settentrionale, è riconoscibile un gradiente nord-sud con una incidenza di T1DM decrescente dal Nord al Sud-Europa.

La prevalenza del T1DM nella popolazione degli USA che comprende vari gruppi etnici è in media approssimativa-