

Una diabetica... anemica

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione una paziente di 37 anni inviata in consulenza dal Centro per le Talassemie per scompenso glicometabolico.

Anamnesi familiare

Nonni materni, padre e madre diabetici (insorgenza intorno ai 40 anni), tutti in terapia con ipoglicemizzanti orali.

Nonno materno deceduto per IMA a 80 anni.

Anamnesi fisiologica

Menarca a 13 anni, cicli regolari fino a 15 anni e successivamente comparsa di oligomenorrea.

Non fuma.

Anamnesi patologica remota

Diagnosi di β -talassemia *major* (morbo di Cooley), in terapia trasfusionale periodica e ferrochelante.

All'età di 13 anni diagnosi di ipotiroidismo in atto in trattamento con L-tiroxina.

Dall'età di 15 anni comparsa di oligomenorrea trattata con estroprogestinici.

Da cinque anni diagnosi di osteoporosi trattata con risedronato, Calcio e vitamina D3.

Nel 2004 intervento al femore destro per morbo di Perthes.

Anamnesi patologica prossima

Nel 1988 (all'età di 18 anni), durante gli esami periodici eseguiti per il controllo della talassemia, viene posta diagnosi di diabete mellito.

La paziente viene trattata con terapia dietetica fino al 1995 quando, per il persistere di valori glicemici elevati, inizia terapia insulinica con una sola somministrazione serale di insulina ad azione prolungata. Nel 2004 viene iniziato uno schema di terapia insulinica *basal-bolus* (3 somministrazioni di insulina regolare ai pasti

e una somministrazione di insulina ad azione ritardo *bed-time*). Persistendo la condizione di scompenso (glicemia 350 mg/dL), la paziente viene mandata alla nostra osservazione.

1° Quesito

Esiste una correlazione tra il diabete e la talassemia?

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di anemie a carattere ereditario autosomico recessivo causate da diverse mutazioni a carico dei geni delle catene proteiche dell'emoglobina. Questa condizione si accompagna a una alterazione dei normali rapporti di sintesi dell'emoglobina, con presenza all'interno dell'eritroblasto di grandi quantità di catene libere e nel globulo rosso maturo di una quantità minore di emoglobina.

Si distinguono diversi tipi di talassemia in base alla catena globinica la cui sintesi è ridotta: α -talassemia, in cui è ridotta la sintesi della catena α ; β -talassemia, in cui è ridotta la sintesi della catena β ; δ - β -talassemia in cui è ridotta la sintesi delle catene δ e β .

La β -talassemia omozigote o morbo di Cooley è la forma più grave di anemia emolitica congenita.

Le β -talassemie sono diffuse soprattutto nelle popolazioni di origine mediterranea, africana e asiatica. In Italia la prevalenza dei portatori sani della β -talassemia varia tra il 2,4% del Lazio, il 5-8% della Puglia, il 7-8% della Sicilia e il 13% della Sardegna. Si può calcolare che vi siano in Italia circa 3 milioni di β -talassemici, la maggioranza dei quali è eterozigote e quindi "portatore sano". La Sardegna è una delle regioni italiane a più alto rischio per l'elevato numero di portatori sani.

La fisiopatologia dei sintomi della talassemia è legata principalmente all'anemia dovuta a prematura mortalità intramidollare degli eritrociti (eritropoiesi ineffica-

ce), al minor volume delle emazie, al minor contenuto corpuscolare medio di emoglobina e alla diminuita sopravvivenza eritrocitaria.

Nel paziente talassemico si viene a creare un accumulo di ferro dovuto al processo emolitico, all'aumentato assorbimento di ferro che si ha in seguito allo stimolo sulla eritropoiesi e all'apporto di ferro conseguente alla terapia trasfusionale. Si ha come conseguenza una siderosi dei vari parenchimi: tra questi, la compromissione della funzione pancreatica è un dato di frequente riscontro. Questa inizia di solito nella seconda decade e si accompagna a una ridotta secrezione di insulina. Dati relativi all'incidenza di ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o diabete in pazienti affetti da β -talassemia omozigote riportano percentuali elevatissime di compromissione pancreatica comprese tra il 40 e il 55%.

2° Quesito

Qual è la causa di questa aumentata incidenza di diabete?

Lo sviluppo del diabete in pazienti talassemici in terapia trasfusionale è stato principalmente correlato all'effetto tossico del ferro a livello della β -cellula. Il deposito di ferro, attraverso un danno ossidativo, contribuisce all'alterazione della β -cellula causando una infiammazione cronica aspecifica con conseguente fibrosi che a sua volta può attivare una risposta autoimmune responsabile del deficit di secrezione insulinica. Un secondo meccanismo patogenetico è legato al danno epatico sia da accumulo di ferro, sia da infezioni virali post-trasfusionali con conseguente insulino-resistenza e quindi alterazione della tolleranza glucidica. La progressione del diabete avviene per tappe con una prima fase di insulino-resistenza e iperinsulinemia compensatoria e una fase successiva di progressivo esaurimento delle β -cellule e conseguente deficit di secrezione insulinica fino al diabete clinico.

3° Quesito

Esiste una correlazione tra la talassemia e le altre complicanze endocrine della paziente?

Le endocrinopatie, assieme alle epatopatie e alle cardiopatie, sono tra le complicanze più frequenti che si riscontrano in questi pazienti. Il regime trasfusionale più corretto, il miglioramento del trattamento ferrochelante e le altre terapie di supporto hanno aumenta-

to significativamente l'aspettativa di vita di questi pazienti che oggi possono oltrepassare la terza o anche la quarta decade di vita. Questo ha fatto evidenziare diverse patologie endocrine prima non riconoscibili per la mortalità precoce a cui andavano incontro questi pazienti.

La maggior parte delle alterazioni endocrine possono essere ricondotte principalmente al sovraccarico di ferro, ma anche altri meccanismi patogenetici sono coinvolti.

1. Il *sovraccarico di ferro* aumenta la formazione di radicali liberi e la perossidazione dei lipidi con conseguenti alterazioni di alcune strutture cellulari (membrane mitocondriali, lisosomiali e citoplasmatiche). Il deposito di ferro è anche responsabile di alterazioni strutturali dell'ipofisi.
2. L'*anemia cronica* con conseguente ipossia tissutale è di per sé in grado di indurre alterazioni endocrine.
3. L'*epatopatia* secondaria al sovraccarico di ferro - o legata a epatiti croniche da infezioni virali da trasfusioni - è in grado di modificare la funzione endocrina sia attraverso alterazioni del metabolismo epatico degli ormoni, sia modificando il controllo aminergico ipotalamico responsabile della neuroregolazione della funzione ipofisaria, sia attraverso la ridotta secrezione di *insulin-like growth factor* (IGF)-1 (prodotto direttamente dal fegato), mediatore biologico di gran parte degli effetti dell'ormone somatotropo. L'epatopatia si può accompagnare anche a una carente sintesi proteica con conseguente malnutrizione che può incidere sulla sintesi ormonale.
4. *Disordini enzimatici* indotti dal sovraccarico di ferro possono essere coinvolti in alterazioni endocrine specialmente a livello pancreatico e paratiroideo.

Tutte le ghiandole endocrine possono essere compromesse con quadri clinici di ipotiroidismo, ipogonadismo, deficit staturale, mancato sviluppo puberale, ipocorticosurrenalismo, ipoparatiroidismo e disturbi del metabolismo del calcio con osteoporosi. Le alterazioni ossee presenti nel Cooley sono particolarmente gravi e derivano dalla notevole espansione midollare secondaria all'enorme stimolo all'eritropoiesi compensatoria, risultato dell'eritropoiesi inefficace e della maggiore distruzione periferica dei globuli rossi. L'espansione midollare può raggiungere valori pari a 15-30 volte i valori normali provocando distorsioni e fragilità ossee. Altri fattori condizionanti il metabolismo osseo sono rappresentati dal deficit di ormoni sessuali quasi sempre presente in questi pazienti. Una correlazione si

osserva anche tra diabete mellito e gravità dell'osteoporosi.

1° Controllo

Peso: 77 kg - Altezza: 153 cm - BMI: 33,2
PA 110/73 mmHg

Esami ematochimici

Emocromo: Eritrociti 3.320.000/mm³ - Hb: 9,6 g/dL
MCV: 85,5 μm³ - Hct: 28,4% - Leucociti: 9.040/mm³
Piastrine: 223.000/mm³
GOT: 25 U/L - GPT: 43 U/L - γ-GT: 26 U/L
Bilirubina totale: 0,8 mg/dL
Colesterolo totale: 144 mg/dL - HDL: 38 mg/dL
LDL: 75 mg/dL - Trigliceridi: 155 mg/dL

Curva glicemica oraria

(media di diversi controlli espressi in mg/dL)

Digiuno: 176 - Prima di pranzo: 164

Dopo pranzo: 154 - Prima di cena: 151

Dopo cena: 225

HbA_{1c}: 8%

Ormoni tiroidei: TSH: 1,8 μU/mL (v.n. 0,4-4,7)

FT4: 1,0 ng/dL (v.n. 0,7-1,5)

Terapia praticata

1. Terapia trasfusionale ogni 15 giorni
2. Terapia ferro-chelante con deferiprone alla dose di 75 mg/kg/die per os
3. L-tiroxina 175 e 200 μg a giorni alterni
4. Calcio carbonato 1000 mg + colecalciferolo 880 U
5. Risedronato 5 mg/die
6. Estroprogestinici
7. Terapia insulinica:
 - a. Colazione Aspart 8 UI
 - b. Pranzo Aspart 10 UI
 - c. Cena Aspart 16 UI + Glargine 24 UI

4° Quesito

Come si può valutare il compenso glicometabolico in questa paziente?

La valutazione del controllo glicemico viene normalmente effettuata attraverso l'automonitoraggio della glicemia e il dosaggio della emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Tale dosaggio presenta però dei limiti: tutte le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti - o varianti delle emoglobine - possono essere responsabili di valori di HbA_{1c} che non correlano con lo stato

clinico del paziente.

Il glucosio nel sangue si combina con l'emoglobina (Hb) negli eritrociti circolanti, trasformando l'emoglobina in emoglobina glicosilata. Poiché questa reazione è quasi irreversibile, più a lungo gli eritrociti sono esposti al glucosio, più elevato è il livello di glucosio, maggiore è la percentuale di HbA_{1c} sul totale dell'Hb. Conseguentemente, se una emoglobinopatia comporta una sopravvivenza più breve dei globuli rossi, il livello di HbA_{1c} sarà più basso di quello atteso. Questo non vuol dire che la misura dell'HbA_{1c} è inaccurata in questa condizione, ma non può essere utilizzata per monitorare il trattamento del diabete. In alcune emoglobinopatie (come le β-talassemie) si possono avere valori più bassi o più alti a seconda del metodo di dosaggio utilizzato. Per questi motivi il dosaggio dell'HbA_{1c} non deve essere utilizzato per il monitoraggio della terapia, ma è opportuno avere più frequenti valutazioni della glicemia.

5° Quesito

Quali sono gli obiettivi di trattamento che ci dobbiamo porre in questa paziente?

Il decorso e la sopravvivenza dei soggetti affetti da β-talassemia sono cambiati grazie all'utilizzo di terapie sempre più efficaci. Questo ha portato all'osservazione di manifestazioni cliniche che prima non venivano riscontrate a causa della mortalità precoce. Per questo motivo bisogna correggere al meglio tutte le alterazioni di organo presenti e trattare tutti i fattori di rischio che possono peggiorare la funzione dei diversi organi ed apparati. In questa ottica bisogna tendere a:

- *mantenere un buon compenso glicemico* al fine di evitare i danni che l'iperglicemia può provocare a carico di tutti gli organi ed apparati e ritardare lo sviluppo delle complicanze croniche riducendo al massimo il rischio delle ipoglicemie
- *trattare tutte le alterazioni endocrine* per migliorare la qualità di vita
- *trattare al meglio l'osteoporosi* per ridurre al massimo il rischio di fratture.

Alla luce di queste considerazioni, tenendo presente che i valori medi della glicemia documentano fondamentalmente una iperglicemia al mattino a digiuno e una iperglicemia post-cena, la terapia insulinica viene modificata secondo il seguente schema:

Terapia insulinica:

- d. Colazione Aspart 8 UI
 e. Pranzo Aspart 12 UI
 f. Cena Aspart 18 UI + Glargine 30 UI

Dose totale di insulina 68 U (0,8 U/kg di peso corporeo)

Viene mantenuta la terapia con L-tiroxina alla stessa dose.

Viene mantenuta la terapia per l'osteoporosi e quella con estroprogestinici.

Vengono richiesti un dosaggio della microalbuminuria, un controllo del fondo oculare, un ecocardiogramma, un Doppler dei vasi del collo e degli arti inferiori e una densitometria ossea.

2° Controllo

Peso: 79 kg - Altezza: 153 cm - BMI: 34,0
 PA 120/75 mmHg

Curva glicemica oraria

(media di diversi controlli espressi in mg/dL)

Digiuno: 203 - Prima di pranzo: 126

Dopo pranzo: 198 - Prima di cena: 208

Dopo cena: 214 Notte: 271

GOT: 28 U/L - GPT: 42 U/L - γ -GT: 30 U/L

Bilirubina totale: 0,8 mg/dL

Microalbuminuria: negativa.

Ecografia epatica: ecostruttura finemente disomogenea come da steatosi.

Doppler TSA e AAI: lieve ispessimento intimale.

Esame del *fundus*: papille rosee e a margini netti.

Albero vascolare tortuoso con microaneurismi.

Macula nei limiti.

Ecocardiogramma: in atto non si rilevano alterazioni significative della funzione cardiaca.

MOC: T-score (L1-L4) -3

Sono stati dosati gli anticorpi anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase* - decarbossilasi dell'acido glutammico) e ICA (*Islet Cell Antibodies* - anticorpi anti-cellule insulari) risultati negativi ed è stato eseguito un test al glucagone che ha evidenziato una ridotta riserva pancreatica (C-peptide basale=1,1 nmol/L, C-peptide dopo 6 min dal glucagone=1,50 nmol/L), a conferma che si tratta di un diabete tipo 2.

La paziente è aumentata di peso rispetto al precedente controllo perché non ha seguito i suggerimenti nutrizionali e non pratica attività fisica.

Alcuni studi suggeriscono anche che il trattamento con

alte dosi di insulina è necessario se il livello di ferro resta alto.

La terapia insulinica viene modificata:

- g. Colazione Aspart 10 UI
 h. Pranzo Aspart 14 UI
 i. Cena Aspart 20 UI + Glargine 34 UI

La dose totale passa da 68 U a 78 U (0,98 U/kg/peso).

Alla luce di questi dati potrebbe essere utile, per ridurre l'insulino-resistenza che caratterizza il diabete di questi pazienti, associare la metformina all'insulina dopo una attenta valutazione della funzione epatica. Al prossimo controllo, sulla base dei nuovi dati di laboratorio, si deciderà se aggiungere la metformina.

Conclusioni

La disponibilità di terapie più efficaci ha portato a una più lunga sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia anche nelle forme più gravi. Oggi è sempre più frequente vedere questi pazienti arrivare fino alla quinta-decena di vita. Per questo motivo sono cambiati gli obiettivi di trattamento anche per le patologie costantemente associate alla talassemia e tra queste in particolare per il diabete che può essere responsabile di diverse alterazioni d'organo che peggiorano le condizioni generali dei pazienti. In questa ottica il mantenimento di un controllo glicemico stretto può ridurre i danni dell'iperglicemia e contribuire a migliorare la qualità di vita. Alla stessa maniera vanno trattate tutte le alterazioni endocrine associate a questa patologia.

Lettere consigliate

1. Oliveri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 341: 99-109, 1999.
2. Tosano D, Hochberg Z. Endocrine complications in thalassemia. *J Endocrinol Invest* 24: 716-723, 2001.
3. Pappas S et al. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism* 45: 652-657, 1996.
4. Cario H et al. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassemia major with secondary haemochromatosis: Assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 162: 139-146, 2003.
5. Mosca A. Avanzamenti nella misura e nell'utilizzo clinico dell'emoglobina glicata. *Biochimica Clinica* 30: 487-492, 2006.
6. Sacks DB et al. Linee Guida e Raccomandazioni per le Analisi di Laboratorio nella Diagnosi e nella Gestione del Diabete Mellito. *Biochimica Clinica* 30: 499-536, 2006.