

Un diabete ... "familiare"

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 signora di 34 anni, diabetica dall'età di 17 anni.

Anamnesi fisiologica

Menarca a 13 anni, cicli mestruali regolari.

Segue una dieta libera, non pratica attività fisica, non fuma, non beve alcolici.

Anamnesi familiare

Gentilizio positivo per diabete mellito tipo 2 (DMT2) (nonna materna, nonni paterni). Due zii materni affetti da IMA a 56 e 58 anni, genitori ipertesi con dislipidemia mista. Il padre e un fratello sono obesi. La madre e la nonna materna presentano irsutismo.

Nega familiarità per tireopatie ed eteroplasie.

Storia clinica

La paziente riferisce un incremento ponderale dalla pubertà con un peso massimo di 73 kg raggiunto all'età di 16 anni. Il diabete mellito è comparso un anno dopo, con riscontro di iperglicemia a digiuno (417 mg/dL) associata a calo ponderale (13-14 kg), poliuria e polidipsia.

Dall'età di 18 anni è comparsa un'ipertricosi diffusa trattata con terapia locale imprecisata. All'età di 33 anni è stata diagnosticata una steatosi epatica. Da un anno si verificano crisi ipertensive trattate saltuariamente con ACE-inibitore.

All'esordio del diabete la paziente è stata curata, presso un altro servizio di diabetologia, con 3 somministrazioni al giorno di insulina, mantenendo un discreto compenso glicemico [emoglobina glicata (HbA_{1c}) tra 6-8%].

1° Controllo

Peso 67 kg, altezza 163 cm, BMI (*body mass index*) 25,8, circonferenza vita (CV) 95 cm.

La valutazione del sistema pilifero, attraverso il metodo di Ferriman e Gallway, indica un *Hormonal Score* (HS) di 17 (vn <10), confermando la condizione di ipertricosi diffusa.

PA 140/90 mmHg.

Agli esami di routine si riscontrano i seguenti valori: HbA_{1c}: 8,2%, colesterolo LDL: 128 mg/dL, uricemia: 7,3 mg/dL (vn 2-6). Nella norma tutti gli altri esami.

Lo studio delle complicanze croniche del diabete documenta:

- visita cardiologica ed ECG nella norma
- retinopatia diabetica non proliferante
- doppler dei vasi del collo e degli arti inferiori nella norma
- microalbuminuria assente.

In considerazione dei segni clinici (obesità viscerale, irsutismo) e delle riferite crisi ipertensive, si eseguono un Holter pressorio e una valutazione delle cause di ipertensione secondaria con i seguenti esiti:

- il monitoraggio pressorio giornaliero documenta valori medi di 150/100 mmHg
- cortisolo urinario libero: 113,4 µg/24 h (vn 42-218)
- catecolamine urinarie nella norma
- DEA-s (deidroepiandrosterone solfato): 1,9 µg/mL (vn 1,95-5,07)
- Δ-4 androstenedione: 1,2 ng/mL (vn 0,47-3,39)
- testosterone: 56,3 ng/mL (vn <81)
- test all'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) con dosaggio del 17-idrossi-progesterone:
 - basale: 0,6 ng/mL, dopo 90': 3,7 ng/mL (test negativo).

1° Quesito

Alla luce di questi dati, sarebbe utile eseguire altri esami per caratterizzare il tipo di diabete?

L'età di insorgenza del diabete, il livello di glicemia all'esordio e il calo ponderale starebbero a favore di un diabete tipo 1 (DMT1), mentre la familiarità (per diabete, obesità e patologia cardiovascolare) e le caratteristiche cliniche della paziente (obesità, irsutismo e steatosi) sono espressione di una possibile condizione di insulino-resistenza. Per queste considerazioni è opportuno eseguire uno screening per altre patologie autoimmuni associate e valutare la riserva pancreatica di insulina.

La paziente è stata quindi sottoposta ai seguenti esami:

- ricerca degli anticorpi anti ICA, anti IA2, anti-GAD (risultata negativa)
- ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi (risultata negativa)
- valutazione della funzione tiroidea: FT₄ 1,03 ng/mL (vn 0,7-1,3), TSH 1,39 µU/mL (vn 0,4-4,9), TPO 115 UI/L (vn <12), AAT 6 UI/L (vn <34)
- test al glucagone: C-peptide di base: 0,1 ng/mL, dopo 6': 0,3 ng/mL.

Questi dati confermerebbero l'ipotesi di un DMT1 con un deficit di secrezione di insulina.

È stata quindi prescritta terapia insulinica con analogo ad azione rapida (3 somministrazioni ai pasti) e analogo ad azione ritardata dopo cena (dose totale 0,5 U/kg), oltre alla terapia dietetica.

La paziente afferisce regolarmente al servizio di diabetologia e, a distanza di un anno, si riscontrano: decremento ponderale di 5 kg (peso 61 kg, BMI 23); riduzione della circonferenza vita di 4 cm (82 cm); PA 125/70 mmHg (in terapia con ACE-inibitore); colesterolo totale 135 mg/dL; HDL 48 mg/dL; trigliceridi 58 mg/dL; LDL 75,4 mg/dL; uricemia 6,6 mg/dL; HbA_{1c} 6,4%.

Glicemie medie:

- prima di colazione 127 mg/dL
- dopo colazione 128 mg/dL
- prima di pranzo 133 mg/dL
- dopo pranzo 122 mg/dL
- prima di cena 135 mg/dL
- dopo cena 148 mg/dL.

La dose totale di insulina è stata ridotta a 0,3 U/kg, dose che può essere considerata bassa trattandosi di un diabete a insorgenza giovanile con un marcato deficit di secrezione insulinica.

Nello stesso periodo giunge alla nostra osservazione

la madre della paziente per un riscontro di iperglicemia (150 mg/dL).

La paziente, di 58 anni, presenta i seguenti parametri antropometrici: peso 70 kg; altezza 155 cm; BMI 29,1; circonferenza vita 95 cm.

Riferisce di essere sovrappeso dal menarca, con ulteriore incremento ponderale dall'età di 26 anni.

Ipertensione arteriosa all'età di 40 anni in terapia con sartanico e alfa-litico.

Dislipidemia mista dall'età di 38 anni in trattamento con statine.

Steatosi epatica di grado moderato dall'età di 57 anni. Gozzo nodulare normofunzionante diagnosticato da circa un anno.

All'esame obiettivo si riscontrano irsutismo (HS 13), gibbo, Acanthosis nigricans e pseudoipertrofia muscolare agli arti superiori e inferiori con ipotrofia gluteo-femorale (condizione riferita anche nella madre).

Esami di routine: HbA_{1c} 7,2% (vn <6,5), trigliceridi 202 mg/dL, HDL 35 mg/dL; nella norma gli altri parametri. Nulla da rilevare relativamente alle complicanze croniche del diabete.

La paziente viene trattata con dieta ipocalorica (1200 kcal), atorvastatina e ACE-inibitore.

2° Quesito

Quale ipotesi diagnostica vi sembra plausibile in questa paziente?

La paziente presenta segni clinici e biochimici collegati alla sindrome metabolica (CV di 95 cm, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa e diabete) e segni di marcata insulino-resistenza (steatosi epatica, Acanthosis, irsutismo e pseudoipertrofia muscolare con lipoatrofia gluteo-femorale). Nel complesso si evidenziano i segni clinici e metabolici di una sindrome lipodistrofica.

Le sindromi lipodistrofiche rientrano tra le forme monogeniche di diabete associate a insulino-resistenza. La prevalenza di tali sindromi è bassa nella popolazione generale, ma spesso è sottostimata perché le alterazioni metaboliche rimangono per lungo tempo silenti o sottovalutate e il più delle volte evolvono verso il DMT2.

3° Quesito

Quali esami sono utili per confermare questo quesito?

È opportuno valutare l'entità dell'insulino-resistenza e

caratterizzare meglio la distribuzione del tessuto adiposo. Per questo motivo la paziente è stata sottoposta a curva da carico orale di glucosio (OGTT) per valutare un indice semplice di insulino-resistenza (HOMA-IR) ed è stata eseguita una TAC del tessuto adiposo a livello dell'addome e della coscia.

OGTT:	B'	30'	60'	90'	120'
Glicemia (mg/dL)	126	198	268	296	303
Insulinemia (mU/mL)	27,0	67,3	183,2	270	430
HOMA-IR:	8,4				

TAC tessuto adiposo addome/coscia: maggiore rappresentazione dell'adipe viscerale a livello di L₄ e L₅; lipoatrofia a livello del III medio diafisario degli arti superiori e inferiori con moderata riduzione dello spessore del pannicolo adiposo sottocutaneo della regione gluteo-femorale.

Da questi dati si rileva una marcata condizione di insulino-resistenza (HOMA 8,4) con una perdita selettiva di tessuto adiposo a livello gluteo-femorale, confermando la diagnosi di sindrome lipodistrofica.

Le cause di queste sindromi sono poco conosciute ed eterogenee: esistono forme genetiche, autoimmuni e secondarie a trattamenti farmacologici. Caratteristica comune è l'associazione tra la scarsità di tessuto adiposo e la presenza della sindrome metabolica.

Le cause di lipoatrofia riconoscono due meccanismi principali:

- difetti dell'adipogenesi per alterazione dei meccanismi molecolari coinvolti nell'adipogenesi
- aumentata distruzione degli adipociti.

Così come per le forme di obesità viscerale, anche nelle forme di lipodistrofia il prevalente accumulo di tessuto adiposo in sede viscerale è responsabile dello sviluppo di insulino-resistenza per aumentata produzione di acidi grassi liberi (FFA) e trigliceridi che infiltrano il fegato e il muscolo con conseguente incremento della produzione epatica di glucosio e inibizione della utilizzazione del glucosio da parte del muscolo. Questi fenomeni sono responsabili dello sviluppo e del peggioramento dell'insulino-resistenza. Il tessuto adiposo viscerale è inoltre un tessuto "disfunzionale", costituito da adipociti voluminosi (poco sensibili all'azione dell'insulina), che produce meno adiponectina (ormone che favorisce la sensibilità all'insulina) e più citochine infiammatorie (che peggiorano l'insulino-resistenza). L'iperinsulinemia compensatoria, secondaria all'insulino-resistenza, può ridurre ulteriormente la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina per un meccanismo di *down-regulation* dei recettori. L'esposizione prolungata della β -cellula a

livelli elevati di FFA causa inoltre un deficit secretorio di insulina che porta allo sviluppo del diabete.

Le sindromi lipodistrofiche possono essere classificate in forme congenite e acquisite e inoltre, sulla base dell'entità della perdita del tessuto adiposo, si distinguono forme genetiche generalizzate, genetiche parziali e acquisite generalizzate o parziali (Tabella 1).

La lipodistrofia parziale tipo Dunnigan è quella più frequentemente riscontrata. I pazienti affetti da questa forma presentano un fenotipo normale alla nascita ma dopo la pubertà perdono progressivamente e selettivamente il tessuto adiposo sottocutaneo agli arti e nella regione dei glutei. Si evidenzia anche un accumulo di grasso a livello del volto e del collo con comparsa di doppio mento e di gibbo simile alla "gobba di bufalo" che si può riscontrare nei pazienti affetti da morbo di Cushing.

Le alterazioni più frequenti che si rilevano in queste sindromi sono: ipertrigliceridemia, basso HDL, ipertensione arteriosa, Acanthosis nigricans, steatosi epatica (spesso di entità tale da determinare cirrosi) e, nelle donne, anche iperandrogenismo.

Alla luce di questi nuovi dati riscontrati nella madre, è stata richiamata la nostra paziente per verificare la presenza di alterazioni simili a quelle materne.

Tabella 1 **Classificazione delle lipodistrofie**

Forme familiari o genetiche

- Lipodistrofia congenita generalizzata (S. di Berardinelli-Seip)
- Lipodistrofia parziale familiare (FPLD)
 - tipo Koebberling (FPLD1)
 - tipo Dunnigan (FPLD2)
 - associata a mutazioni del PPAR- γ
 - associata a mutazioni AKT2
- Lipodistrofia associata a displasia mandibulo-acrale
- Componenti di altre sindromi genetiche

Forme acquisite

- Lipodistrofia acquisita generalizzata (S. di Lawrence)
- Lipodistrofia acquisita parziale (S. di Barraquer-Simons)
- Lipodistrofia HIV associata
- Lipodistrofia associata a dermatomiosite
- Lipodistrofie localizzate
- Lipodistrofia associata a ipocomplementemia
- Lipodistrofia farmaco-indotta (insulina, GH)

PPAR- γ : *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* .
Mod. da Garg A, 2004

A distanza di un anno dall'inizio del trattamento la paziente presenta: glicemia media a digiuno di 128 mg/dL, colesterolo totale 119 mg/dL, HDL 28 mg/dL, trigliceridi 43 mg/dL, HbA_{1c} 7,0%, microalbuminuria negativa. Persisteva quindi un buon controllo glicemico con la dieta e una bassa dose di insulina.

Non è stata eseguita la curva da carico di glucosio perché la paziente presentava un marcato deficit di secrezione insulinica (C-peptide di base 0,6 mg/dL e dopo 6' 0,8 ng/mL).

La paziente ha rifiutato la TAC addome per attacchi di panico durante l'esecuzione dell'esame, ma una plicometria ha documentato che lo spessore delle pliche sottoscapolari/addominali era maggiore di quelle coscia/polpaccio.

4° Quesito

Come si deve inquadrare la nostra paziente?

Ci troviamo di fronte a una paziente che presenta le caratteristiche cliniche di un diabete con marcata insulino-resistenza, ma con insorgenza della patologia in età giovanile con marcata iperglicemia e deficit totale della funzione β -cellulare.

Di contro la paziente raggiunge un buon controllo glicemico con la riduzione ponderale e basse dosi di insulina. La presenza poi nella madre di un DMT2 e di manifestazioni cliniche simili a quelle della figlia, induce alla ricerca di possibili alterazioni genetiche che possano spiegare le caratteristiche clinico/metaboliche delle due pazienti.

Si è proceduto quindi alla caratterizzazione genetica della figlia e della madre e si è riscontrata una mutazione in eterozigosi del gene PPAR- γ al codone 354 dell'esone 5 (sostituzione di un residuo di isoleucina con un residuo di valina).

La mutazione riduce l'attività trascrizionale del gene e la funzione del PPAR- γ che, come è noto, regola la differenziazione adipocitaria, l'accumulo di lipidi, l'espressione di geni specifici del tessuto adiposo ed è coinvolto anche nell'azione insulinica.

Il meccanismo responsabile dell'insulino-resistenza e delle complicanze metaboliche nei pazienti con lipodistrofia non è completamente chiaro. Probabilmente la riduzione del tessuto adiposo comporta una minore capacità di immagazzinare i trigliceridi. L'eccesso di questi si può quindi accumulare nel fegato e nei muscoli scheletrici, contribuendo allo sviluppo dell'insulino-resi-

stenza. Tale condizione all'inizio è compensata da una iperinsulinemia che riesce a mantenere una normoglicemia. Successivamente, la graduale comparsa di amiloidosi delle isole pancreatiche e l'atrofia delle β -cellule possono portare all'iperglicemia e allo sviluppo del diabete. La policistosi ovarica e l'Acanthosis sono invece collegate all'effetto di stimolazione della crescita tipico delle condizioni di marcata iperinsulinemia mediato dal legame con i recettori per l'insulina o per l'*insulin-like growth factor* (IGF)-1.

5° Quesito

Quale intervento terapeutico va considerato in questa paziente?

Le principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da lipodistrofia sono rappresentate dal diabete mellito e dalle sue complicanze a lungo termine, dai ricorrenti episodi di pancreatite acuta legati all'ipertrigliceridemia, dalla cirrosi epatica secondaria alla steatosi di lunga durata e dalle complicanze cardiovascolari aterosclerotiche. Molte pazienti presentano anche dei gravi disturbi psicologici legati al proprio aspetto, specie per quel che riguarda la perdita di grasso a livello della faccia e l'eccesso di accumulo in altre regioni.

Il primo intervento terapeutico è rappresentato dalla dieta che deve essere ipocalorica se il paziente è in sovrappeso, isocalorica se il paziente è normopeso, al fine di ridurre il tessuto adiposo in eccesso nelle aree non affette dalla lipodistrofia. L'eccessivo deposito di grasso a livello del collo (gibbo) potrebbe necessitare di ripetuti interventi di lipectomia o di liposuzione. Per la tendenza a una condizione di digiuno accelerato (dovuto alla carenza di depositi) i pasti devono essere piccoli e frequenti e a basso contenuto di lipidi.

Trattamento dell'iperglicemia

In considerazione della marcata insulino-resistenza che questi pazienti presentano, la metformina rappresenta il farmaco di prima scelta da associare alla dieta. La metformina, infatti, riduce la produzione epatica di glucosio, il deposito di lipidi nel fegato e nel muscolo e incrementa la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina. La metformina può inoltre ridurre l'appetito, migliorare la sindrome dell'ovaio policistico e la steatosi epatica. Anche i glitazoni possono rappresentare un'alternativa razionale di trattamento. Questi farmaci agiscono attraverso l'attivazione dei PPAR- γ che, com'è noto, rappre-

sentano i principali regolatori della differenziazione degli adipociti. I PPAR- γ , inoltre, attivano il trasporto del glucosio attraverso un aumento dei trasportatori GLUT4 sulla superficie delle cellule, incrementano la sensibilità all'insulina a livello del fegato, muscolo e tessuto adiposo, riducono il tessuto adiposo viscerale (più insulino-resistente e aterogeno), mentre aumentano il tessuto adiposo sottocutaneo più sensibile all'insulina e meno aterogeno. Questi cambiamenti si accompagnano a una diminuzione dell'insulino-resistenza e quindi a un netto miglioramento del profilo metabolico con riduzione dell'HbA_{1c}, dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi. I glitazoni, tuttavia, potrebbero aumentare il deposito di grasso nelle aree non lipodistrofiche.

In caso di scompenso glicemico particolarmente marcato si rende necessario il ricorso all'insulina che, data la marcata insulino-resistenza, può necessitare di dosi molto elevate. Il trattamento con insulina è inoltre l'unico approvato nei casi in cui la patologia si manifesti in età pediatrica. Un controllo glicemico stretto è comunque essenziale per prevenire le complicanze a lungo termine collegate al diabete.

Trattamento della dislipidemia

I pazienti con ipertrigliceridemia devono seguire una dieta particolarmente ristretta in grassi (meno del 15% della quota totale di calorie per evitare l'eccesso di chilomicroni) e aumentare l'attività fisica.

Nel caso in cui l'ipertrigliceridemia persista nonostante la dieta e l'attività fisica, bisogna ricorrere ai fibrati ad alte dosi o agli acidi grassi omega-3.

Gli estrogeni utilizzati per il trattamento della policistosi ovarica o della menopausa possono esacerbare l'ipertrigliceridemia e quindi vanno evitati.

Lettere consigliate

1. Garg A. Lipodystrophies. Am J Med 108: 143–152, 2000.
2. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med 350: 1220–1234, 2004.
3. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. Rev Endocr Metab Disord 4: 61–77, 2003.
4. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Diabetes 52: 910–917, 2003.

