

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Un diabete di nuova diagnosi in un paziente anziano

Sebastiano Squatrito, Andrea Tumminia

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un uomo di 75 anni in seguito al riscontro di iperglicemia (325–285 mg/dL) insorta da poco tempo.

Anamnesi familiare

Nega familiarità per diabete mellito. Familiarità positiva per neoplasie: la madre ha avuto un carcinoma dello stomaco, una zia materna un carcinoma dell'utero, uno zio e il nonno materno un carcinoma del colon.

Anamnesi fisiologica

Ex fumatore di circa 20 sigarette al giorno (ha sospeso da meno di un anno).

Anamnesi patologica remota

Sovrappeso da sempre, riferisce di essere affetto da molto tempo da reflusso gastro-esofageo e diverticolosi del colon. La gastroscopia e la colonscopia eseguite tre anni fa mostrano un quadro stazionario rispetto agli anni precedenti. Ipertrofia prostatica in terapia farmacologica.

Anamnesi patologica prossima

Riferisce la comparsa da circa 1 mese di una sintomatologia caratterizzata da poliuria, polidipsia e dimagrimento (circa 6 kg).

1° Controllo ambulatoriale

Altezza 170 cm, peso 88 kg, *body mass index* (BMI) 30, circonferenza vita 106 cm, PA 120/70 mm/Hg.

Esami di routine nella norma.

Emoglobina glicata (HbA_{1c}) 10,1%, glicemia a digiuno 320 mg/dL.

1° Quesito

Alla luce di questi dati, in quale tipo di diabete può essere inquadrato verosimilmente questo paziente?

- Diabete tipo 2
- NIRAD
- Altro
- Non può essere ancora inquadrato

Considerando l'età avanzata del paziente, l'assenza di familiarità per diabete tipo 2 (DMT2), l'insorgenza improvvisa della sintomatologia caratterizzata dalla poliuria, polidipsia e perdita di peso, non possiamo porre con certezza una diagnosi di DMT2. Alla stessa maniera, l'età di insorgenza, i livelli glicemici elevati all'esordio, il sovrappeso (BMI 30) e l'aumento della circonferenza vita (espressione di una obesità viscerale), ci consentono di escludere con elevata probabilità la diagnosi di NIRAD (*non insulin requiring autoimmune diabetes*). Il paziente inoltre non riferisce assun-

zione di farmaci e non presenta altre patologie endocrine che potrebbero essere responsabili della comparsa di iperglicemia.

Possiamo quindi concludere che, alla luce dei dati di cui disponiamo, il paziente non può essere ancora inquadrato in una specifica forma di diabete.

2° Quesito

Quali altri esami sono opportuni per caratterizzare il diabete di questo paziente?

- Test al glucagone
- Anticorpi IA-2 e anti-GAD
- Ecografia addome
- Altri esami

Per le considerazioni precedentemente espresse (età di insorgenza, caratteristiche cliniche del paziente), il test al glucagone (specie in una condizione di marcata iperglicemia) non ci può fornire precise indicazioni sulla eventuale riduzione della riserva pancreatica di insulina. Una valutazione del C-peptide di base potrebbe essere sufficiente a darci una informazione se la riserva pancreatica di questo paziente è marcatamente ridotta (rare forme di DMT2 chetogeniche).

Alla stessa maniera, potendo escludere con molta sicurezza un diabete autoimmune ad insorgenza nell'adulto (età di insorgenza, caratteristiche cliniche, livello di HbA_{1c}) la ricerca degli anticorpi non ci aggiunge alcuna informazione utile.

È invece necessario eseguire uno studio dell'addome tramite l'ecografia e la ricerca di alcuni marker tumorali che potrebbero far sospettare una neoplasia a carico del tratto gastro-intestinale responsabile di un "diabete secondario".

Nel nostro paziente sono state richieste alcune curve glicemiche domiciliari, la valutazione della microalbuminuria, un dosaggio del C-peptide basale, il dosaggio del CEA (*carcino embryonic antigen*) e del Ca 19.9, l'ecografia dell'addome e la valutazione delle complicanze croniche.

In attesa dei risultati è stata prescritta terapia con metformina (500 mg per 3 volte al giorno).

2° Controllo ambulatoriale

Il paziente ritorna dopo 10 giorni portando i seguenti risultati:

Curve glicemiche domiciliari

Prima di colazione	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
146		149	113	155	176
165		112	129	137	154

C-peptide basale: 2,2 ng/mL

Ca 19.9: 1270 U/mL (v.n. <37)

CEA: 3,32 ng/mL (v.n. <5,0)

Microalbuminuria: negativa

Eco addome: quadro di steatosi epatica moderata, pancreas mascherato da intenso meteorismo.

L'elevazione dei livelli di Ca 19.9 si può riscontrare in diverse condizioni: cirrosi epatica, pancreatite acuta e cronica, ittero ostruttivo, carcinoma del colon-retto, stomaco, pancreas, esofago, dotti biliari, fegato (soprattutto nelle fasi avanzate). Anche il CEA può aumentare in caso di cirrosi epatica, pancreatite cronica, epatiti, carcinoma del colon-retto, stomaco, pancreas, polmone, ovaio, mammella.

Nel nostro paziente, anche se è ancora discusso l'uso diagnostico di questi marker, il livello molto elevato di Ca 19.9, la familiarità per neoplasie, il dimagrimento e la comparsa di iperglicemia possono fare sospettare una neoplasia a carico del sistema gastrointestinale, verosimilmente a livello pancreatico.

3° Quesito

Quali esami strumentali è opportuno eseguire per confermare questo sospetto?

- Ripetere una ecografia addominale
- TAC addome
- Risonanza magnetica
- Colangiopancreatografia retrograda endoscopica
- Colangiografia percutanea transepatica

L'ecografia in queste condizioni di patologia ha una sensibilità molto bassa (60%), anche se la specificità è buona.

La metodica di elezione (sensibilità e specificità >95%) per la localizzazione, la stadiazione e la valutazione di resecabilità di un tumore pancreatico è rappresentata dalla TAC spirale.

La risonanza magnetica è indicata per lo studio di pic-

cole neoplasie o nei casi dubbi (sensibilità e specificità intorno al 90%).

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) (sensibilità e specificità intorno a 95–100%) è indicata per i tumori della testa del pancreas dove si evidenzia una stenosi irregolare con dilatazione a monte, occlusione brusca e completa del dotto di Wirsung o del coledoco. Permette inoltre prelievi citologici e il posizionamento di stent.

La colangiografia percutanea transepatica (PTC) è una procedura in alternativa all'ERCP impiegata allorchando con l'esame endoscopico non è possibile incannulare la papilla, oppure superare particolari restringimenti (infiammatori, neoplastici, da calcoli) delle vie biliari. La PTC, comunque, è una procedura maggiormente invasiva rispetto all'ERCP ed è gravata da una più alta incidenza di complicanze.

3° Controllo ambulatoriale

Il paziente riferisce una ulteriore perdita di peso ed è comparso ittero.

Peso 84,2 kg (peso iniziale 88 kg), BMI 29,1.

Esami di routine nella norma.

PCR 1,25 mg/dL (<0,5), VES 31 mm (<18).

Amilasi pancreatica 36 UI/L (v.n. 8–53), lipasi 56 UI/L (v.n. 8–60).

Ca 19.9: 969 U/mL (<37).

TAC addome: presenza di una massa di circa 2 cm di diametro massimo a livello della testa del pancreas che causa ostruzione delle vie biliari.

Si accentua lo scompenso glicemico

Prima di colazione	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
213		207	266	164	222
184		149	232		230
186				151	239

Considerando il peggioramento dei livelli glicemici viene iniziata terapia insulinica (0,5 U/kg) secondo il seguente schema:

Analogo rapido: 6 UI a colazione

10 UI a pranzo

10 UI a cena

Analogo lento: 18 UI *bed-time*

La TAC addome conferma il sospetto di una massa al pancreas 5 mesi dopo il riscontro di iperglicemia.

Il paziente viene sottoposto quindi a un intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia e all'esame istologico si fa diagnosi di: "adenocarcinoma pancreatico che infiltra la parete duodenale fino alla sottomucosa, la parete coledocica e i tessuti molli peripancreatici, presente massiva invasione perineurale, metastasi a 2/17 linfonodi loco-regionali (stadiazione IIB)". Successivamente all'intervento il paziente ha eseguito un ciclo di radioterapia e alcuni cicli di chemioterapia. Il carcinoma del pancreas rappresenta il 2% dei tumori maligni, è l'ottava causa di cancro in USA (10° in Europa). Ha un'incidenza di 9/100.000 casi/anno. In genere si manifesta in soggetti di età >65 anni (62/100.000/anno), soprattutto tra il 5°–7° decennio di vita. La sede è principalmente la testa (65%); 30% corpo; 5% coda.

Fattori di rischio sono rappresentati dal sesso maschile, diete ad alto contenuto lipidico, ambiente di lavoro (tricloroetilene nelle tintorie a secco), tabagismo (2,5 x), sovrappeso/obesità in età giovane-adulta (1,7–2,5 x), alcolismo (1,2 x), pancreatite cronica (5 x), diabete mellito (2 x), infezione da *Helicobacter Pylori* (H.P.) (1,8–2 x). Esistono anche delle forme familiari sindromiche e non.

I segni e sintomi della neoplasia sono aspecifici: calo ponderale, dolore, anoressia, nausea, vomito, epatomegalia, ittero e prurito, colecisti palpabile (15–40%), massa palpabile in epigastrio. La diagnosi è spesso tardiva (<15% sono forme resecabili, nel 30% dei casi è confinato al pancreas, nel 50% dei casi è già metastatizzato).

4° Quesito

Alla luce di questi ulteriori dati, in quale tipo di diabete può essere inquadrato verosimilmente questo paziente?

- Diabete tipo 2
- LADA o NIRAD
- Diabete secondario
- Non può essere ancora inquadrato

Il paziente presenta verosimilmente un "diabete pancreatogenico" (forma di diabete secondario).

Il diabete pancreatogenico è classificato come diabete secondario o tipo 3 (DMT3). Si associa con le patologie benigne e maligne del pancreas esocrino incluse le

pancreatiti di qualunque origine, i traumi pancreatici, la fibrosi cistica, l'emocromatosi. I carcinomi del pancreas sono responsabili di circa il 9% delle forme di diabete pancreatogenico. Il diabete pancreatogenico appare simile al DM2 in termini di alterata tolleranza al glucosio e insulino-resistenza. I pazienti diventano iperglicemici perchè non viene soppressa la produzione epatica di glucosio, ma contestualmente si riscontra una aumentata sensibilità insulinica a livello periferico e una ridotta produzione di glucagone. Questo fa sì che il controllo della glicemia risulti più difficoltoso per le continue oscillazioni tra iper e ipoglicemia.

5° Quesito

Il diabete va considerato come un fattore di rischio o come una conseguenza del carcinoma del pancreas?

Tra diabete e carcinoma del pancreas la relazione è duplice, infatti, nei soggetti con diabete mellito il rischio di carcinoma del pancreas aumenta di 1,2-2,5 volte e nei pazienti diabetici di lunga durata il rischio di morire per carcinoma del pancreas è raddoppiato. Di contro, alla diagnosi di carcinoma pancreatico il 47% dei pazienti presenta un diabete mellito, il 38% presenta alterata glicemia a digiuno (IFG) e solo il 15% è euglicemico. Il diabete rappresenta un segno precoce di carcinoma del pancreas (il 50% dei pazienti diabetici in cui è comparso un carcinoma del pancreas ha ancora una forma resecabile), la diagnosi di diabete e carcinoma del pancreas è concomitante nel 40-60% dei casi, e infine si ha un miglioramento della glicemia dopo intervento chirurgico nell'89% dei casi. Tutti questi dati fanno pensare che il diabete, più che un fattore di rischio per il carcinoma pancreatico vada considerato come un epifenomeno. Fattori diabetogeni di origine tumorale (tra questi probabilmente un ruolo importante è svolto dall'*islet amyloid polipeptide* - IAPP) possono essere responsabili di insulino-resistenza e disfunzione β -cellulare, con conseguente inappropriata bassa secrezione di insulina e IFG prima, e successivamente diabete. La resezione del carcinoma, rimuovendo questi fattori diabetogeni, può ripristinare la funzione β -cellulare e migliorare la tolleranza al glucosio.

Insulino-resistenza e deficit secretorio possono essere rappresentati in maniera diversa nelle varie condizioni di "diabete secondario" (malattie esocrine del pancreas,

endocrinopatie, diabete da farmaci o ormoni, infezioni virali, sindromi genetiche).

6° Quesito

In quali soggetti diabetici va effettuato lo screening per un possibile carcinoma del pancreas?

Lo screening per l'individuazione precoce del carcinoma pancreatico andrebbe eseguito nei soggetti di età maggiore di 50 anni con:

- esordio improvviso di un diabete mellito
- peggioramento della tolleranza ai carboidrati se già diabetici
- familiarità per neoplasie
- decremento ponderale.

In questi soggetti va eseguito il dosaggio dell'amilasi, del Ca 19.9 e una ecografia dell'addome per valutare pancreas, fegato e vie biliari. Se questi esami sono positivi o dubbi, o persiste il forte sospetto clinico, eseguire una TAC spirale dell'addome. Se la TAC spirale è dubbia eseguire la ERCP.

4° Controllo ambulatoriale

Dopo 4 mesi dall'intervento il paziente torna alla nostra osservazione.

Il peso si è ridotto a 70,5 kg, BMI 24,4 (peso iniziale 88 kg).

HbA_{1c}: 6,7%; Ca 19.9: 20 U/mL (v.n. <37).

Screening delle complicanze croniche: negativo.

Controllo glicemico domiciliare

Prima di colazione	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
122		146			126
130		97		142	154
118				127	160

Terapia insulinica: ridotta da 0,5 a 0,3 UI/kg.

Analogo rapido: 3 UI a colazione

5 UI a pranzo

5 UI a cena

Analogo lento: 8 UI *bed-time*

7° Quesito

Come va continuata la terapia in questo paziente?

- *Mantenere la terapia insulinica*
- *Rimettere la metformina*
- *Passare alle sulfoniluree o glinidi*
- *Passare ai glitazoni*

La scelta del trattamento deve tener conto della fisiopatologia del diabete mellito pancreaticogenico. Due sono i principali meccanismi patogenetici coinvolti:

1. la normale o aumentata insulino-sensibilità periferica, assieme alla riduzione dei livelli di glucagone e l'irregolare assorbimento del glucosio possono comportare una maggiore tendenza all'ipoglicemia
2. la riduzione della insulino-sensibilità epatica che si accompagna a una maggiore immissione in circolo di glucosio responsabile di iperglicemia.

In questa situazione la metformina si può considerare il farmaco di prima scelta perchè blocca la produzione epatica di glucosio e riduce il rischio di ipoglicemie associato all'uso dell'insulina esogena. La metformina inoltre, attraverso l'attivazione dell'AMPK inibisce alcune tappe della cascata di eventi (in particolare il blocco dell'mTOR - *mammalian target of rapamycin*) che regolano la proliferazione cellulare. Infine la metformina aumenta l'espressione dei geni che codificano per la sintesi di GIP e GLP-1, aumentando la secrezione di insulina da parte delle β -cellule.

5° Controllo ambulatoriale

Dopo 8 mesi dall'intervento il paziente torna alla nostra osservazione. Pratica terapia con metformina 500 mg tre volte al giorno.

HbA_{1c}: 7,0%; Ca 19.9: 2061 U/mL (v.n. <37), CEA 3,9 ng/mL (v.n. <5,0).

Controllo glicemico domiciliare

Prima di colazione	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
141		114		171	144
107		154			125
		167			133

TAC torace e addome: aumento volumetrico di tessuto

solido disomogeneo a margini irregolari adiacente alla vena renale sinistra senza piano di clivaggio.

L'esame documenta una recidiva di malattia.

La sopravvivenza media di questi pazienti è intorno a 4-6 mesi (12-18 mesi se si riesce a eseguire una resezione radicale). A 5 anni dall'intervento la sopravvivenza è inferiore al 5%, si arriva al 30-60% se il tumore è inferiore a 20 mm, e al 75% se il tumore è inferiore a 10 mm. La prognosi è migliore quanto più precoce è la diagnosi.

8° Quesito

Quali devono essere gli obiettivi glicemici in questo paziente?

- *HbA_{1c} <6,0%*
- *HbA_{1c} 6,0-7,0%*
- *HbA_{1c} 7,5-8,5%*

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere sempre individualizzati:

- se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%;
- in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni), soprattutto con precedenti eventi cardiovascolari o "fragili" per età e/o comorbidità, gli obiettivi di compenso glicemico devono essere meno stringenti (HbA_{1c} 7,0-8,0%);
- in soggetti anziani con comorbidità e riduzione dell'aspettativa di vita (<5 anni) è opportuno porsi un obiettivo di HbA_{1c} tra 7,5 e 8,5%.

Conclusioni

Nei pazienti diabetici di età >50 anni, neodiagnostici, soprattutto se maschi, fumatori, obesi, con familiarità per neoplasie o con improvviso marcato deterioramento del compenso glicemico, è importante effettuare lo screening del carcinoma pancreatico perché può consentirci l'identificazione precoce di pazienti affetti. In questi pazienti, in assenza di uno scompenso glicemico grave e di controindicazioni specifiche, la metformina rappresenta la terapia di prima scelta. In considerazione della storia naturale della patologia e della fragilità del paziente, gli obiettivi di compenso devono essere meno stringenti.

Lettere consigliate

- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076–2083, 2005.
- Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: Problems and prospects. *Semin Oncol* 34: 284–294, 2007.
- Chiari ST, Leisbon CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 134: 95–101, 2008.
- Pannala R, Leirmess JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 134: 981–987, 2008.
- Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chiari ST. New-onset diabetes: A potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 10: 88–95, 2009.
- Cui YF, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: Special consideration for management. *Pancreatology* 11: 279–294, 2011.
- Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology* 11: 268–276, 2011.

