

...Una “strana obesità”

Sebastiano Squatrito, Giuseppina Padova

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

Viene alla nostra osservazione una signora di 36 anni che riferisce un progressivo incremento ponderale.

Anamnesi fisiologica

Menarca a 13 anni; successivamente oligomenorrea; 3 gravidanze a termine. Non fuma, beve 1 bicchiere di birra ai pasti, alvo e diuresi regolari.

Anamnesi familiare

Padre affetto da diabete mellito tipo 2, deceduto all'età di 65 anni per complicanze da cirrosi alcolica; madre obesa ed ipertesa, un fratello obeso, nonna materna diabetica, deceduta per carcinoma del colon retto.

Anamnesi patologica remota

Dal 1988 ipertensione arteriosa per la quale non ha mai praticato terapia. Da circa 5 anni ripetuti episodi di cefalea. Per questo motivo ha eseguito TAC encefalo riferita nella norma e risonanza magnetica ipotalamo-ipofisaria che ha evidenziato cavità sellare leggermente aumentata di volume e ghiandola ipofisaria di volume nei limiti della norma. Non aree di alterato segnale anche dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

Nel 1994 tiroidectomia parziale per cause imprecise (non è in possesso di documentazione). Nel 2002, in corso di gravidanza, riscontro di ipotiroidismo, da allora in terapia con L-tiroxina.

Nel luglio 2003 riscontro di ipertransaminasemia (GOT 91 U/l - GPT 143 U/l - γ GT 114 U/l).

Anamnesi patologica prossima

Dall'epoca della 2^a gravidanza (1988) progressivo incremento ponderale con prevalente distribuzione centripeta. Riferisce di aver eseguito vari tentativi dietetici, anche sotto controllo specialistico, senza nessun beneficio.

Nel 2003, in seguito ad alterati valori glicemici a digiuno,

ha eseguito una curva glicemica ed insulinemica da carico orale di glucosio (75 g per os) che ha evidenziato i seguenti dati:

	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia (μ U/ml)
basale	125	106.5
30'	149	152.3
60'	205	186.0
90'	218	220.0
120'	197	243.9

La paziente riferisce anche aumento della peluria al volto da circa 1 anno.

Esame obiettivo

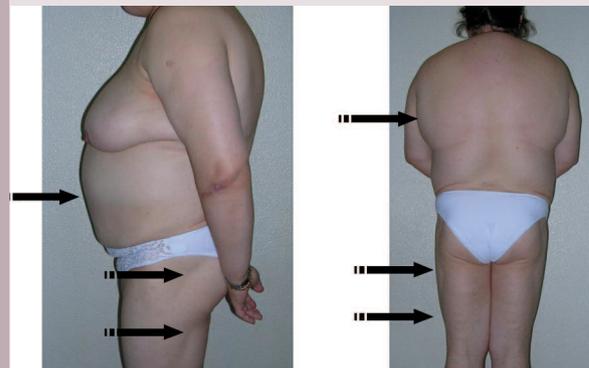
Peso 102.0 kg, altezza 165 cm, BMI 37.6, circonferenza vita 122 cm, PA 150/90 mmHg.

Presenza di *acanthosis nigricans* a livello del collo, della nuca (Figura 1) e delle ascelle (Figura 2).

Obesità viscerale con accumulo prevalente al tronco, gibbo, pseudoipertrofia dei muscoli gluteo-femorali (Figura 3); aumento della peluria al volto, labbro superiore, mento e collo; cute grassa e acne al volto.

Figura 1 *Acanthosis nigricans*



Figura 2 **Acanthosis nigricans**Figura 3 **Obesità viscerale con prevalente accumulo al tronco e pseudoipertrofia dei muscoli gluteo-femorali****1° Quesito**

Alla luce di questi dati quali di queste ipotesi diagnostiche vi sembrano plausibili?

- a) Alterata Tolleranza al Glucosio (IGT)
- b) Sindrome Plurimetabolica
- c) Sindrome Lipodistrofica
- d) Morbo di Cushing
- e) Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)

Alla luce dei dati di laboratorio e dell'esame obiettivo, nessuna delle ipotesi diagnostiche sopra riportate può essere esclusa. La paziente presenta infatti una condizione di alterata tolleranza al glucosio evidenziabile all'OGTT, molti segni di insulino-resistenza (*acanthosis*, obesità viscerale, ipertensione), pseudoipertrofia gluteo-femorale, segni clinici di ipercortisolismo (obesità centripeta, ipertensione) e di iperandrogenismo (irsutismo, cute grassa, acne).

2° Quesito

Quali esami richiedereste per confermare la diagnosi?

- a) Valutazione della cortisolemia
- b) Dosaggio del cortisolo urinario libero
- c) Bioritmo del cortisolo
- d) Test al Desametazone
- e) Calcolo degli indici di insulino-resistenza
- f) Profilo lipidico

- g) Enzimi epatici
- h) Ecografia epatica
- i) Dosaggio degli androgeni
- l) Ecografia ovarica

Valutazione dell'ipercortisolismo

La diagnosi di ipercortisolismo si basa sul dosaggio del cortisolo urinario libero nelle urine delle 24 ore che rappresenta l'esame di screening. Per questa condizione il test al Desametazone a basse dosi (1mg per os) e il profilo notturno del cortisolo possono rappresentare un completamento diagnostico.

Dosaggio del cortisolo urinario libero: 113.1 µg/24h (v.n. 40-218)

Valutazione dell'insulino-resistenza

Nella pratica clinica la valutazione dell'insulino-resistenza si basa sull'OGTT e sul riscontro delle caratteristiche cliniche che si associano a questa condizione. Il calcolo degli indici di insulino-resistenza con i diversi metodi oggi disponibili, si utilizza in genere a scopo di ricerca.

La paziente ha ripetuto un'OGTT che ha confermato una condizione di alterata tolleranza al glucosio con marcata iperinsulinemia (2h dopo il carico: glicemia 173 mg/dl, insulinemia 194 µU/ml).

Assetto lipidico

Colesterolo totale 225 mg/dl, colesterolo-HDL 32 mg/dl (v.n.>55), colesterolo-LDL 149 mg/dl (v.n. <130 mg/dl), trigliceridi 220 mg/dl (v.n. <150 mg/dl)

Enzimi epatici

GOT 63 UI/L (v.n. 5-42), GPT 85 UI/L (v.n. 5-40), γ GT 78 mU/ml (v.n. 2-24)

Ecografia epatica

Fegato di volume aumentato in toto, ad ecostruttura addensata, iperriflettente come da marcata steatosi, senza evidenziabili lesioni focali nelle porzioni esplorabili.

Dosaggio degli androgeni

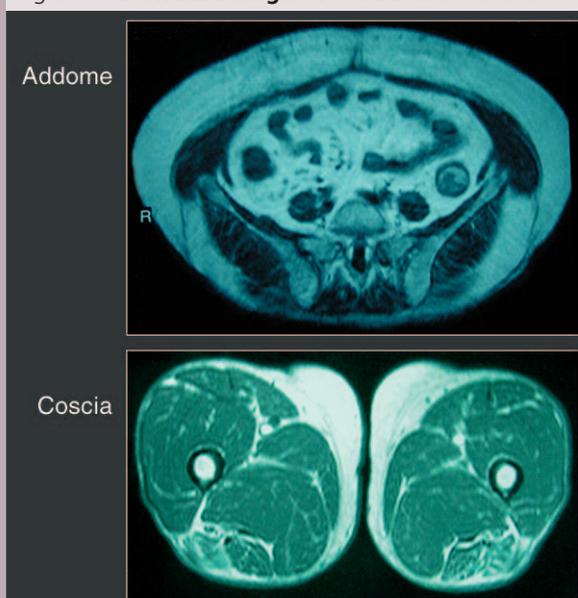
Testosterone 0.56 ng/ml (v.n. 0.10-0.98), delta-4-androstenedione 1.4 ng/ml (v.n. 0.5-3.4), DHEAs 1.0 μ g/ml (v.n. 1.9-5.0), 17-OH-progesterone 1.3 ng/ml (v.n. 0.4-1.0)

Ecografia pelvica

Non si rilevano alterazioni degne di nota. Ovaie di morfologia e volume nella norma.

La paziente, inoltre, sulla base dell'anomala distribuzione del tessuto adiposo (obesità viscerale con pseudoipertrofia dei muscoli gluteo-femorali) ha eseguito risonanza magnetica dell'addome e delle cosce che ha evidenziato abbondante rappresentazione del grasso intra-addominale e sottocutaneo addominale antero-inferiore (spessore in sede periombelicale di circa 35 mm) mentre il pannicolo adiposo sottocutaneo degli arti appare poco rappresentato (Figura 4).

Figura 4 Risonanza magnetica addome e cosce

**3° Quesito**

Alla luce di questi dati quale delle precedenti ipotesi diagnostiche vi sembra più plausibile?

- Sindrome plurimetabolica
- Sindrome lipodistrofica
- Morbo di Cushing
- Sindrome dell'ovaio policistico

La paziente presenta diversi segni di grave insulino-resistenza (intolleranza ai carboidrati, iperinsulinemia, steatosi epatica, acantosi, ipertensione, ipertrigliceridemia) che possono configurare una condizione di "sindrome metabolica", associata ad una perdita selettiva di tessuto adiposo a livello gluteo-femorale. Questa condizione si definisce "sindrome lipodistrofica".

Le sindromi lipodistrofiche rientrano tra le forme monogeniche di diabete associate ad insulino-resistenza. La prevalenza di tali sindromi è bassa nella popolazione generale, ma spesso è sottostimata poiché le alterazioni metaboliche rimangono per lungo tempo silenti o sottovalutate ed il più delle volte evolvono verso il diabete tipo 2.

Le cause di queste sindromi sono poco conosciute ed eterogenee: esistono forme genetiche, forme autoimmuni e forme 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 FFA e trigliceridi che infiltrano il fegato ed il muscolo con conseguente aumento della produzione epatica di glucosio ed 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 tipo 2.

Le sindrome lipodistrofiche possono essere classificate in forme congenite ed in forme acquisite (vedi "Il Diabete" vol. 17, no. 3, 2005), ed inoltre, sulla base dell'entità della perdita del tessuto adiposo, si distinguono forme genetiche generalizzate (S. di Berardinelli-Seip), forme genetiche parziali (Lipodistrofia Parziale Familiare tipo Kobberling, tipo Dunnigan, forme associate a mutazioni del PPAR γ) e forme acquisite generalizzate o parziali.

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. La perdita del tessuto adiposo interessa fondamentalmente il sottocutaneo, mentre non è interessato quello intermuscolare, intraddominale, intratoracico.

Le alterazioni più frequenti che si riscontrano 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 che spesso rappresenta il motivo per il quale la paziente chiede la consulenza specialistica.

Oggi sono stati evidenziati diversi geni responsabili della malattia. La caratterizzazione genetica non influisce però sull'intervento terapeutico che fondamentalmente si basa sulla correzione delle manifestazioni cliniche della sindrome e deve essere quanto più precoce e aggressivo possibile per ritardare lo sviluppo del diabete e delle complicanze croniche associate.

4° Quesito

Quale intervento terapeutico attuereste in questa paziente?

- a) dieta
- b) metformina
- c) glitazoni
- d) insulina

Il primo intervento terapeutico è rappresentato dalla dieta che deve essere ipocalorica se il paziente è in sovrappeso, isocalorica se il paziente è normopeso. Per la tendenza ad una condizione di digiuno accelerato (dovuto alla carenza di depositi) i pasti devono essere piccoli e frequenti ed a basso contenuto di lipidi.

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, riduce il deposito di lipidi nel fegato e nel muscolo, migliora la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina. Anche i glitazoni possono rappresentare un'alternativa razionale di trattamento. Questi farmaci agiscono attraverso l'attivazione dei PPAR γ che, com'è noto, rappresentano 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, aumentano la sensibilità all'insulina a livello del fegato, muscolo e tessuto adiposo, riducono il tessuto adiposo viscerale (più insulino-resistente ed aterogeno), mentre aumentano il tessuto adiposo sottocutaneo più sensibile all'insulina e meno aterogeno. Questi cambiamenti si accompagnano ad una riduzione dell'insulino-resistenza e quindi ad un netto miglioramento del profilo metabolico con riduzione dell'HbA_{1c}, dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi. 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.

Bibliografia

1. Garg A. Lipodystrophies. Am. J. Med. 108:143, 2000.
2. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N. Engl. J. Med. 350:1220, 2004.
3. Oral E.A. Lipotrophic diabetes and other related syndromes. Rev. Endocr. Metab. Disord. 4:61, 2003.
4. Velardita V. et al. Sindromi lipodistrofiche. "Il Diabete" vol. 17, no. 3:155, 2005