

# Un ... “doppio diabete”!

Sebastiano Squatrito

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

**V**iene alla nostra osservazione una bambina di anni 10 e 9/12 alla quale è stato diagnosticato da due mesi un diabete mellito tipo 1.

## Anamnesi fisiologica

Peso alla nascita 3,3 kg, allattamento artificiale, sviluppo psicosomatico regolare.

## Anamnesi familiare

La mamma di anni 31 è affetta da ipotiroidismo secondario a tiroidite cronica autoimmune. Una zia materna è affetta da diabete mellito dall'età di 33 anni, trattata prima con ipoglicemizzanti orali e successivamente con insulina; presenta anche un ipotiroidismo trattato con L-tiroxina. Due cugini materni di II grado affetti da diabete mellito dall'età di 30 anni da sempre in terapia insulinica. Un cugino paterno di III grado in sovrappeso con alterazioni del metabolismo glucidico. Nonna materna e 3 zie materne affette da tireopatie imprecisate.

## Anamnesi patologica remota

Pelosi reumatica all'età di 7 anni trattata con terapia imprecisata.

## Anamnesi patologica prossima

La bambina nel mese di settembre 2006, in seguito alla comparsa di flogosi ai genitali esterni, ha eseguito, su consiglio del pediatra, alcuni esami di routine che hanno evidenziato una glicemia di 245 mg/dL. Per questo motivo è stata ricoverata presso un reparto di pediatria.

Al momento del ricovero si riscontra una condizione di lieve disidratazione, alito acetone. La madre riferisce anche recente riscontro di modesta poliuria, poliipsia e lieve decremento ponderale.

Gli esami di laboratorio documentano:

- glicemia 300 mg/dL - chetonuria 80 mg/dL - glicosuria 200 mg/dL - pH 7,39
- HCO<sub>3</sub> 24,7 mEq/L - HbA<sub>1c</sub> 11,5%

Durante la degenza la paziente è stata sottoposta a terapia infusoria con soluzione fisiologica e insulina con rapido miglioramento del compenso glicemico. È stata quindi dimessa con terapia insulinica (4 somministrazioni/die, 0,3 UI/kg).

## Primo controllo ambulatoriale (2/10/2006)

La bambina presenta un'altezza di 143 cm, peso 48,0 kg (95° centile Tanner), BMI 24,1 (peso ideale 34,0 kg). All'esame obiettivo si riscontra una lieve acantosi al collo e alle ascelle.

La madre riferisce che, nei giorni successivi alla dimissione, iniziata la terapia dietetica, per il frequente riscontro di ipoglicemie, ha progressivamente ridotto la posologia dell'insulina (0,03 UI/kg).

Le glicemie medie domiciliari rilevate attraverso autocontrollo sono:

Digiuno: 97 mg/dL - Pre-prandiale: 77 mg/dL - Post-prandiale: 100 mg/dL

Pre-cena: 89 mg/dL - Post-cena: 128 mg/dL - Notte: 96 mg/dL

## 1° Quesito

*Alla luce dei dati disponibili possiamo confermare con certezza la diagnosi di diabete tipo 1?*

La nostra piccola paziente presenta alcune caratteristiche sia del diabete tipo 1 (età, modalità di comparsa, familiarità per patologie autoimmunitarie), sia del diabete tipo 2 (familiarità per diabete, obesità, segni clinici di insulino-resistenza).

Tutte le forme di diabete sono in crescita nei bambini e negli adolescenti. In Europa il diabete tipo 1 è in aumento di circa il 3% per anno. Nei bambini di età

inferiore a 5 anni l'aumento è intorno al 6%. Questo incremento nei bambini molto piccoli è verosimilmente da mettere in relazione all'incremento di peso che si sta verificando in questa categoria di soggetti rispetto al passato.

Anche il diabete tipo 2 è in aumento nei bambini. Dal 1994 in alcune aree degli Stati Uniti i bambini con diabete tipo 2 rappresentano circa il 16% dei nuovi casi di diabete e dal 1999 questo valore arriva in alcune aree a circa il 45%. Questo aumento del diabete tipo 2 è stato riscontrato anche in altri paesi. Si stima, per esempio, che nei bambini giapponesi tra 6 e 15 anni si ha un incremento di 4 volte del diabete tipo 2.

## 2° Quesito

*Cosa bisogna fare in un bambino al momento della diagnosi per determinare il tipo di diabete?*

Determinare il tipo di diabete al momento della diagnosi in un bambino o un adolescente è importante ai fini della scelta del trattamento. Nel caso di un bambino pre-adolescente, magro è verosimilmente corretto classificarlo come diabete tipo 1. Invece, in un giovane sovrappeso può essere difficile differenziare un diabete tipo 1 da un diabete tipo 2.

La diagnosi di tipo 1 o tipo 2 di solito viene fatta sulla base dei segni clinici: di solito il tipo 1 riguarda bambini piccoli, magri, con una sintomatologia di breve durata o con manifestazioni di franca chetoacidosi. Il tipo 2 riguarda bambini più grandi, sovrappeso, con sintomi di più lunga durata; spesso è presente dislipidemia, ipertensione e acantosi. Alcuni esami di laboratorio potrebbero facilitare la diagnosi:

1. valutare gli anticorpi contro la beta-cellula pancreatica, marker di un processo autoimmune
2. valutare la secrezione di insulina attraverso la misura del C-peptide (secrezione che, in genere, è conservata nel diabete tipo 2).

## Secondo controllo in Day Hospital (2/11/2006)

Date le caratteristiche della paziente è stato effettuato un ricovero in Day Hospital per approfondire la diagnosi. In corso di ricovero la paziente presentava i seguenti risultati:

- Glicemia 101 mg/dL, HbA<sub>1c</sub> 8,2%
- Colesterolo totale 140 mg/dL, HDL 35 mg/dL, trigliceridi 52 mg/dL, LDL 94,6 mg/dL
- Test al glucagone: C-peptide basale 1,7 ng/mL, dopo

6 min 2,8 ng/mL

- ICA positivi anti-GAD 5 UA (v.n. <3)
- Anticorpi anti-tTG-IgA e antiendomio negativi
- Cortisolo 12,3 ng/dL (v.n. 4,2-38,0), anticorpi anti-tireoglobulina 17 UI/mL (v.n. <34), anticorpi anti-microsomi tiroidei 2 UI/mL (v.n. <12)

## 3° Quesito

*Alla luce di questi dati possiamo confermare con certezza la diagnosi di diabete tipo 1?*

Sebbene la positività degli anticorpi e la risposta al test al glucagone rappresentino elementi utili nel distinguere una forma di diabete dall'altra, vi sono però diverse sovrapposizioni tra le due forme tanto da rendere difficile in alcuni casi la diagnosi.

Nella Tabella 1 sono riportate alcune caratteristiche differenziali tra le due forme di diabete.

Tabella 1 **Caratteristiche differenziali tra il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2**

Caratteristiche	Tipo 1	Tipo 2
Andamento clinico	di solito insorgenza rapida	di solito insorgenza lenta
Peso	inizialmente magro, sebbene molti diventano nel tempo sovrappeso	quasi tutti sovrappeso
Chetoacidosi	circa nel 35-40% dei casi	in forma molto lieve può aversi nel 15% dei casi
Familiarità	5% hanno familiarità per tipo 1 circa il 20% possono avere familiarità per tipo 2	quasi tutti hanno almeno un familiare con tipo 2
Condizioni associate	elevata frequenza di altre patologie autoimmunitarie, anche in altri familiari	ipertensione, acantosi, altre condizioni correlate all'obesità
C-peptide	può essere ancora presente alla diagnosi	sempre presente
Anticorpi contro le cellule beta	pur se rappresentano marker della patologia, non sono sempre presenti (in genere 85% dei casi)	possono essere presenti in circa il 15% dei casi

Recentemente, lo studio *SEARCH for Diabetes in Youth*, condotto per determinare l'incidenza e la prevalenza del diabete tipo 1 e tipo 2 nei bambini e nei giovani, ha documentato che in molti bambini non si è potuto determinare il tipo di diabete. Questi bambini infatti continuano a produrre insulina (come documentato dalla misura del C-peptide) ma, al tempo stesso, presentano anticorpi contro le cellule beta.

Se riprendiamo in considerazione la nostra paziente, possiamo riscontrare caratteristiche sia del diabete tipo 1 (età di insorgenza, modalità di insorgenza, positività degli ICA e degli anti-GAD, familiarità per patologie autoimmuni) sia del diabete tipo 2 (familiarità per diabete, sovrappeso, parziale secrezione di C-peptide, acantosi).

Quando un soggetto presenta caratteristiche di entrambe le forme di diabete si può parlare di "doppio diabete" (o diabete ibrido, o diabete 1  $\frac{1}{2}$  o diabete tipo 3). In alcuni pazienti con diabete tipo 1, i segni e i sintomi tipici del diabete tipo 2 si possono sviluppare gradualmente. La velocità con cui si sviluppano dipende spesso da una predisposizione genetica e dal grado di aumento di peso. Questi pazienti, di solito, sviluppano una condizione di insulino-resistenza, ipertensione, dislipidemia e il controllo glicemico peggiora progressivamente. Nel caso invece di bambini o adolescenti con i segni tipici del diabete tipo 2 che presentano anticorpi contro le cellule beta, non si può parlare di casi tipici di diabete tipo 2.

Le cause di queste forme di "doppio diabete" non sono del tutto note. Uno dei principali fattori patogenetici è rappresentato dall'eccessivo aumento di peso. L'ipotesi più accreditata (*accelerator hypothesis*) è quella che prende in considerazione l'insulino-resistenza collegata al sovrappeso (condizione tipica del diabete tipo 2) come la principale causa dell'aumentato sviluppo del diabete tipo 1 nei bambini. L'insulino-resistenza mette la cellula beta in una condizione di stress funzionale obbligandola a produrre sempre più insulina. Queste cellule beta, sottoposte a un maggior lavoro, sono più esposte agli attacchi autoimmunitari che sono responsabili della loro distruzione, con sviluppo di diabete tipo 1 specie in quei soggetti (geneticamente a rischio) che presentano una ridotta funzione beta-cellulare. Questo suggerisce che l'accumulo di peso può accelerare lo sviluppo di un diabete tipo 1 in soggetti che avrebbero potuto avere la malattia più tardivamente se avessero mantenuto un peso normale. L'aumento

dell'obesità infantile potrebbe spiegare perché si riscontra questa più precoce età di comparsa del diabete tipo 1 e la difficoltà nel distinguere tra diabete tipo 1 e tipo 2.

#### 4° Quesito

*Si può prevenire lo sviluppo di "doppio diabete"?*

Dal momento che conosciamo ancora poco sullo sviluppo a lungo termine del "doppio diabete" essendo questa una condizione da poco identificata, possiamo dire che trattare il peso è la più importante modalità per prevenire questa forma di diabete. Bisogna, quindi, che i pazienti con diabete tipo 1 siano fisicamente attivi e prevengano l'aumento di peso.

#### 5° Quesito

*Come va trattata questa condizione?*

Il "doppio diabete" deve essere trattato con molta attenzione sia per quanto riguarda il controllo glicemico, sia per il mantenimento di un peso corretto. Uno stile di vita corretto (dieta e attività fisica) è essenziale anche nei bambini. Per il raggiungimento di questi obiettivi nei bambini è necessario creare attorno a essi un "ambiente favorevole" (famiglia, scuola, compagni) al cambiamento graduale.

Ogni programma terapeutico deve prevedere un'alimentazione corretta e un'attività fisica tutti i giorni. Un'ora al giorno di attività fisica, anche non consecutiva, dovrebbe rappresentare l'obiettivo per la maggior parte dei bambini.

Nel diabete tipo 1, al cambiamento dello stile di vita, si deve associare la terapia insulinica. Non sono invece ancora disponibili sufficienti dati a favore dell'associazione di farmaci che migliorino l'insulino-resistenza nei bambini con associati segni clinici di diabete tipo 2. Al momento della diagnosi, se il tipo di diabete non è stato perfettamente definito, i bambini o gli adolescenti devono iniziare la terapia insulinica fino a quando non venga chiarita la diagnosi.

#### Terzo controllo (29/11/2006)

La paziente ha iniziato la dieta e l'attività fisica (ballo 3 ore a settimana + camminata giornaliera da casa a scuola). Il peso si è ridotto da 48 a 45 kg (90° centile di Tanner) e il BMI è sceso da 24,1 a 22,3 (91° centile).

La glicemia media domiciliare è:

Digiuno 97 mg/dL - Pre-prandiale 77 mg/dL - Post-prandiale 100 mg/dL - Pre-cena 89 mg/dL  
 Post-cena 128 mg/dL - Notturmo 96 mg/dL.  
 La bambina pratica una terapia con analogo ad azione rapida 1/2 UI a pranzo e 1 UI a cena.

## Conclusioni

Il crescente sviluppo dell'obesità sta portando all'aumento dei casi di diabete tipo 1 e tipo 2 e nell'ambito di questo aumento diventano sempre più frequenti i casi di "doppio diabete". Circa il 30% dei nuovi casi di diabete diagnosticati nei bambini presentano caratteristiche di entrambe le forme. La presenza di una condizione di "doppio diabete" complica il trattamento di questi soggetti, ma risulta sempre più evidente il ruolo centrale della dieta e dell'attività fisica anche nel trattamento del diabete tipo 1, considerato che il sovrappeso costituisce una causa scatenante anche in molti casi di diabete tipo 1.

## Articoli consigliati

1. Karvonen M, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23: 1516-1526, 2000
2. Libman I, et al. Type 2 diabetes in childhood: The American perspective. *Horm Res* 59 (Suppl.1): 69-76, 2003
3. Pundziute-Lycka A, et al. The Swedish Childhood Diabetes Study Group: The incidence of type 1 diabetes has not increased, but has shifted to a younger age-at-diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 45: 783-791, 2002
4. Littorin B, et al. Increasing body mass index at diagnosis of diabetes in young adult people during 1983-1999 in the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *J Intern Med* 254: 251-256, 2003
5. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 44: 914-922, 2001
6. Dabelea D and the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Testing the accelerator hypothesis. Body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* 29: 290-294, 2006

