

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

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

Una giovane diabetica... “superobesa”

Sebastiano Squatrito, Federica Vinciguerra

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

Viene in consulenza una signora di 26 anni, diabetica dall'età di 12 anni e fortemente obesa perché, nonostante un trattamento intensivo per il diabete, non riesce a compensare i valori glicemici e a perdere peso.

Anamnesi fisiologica

Nata a termine da parto eutocico, normale peso alla nascita. Allattamento materno. Regolare sviluppo psico-fisico. Menarca all'età di 13 anni, cicli successivi regolari.

Alvo e diuresi regolari. Riferisce una alimentazione non abbondante, ma senza un preciso schema dietetico. Beve 2-3 caffè senza zucchero al giorno. Nega abitudine al fumo e consumo di alcolici.

Anamnesi familiare

Madre di 53 anni, sovrappeso, diabetica dall'età di 36 anni in trattamento insulinico, ipertesa, dislipidemica con pregresso IMA. Padre di 55 anni con recente episodio di ischemia cardiaca. Due fratelli, di cui uno affetto da obesità grave e tre sorelle in apparente buona salute. Nonna materna deceduta all'età di 39 anni per ictus. Una zia materna deceduta per neoplasia mammaria.

Anamnesi patologica remota

Nessuna malattia degna di nota. In sovrappeso fin dall'infanzia, ha fatto diversi tentativi dietetici ottenendo solo modeste riduzioni ponderali.

Anamnesi patologica prossima

Nel 1995, all'età di 12 anni, dopo un episodio febbrile, per l'insorgenza di poliuria, polidipsia e decremento ponderale di circa 10 kg (fino al peso di 77 kg) viene ricoverata. Si riscontra una glicemia a digiuno di 500 mg/dL e si inizia terapia insulinica (4 somministrazioni al giorno). Dall'epoca della diagnosi ha effettuato diversi controlli ambulatoriali e alcuni ricoveri per episodi di scompenso glico-metabolico. Durante questi controlli è stato eseguito un test al glucagone che ha documentato un marcato deficit di secrezione di insulina (C-peptide di base 0,1 ng/mL, dopo 6' <0,1 ng/mL).

1° Controllo

Peso 115 kg, altezza 160 cm, *body mass index* (BMI) 46 kg/m², circonferenza vita (CV) 133 cm, pressione arteriosa (PA) 120/70 mmHg.

Glicemia a digiuno 295 mg/dL, emoglobina glicata (HbA_{1c}) 10,4%.

Autocontrollo domiciliare delle glicemie:

Digiuno	278	160	148
Pre-prandiale	241	145	71
Post-prandiale	160	125	107
Pre-cena	77	81	108
Post-cena	89	171	171

Ipercolesterolemia dal 2001 in terapia con atorvastatina. Ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitore. Steatosi epatica dal 2004 con riscontro di ipertransaminasemia.

Screening delle complicanze:

- visita cardiologica ed ECG nella norma
- Doppler dei tronchi sovraortici e degli arti inferiori nella norma
- oftalmoscopia nella norma
- proteinuria: 0,99 g/24h (v.n. <0,2), *clearance* della creatinina 137,1 mL/min (v.n. 65–126).

Terapia praticata

- Insulina (dose complessiva 0,57 UI/kg/die)
 - insulina aspart 8 UI s.c. a colazione, pranzo e cena
 - insulina detemir 16 UI s.c. a colazione e 26 UI s.c. prima di andare a letto
- Metformina 2 g/die
- Atorvastatina 20 mg la sera
- ACE-inibitore 50 mg al mattino.

1° Quesito

In quale tipo di diabete possiamo inquadrare la nostra paziente?

Nell'affrontare questo problema dobbiamo tenere in considerazione che la prevalenza del diabete tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2) nei bambini e negli adolescenti è progressivamente aumentata negli ultimi dieci anni. Tuttavia, man mano che la popolazione pediatrica è diventata maggiormente obesa, la possibilità di poter distinguere queste due forme di diabete sulla base delle caratteristiche fenotipiche si è ridotta.

Nel caso della nostra paziente sono presenti alcuni aspetti tipici del DMT1:

- età di insorgenza (prepubere)
- modalità di esordio
- livelli di glicemia a digiuno
- livelli di C-peptide <0,1 ng/mL

e aspetti tipici del DMT2:

- segni di insulino-resistenza
 - obesità grave
 - ipertensione
 - dislipidemia
 - steatosi epatica
- familiarità per DMT2.

Se prendiamo in considerazione l'obesità, la sua associazione con il DMT2 è ben definita. Tenendo conto però che la prevalenza dell'obesità negli ultimi 20 anni si è raddoppiata nei bambini tra 2 e 5 anni e triplicata nei ragazzi tra 6 e 19 anni di età, anche i bambini affetti da DMT1 possono risultare obesi. Dati recenti negli Stati

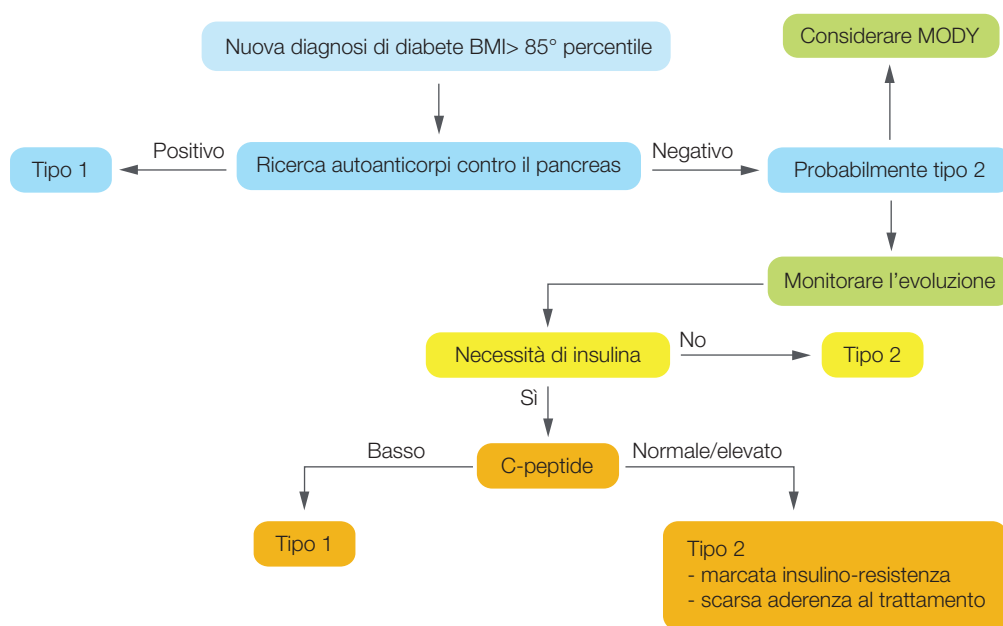
Uniti riportano una prevalenza dell'obesità del 22,1% nei bambini con DMT1 di età compresa tra 3 e 19 anni, confrontata con una prevalenza del 16,1% in quelli senza diabete, modificando le nostre tradizionali conoscenze secondo le quali i bambini con DMT1 alla diagnosi si presentavano sempre magri e, di solito, veniva riscontrata una marcata perdita di peso. Questa elevata prevalenza di obesità nei bambini con DMT1 è riportata anche in Italia. Sempre più frequentemente quindi possiamo trovarci di fronte a un DMT1 in bambini obesi. La presenza di sintomatologia tipica del DMT1 ci può orientare verso questa forma, tuttavia, bambini con DMT2 possono presentare anche una grave chetoacidosi in oltre il 4% dei casi. Anche i segni clinici della sindrome metabolica, che rendono la diagnosi di DMT2 più verosimile, si possono riscontrare in adolescenti obesi con DMT1 e, di per sé, non sono diagnostici.

Le manifestazioni fenotipiche non sono quindi sufficientemente discriminanti tra le due forme. Tuttavia, la necessità di diverse strategie di trattamento, le complicanze associate e gli obiettivi di trattamento a breve e lungo termine rendono necessario cercare di diagnosticare precocemente le due forme di diabete.

2° Quesito

Come bisogna regolarsi in caso di neo-diagnosi di diabete in un adolescente con obesità marcata?

Nell'attuale definizione dell'ADA (*American Diabetes Association*) il DMT1 è caratterizzato da un deficit di secrezione insulinica quale risultato di una distruzione autoimmune delle beta-cellule, mentre il DMT2 è definito come un diabete accompagnato da obesità, segni di insulino-resistenza, insulino-deficienza relativa e assenza di autoimmunità contro il pancreas. Un possibile approccio alla determinazione del tipo di diabete può essere quindi basato sulla presenza o assenza di autoimmunità e sulla valutazione della secrezione insulinica (Figura 1). Tuttavia, tra gli adolescenti obesi con un diabete diagnosticato clinicamente come tipo 2 oltre il 15% può avere riscontro di autoimmunità. Però, questi pazienti con positività anticorpale sono di solito meno obesi, più giovani, con livelli di HbA_{1c} più elevati, con un più marcato deficit di secrezione beta-cellulare e una più rapida necessità di passare alla terapia insulinica. Di contro, un piccolo numero di pazienti con un chiaro deficit di secrezione insulinica non presenta positività anticorpale. Per quel che riguarda la

Figura 1 **Determinazione del tipo di diabete in adolescenti obesi**

MODY: maturity onset diabetes of the young. Mod. da (2)

valutazione della secrezione insulinica bisogna ricordare che durante la fase di scompenso acuto la secrezione di insulina e del C-peptide potrebbe essere transitoriamente ridotta, con una conseguente sovrapposizione dei valori tra pazienti con DMT1 e DMT2. Il dosaggio del C-peptide è più importante nei pazienti asintomatici, in quelli che hanno superato la fase di scompenso acuto o nella valutazione dei soggetti con un presunto DMT2 nei quali persiste la necessità di un trattamento insulinico. In queste condizioni un C-peptide a digiuno inferiore a 0,85 ng/mL ha una elevata sensibilità nel distinguere un DMT1 da un DMT2.

Un altro metodo per determinare la presenza di iperinsulinemia è quello di dosare i livelli di *insulin-like growth factor-binding protein* (IGFBP)-1, misura indiretta dell'insulino-resistenza perché l'IGFBP-1 è inibito da alti livelli di insulina di solito presenti nel DMT2. Un IGFBP-1 inferiore a 3,6 ng/mL distingue un DMT2 con una sensibilità del 93%. Al momento della diagnosi negli adolescenti obesi con DMT2 o DMT1 bisogna valutare anche la pressione arteriosa, la funzione epatica, la microalbuminuria, i lipidi.

Nella nostra paziente l'età e la modalità di comparsa dell'iperglicemia, il marcato deficit di secrezione insulinica (documentato con il test al glucagone), la neces-

sità della terapia insulinica fin dalla diagnosi farebbero orientare verosimilmente verso un DMT1.

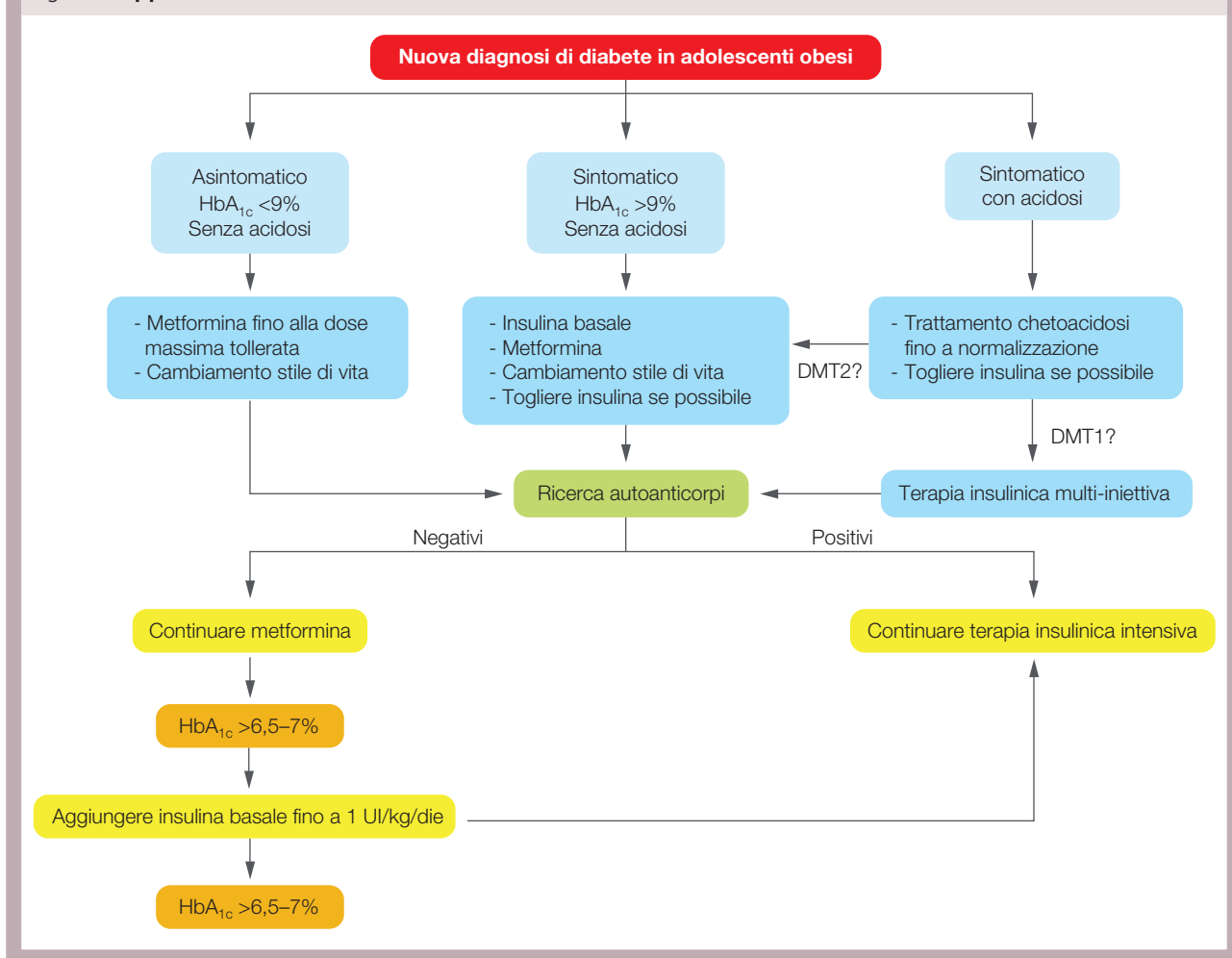
3° Quesito

Quale è l'approccio più corretto al trattamento in un paziente con un diabete di nuova diagnosi e grave obesità?

Al momento della diagnosi, in genere, non è possibile avere la certezza sul tipo di diabete e quindi la scelta iniziale di trattamento si può basare su tre criteri (Figura 2):

1. terapia immediata impostata sulla presentazione clinica
2. valutazione della possibile condizione di carenza di insulina o insulino-resistenza
3. riconsiderazione della diagnosi e aggiustamento della terapia basata sulle successive informazioni ottenute.

Il paziente obeso con grave iperglicemia e/o chetoacidosi, indipendentemente dal fenotipo, deve essere trattato con insulina fino alla risoluzione dello scompenso. In presenza di forti evidenze di un DMT2 si può associare la metformina all'insulina. La metformina è anche il far-

Figura 2 **Approccio al trattamento di un adolescente diabetico obeso**

Mod. da (2)

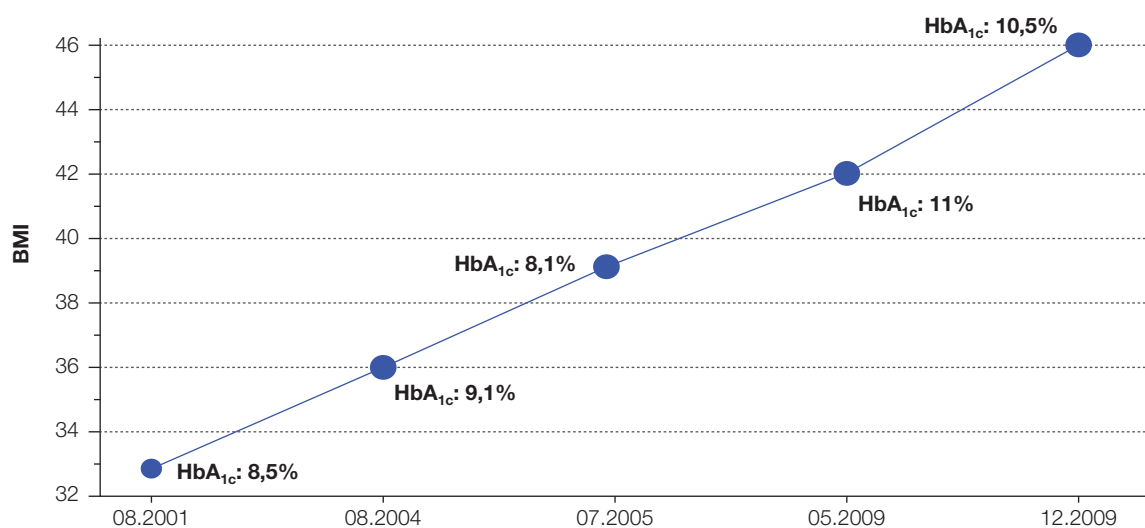
maco di prima scelta nei casi di lieve iperglicemia. Negli adolescenti il cambiamento dello stile di vita è molto più difficile da ottenere perché questi giovani obesi spesso vivono in un ambiente familiare che non dà molta importanza alla dieta e all'attività fisica. In qualunque caso però, il target terapeutico è quello di mantenere una HbA_{1c} tra 6,5-7,0%. Nessun altro ipoglicemizzante orale deve essere utilizzato negli adolescenti.

La combinazione di diabete e obesità in età pediatrica fa però presagire scarsi risultati in termini di controllo della malattia e un aumento del rischio cardiovascolare. Questo deve spingere ad affrontare in maniera più drastica il trattamento dell'obesità oltre a quello del diabete.

Tornando alla nostra paziente vediamo come il compenso non è buono, pur con una dose massimale di

metformina (2 g/die) e una elevata dose di insulina (1 UI/kg). Inoltre, si rileva un progressivo aumento di peso negli anni (Figura 3). La valutazione delle complicanze croniche mostra un aumento della microalbuminuria in più occasioni, mentre l'esame del *fundus*, l'ECG e il Doppler sono nella norma. Non si riscontrano altre patologie autoimmunitarie associate al diabete. Per quel che riguarda la valutazione dell'obesità e delle possibili complicanze ad essa correlate, risulta negativo lo screening per il morbo di Cushing; la spirometria documenta una lieve riduzione dei volumi polmonari a patogenesi restrittiva; l'emogasanalisi è nella norma. L'intensificazione della dieta (valutata attraverso la tenuta del diario alimentare) con controlli mensili ha portato a una perdita di soli 3 kg in 8 mesi, persistendo un BMI di 42.

Figura 3 Curva di andamento del BMI e del compenso glicometabolico



4° Quesito

Quale alternativa di trattamento può essere presa in considerazione in questa paziente?

Recenti studi osservazionali hanno dimostrato che la chirurgia bariatrica in pazienti con DMT2 e grave obesità (intesa come BMI >35 kg/m²) si accompagna a un sostanziale miglioramento o una risoluzione del diabete (intesa come mantenimento di livelli di glucosio nella norma dopo la sospensione di tutti i farmaci per il diabete) in circa il 77% dei pazienti. Anche la dislipidemia e l'ipertensione migliorano in maniera significativa (70–90% dei casi) e si riduce la mortalità per diabete (92%).

Tale effetto favorevole è stato originariamente attribuito alla perdita di peso. Oggi, però, diversi studi documentano che queste tecniche chirurgiche, in particolare il by-pass gastrico (RYGB o *Roux-en-Y gastric bypass*), esercitano effetti positivi sulla glicemia in parte indipendenti dal calo ponderale:

1. dati nell'animale dimostrano che l'intervento di RYGB migliora il diabete anche in animali non obesi
2. pazienti sottoposti a RYGB vanno incontro a un miglioramento della glicemia molto più rapido rispetto a un gruppo sottoposto a bendaggio gastrico
3. nei pazienti sottoposti a RYGB si ottiene un rapido miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione beta-cellulare

4. in alcuni pazienti sottoposti a RYGB, dopo massiccia perdita di peso, si sono riscontrate delle ipoglicemie secondarie a iperinsulinemia (per verosimile effetto stimolatorio cronico sulle beta-cellule).

I possibili meccanismi fisiopatologici coinvolti prendono in considerazione due teorie:

1. la teoria dell'intestino prossimale: l'esclusione del duodeno prossimale che si realizza con questa tecnica determina una riduzione della secrezione di fattori anti-incretinici ("segnali diabetogeni") e la diminuzione dei livelli di grelina (coinvolta nei meccanismi di regolazione dell'appetito);
2. la teoria dell'ileo distale: l'isolamento chirurgico di gran parte del piccolo intestino altera la normale distribuzione delle cellule endocrine intestinali, con incremento dei livelli di *glucagon-like peptide* (GLP)-1, *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) e peptide YY (PYY), responsabili di aumentata secrezione e utilizzazione dell'insulina.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito nella edizione 2009–2010 raccomandano che "il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione per pazienti adulti (età 18–65 anni) con BMI >35 kg/m², in particolare se il controllo glicemico risulta insoddisfacente nonostante un'appropriata terapia medica. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)".

Rispetto ai dati sui pazienti obesi con DMT2, molto scarsi sono quelli sui pazienti con DMT1, dove la secre-

zione di insulina è minima o spesso assente e quindi l'impatto positivo della chirurgia sul controllo glicemico attraverso i meccanismi sopra descritti può essere modesto. Nei casi riportati si sono ottenuti comunque una riduzione significativa del peso e dei rischi ad esso collegati, un miglioramento dell'ipertensione e della dislipidemia, una diminuzione del fabbisogno insulinico esogeno e un più rapido raggiungimento del controllo glicemico.

Tornando al nostro caso, data la persistenza della grave obesità e dello scompenso glicemico, è stato proposto (e la paziente ha accettato) un intervento di mini by-pass gastrico (variante del RYGB) (Figura 4).

La valutazione pre-intervento mostrava:

- BMI 46 kg/m², circonferenza vita 133 cm
- valutazione della composizione corporea: massa grassa 60,4 kg, massa magra 53,6 kg, acqua totale 43,4 kg
- HbA_{1c} 10,4%, colesterolo LDL 115 mg/dL
- visita cardiologica, ECG, ecocolorDoppler TSA e AAI, oftalmoscopia nella norma.

Controlli successivi

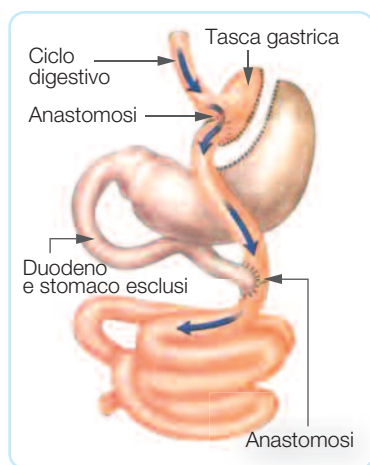
La paziente ha ottenuto un decremento ponderale di

12 kg in 5 mesi (Figura 5) e un controllo glicemico non del tutto ottimale (pur se l'HbA_{1c} si è ridotta del 15% rispetto al controllo pre-intervento con una dose più bassa di insulina). Per questo motivo si è presa in considerazione la possibilità di impiantare un microinfusore per ottimizzare il controllo. Sono state sospese la terapia anti-ipertensiva e quella ipocolesterolemizzante.

Conclusioni

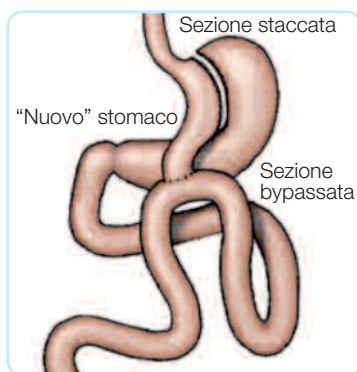
Sempre più frequentemente possiamo trovarci di fronte a bambini con diabete autoimmune (tipo 1) fortemente obesi. La chirurgia bariatrica in questi pazienti può rappresentare una possibilità terapeutica efficace e sicura. In particolare, la tecnica del by-pass gastrico (RYGB) non solo si accompagna a una significativa riduzione del peso, ma anche a un miglioramento del controllo glicemico e delle altre alterazioni metaboliche. La chirurgia bariatrica deve essere raccomandata nei pazienti con DMT1 fortemente obesi anche per ridurre il rischio delle complicanze vascolari a lungo termine.

Figura 4 **Intervento di by-pass gastrico**



By-pass gastrico con ansa alla Roux

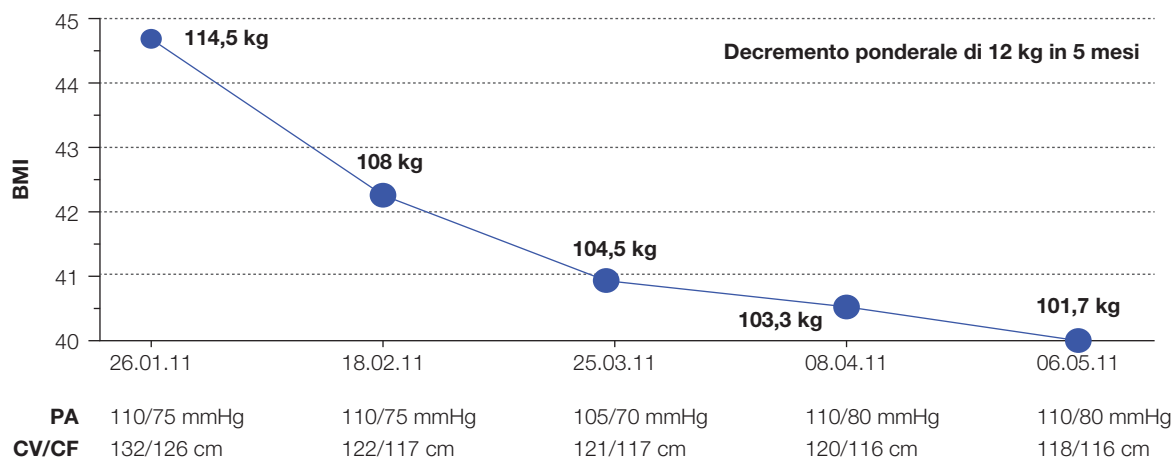
- Riduzione dell'introito alimentare per precoce senso di sazietà
- Parziale malassorbimento



Mini by-pass gastrico

- Variante chirurgica del tradizionale by-pass gastrico con ansa alla Roux
- Minore rischio di fistolizzazione e sanguinamento
 - Maggiore malassorbimento

Figura 5 Decremento ponderale successivo all'intervento



Lettere consigliate

1. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric Diabetes* 11: 4–11, 2010.
2. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5163–5170, 2010.
3. Czupryniak L, Strelczyk J, Cypriak K, et al. Gastric Bypass surgery in severely obese type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 10: 2561–2562, 2004.
4. Czupryniak L, Wiszniewski M, Szymanski D, et al. Long term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg* 20: 506–508, 2010.
5. Mendez CE, Tannenberg R, Pories W. Outcomes of Roux-en-Y gastric bypass surgery for severely obese patients with type 1 diabetes: A case series report. *Diabetes Metab Syndr Obes* 3: 281–283, 2010.
6. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? *Diabetes Care* 31 (Suppl 2): S290–296, 2008.
7. Lautz D, Goebel-Fabbr A, Halperin F, Goldfine AB. The great debate: Medicine or surgery: What is best for the patient with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 34: 763–770, 2011.

