

Sezione I: Quadri clinici

1. Classificazione del Diabete Mellito e delle Sindromi Ipoglicemiche

Giorgio Borretta

1.a. Classificazione del Diabete Mellito e delle altre forme di Intolleranza Glicidica

Definizione

Per **diabete mellito** si intende un gruppo di disordini del metabolismo dei carboidrati in cui il glucosio è poco utilizzato determinando iperglicemia.

L'**alterata glicemia a digiuno** (IFG) e la **ridotta tolleranza glicidica** (IGT) sono forme di intolleranza glicidica intermedie tra il diabete mellito e la normale tolleranza glicidica. Tali condizioni, predisponenti allo sviluppo di diabete mellito e correlate al rischio di complicanze cardiovascolari, vengono diagnosticate in base ai livelli glicemici a digiuno e dopo carico orale di glucosio (*cfr sezioni successive*).

Classificazione

La malattia diabetica è classificata in diverse categorie; l'ultima revisione, basata sul criterio eziopatogenetico, è stata pubblicata nel 1997 ed è riportata in *tabella 1.a.1*.

Essa distingue due forme principali: il diabete mellito tipo 1 (DM-T1) e il diabete mellito tipo 2 (DM-T2). Inoltre comprende altri tipi specifici di diabete (ad esempio le forme secondarie a malattie pancreatiche, endocrine e a farmaci), il diabete gestazionale (GDM) ed altre forme molto rare.

Il DM-T1, precedentemente noto come diabete insulino-dipendente o giovanile, è causato da distruzione selettiva immuno-mediata delle β -cellule pancreatiche; il DM-T2, precedentemente noto come diabete non insulino-dipendente o dell'adulto, è di gran lunga la forma più frequente (oltre il 90% dei casi) e risulta dalla combinazione di insulino-resistenza e difetto di secrezione insulinica.

Tabella 1.a.1. Classificazione del Diabete Mellito

da American Diabetes Association

Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997

Diabete di tipo 1

- immuno-mediato
- idiopatico

Diabete di tipo 2

Altri tipi specifici

- difetti genetici della funzione delle β -cellule: varianti di MODY (*maturity onset diabetes of the young*), ecc.

- difetti genetici dell'azione dell'insulina: resistenza insulinica di tipo A, leprecaunismo, lipo-atrofia, ecc.;
- patologie pancreatiche o malattie sistemiche con coinvolgimento pancreatico: pancreatiti, traumi, pancreatectomia, neoplasie, fibrosi cistica, emocromatosi, ecc.;
- endocrinopatie: acromegalia, sindrome di Cushing, feocromocitoma, ipertiroidismo, ecc.;
- indotto da farmaci o sostanze chimiche: glucocorticoidi, pentamidina, diazossido, tiazidi, acido nicotinico, α -interferone, ecc.;
- infezioni: rosolia congenita, *Cytomegalovirus*, ecc.

- **Forme non comuni di diabete immuno-mediato (IMD):** *Stiff-man Syndrome*, anticorpi anti-insulina, ecc.

- **Altre sindromi genetiche talora associate a diabete:** sindrome di Down, di Klinefelter, di Turner, di Laurence-Moon-Biedl, di Prader-Willi, di Huntington, ecc.

- **Diabete gestazionale**

1.b. Classificazione delle Sindromi Ipoglicemiche

Definizione

La Sindrome Ipoglicemica è definita da una **triade** (detta **di Whipple**), che comprende:

1. sintomi/segni di ipoglicemia (adrenergici e/o neuro-glucoopenici) (*cf. capitolo 2.b.1. a pag. 37*);
2. riduzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio;
3. scomparsa dei sintomi con l'ingestione di zuccheri ed il ripristino di normali livelli plasmatici di glucosio.

Per **Pseudo-ipoglicemia** o "Falsa Ipoglicemia" si intende una condizione, più frequente in donne giovani-adulte, caratterizzata da sintomatologia polimorfa (ansia, affaticamento, cefalea, sensazione di testa vuota, palpitazione e astenia), generalmente episodica, ma che può durare anche giorni o settimane, non sempre correlata ad un abbassamento del livello glicemico.

Non esiste accordo generale sui **cut-off** plasmatici da adottare per la definizione biochimica di ipoglicemia: in letteratura vengono riportati valori soglia compresi tra 45 e 75 mg/dL (da 2.5 a 4.2 mmol/L). Tale discordanza deriva dal fatto che la comparsa del quadro clinico di ipoglicemia è condizionata da tre variabili:

1. la risposta dell'organismo al digiuno;
2. la soglia di comparsa dei sintomi neuro-glucoopenici;
3. la soglia di comparsa della risposta controregolatoria.

La risposta controregolatoria inizia già a livelli di glicemia non particolarmente ridotti: la soppressione della secrezione insulinica ha luogo in presenza di glicemia pari a circa 70 mg/dL, ed il rilascio di ormoni controregolatori (catecolamine, glucagone, cortisolo e GH, *cf. capitolo 4.b.a. pag. 67*) si determina quando la glicemia scende al di sotto di 65 mg/dL.

Esiste, inoltre, una **differenza tra sessi** che può essere così sintetizzata:

- dopo digiuno di 24 h, la glicemia è in genere > 55 mg/dL negli uomini e > 35 mg/dL nelle donne;
- dopo digiuno di 48 e 72 h, la glicemia è, rispettivamente, > 50 mg/dL negli uomini e > 35 mg/dL nelle donne.

Altri **fattori che influenzano la risposta** al ridursi della glicemia, sono l'età del paziente e la formazione di corpi chetonici, che, rappresentando una fonte di energia per il sistema nervoso centrale (SNC), ritardano la comparsa dei sintomi neuro-glucoopenici.

Classificazione

La classificazione tradizionale (*cf. tabella 1.b.1.*) divide le sindromi ipoglicemiche in base alle circostanze in cui compare, distinguendo quindi due categorie maggiori: ipoglicemia a digiuno e ipoglicemia post-prandiale o reattiva. Un'ulteriore distinzione può essere proposta per le sindromi ipoglicemiche indotte dalla somministrazione di farmaci o dalla ingestione di sostanze tossiche (per esempio alcool) responsabili della caduta dei livelli glicemici.

Le ipoglicemie **"a digiuno"** sono caratterizzate dall'incapacità di mantenere la normale omeostasi glucidica quando è impedita l'assunzione di cibo. In questi casi per scatenare la

crisi ipoglicemica non sono necessari né l'assunzione di cibo né l'ingestione di farmaci o sostanze tossiche.

Al contrario, le ipoglicemie “**post-prandiali o reattive**” si manifestano entro poche ore dall'assunzione di cibo, mentre il digiuno non determina un abbassamento anormale della glicemia.

Tabella 1b.1.
Classificazione Clinica delle Sindromi Ipoglicemiche

<p>Ipoglicemie a digiuno</p> <ul style="list-style-type: none"> • insulinoma; • tumori extra-pancreatici (da cellule non β); • deficit endocrini: deficit di GH, insufficienza cortico-surrenalica, ipopituitarismo; • malattie epatiche: necrosi epatica acuta (da epatite virale, tossine, sindrome di Reye), glicogenosi, deficit di enzimi neogluco-genetici, altre cause di insufficienza epatica grave; • deficit di substrati: chetosi dell'infanzia, uremia, denutrizione grave, malattia delle urine a sciroppo d'acero; • autoanticorpi: anti-insulina, anti-recettore insulinico. <p>Ipoglicemie post-prandiali o reattive</p> <ul style="list-style-type: none"> • idiopatica; • alimentare; • DM-T2 in fase precoce o ridotta tolleranza al glucosio. <p>Ipoglicemie indotte</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmaci: insulina, secretagoghi dell'insulina (sulfaniluree e glinidi), pentamidina, disopiramide, chinino, β-bloccanti, salicilati, altri; • <i>factitia</i>: da assunzione non dichiarata di insulina o secretagoghi dell'insulina; • alcool; • intolleranza al fruttosio; • ipersensibilità alla leucina.
--

Un'altra possibile classificazione delle ipoglicemie è su base eziologica (*cfr tabella 1.b.2*).

Tabella 1b.2.
Classificazione Eziologica delle Sindromi Ipoglicemiche

<p>Insulino-dipendenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • insulinoma; • nesidioblastosi; • NIPHS (<i>noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia</i>); • anticorpi anti-insulina; • reattiva: alimentare, associata a DM-T2, idiopatica. <p>Insulino-indipendenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • insufficienza d'organo: epatica, renale, cardiaca;
--

- sepsi;
- deficit ormonale: cortisolo, GH, ipopituitarismo anteriore;
- anticorpi anti-recettore dell'insulina;
- tumori non insulari.

Da farmaci

- aumento dell'insulina plasmatica: insulina, sulfaniluree, disopiramide, chinino, pentamidina, ritodrine, isoniazide;
- aumento della sensibilità insulinica: β -bloccanti, ACE-inibitori, biguanidi, agonisti PPAR γ ;
- riduzione dell'*output* epatico di glucosio: alcool;
- meccanismi autoimmuni: idralazina, isoniazide, procainamide, α -interferone, farmaci contenenti gruppi sulfidrilici (metimazolo, captopril, penicillamina);
- meccanismi non definiti: sulfonamidi, salicilati, anticoagulanti (dicumarolici, warfarin), anti-infiammatori (indometacina, colchicina, paracetamolo, fenilbutazone), anti-psicotici (aloperidolo, clorpromazina, litio), ketoconazolo, octreotide, fenitoina.

Factitia: da assunzione non dichiarata di insulina o secretagoghi dell'insulina

Da tossici

- alcool etilico;
- tossine.

2. Quadri clinici

2.a. Diabete mellito

2.a.1. Diabete mellito di tipo 1

Daniela Gioia

Dati Clinici

Il diabete mellito di tipo 1 (DM-T1) è una malattia cronica dovuta alla distruzione autoimmune delle cellule β che producono l'insulina.

Prevalenza/Incidenza

La malattia insorge con la massima frequenza nei bianchi di discendenza nord-europea, con una differenza osservata di oltre 40 volte nella prevalenza della malattia, basata sulla localizzazione geografica. I tassi d'incidenza variano da 0.1/100.000 casi l'anno in Cina e Venezuela, fino a 36.8 e 36.5/100.000 casi l'anno, rispettivamente, in Sardegna e in Finlandia. La probabilità di sviluppare il diabete è 400 volte maggiore in un bambino finlandese rispetto a un bambino cinese.

L'incidenza del DM-T1 è in continuo aumento in tutto il mondo, sia nelle popolazioni che hanno una bassa prevalenza sia in quelle che hanno un'alta prevalenza. Entro il 2010 la prevalenza sarà di 50/100.000 casi in Finlandia e supererà i 30/100.000 casi l'anno in altre popolazioni.

Eziologia

L'esatta causa (o le cause) del DM-T1 resta non chiara.

La variazione geografica ed etnica del rischio di DM-T1 può riflettere la presenza di diversi gruppi (*pool*) di geni suscettibili, oppure può essere dovuta ad una prevalenza diversa di fattori causali ambientali, od anche ad una combinazione di questi due fattori. È stato ipotizzato che fattori ambientali, quali dieta, stress, virus, svolgano un ruolo modificatore e finanche primario nello sviluppo del DM-T1, contribuendo alla sua prevalenza variabile.

Un tempo la malattia veniva definita "diabete giovanile", perchè si riteneva che si verificasse soprattutto in soggetti di età inferiore a 18 anni. Tuttavia, dati più recenti indicano che il numero di nuovi casi è quasi uguale negli individui al di sopra e al di sotto dei 30 anni. La suscettibilità al DM-T1 è ereditaria, e i parenti di primo grado di un probando diabetico hanno un rischio accresciuto. Circa l'85% dei nuovi casi non mostra peraltro un simile *pedigree* familiare. Dal punto di vista genetico, la più importante regione associata alla predisposizione alla malattia è quella che codifica per i geni degli antigeni leucocitari umani altamente polimorfi (HLA, *Human Leukocyte Antigens*). Tuttavia, è stata avanzata la possibilità che quasi una ventina di altri loci contribuiscano al 50-70% della suscettibilità genetica totale.

Numerose prove vanno a supporto della teoria che il DM-T1 abbia origine autoimmune: la già menzionata associazione con il sistema HLA, la presenza di infiltrati leucocitari all'interno delle isole pancreatiche (insulite), e l'espressione di autoanticorpi reattivi (*cf. capitolo 5 a pag. 73*) nei confronti di queste. Sebbene considerata in passato una malattia a sviluppo acuto, oggi si sa che la storia naturale del DM-T1 è quella di un processo cronico autoimmune. Nella maggior parte dei pazienti esiste una fase pre-clinica asintomatica di malattia che dura mesi o anni.

L'etiologia del DM-T1, come quella della maggior parte delle malattie autoimmuni, è quindi determinata da una combinazione di fattori genetici e ambientali.

Gli studi genetici indicano una patogenesi multigenica, in cui:

- è coinvolto più di un gene;
- i geni coinvolti probabilmente non sono "mutati" (cioè non rappresentano rare varianti alterate da mutazioni deleterie), ma sono geni polimorfici presenti in varianti alleliche (ognuna con una frequenza maggiore dell'1% nella popolazione generale);
- la malattia è prodotta dall'interazione fra i vari geni interessati, con la partecipazione rilevante di fattori ambientali favorenti.

I progressi compiuti nel campo della conoscenza dell'eziopatogenesi e della fisiopatologia del DM-T1 hanno determinato:

- da un lato una diagnosi sempre più precoce della malattia, aggiungendo al classico quadro d'esordio acuto con chetoacidosi, anche la frequente osservazione di forme latenti, che esordiscono con quadri più attenuati (dallo scompenso gluco-metabolico non chetoacidotico all'iperglicemia transitoria);
- dall'altro, un diverso inquadramento clinico del DM-T1, che deve essere considerato come una **sindrome**, nell'ambito della quale si possono distinguere almeno due forme cliniche, ciascuna con caratteristiche peculiari: **il tipo Ia e il tipo Ib** (cfr tabella 2.a.1.1.).

Tabella 2.a.1.1.
Caratteristiche del diabete tipo Ia e tipo Ib

	Tipo Ia	Tipo Ib
Percentuale di casi	90%	10%
Sesso	prevalenza maschile	prevalenza femminile
Età di esordio	infantile-adolescenziale	tutte le età
Esordio stagionale	sì	no
Patogenesi	virale	autoimmune
Associazione HLA	DR4	DR3
Funzione β -cellulare	assente	discreta
Manifestazioni autoimmuni	transitorie	persistenti
Autoimmunità extra-pancreatica	assente	presente

Da tale distinzione non si può prescindere se si vuole un'aggiornata descrizione dei quadri clinici del DM-T1.

Contesto clinico

Diabete mellito di tipo 1 ad esordio infantile-adolescenziale (tipo Ia)

Nei bambini e negli adolescenti (picco di incidenza intorno ai 10-15 anni di età) il DM-T1 è caratterizzato da un esordio brusco, spesso stagionale e dopo una malattia virale, con il classico quadro della chetoacidosi diabetica, le cui principali manifestazioni cliniche sono:

- poliuria e polidipsia (l'inizio dell'enuresi notturna è considerato come un indice abbastanza sicuro dell'esordio clinico del diabete);
- crampi muscolari, parestesie agli arti inferiori, astenia;
- disturbi del *visus* per un difetto reversibile di rifrazione legato a variazioni del contenuto idrico dei mezzi diottrici;

- anoressia (spesso preceduta da polifagia), nausea, vomito, dolore addominale (talvolta quadro simulante addome acuto);
- alito acetoneo, respiro di Kussmaul (tachipnea con respiro profondo);
- disidratazione (secchezza della cute e delle mucose, tachicardia, ipotensione);
- ipotermia (se presente ipertermia bisogna sospettare un'infezione);
- obnubilamento del sensorio (stato soporoso, coma se l'osmolarità plasmatica è > 350 mOsm/L);
- prurito, bruciore, arrossamento a carico dei genitali esterni (vulvo-vaginiti o balano-postiti da miceti);
- calo ponderale e/o deficit di accrescimento somatico;
- oligomenorrea o amenorrea, da inibizione dell'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico;
- steatosi epatica, xantomatosi eruttiva, lipemia *retinalis* (se coesiste ipertrigliceridemia).

Diabete mellito di tipo 1 a esordio nell'età adulta (tipo 1b o *Latent Autoimmune diabetes of the Adult, LADA*)

Fino ad un recente passato tutti i diabetici con esordio della malattia dopo i 30-40 anni di età venivano classificati come affetti da diabete di tipo 2. In realtà, almeno il 10% dei casi di diabete con esordio in età adulta appartengono al diabete di tipo 1b, correlato patogeneticamente con primitive alterazioni autoimmunitarie e all'aplotipo HLA DR3, che mostra prevalenza femminile, manifestazioni bio-umorali e cliniche persistenti da alterata risposta immunitaria, anche extra-pancreatiche, in cui si ha un deterioramento più lento della funzione β -cellulare e che, quindi può esordire:

- in forma lenta e/o attenuata (iperglicemia transitoria, scompenso gluco-metabolico non chetoacidotico);
- in forma acuta (chetoacidosi diabetica).

Dal punto di vista clinico, il tipico paziente con LADA si caratterizza per:

- età d'esordio > 35 anni;
- indice di massa corporea normale o inferiore alla norma;
- insulino-dipendenza, di solito non all'esordio, ma a sviluppo graduale (in media entro 4 anni dall'esordio), parallelamente ad un graduale declino della funzione β -cellulare residua.

Un altro aspetto da considerare nel DM-T1 ad esordio in età adulta è rappresentato dalla non infrequente coesistenza di altre malattie autoimmuni, endocrine e non endocrine, in fase sia clinica sia sub-clinica. Infatti, il DM-T1 può essere una delle componenti delle sindromi poliendocrine autoimmuni (APS). Distinguiamo:

- APS tipo I: coesistenza di almeno due condizioni tra m. di Addison, ipoparatiroidismo, moniliasi muco-cutanea cronica;
- APS tipo II: m. di Addison in associazione a DM-T1 e/o malattie tiroidee autoimmuni;
- APS tipo III: malattie tiroidee autoimmuni in associazione a DM-T1 e/o anemia perniciosa;
- APS tipo IV: qualsiasi associazione non contemplata fra le precedenti.

Il DM-T1 è presente nel 4-12% dei casi di APS di tipo I e nel 50% dei casi di APS di tipo II e III.

Biochimica

Il quadro laboratoristico del **diabete di tipo 1a** è caratterizzato da:

- glicemia > 250 mg/dL (di solito > 600 mg/dL);
- chetonuria (*cfr capitolo 3.b. a pag. 53*) positiva (di solito > 80 mg/dL);
- pH arterioso < 7.35 (si può arrivare a pH < 7.0) con bicarbonati arteriosi < 15 mEq/L e gap anionico > 12 mEq/L;
- pO_2 normale con pCO_2 ridotta (di solito < 25 mm Hg);

- osmolarità sierica variabile (di solito maggiore della norma);
- sodiemia e potassiemia variabili (di solito Na = 130-140 mEq/L e K > 5 mEq/L);
- Peptide-C (*cf*r capitolo 4.a. a pag. 65) plasmatico e nelle urine delle 24 ore basso o indosabile (di solito plasmatico < 1.5 ng/mL, urinario < 15 µg/die).

Altri reperti laboratoristici che possono accompagnare lo scompenso gluco-metabolico sono:

- in rapporto alla disidratazione: incremento di azotemia, amilasemia, ematocrito, conta leucocitaria (se concomita un'infezione, leucociti > 20.000/mm³);
- ipertrigliceridemia;
- ipertransaminasemia (di solito aumento delle GPT/ALT di 2-3 volte la norma).

Il DM-T1 che esordisce in età infantile–adolescenziale presenta, inoltre, fenomeni autoimmunitari transitori (*cf*r capitolo 5 a pag. 73), che si esprimono caratteristicamente nella presenza di livelli incostanti di anticorpi anti-cellule insulari (*Islet Cells Antibodies*, ICA) e, soprattutto, di anticorpi anti-insulina endogena (*Insulin AutoAntibodies* o IAA). Questi ultimi presentano livelli sierici inversamente proporzionali all'età di esordio e direttamente proporzionali alla velocità di progressione del danno β-cellulare; inoltre di solito, gli anticorpi anti-insulina endogena scompaiono alcuni anni dopo l'esordio clinico del diabete, mentre tendono a comparire gli anticorpi anti-insulina esogena.

Il **LADA** si differenzia dal punto di vista biochimico soprattutto per la positività anticorpale, in particolare per gli anticorpi anti-acido glutammico–decarbossilasi (GAD). Gli ICA sono presenti nel 15-30% dei pazienti in cui il diabete è esordito in età adulta: una parte di questi pazienti presenta livelli sierici di ICA fluttuanti nel tempo, a cui fa riscontro, di solito, una velocità non elevata di deterioramento β-cellulare; gli altri, invece, presentano livelli di ICA più stabili, a cui corrisponde, generalmente, un'elevata velocità di deterioramento β-cellulare. Gli anti-GAD, presenti nel 10% circa dei pazienti il cui diabete è esordito in età adulta, mostrano livelli sierici molto più stabili (persistenti anche oltre 40 anni dopo la diagnosi) e direttamente proporzionali all'età di esordio. Inoltre, gli anti-GAD si sono dimostrati largamente superiori agli ICA nel predire quali pazienti, con diabete ad esordio in età adulta, svilupperanno una precoce insulino-dipendenza: infatti, il 60-95% dei pazienti che sono anti-GAD positivi al momento della diagnosi diventerà insulino-dipendente entro 10 anni. Da quanto detto, si evidenzia la necessità di utilizzare il dosaggio sierico degli anticorpi anti-GAD in tutti i pazienti che mostrano caratteristiche cliniche suggestive per LADA. Infatti, in caso di positività va evitata la somministrazione di ipoglicemizzanti orali (soprattutto le sulfaniluree) che potrebbero accelerare la velocità di declino della funzione β-cellulare, mentre dovrebbe essere incoraggiata una terapia insulinica precoce.

Esami di base e test dinamici

Alla diagnosi

- glicemia a digiuno e plurifrazionata (*cf*r capitolo 3.a. a pag. 51);
- esame urine per glucosio e chetoni (*cf*r capitolo 3.b. a pag. 53);
- HbA_{1c} (*cf*r capitolo 3.c. a pag. 56);
- lipidi (*cf*r capitolo 23 a pag. 247);
- microalbuminuria (*cf*r capitolo 3.d. a pag. 59);
- marker autoimmunitari (*cf*r capitolo 5 a pag. 73);
- tipizzazione HLA (in particolare, la tipizzazione fenotipica con HLA-DQ e DR);
- insulinemia, peptide-C (*cf*r capitolo 4.a. a pag. 65);
- test al glucagone per peptide-C (*cf*r capitolo 8.a. a pag. 113);
- valutazione autoanticorpi organo-specifici: anti-tireoglobulina, anti-perossidasi tiroidea, anti-endomisio, anti-mucosa gastrica, anti-transglutaminasi;
- ormoni tiroidei.

Nel monitoraggio

- glicemia seriata (eventualmente con tecniche di monitoraggio, *cfr capitolo 20 a pag. 217*);
- esame urine per glucosio e chetoni (*cfr capitolo 3.b. a pag. 53*);
- HbA_{1c} (*cfr capitolo 3.c. a pag. 56*);
- lipidi (*cfr capitolo 23 a pag. 247*);
- microalbuminuria (*cfr capitolo 3.d. a pag 59*).

Esami strumentali

- ECG;
- visita oculistica;
- ecografia addominale.

Criteria Diagnostici

Sintomi di diabete (poliuria, polidipsia e inspiegabile calo ponderale) e glicemia casuale ≥ 200 mg/dL (per casuale si intende effettuata durante la giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo).

Bibliografia

- Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986, 314: 1360-7.*
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997, 20: 1183-97.*
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998, 15: 539-53.*
- Atkinson M, Eisenbarth G. Type I diabetes: new perspective on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001, 358: 221-9.*

2.a.2. Diabete mellito di tipo 2

Daniela Gioia

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Il diabete di tipo 2 (DM-T2, in passato definito diabete mellito della maturità o non insulino-dipendente) è una delle malattie croniche più frequenti, e colpisce circa il 6% della popolazione degli Stati Uniti (circa 16 milioni di persone).

Dal punto di vista fenotipico circa il 95% dei pazienti diabetici è affetto da DM-T2. Questa malattia, tuttavia, è estremamente eterogenea:

- approssimativamente il 10% dei soggetti affetti ha un DM-T1 ad esordio tardivo;
- un altro 5% circa lo sviluppa quale risultato di difetti monogenici nella secrezione o nell'azione dell'insulina;
- i rimanenti pazienti hanno il DM-T2.

Si prevede che il numero di persone con DM-T2 nel mondo aumenterà dagli attuali 135 milioni ad oltre 300 milioni nel 2025, e la maggior parte di questo incremento si verificherà nei

paesi in via di sviluppo. La prevalenza del DM-T2 negli Stati Uniti è aumentata rapidamente negli ultimi 50 anni ed è massima nelle minoranze etniche, tra cui afro-americani, latino-americani e nativi americani (tra gli indiani Pima dell'Arizona il 50% degli adulti > 35 anni è affetto dalla malattia). In tutte le popolazioni la prevalenza aumenta con l'età: nei bianchi raggiunge il 20% a 80 anni.

Eziologia

La patogenesi del DM-T2 coinvolge l'interazione di fattori genetici e ambientali (acquisiti), che influenzano negativamente la secrezione insulinica (cioè la funzione delle β -cellule pancreatiche) e la risposta dei tessuti all'insulina (cioè la sensibilità all'insulina). Sia la ridotta funzione β -cellulare che l'insulino-resistenza sono presenti prima della comparsa del DM-T2 e sono predittivi del suo sviluppo futuro. Il DM-T2 è una malattia poligenica per il cui sviluppo devono intervenire gli effetti additivi di un numero ancora sconosciuto di polimorfismi genetici (fattori di rischio congeniti), sebbene questi possano non essere necessariamente sufficienti in assenza di fattori ambientali (fattori di rischio acquisiti).

L'importanza dei **fattori ereditari** è sottolineata dal fatto che il rischio di sviluppare la malattia nel corso dell'intera vita può arrivare:

- all'80% in una persona con entrambi i genitori o con un gemello identico affetti da DM-T2;
- al 30% (2-4 volte superiore a quello della popolazione generale) nel caso sia affetto un solo genitore o un fratello.

Il primo difetto evidenziabile in persone con normale tolleranza al glucosio geneticamente predisposte a sviluppare un DM-T2 è una ridotta funzione β -cellulare.

Anche i **fattori ambientali** (acquisiti), peraltro, sono critici per lo sviluppo della malattia, in quanto in loro assenza i fattori genetici possono essere insufficienti a causare la malattia. I più importanti sono quelli che influenzano la sensibilità all'insulina: obesità (specialmente obesità viscerale), sedentarietà, fumo, regimi alimentari iperlipidici e con basso contenuto in fibre, basso peso alla nascita. I *trial* di intervento hanno costantemente dimostrato che il rischio di sviluppare un DM-T2 può essere ridotto fin del 60% dalla restrizione calorica, dal cambiamento della dieta, e dall'incremento dell'attività fisica. Sebbene la maggior parte (> 90%) dei pazienti con il classico DM-T2 siano obesi (e quindi insulino-resistenti), la gran parte degli obesi insulino-resistenti non è diabetica. Ciò che differenzia quindi gli individui obesi con e senza diabete è la capacità di compensare l'insulino-resistenza con un aumento della secrezione d'insulina.

Contesto clinico

È la forma più comune di diabete, rappresentando il 90-95% di tutte le forme.

È generalmente diagnosticato nell'età adulta.

L'insorgenza della malattia precede di parecchi anni la diagnosi.

È caratterizzato da due alterazioni fisiopatologiche:

- alterata secrezione insulinica;
- insulino-resistenza.

È frequentemente associato ad obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, aterosclerosi.

Nella maggior parte dei casi non è necessaria terapia insulinica.

Biochimica

Iperglicemia a digiuno.

Iperinsulinemia basale e dopo carico orale di glucosio (*cf* capitolo 6.a. a pag. 85).

Normale risposta del peptide-C al test di stimolo con glucagone (*cf* capitolo 8.a. a pag. 113).

Alterazioni del quadro lipidico, con diminuzione del colesterolo HDL ed aumento del colesterolo LDL (*cf* capitolo 23 a pag. 247).

Esami di base e test dinamici

Alla diagnosi

- glicemia a digiuno e plurifrazionata (*cf*r capitolo 3.a. a pag. 51);
- esame urine per glucosio e chetoni (*cf*r capitolo 3.b. a pag. 53);
- HbA_{1c} (*cf*r capitolo 3.c. a pag. 56);
- lipidi (*cf*r capitolo 23 a pag. 247);
- microalbuminuria (*cf*r capitolo 3.d. a pag. 59);
- test al glucagone per peptide-C (*cf*r capitolo 8.a. a pag. 113).

Nel monitoraggio

- glicemia seriata (eventualmente con tecniche di monitoraggio, *cf*r capitolo 20 a pag. 217);
- glicosuria (*cf*r capitolo 3.a. a pag. 51);
- HbA_{1c} (*cf*r capitolo 3.c. a pag. 56);
- lipidi (*cf*r capitolo 23 a pag. 247);
- microalbuminuria (*cf*r capitolo 3.d. a pag. 59).

Esami strumentali

- ECG;
- ecocardiogramma;
- ECG dinamico sec. Holter;
- visita oculistica per *fundus* ed eventuale fluorangiografia;
- ecografia addominale;
- EMG;
- eco-doppler arterioso arti inferiori e tronchi sovra-aortici.

Criteri Diagnostici

I criteri per la diagnosi del DM-T2 al di fuori della gravidanza sono la presenza di:

- sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, ...) associati al riscontro di una glicemia casuale ≥ 200 mg/dL (per casuale si intende una glicemia effettuata durante la giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo);
- glicemia a digiuno (dopo almeno 8 ore senza ingestione di cibo) ≥ 126 mg/dL (*livello di evidenza E*);
- glicemia a 2 ore durante OGTT ≥ 200 mg/dL (il test deve essere effettuato come consigliato dall'OMS, utilizzando un carico orale di 75 g di glucosio anidro sciolto in acqua, *cf*r capitolo 6.a. a pag. 85).

Sono quindi disponibili tre modalità per la diagnosi di diabete, ognuna delle quali, in mancanza di inequivocabili segni di iperglicemia, deve essere riconfermata in un'altra giornata. Anche se l'OGTT (*cf*r capitolo 6.a. a pag. 85) è la modalità più sensibile e lievemente più specifica per la diagnosi di diabete rispetto alla glicemia a digiuno (FPG), è poco riproducibile e meno utilizzabile nella pratica clinica. A causa della semplicità d'uso, dell'accettabilità del paziente e del basso costo, la glicemia a digiuno è l'esame diagnostico preferito. Anche se attualmente non appare indicato l'uso della HbA_{1c} nella diagnosi del diabete, si sottolinea che la maggior parte della popolazione affetta da diabete secondo i criteri dell'OGTT, ma non secondo il criterio della FPG, ha valori di HbA_{1c} $< 7\%$.

L'iperglicemia di grado non sufficiente a diagnosticare il diabete è classificata come alterata glicemia a digiuno (IFG) o ridotta tolleranza glucidica (IGT), a seconda dell'uso come test diagnostico della glicemia a digiuno o dell'OGTT:

- IFG = glicemia a digiuno fra 100 e 125 mg/dL;
- IGT = glicemia a 120 minuti dopo OGTT compresa fra 140 e 199 mg/dL.

Recentemente, IFG e IGT sono stati dimostrati essere fattori di rischio per diabete e malattia cardiovascolare.

☞ Il DM-T2 è spesso non diagnosticato fino a quando non si manifestano delle complicanze: si stima che circa un terzo di tutte le persone con diabete non venga diagnosticato.

I **soggetti ad alto rischio** devono essere sottoposti ad un **esame di screening** per diabete e pre-diabete. I criteri per la ricerca del diabete nei soggetti adulti, asintomatici sono i seguenti:

- in tutti gli individui con età > 45 anni, in particolare in quelli con BMI > 25, deve essere effettuato un test per la ricerca del diabete, da ripetere ogni 3 anni se normale (*livello di evidenza E*);
- un test per la ricerca del diabete deve essere preso in considerazione in soggetti più giovani, oppure deve essere effettuato più frequentemente in tutti gli individui in sovrappeso (BMI > 25) e con fattori aggiuntivi di rischio (*livello di evidenza E*), cioè coloro che:
 - sono abitualmente inattivi fisicamente;
 - hanno un parente di primo grado con diabete;
 - sono membri di etnie ad alto rischio (afro-americani, latino-americani, nativi americani, asiatici americani, abitanti delle isole del Pacifico);
 - hanno partorito un bambino di peso > 4 kg o hanno una diagnosi di diabete gestazionale;
 - sono ipertesi (PA > 140/90 mm Hg);
 - hanno colesterolo HDL < 35 mg/dL e/o trigliceridi > 250 mg/dL;
 - hanno sindrome dell'ovaio policistico;
 - in precedenti valutazioni sono risultati portatori di IGT o IFG;
 - hanno altre condizioni cliniche associate con l'insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*);
 - hanno una storia di patologia vascolare.

Anche se entrambi utilizzano gli stessi esami clinici, c'è una differenza rilevante fra test diagnostici e di *screening*, determinata dal contesto sanitario:

- lo scopo dello *screening* è quello di identificare soggetti asintomatici che sono probabilmente diabetici o pre-diabetici; i soggetti identificati come positivi allo *screening*, dovranno essere sottoposti ai test diagnostici secondo i criteri *standard*, al fine di stabilire una diagnosi definitiva;
- al contrario, i test diagnostici effettuati in un soggetto che evidenzia sintomi o segni di malattia non rappresentano uno *screening*.

Bibliografia

Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Follow up report on the diagnosis of diabetes melitus. *Diabetes Care* 2003, 23: 3160-7.

Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American diabetes association and 1999

World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. Diabetes Care 2000, 23: 1108-12.

Kahn S. The importance of beta cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 4047-58.

Pratley R, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. Diabetologia 2001, 44: 929-45.

2.a.3. Diabete gestazionale

Giorgio Borretta

Definizione

Il diabete gestazionale (GDM) è definito come un'alterata tolleranza ai carboidrati, di variabile grado e severità, con inizio o primo riscontro durante la gravidanza. La definizione non fornisce indicazioni sul tipo di trattamento in gravidanza, né sull'evoluzione che questa condizione avrà dopo il parto e non esclude che il disordine metabolico sia preesistente alla gravidanza stessa.

Le donne gravide, che sono già diabetiche prima della gravidanza, non hanno il diabete gestazionale ma hanno "diabete e gravidanza" e devono essere trattate di conseguenza, prima, durante e dopo la gravidanza.

Epidemiologia

I dati epidemiologici indicano che il GDM è una patologia ad elevata frequenza, mostrando una marcata variabilità (1-14%) in relazione alle diverse etnie. Studi italiani individuano una prevalenza che oscilla dal 2 al 12%, da collegarsi in primo luogo alle diverse metodiche di *screening* adottate e all'età delle pazienti (poco frequente sotto i 25 anni, mentre interessa il 10-20% delle donne con età maggiore di 35 anni); globalmente si stima che la prevalenza del GDM in Italia sia di circa il 6% delle gravidanze.

Il GDM rappresenta il 90% di tutte le forme di diabete che si osservano in gravidanza.

Cenni clinici

Che il GDM sia una reale entità clinica è dimostrato dal fatto che tale affezione, spesso paucisintomatica, è gravata da un'**elevata prevalenza di morbilità materna e fetale**. Le complicanze più frequenti sono:

- nella madre preeclampsia e taglio cesareo;
- nel bambino microsomia, policitemia, sindrome da *distress* respiratorio, iperbilirubinemia, ipoglicemia, ipocalcemia; i figli di donne con GDM hanno inoltre un maggiore rischio di sviluppare obesità e diabete.

Le donne affette da GDM costituiscono una popolazione ad **elevato rischio per sviluppo di DM-T2 negli anni successivi**: il 60% circa delle donne con pregresso GDM sviluppa diabete manifesto entro i 15 anni dal parto. Tuttavia, **subito dopo il secondamento** si assiste ad una **brusca caduta della glicemia** che richiede l'immediata sospensione della terapia insulinica eventualmente introdotta durante la gestazione.

Sei settimane dopo il parto la donna con GDM deve sottoporsi a **rivalutazione della tolle-**

ranza glucidica secondo i criteri adottati per i soggetti non in gravidanza. I soggetti risultati normali a questo primo *follow-up* andrebbero rivalutati annualmente.

Diagnosi

Nonostante la diagnosi di GDM sia rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenti inoltre un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica nella madre, ancora oggi non c'è uniformità e chiarezza sulle procedure da seguire per lo *screening* e la diagnosi di malattia.

La procedura proposta fa riferimento agli "Standard italiani per la cura del diabete mellito", pubblicati congiuntamente da AMD e SID nel 2007.

La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve comprendere la ricerca di eventuali fattori di rischio di GDM (*cf*r tabella 2.a.3.1):

- in presenza di rischio intermedio occorre eseguire un test da carico orale di glucosio alla 24°-28° settimana di gestazione;
- in presenza di rischio alto, invece, è necessario eseguire il test più precocemente possibile;
- nel basso rischio lo *screening* del GDM non è necessario.

La procedura di *screening* suggerita è il test da carico orale di glucosio in due fasi: minicarico con 50 g di glucosio e test diagnostico con 100 g di glucosio (*cf*r capitolo 6.b. a pag. 89).

Tabella 2.a.3.1. Profili di rischio

Basso rischio	<ul style="list-style-type: none"> • età < 25 anni • peso pre-gravidico normale • familiarità negativa per diabete mellito • anamnesi negativa per alterazioni del metabolismo glucidico • anamnesi ostetrica priva di esiti sfavorevoli • gruppo etnico a bassa prevalenza di GDM
Medio rischio	Caratteristiche intermedie tra basso e alto rischio
Alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> • familiarità positiva per diabete in parenti di primo grado • pregresso riscontro di alterata tolleranza glucidica • macrosomia fetale in gravidanze precedenti • obesità • glicosuria marcata nella gravidanza in corso

Bibliografia

Lapolla A, et al. Gruppo di studio SID Diabete e Gravidanza. *Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. Il Diabete, dicembre 2000.*

AMD-SID-Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 2007.*

2.a.4. Diabete mellito di altro tipo

Alessandro Scorsone

Le forme secondarie di diabete sono piuttosto rare (alcune notevolmente rare). La comprensione ed il corretto inquadramento diagnostico-terapeutico di tali forme è di vitale importanza, dato che la loro presentazione all'esordio, spesso inusuale, implica una progressione più rapida o una maggiore resistenza alla terapia medica e comportamentale. La terapia medica del diabete si è del resto concentrata sempre di più negli ultimi anni sulle forme specifiche di diabete e sugli aspetti della condizione metabolica del soggetto affetto (insulino-resistenza, deficit insulinico, incremento della produzione epatica di glucosio).

Forme genetiche

Difetti genetici della β -cellula

Provocano un deficit di secrezione insulinica, mentre l'azione è lievemente ridotta o normale.

Il più frequente (anche se $\leq 5\%$ dei casi di diabete ad insorgenza giovanile) è il cosiddetto **MODY** (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), le cui caratteristiche sono:

- comparsa precoce dell'iperglicemia (prima dei 25 anni);
- eredità di tipo autosomico dominante (tutti i soggetti con MODY hanno un familiare di I grado affetto);
- rarità dell'obesità;
- storia naturale senza evidenza di autoimmunità β -cellulare e chetosi, e nella maggior parte dei casi non stretta insulino-dipendenza.

Allo stato attuale sono note 6 mutazioni genetiche su cromosomi differenti, elencati in ordine di frequenza nella tabella 2.a.4.1.

Tabella 2.a.4.1.

Mutazione	Cromosoma	Tipo
HNF-1 α	12	MODY 3
glucochinasi	7	MODY 2
HNF-4 α	20	MODY 1
IPF-1 (insulin promoter factor-1)	13	MODY 4
HNF-1 β	17	MODY 5
NeuroD1	2	MODY 6

La forma più comune (MODY 3) è associata alla mutazione di un fattore di trascrizione epatico (*Hepatocyte nuclear factor 1 α*), che regola la trascrizione genetica dell'insulina, con conseguente deficit di secrezione insulinica.

La seconda forma più comune (MODY 2) coinvolge il gene della glucochinasi, provocando ridotta sensibilità β -cellulare al glucosio e secrezione insulinica ridotta: i valori glicemici sono nel *range* moderatamente iperglicemico (126-144 mg/dL) e la risposta insulinemica viene potenziata dall'infusione di glucosio a livelli superiori a questi (mentre nel MODY 1 e 3 la risposta insulinemica è assente o piatta per qualunque valore di glicemia).

Alcune **mutazioni puntiformi del DNA mitocondriale**, che provocano alterazioni a carico del RNA-*transfer*, sono riscontrabili in associazione a diabete mellito e sordità. Una simile mutazione è stata riscontrata nella sindrome MELAS (*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like syndrome*), di cui però il diabete non fa parte: a spiegazione di questa dissociazione è stato ipotizzato che la stessa lesione genetica possa dare espressioni fenotipiche diverse.

Difetti genetici dell'azione insulinica

Dipendono da **mutazioni del recettore insulinico con insulino-resistenza** spesso severa, e quindi iperinsulinemia ed iperglicemia. Nei soggetti affetti sono frequenti *acanthosis nigricans* (ipercheratosi papillomatosa, con deposizione di melanina soprattutto alle ascelle, sul collo, all'inguine e nelle aree di corneificazione), iperandrogenismo femminile e ovaio micro-policistico (precedentemente definita come sindrome da insulino-resistenza di tipo A).

Una severa insulino-resistenza caratterizza anche due forme pediatriche rare di diabete mellito: il Leprecaunismo, associato anche ad anomalie maxillo-facciali, e la sindrome di Rabson-Mendenhall, associato anche ad anomalie delle unghie e dei denti con iperplasia della ghiandola pineale.

Nel diabete lipo-atrofico, caratterizzato da atrofia del tessuto adiposo, pubertà precoce, ipostaturismo, virilizzazione, *acanthosis nigricans*, epatopatia cronica, iperlipemia, l'alterazione sembra risiedere nella trasduzione del segnale insulinico post-recettoriale.

Altre sindromi genetiche

In esse il diabete mellito è associato a:

- errori del metabolismo: porfirie;
- alterazioni neuromuscolari: distrofia miotonica, s. di Wolfram (atrofia del nervo ottico, sordità e diabete insipido), s. di Laurence-Moon-Biedl (retinite pigmentosa, ritardo mentale e obesità);
- obesità congenita (s. di Prader-Willi);
- disordini citogenetici: s. di Turner, s. di Klinefelter, s. di Down.

Forme acquisite

Danno pancreatico con perdita cellulare

Queste forme (secondarie fra l'altro a pancreatiti, traumi, pancreatectomia, neoplasia pancreatica, fibrosi cistica, emocromatosi) sono caratterizzate, indipendentemente dalla causa, da **riduzione assoluta o relativa della capacità di produzione insulinica** (perdita di β -cellule in soggetto con riserva pancreatica già in precedenza ridotta). La perdita di cellule β -pancreatiche, prevalente rispetto a quella delle α -cellule che producono glucagone, determina uno stato metabolico in cui vi sono insulino-penia e bassi livelli di glucagonemia (nel DM-T1, al contrario, vi è iperglucagonemia relativa). Sono inoltre presenti ridotta produzione epatica di glucosio (blocco della neoglucogenesi), ridotta chetogenesi (ipoglucagonemia) ed elevata sensibilità all'insulina. La conseguenza è la notevole instabilità glicemica (frequenti picchi iperglicemici post-prandiali seguiti da ipoglicemie severe).

Forme secondarie ad endocrinopatie

L'endocrinopatia è responsabile di eccessi o difetti ormonali, che si associano spesso a diabete mellito per via di meccanismi non sempre del tutto noti: in alcune prevale l'insulino-resistenza (acromegalia, s. di Cushing, ipertiroidismo, glucagonoma, prolattinoma, eccessiva secrezione di ormoni sessuali o PTH), in altre l'insulino-penia (feocromocitoma, somatostati-

noma, m. di Conn, s. da carcinoide, ridotta secrezione di GH).

Con la risoluzione o il controllo dell'endocrinopatia sottostante (ad esempio s. di Cushing), si assiste spesso alla risoluzione del diabete mellito, sebbene in alcuni casi questo persista, a testimonianza di un difetto insulinico precedente di cui l'endocrinopatia ha accelerato la progressione.

Forme iatrogene

Alcuni farmaci possono avere un "effetto diabetogeno", in quanto inducono iperglicemia dopo somministrazione prolungata. Tale effetto può essere la conseguenza di ridotta secrezione insulinica o di ridotta utilizzazione periferica del glucosio.

Spesso il passaggio da una condizione di pre-diabete a quella di diabete conclamato non è reversibile con la sospensione del farmaco, ad indicare quindi che il farmaco provoca semplicemente l'accelerazione di un processo già avanzato di progressione verso il diabete (insulino-penia relativa). Tra i farmaci che più frequentemente causano iperglicemia vanno menzionati soprattutto i corticosteroidi (in pazienti con malattie croniche e/o neoplastiche), il GH, e, ultimamente, gli antidepressivi di ultima generazione.

Forme post-infettive

Alcuni virus sono stati associati allo sviluppo del diabete mellito. Questo è frequente nei soggetti con rosolia congenita, sebbene nella maggior parte di questi soggetti sia altrettanto frequente il riscontro di *markers* HLA e immunologici tipici del DM-T1. Va infine aggiunto come alcuni virus (*Coxsackie*, *Cytomegalovirus*, *Adenovirus* e *Morbillo*) siano stati spesso chiamati in causa nel percorso eziopatogenetico del DM-T1.

Forme immuno-mediate

Sono rare.

La "*stiff-man syndrome*" (sindrome dell'uomo rigido) è autoimmune, caratterizzata da titoli elevati di autoanticorpi anti-GAD, colpisce il sistema nervoso centrale e, oltre alla rigidità muscolare, provoca l'insorgenza di spasmi muscolari dolorosi. Circa un terzo dei pazienti affetti diventa diabetico.

Gli anticorpi anti-recettore insulinico, agendo come antagonisti determinano uno stato di insulino-resistenza, mentre, in altri casi, causano ipoglicemia agendo come agonisti. La presenza di questi autoanticorpi è riscontrabile anche in altre patologie di tipo autoimmune.

Tabella 2.a.4.2.

Tipo di diabete	Esempio
Difetto genetico della funzione β-cellulare	MODY 1-6, alterazione del DNA mitocondriale, altro.
Difetto genetico dell'azione insulinica	Insulino-resistenza di tipo A, leprecaunismo, S. di Rabson-Mendenhall, diabete lipo-atrofico, altro.
Sindromi genetiche con DM associato	Sindromi di Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi, porfiria, distrofia miotonica, atassia di Friedreich, altro.
Malattie del pancreas esocrino	Pancreatiti, traumi, pancreatectomia, neoplasia, fibrosi cistica, emocromatosi, altro.
Secondario ad endocrinopatia	Acromegalia, s. di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma, altro.

Indotto da farmaci	Vacor, pentamidina, ac. nicotinico, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, α -interferon, β -adrenergici, altri farmaci.
In corso di infezioni	Rosolia congenita, <i>Citomegalovirus</i> , altro.
Immuno-mediato (forme insolite)	"Stiff-man" syndrome, anticorpi anti-recettore, altro.

Bibliografia

- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997, 20: 1183–97.*
- Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Follow up report on the diagnosis of diabetes melitus. Diabetes Care 2003, 23: 3160-7.*
- Musso C, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. Medicine 2004, 83: 209–22.*
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001, 345: 971–80.*

2.b. Ipoglicemie

2.b.1. Generalità

Rinaldo Guglielmi

Contesto clinico

I segni ed i sintomi dell'ipoglicemia sono dovuti alla deprivazione di glucosio nelle cellule nervose e possono essere schematicamente distinti in:

- **autonomici**, dovuti all'attivazione del sistema nervoso autonomo con rilascio di adrenalina e, di solito nel paziente non diabetico, precedono i segni e sintomi neuro-gluco-penici;
- **neuro-gluco-penici**, sono l'espressione diretta della deprivazione di glucosio a livello del SNC. La soglia glicemica al di sotto della quale essi compaiono si riduce con il ripetersi degli eventi ipoglicemici, poiché si instaura un meccanismo adattativo con aumento dell'espressione dei trasportatori specifici GLUT1 e GLUT3 a livello del SNC ed il conseguente aumento della capacità di trasporto del glucosio dal sangue.

L'intensità dei sintomi e dei segni (*cf tab 2b1.1*) è in genere correlata con l'entità dell'ipoglicemia: in caso di ipoglicemie particolarmente intense e prolungate si può arrivare alla degenerazione e necrosi delle cellule nervose con danno cerebrale irreversibile.

Tabella 2.b.1.1.

	Sintomi	Segni
Adrenergici	<ul style="list-style-type: none"> • Sudorazione • Vampate di calore • Palpitazioni • Tremore • Ansia • Parestesie • Fame, nausea e vomito 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachicardia • Pallore • Aumento della pressione arteriosa differenziale
Neuro-gluco-penici	<ul style="list-style-type: none"> • Debolezza • Cefalea • Disturbi visivi • Difficoltà di concentrazione fino a confusione mentale • Vertigini • Agitazione e irritabilità • Disturbi cognitivi • Visione offuscata e diplopia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotermia • Deficit neurologici focali • Convulsioni • Coma

Diagnosi

I segni ed i sintomi di ipoglicemia sono relativamente aspecifici: la prima cosa da fare, pertanto, è **obiettivare la reale presenza di bassi livelli glicemici**. Ottenuta la conferma dei tre elementi della triade di Whipple, la diagnosi è stabilita, ma deve essere definita l'eziologia della condizione clinica.

☞ Se i valori della glicemia si confermano normali in dosaggi ripetuti effettuati in occasione dei sintomi suggestivi, l'ipoglicemia è esclusa e non si devono programmare ulteriori indagini.

La maggiore difficoltà diagnostica è legata alla difficoltà di ottenere un'accurata determinazione della glicemia al momento degli episodi sospetti, a causa della breve durata dei sintomi e/o di motivi logistici. In tali casi può essere consigliato l'uso domiciliare di un glucometro, pur tenendo conto delle limitazioni di tale dato (è pertanto opportuno addestrare alla rilevazione anche un familiare o un amico stretto).

☞ Nella maggior parte dei casi il risultato è ottenuto da una persona poco esperta e che, al momento della determinazione, è in preda a sintomatologia autonoma o neuro-gluco-penica. A ciò si aggiunge una minore accuratezza di alcuni strumenti per bassi valori glicemici.

Dati anamnestici indispensabili

- lavoro del paziente;
- familiarità per diabete;
- consumo di alcool;
- malattie predisponenti;
- terapia farmacologica in atto;
- modalità di insorgenza dei sintomi (a digiuno o in fase post-prandiale);
- durata degli episodi sintomatici;
- tipologia dei sintomi (se prevalentemente autonomi o neuro-gluco-penici);
- risposta alla somministrazione del glucosio.

Se il sospetto di ipoglicemia è forte, ma non c'è la possibilità di misurare la glicemia durante le crisi, è opportuno il ricovero ospedaliero per la valutazione della glicemia, dell'insulina e del Peptide-C in occasione di episodi ipoglicemici indotti o spontanei.

☞ Avvertire il paziente di sospendere l'uso di alcool o farmaci interferenti prima del ricovero, per evitare ipoglicemie alcool-indotte e quindi ulteriori indagini non necessarie.

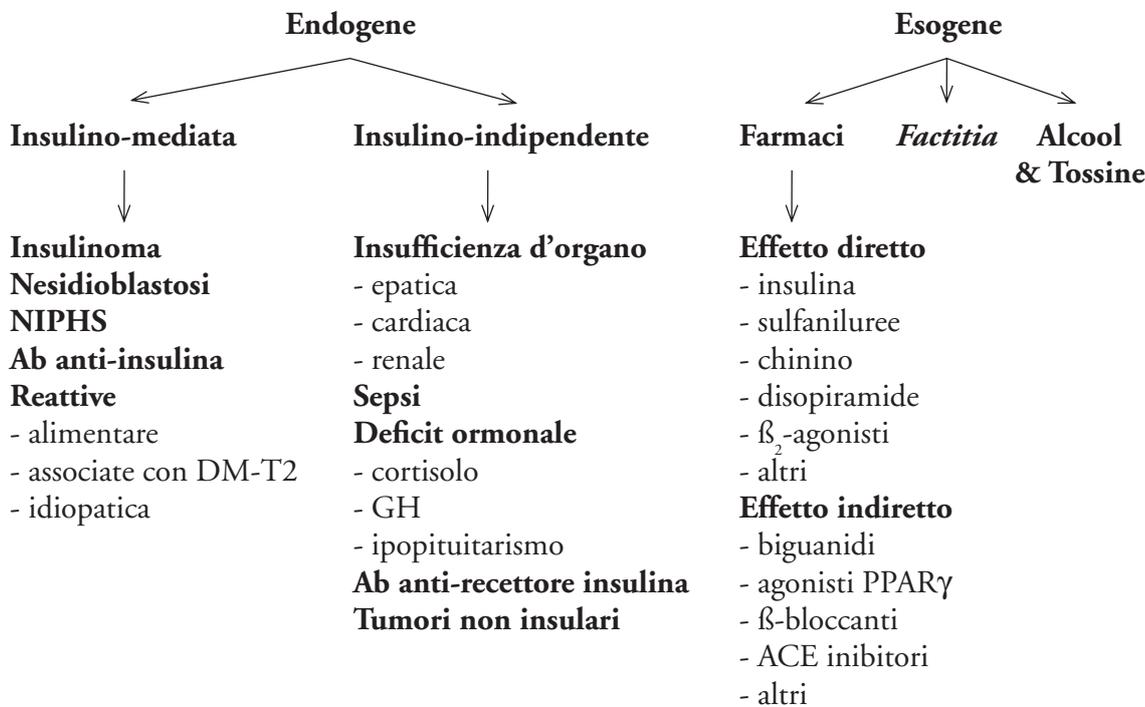
Nel corso del ricovero è necessario escludere la presenza di sepsi, di deficit di controregolazione e di una condizione di inanizione. Il trattamento delle condizioni cliniche sottostanti ed il controllo dei farmaci assunti consente, in molti casi, la scomparsa degli episodi ipoglicemici. In tali casi non è necessario procedere ad ulteriori indagini ormonali.

Se gli episodi ipoglicemici non sono frequenti, è opportuno eseguire un test provocativo mettendo il paziente a digiuno per 48-72 h sotto stretta sorveglianza (*cf. capitolo 10.a. a pag. 125*).

☞ I test provocativi o soppressivi proposti in passato hanno severe limitazioni nella loro interpretazione ed attualmente sono considerati obsoleti. **Il test al digiuno protratto deve essere considerato l'indagine dirimente** ai fini della diagnosi di iperinsulinismo endogeno.

Diagnosi differenziale

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE IPOGLICEMIE NEGLI ADULTI



2.b.2. Ipoglicemie esogene

Giorgio Borretta

Ipoglicemie da farmaci

Definizione

Ipoglicemia post-prandiale precoce, correlata ad eccessiva assunzione di farmaci ipoglicemizzanti (insulino-secretagoichi o insulina) o alla concomitante assunzione di farmaci interferenti con essi.

Eziopatogenesi

L'**insulina** e i farmaci che ne stimolano la secrezione (**sulfaniluree**, soprattutto quelle a più lunga durata d'azione, e **glinidi**) possono dare ipoglicemia se la somministrazione non è se-

guita dall'assunzione di cibo, oppure se ne viene somministrata una dose eccessiva per errore o volontariamente (ipoglicemia *factitia*).

L'uso di **β -bloccanti** contrasta l'insorgenza dei sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia). Gli **ACE-inibitori** migliorano la sensibilità insulinica e possono favorire l'ipoglicemia. **Altri** farmaci che meno comunemente provocano ipoglicemia comprendono i salicilati (più spesso nei bambini), la pentamidina, la disopiramide e l'ipoglicina A, che si trova nel frutto acerbo di *akee* (causa di una condizione patologica nota come malattia del vomito giamaicana). Il chinino è probabilmente causa di ipoglicemia nei pazienti con malaria da *Plasmodium Falciparum*.

Diagnosi

- Raccolta anamnestica accurata;
- dosaggio del farmaco nelle urine:

☞ Per la diagnosi differenziale tra insulinoma e somministrazione volontaria di un'eccessiva dose di insulina è dirimente il riscontro durante un episodio ipoglicemico di elevati livelli sierici di insulina senza concomitante aumento dei livelli di peptide-C.

Terapia

Somministrazione di soluzione glucosata ev.

Ipoglicemia da alcool

Definizione

Ipoglicemia a digiuno secondaria a ingestione di alcool.

Contesto clinico

Compromissione dello stato di coscienza, *stupor* o coma. Il paziente presenta sintomi neuroglucopenici simili agli effetti neurotossici dell'alcool.

Eziopatogenesi

L'etanolo riduce la gluconeogenesi epatica. L'ossidazione dell'alcool nel fegato inibisce l'utilizzo dei principali substrati gluconeogenetici del plasma (lattato, alanina) e quindi la sintesi di glucosio da parte del fegato, con il risultato di una caduta della glicemia che stimola l'aumento degli acidi grassi liberi e dei chetoni plasmatici. Essa è quindi frequentemente associata all'aumento dei livelli plasmatici di lattato e chetoni e ad acidosi metabolica.

Non esiste correlazione tra i livelli plasmatici di etanolo ed il grado di ipoglicemia, al punto che l'ipoglicemia può insorgere anche quando i livelli ematici di etanolo sono in diminuzione. L'ipoglicemia può essere indotta da livelli ematici di alcool ben al di sotto dei comuni limiti di legge per la guida, pari a 100 mg/dL (22 nM/L). La sindrome insorge in individui che assumono alcool dopo un digiuno sufficientemente prolungato da aver esaurito i depositi epatici di glicogeno, rendendo quindi il rilascio di glucosio da parte del fegato dipendente dalla gluconeogenesi.

Diagnosi

Alcoolemia significativamente elevata in presenza di ipoglicemia, associata frequentemente a acidosi metabolica con lattacidemia e chetonemia.

Terapia

Deve essere tempestiva. Nei pazienti stuporosi o comatosi, dopo un'infusione ev rapida di 50 mL di soluzione glucosata al 50% seguita da soluzione glucosata al 5% ev (abituamente con l'aggiunta di tiamina), si osserva di solito un rapido miglioramento del livello di coscienza, e la successiva risoluzione dell'acidosi metabolica. Un adeguato introito di cibo durante l'ingestione di alcool è in grado di prevenire questo tipo di ipoglicemia.

2.b.3. Ipoglicemie endogene (organiche e funzionali)

Giorgio Borretta

IPOGLICEMIA A DIGIUNO

Generalità

Definizione e contesto clinico

Quadro clinico caratterizzato da livelli glicemici ridotti (glicemia < 40-50 mg/dL o 2.5-2.8 mmol/L) a distanza di qualche ora dal pasto (almeno 5), in presenza di sintomatologia suggestiva per ipoglicemia (*cf. capitolo 2.b.1. a pag. 37*).

Eziologia (*cf. capitolo 1.b. a pag. 17*)

Cause endocrine: ipersecrezione di insulina o sostanze insulino-simili (insulinoma, tumori extra-pancreatici), deficit endocrini isolati (ipocorticosurrenalismo, deficit di GH) o multipli (panipopituitarismo).

Cause non endocrine: denutrizione, malattie epatiche, autoanticorpi.

Dati biochimici

L'ipoglicemia è la costante in tutte le forme. A seconda dell'eziologia, potranno essere associate altre alterazioni che orientano verso la diagnosi:

- aumentati livelli ematici di insulina e di peptide-C: insulinoma;
- bassi livelli di cortisolo: ipocorticosurrenalismo;
- risposta deficitaria del GH ai test di stimolo (per esempio con GHRH+Arg) e (soprattutto nel bambino) bassi livelli di IGF-I: deficit di GH.

Generalità sulla Diagnosi

- ipoglicemia spontanea a digiuno con alterato rapporto insulinemia/glicemia (esprimendo l'insulinemia in $\mu\text{U/mL}$ e la glicemia in mg/dL il valore normale è < 0.3);
- ipoglicemia durante test del digiuno prolungato (*cf. capitolo 10.a. a pag. 125*);
- ipoglicemia durante test al pasto misto (in cui si eseguono determinazioni seriate della glicemia per 3-5 ore dopo un pasto normale: test considerato più fisiologico del carico orale di glucosio).

Terapia dell'episodio acuto (da qualunque eziologia)

- Se il paziente è cosciente: bevande zuccherate e cibi ad alto tenore di carboidrati (per esempio zollette di zucchero, caramelle di zucchero fondente, altri dolciumi);
- se il paziente non è cosciente: 30-60 mL di soluzione di glucosio ipertonica al 33% (corrispondenti a 10-20 g di glucosio) ev in bolo, oppure glucagone 1 fl im da 1 mg.

Insulinoma

Definizione

Tumore o raramente iperplasia diffusa delle β -cellule pancreatiche (extra-pancreatico nell'1% dei casi, soprattutto nella parete duodenale), benigno nel 90% dei casi. Di solito è in forma isolata, a volte si associa a tumori delle paratiroidi e dell'ipofisi (MEN 1).

Epidemiologia

Incidenza 1:250.000/anno; 60% donne, età media 50 anni.

Eziopatogenesi

Le β -cellule neoformate liberano insulina a digiuno o in corso di esercizio fisico.

Contesto clinico

Soprattutto sintomi neuro-glucopenici e neurologici: allucinazioni, disorientamento spazio-temporale, disartria e afasia, convulsioni, narcolessia, paralisi.

Biochimica

Aumentati livelli di insulina ($> 6 \mu\text{UI/mL}$) e di peptide-C in presenza di ipoglicemia.

Diagnostica biochimica

- Test del digiuno prolungato (per 72 h, *cf. capitolo 10.a. a pag. 125*): nell'individuo normale man mano che la glicemia scende (di solito mai sotto i 55 mg/dL), si abbassa progressivamente anche la concentrazione plasmatica di insulina; nei pazienti affetti da insulinoma coesistono ipoglicemia ed alti valori di insulinemia e peptide-C. Solitamente l'ipoglicemia si manifesta entro le prime 24-36 h. L'insulinoma, inoltre, produce talvolta proinsulina, la cui presenza concomitante con l'ipoglicemia a digiuno è molto suggestiva per questa diagnosi;
- test di infusione endoarteriosa selettiva (tripode celiaco e arteria mesenterica superiore) di calcio per il dosaggio di insulinemia nelle vene sovra-epatiche: test invasivo per la localizzazione pre-operatoria della presunta sede della lesione secernente insulina (testa, corpo o coda del pancreas), indicato nei pazienti con *imaging* negativo o controverso, e in pazienti con MEN 1 (lesioni multiple) (*cf. capitolo 10.b. a pag 127*).

Diagnostica strumentale

L'80% degli insulinomi ha diametro < 2 cm; sono quindi di difficile visualizzazione all'ecografia trans-addominale e a TAC/RMN dell'addome superiore (che vanno comunque eseguite).

- Ecografia pancreatica endoscopica pre- o intra-operatoria;
- scintigrafia con octreotide marcato (soprattutto per localizzare i tumori extra-pancreatici, poiché gli insulinomi esprimono i recettori per la somatostatina);
- angiografia selettiva con stimolazione intra-arteriosa con calcio gluconato.

Terapia

- Nell'attesa della localizzazione (e quindi di una terapia mirata), fare **pasti frequenti**
- **Chirurgica**
 - se agli esami pre-operatori si è visualizzata una lesione unica: asportazione selettiva (con percentuale di guarigione vicina al 90%);
 - nel caso di un adenoma localizzato in profondità nel corpo o nella coda del pancreas, di lesioni multiple del corpo o della coda (o di entrambi) o nel caso di *imaging* negati-

vo (25% dei casi): resezione pancreatica sub-totale distale, con monitoraggio intra-operatorio dei livelli insulinemici;

- se una precedente resezione pancreatica sub-totale non ha portato alla guarigione o ad un compenso soddisfacente: pancreasectomia totale.

• **Medica**, se ci sono controindicazioni all'intervento chirurgico o in attesa che venga eseguito o dopo fallimento chirurgico. I farmaci utilizzabili sono:

- diazossido: inibitore della secrezione insulinica, disponibile in cp da 25 e 100 mg, da iniziare alla dose di 100-200 mg/die in tre somministrazioni, da aumentare gradualmente fino a un massimo di 600/mg die. Effetti collaterali: tachicardia, ritenzione di sodio e acqua, iperglicemia, irsutismo.
- analoghi della somatostatina:
 - octreotide: disponibile in formulazioni a breve durata d'azione da 50, 100 e 200 µg per fiala, da somministrare sc ogni 8 ore, e in formulazioni retard da 10, 20 e 30 mg, da somministrare im ogni 28 giorni;
 - lanreotide: disponibile in formulazioni da 30 mg, da somministrare im ogni 7-14 giorni, e autogel (da 60, 90, 120 mg), da somministrare im ogni 28 giorni.

Sono da impiegare nei pazienti con insulinoma sintomatico e con ipoglicemia continua, refrattari al diazossido, iniziando con basse dosi (ad esempio con octreotide 50 µg sc ogni 8 ore o 10-20 mg/mese), da aumentare progressivamente in base alla risposta clinica. Principali effetti collaterali: algia addominale e diarrea.

- streptozotocina: antiblastico, disponibile in fl da 1 g, da utilizzare nelle forme maligne in cooperazione con gli oncologi.

Tumori extra-pancreatici

Definizione

Tumori a cellule non β (fibrosarcomi, mesoteliomi, rhabdomyosarcomi, liposarcomi, epatomi, carcinoidi, tumori cortico-surrenali, leucemie e linfomi, melanomi) che producono *insulin-like growth factor II* (IGF-II) o sostanze ad azione insulino-simile, oppure tumori di grosse dimensioni con aumentato consumo di glucosio.

Contesto clinico

Sintomi dell'ipoglicemia a digiuno (spesso precedenti la diagnosi di tumore).

Biochimica

Ipaglicemia (< 50 mg/dL) in presenza di bassi livelli di peptide-C.

Diagnostica

- test del digiuno (*cf* capitolo 10.a. a pag. 125)
- ricerca del tumore mediante TAC addome e/o torace o secondo valutazione clinica

Terapia

- pasti frequenti
- exeresi del tumore
- glucosio ev durante il sonno o il digiuno
- glucocorticoidi (a dosi individualizzate) o glucagone

Deficit endocrini

IPOCORTISOLISMO

Prevalenza

1:8000, soprattutto adulti tra 30-65 anni e soprattutto di sesso femminile.

Contesto clinico

Astenia ingravescente, ipotensione, depressione; iperpigmentazione nelle forme surrenaliche primitive. L'ipoglicemia è spesso il sintomo più eclatante nei neonati con ipocorticosurrenalismo.

Biochimica

Iposodiemia (e iperpotassiemia), ridotti livelli ematici di cortisolo; ACTH elevato (nelle forme surrenaliche primitive).

Diagnostica (biochimica/strumentale)

- cortisolemia, CLU, ACTH;
- ACTH test 1 µg;
- TAC/RMN surreni.

Terapia

Terapia sostitutiva con cortone acetato (cp 25 mg, cominciare con 1 cp al mattino e ½ cp al pomeriggio) o idrocortisone (a dosi equivalenti).

DEFICIT DI GH

Prevalenza

1:4000-1:10000.

Contesto clinico

Sintomi dell'ipoglicemia associati ad astenia, ansietà, turbe emotive, depressione, adiposità addominale, riduzione di forza muscolare, ridotto metabolismo basale e insulino-resistenza, alterazione della funzione cardiaca.

Biochimica

Ridotta secrezione di GH.

Diagnostica

IGF-I, dosaggio GH durante test GHRH+Arg o ITT.

Terapia

rhGH sintetico.

IPOGLICEMIA POST-PRANDIALE/REATTIVA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da una diminuzione dei livelli plasmatici di glucosio, che si verifica entro poche ore dall'assunzione di cibo, per lo più quelli ad alto tenore di carboidrati (CI).

Dati biochimici

Ipoglicemia durante test OGTT prolungato (*cfr capitolo 6.a. a pag. 83*).

Generalità sulla terapia

- Pasti piccoli e frequenti, poveri di CI ad alto indice glicemico (saccarosio, dolciumi, patate, ecc.);
- eliminare alcool;
- fibre di emicellulosa e guar, acarbosio per ridurre l'assorbimento del glucosio.

Ipoglicemia alimentare

Definizione

Ipoglicemia precoce, che compare in soggetti sottoposti ad intervento di gastroresezione, gastrodigiunostomia, piloroplastica con vagotomia. Nel paziente non gastrectomizzato è funzionale, dovuta ad iperattività vagale dopo riempimento gastrico.

Prevalenza

10% dei pazienti operati per ulcera gastroduodenale.

Fisiopatologia

È dovuta all'accelerato svuotamento gastrico, con rapido assorbimento intestinale di glucosio e conseguente ipersecrezione insulinica.

Contesto clinico

Compare da ½ ora a 3 ore dopo il pasto, e si caratterizza per senso di ripienezza, nausea, vomito, tachicardia.

Terapia

Nell'ipoglicemia reattiva funzionale, anticolinergici (quali dicicloverina, scopolamina, propantelina, mebeverina) per rallentare la motilità intestinale.

Ipoglicemia nel diabete mellito tipo 2 precoce e nella ipotolleranza glicidica (IGT)

Definizione

Ipoglicemia che compare 3-5 ore dopo il pasto in pazienti con diabete misconosciuto o IGT.

Eziopatogenesi

Il paziente con DM-T2 ed eccesso ponderale ha una ridotta sensibilità all'insulina, che comporta un ritardo nell'attività secretoria post-prandiale delle β -cellule pancreatiche. Questo comporta un'esagerata iperglicemia nelle prime ore dopo il pasto, con conseguente liberazione di insulina e successivo crollo della glicemia.

Diagnosi

Dopo carico orale di glucosio, si evidenziano iperglicemia precoce ed ipoglicemia tardiva.

Terapia

Pasti piccoli e a basso tenore di zuccheri semplici; dieta e calo ponderale per migliorare la sensibilità insulinica.

Ipoglicemia Funzionale Idiopatica**Definizione**

Ipoglicemia precoce post-prandiale senza altre cause.

Eziopatogenesi

Aumentata sensibilità individuale all'insulina.

Contesto clinico

Compare da ½ ora a 3 ore dopo il pasto, e si caratterizza per fatica, ansietà, irritabilità, debolezza, difficoltà alla concentrazione, senso di fame dopo il pasto e tremore generalizzato.

Diagnosi

Ipoglicemia precoce (ma a volte compaiono i sintomi e non l'ipoglicemia!) durante test da carico orale prolungato di glucosio (*cf. capitolo 6.a. a pag. 85*). È spesso una diagnosi di esclusione.

Terapia

Ridurre o eliminare gli zuccheri raffinati dalla dieta; ridurre il volume dei pasti e aumentarne la frequenza; *counselling* psicologico.