

## IL DIABETE MELLITO

**IL** DIABETE MELLITO, può essere definito come: *sindrome endocrino metabolica che raccoglie diverse condizioni morbose caratterizzate da iperglicemia correlata a numerose complicanze e riconducibili a difetti della secrezione e/o azione dell'insulina.*

Il DIABETE MELLITO è una delle patologie a maggiore impatto sociale nei paesi avanzati e rappresenta una delle aree di maggior investimento in termini di ricerca scientifica.

Si reputa che il Diabete sia la causa principale di cecità negli adulti, di insufficienza cardiaca, di episodi di gangrena, di ictus cerebrale e di malattie cardiovascolari in genere.

Per la sua diffusione e l'aumento dei casi diagnosticati ogni anno il Diabete, oltre ad essere una patologia grave per l'individuo, è anche una patologia molto significativa sotto il profilo dei costi sociali (es.: assistenza e trattamento).

Sono di solito le complicanze a far supporre la malattia diabetica, ecco perché il controllo periodico e meticoloso dei parametri diagnostici del Diabete deve essere applicato in prima istanza ai soggetti a rischio per familiarità o altri fattori di rischio riconosciuti (es.: obesità)

### CLASSIFICAZIONE del DIABETE

Nella nuova classificazione della

patologia diabetica, secondo le raccomandazioni di WHO/ADA, sono stati eliminate, perché ritenute obsolete, le denominazioni IDDM e NIDDM, rispettivamente Diabete Mellito Insulino-Dipendente e Non Insulino-Dipendente, passando a criteri classificativi eziologici piuttosto che di trattamento farmacologico.

#### Classificazione del Diabete Mellito

Diabete di tipo 1  
Diabete di tipo 2  
Diabete di altro tipo  
Diabete Gestazionale

#### DIABETE di TIPO 1

Il Diabete di tipo 1 è caratterizzato dall'improvvisa comparsa di sintomatologia da iperglicemia (poliuria, polidipsia, nicturia, calo di peso, chetosi ed acidosi).

Purtroppo questa insorgenza improvvisa del quadro clinico altro non è che il risultato di un processo cronico di origine autoimmune iniziato anni addietro.

In pratica la manifestazione patologica è la conseguenza della distruzione immuno-mediata delle cellule  $\beta$  delle insule pancreatiche,

deputate alla secrezione di insulina.

L'età di insorgenza della malattia è varia con una prevalenza per l'età infantile-giovanile e picchi nelle fasce prescolari e puberali.

Si ipotizza che accanto alla predisposizione genetica, siano fondamentali i fattori scatenanti ambientali, tra i quali l'esposizione ad infezioni virali (Rosolia, CMV, virus della Parotite e Coxsackie) sembrano essere i più implicati nel processo di attivazione della reazione autoimmune.

Studi epidemiologici retrospettivi, inoltre, sembrano coinvolgere anche il latte vaccino. L'assunzione precoce delle proteine del latte, soprattutto  $\beta$ -caseina, nella prima infanzia, sarebbe uno dei fattori in grado di scatenare una reazione autoimmune in soggetti geneticamente predisposti.

L'istopatologia delle insule pancreatiche in corso di Diabete di tipo 1 è riferita alla presenza di un infiltrato infiammatorio linfocitario con scomparsa quasi totale delle cellule  $\beta$ .

La diagnosi viene effettuata attraverso l'identificazione di autoanticorpi che possono essere presenti in circolo, tra cui:

- anticorpi anti insula pancreatica
- anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico
- anticorpi anti IA2

Il trattamento è invariabilmente

legato alla somministrazione di insulina. In casi particolari si può far riferimento al trapianto di pancreas o di insule pancreatiche.

### DIABETE di TIPO 2

Il Diabete di tipo 2 è il risultato di una combinazione di resistenza all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) e di relativo deficit dell'insulina stessa (insulinopenia).

L'età della manifestazione clinica è prevalentemente adulta, cresce con l'età e soggiace a fattori di rischio quali: l'obesità, la dieta, la sedentarietà ecc... Questa patologia non è ancora stata associata a marcatori genetici e non si ha alcuna evidenza di reazioni di autoaggressività da parte del sistema immunitario.

L'istopatologia delle insule è caratterizzata dalla presenza di depositi di materiale amiloide nelle cellule con parziale scomparsa o involuzione delle cellule  $\beta$ .

I parametri biochimici di glicemia e OGTT costituiscono i test di screening diagnostico per questo tipo di Diabete.

La terapia comprende la correzione dello stile di vita (esercizio fisico, abitudini alimentari), l'uso di ipoglicemizzanti e solo in caso di insuccesso di insulina.

### ALTRI TIPI di DIABETE

Questa classe raccoglie un gruppo eterogeneo di forme di Diabete dovute a:

- Difetti genetici della funzione delle cellule  $\beta$  (es.: MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young, HFN)
- Difetti genetici dell'azione dell'insulina (es.: Mutazione del recettore)
- Malattie del pancreas esocrino (es.: pancreatiti, fibrosi cistica, emocromatosi)
- Endocrinopatie (es.: Sindrome di Cushing, feocromocitoma, acromegalia)

- Infezioni
- Diabete iatrogeno (es.: pentammina, diuretici tiazidici, interferone)
- Altre sindromi diabetiche associate a difetti genetici o reazioni immuno-mediate

### DIABETE GESTAZIONALE

Per diabete gestazionale si intende la condizione di iperglicemia identificata durante la gravidanza, condizione che si risolve qualche settimana dopo il parto.

Tuttavia le donne che hanno presentato un diabete gestazionale, andrebbero in seguito riclassificate e seguite nel tempo in quanto presentano un rischio maggiore di sviluppare un diabete di tipo 2.

### CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di Diabete passa necessariamente attraverso la dimostrazione dell'IPERGLICEMIA.

I suggerimenti introdotti precedentemente dal WHO, sono stati modificati nel 1997, in accordo con l'American Diabetes Association (ADA). In base al valore di glicemia a digiuno, i soggetti possono essere classificati:

- $\leq 110$  mg/dl glicemia normale
- 110 - 126 mg/dl** IFG soggetti con intolleranza al glucosio a digiuno
- $\geq 126$  mg/dl iperglicemia

L'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test), ossia la glicemia dopo carico orale di glucosio, perde un po' di importanza ed il suo uso routinario viene un po' scoraggiato.

Tuttavia si riconosce all'OGTT un valore come test di conferma nella diagnosi di Diabete se eseguito secondo le raccomandazioni, cioè glicemia dopo 2 ore dal carico orale a confronto con il valore basale di glucosio plasmatico.

## TEST DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA PATOLOGIA DIABETICA

### GLICEMIA

La diagnosi di Diabete deve essere confermata quando la condizione di iperglicemia basale o post-prandiale viene accertata in almeno due occasioni.

Naturalmente in presenza di sintomatologia significativa, scompenso metabolico acuto (chetoacidosi) ed iperglicemia, la diagnosi di Diabete Mellito risulta fondata.

Tuttavia la maggior parte dei soggetti con Diabete di tipo 2 presenta sintomatologia modesta e valori di glicemia non sempre inequivocabili per cui il test di conferma risulta necessario.

Le linee guida ADA, introdotte nel 1997, suggeriscono la determinazione della glicemia a digiuno quale esame d'elezione per la diagnosi di Diabete.

- $\leq 110$  mg/dl glicemia normale
- 110 - 126 mg/dl** IFG soggetti con intolleranza al glucosio a digiuno
- $\geq 126$  mg/dl iperglicemia

### GLICEMIA DOPO CARICO ORALE

In presenza di valori di glicemia basale suggestivi per una intolleranza al glucosio (valori di glicemia compresi fra 110 - 126 mg./dl), la diagnosi di diabete può essere confermata attraverso il test di tolleranza al glucosio (OGTT).

La procedura standard prevede che il soggetto, dopo una notte di digiuno, assuma per via orale una soluzione contenente 75 grammi di glucosio anidro. Per i bambini la dose di glucosio è di 1,75 gr/Kg fino ad un massimo di 75 grammi.

Per la gravida, la dose utilizzata è di 100 grammi.

Viene rilevata la glicemia basale (al tempo zero) e la glicemia dopo 2 ore dall'assunzione del glucosio. Secondo le nuove indicazioni, non sono ritenuti necessari i dosaggi a 30, 60 e 90 minuti.

≤ **140 mg/dl** glicemia normale

**140 - 199 mg/dl** IGT soggetti con ridotta tolleranza al glucosio

≥ **200 mg/dl** iperglicemia  
Come nel caso di soggetti IGF, i valori IGT devono essere considerati come predittivi di un rischio maggiore di sviluppo nel tempo di Diabete di tipo 2.

### FRUTTOSAMINA

La Fruttosamina fa parte della famiglia delle proteine glicosilate, e riflette lo stato medio della glicemia in un arco temporale di circa 2-3 settimane.

Le proteine del siero sono in grado di reagire con il glucosio presente in circolo, ed attraverso una reazione non enzimatica, subiscono un processo di glicazione. Maggiore è il livello di glicemia, maggiore è il fenomeno della glicosilazione delle proteine.

Il test è considerato utile come indicatore dell'andamento del metabolismo glucidico a medio termine e soprattutto nel follow-up del paziente in terapia insulinica per rilevare gli eventuali miglioramenti del processo glicometabolico.

Valori di riferimento: 2- 2,8 mmoli/l

### EMOGLOBINA GLICATA HbA1c

Il contatto costante e prolungato tra l'emoglobina contenuta nei globuli rossi ed il glucosio circolante, porta alla formazione di Emoglobina Glicosilata stabile, attraverso il passaggio intermedio con formazione di un prodotto chiamato *preHbA1c*. Questo fenomeno, che avviene anche nei soggetti normali, è esaltato nei pazienti diabetici, dove le elevate concentrazioni di glucosio, danno origine ad aumentata formazione di HbA1c.

La determinazione dell'HbA1c

nel sangue è un test di significativa importanza nel controllo dello stato glicometabolico in soggetti con Diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, in quanto riflette la condizione glicemica delle 4-6 settimane precedenti il prelievo.

Per questa caratteristica, il dosaggio dell'Emoglobina Glicosilata dovrebbe essere ripetuto ogni 2-3 mesi nei pazienti diabetici in terapia per verificarne l'efficacia. Valori di riferimento: 4 - 6 % dell'Emoglobina Totale

### AUTOANTICORPI ANTI-INSULINA PANCREATICA (ICA)

Gli anticorpi anti Insulina Pancreatica, sono stati tra i primi marcatori di autoimmunità identificati ed utilizzati nella ricerca diagnostica della patologia diabetica. Senza dubbio gli ICA possono essere considerati i migliori indicatori diagnostici del Diabete, in quanto il test ICA, qualora positivo, può essere in grado di predire la futura patologia in una popolazione apparentemente sana.

Oltre l'80% di pazienti con Diabete di recente insorgenza presenta ICA nel siero e quando in un soggetto si trovano ICA ad alto titolo, questi ha il 50% di possibilità di sviluppare il Diabete entro 5 anni.

Gli autoanticorpi ICA sono generalmente di classe IgG e riconoscono un antigene microsomiale presente in tutte le cellule dell'insula.

Essendo un marcatore precoce della patologia, gli ICA sono rilevabili nella fase preclinica, ossia quando i sintomi classici della mancanza di insulina non sono ancora evidenti.

In alcuni casi è stata descritta la "sieroconversione" ossia la scomparsa degli ICA prima che il diabete venisse definitivamente diagnosticato.

### AUTOANTICORPI ANTI DECARBOSSILASI dell'ACIDO GLUTAMMICO (GAD)

Questo tipo di autoanticorpo è

stato messo in correlazione con il Diabete di origine autoimmune solo di recente. Questo in seguito alla scoperta che i pazienti affetti da una rara sindrome immunologica detta *Stiff-Man* avevano una predisposizione a sviluppare il Diabete di tipo 1 e a sviluppare anticorpi anti GAD.

L'utilità diagnostica degli anticorpi anti GAD, deriva dal fatto che essi sono rilevabili in oltre il 75% di pazienti con insorgenza recente di Diabete di tipo 1 e che essi persistono, a differenza degli ICA, per molto tempo dopo l'inizio della malattia diabetica.

Pur essendo presenti in percentuali elevate nella fase pre-sintomatica, tuttavia non possono essere utilizzati come test singolo a causa della moderata specificità. Infatti gli anticorpi anti GAD possono essere presenti in altre condizioni di disordine immunologico, con basso rischio di progressione verso la patologia diabetica.

Tuttavia il test dei GAD in associazione con altri test (es.: ICA) è in grado di elevare di molto la specificità diagnostica e grazie alla loro persistenza possono essere utilizzati nell'identificare l'eziologia autoimmune di una patologia con esordio in età avanzata.

### AUTOANTICORPI ANTI TIROSINFOSFATASI (IA2 o ICA 512)

Tra gli antigeni insulari di più recente identificazione, le proteine di membrana legate alla tirosina fosfatasi denominati IA2, presentano un alto grado di omologia con un antigene precedentemente isolato, chiamato ICA 512, al punto che si pensa che le sigle diverse identifichino lo stesso antigene. Anche in questo caso si tratta di autoanticorpi precoci che precorrono la manifestazione clinica della malattia e sono in grado, in combinazione con gli altri autoanticorpi (ICA e GAD) di identificare il

paziente a rischio diabetico in una fase pre-iperglicemica.

### DIABETE di TIPO 1

Quadro iperglicemico. Improvvisa comparsa della sintomatologia in età infantile-giovanile.

Eziopatogenesi autoimmune con riduzione della secrezione pancreatica di insulina.

#### Diagnostica di laboratorio

- Glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl
- Glicemia post-prandiale o dopo carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dl
- Autoanticorpi
- Fruttosamina
- Emoglobina glicata

### DIABETE di TIPO 2

Quadro iperglicemico. Comparsa lenta della sintomatologia, correlata alle complicanze; prevalentemente in età adulta. Sensibile alla correzione dei fattori di rischio.

Eziopatogenesi: insulinoresistenza e/o insulinopenia.

#### Diagnostica di laboratorio

- Glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl
- Glicemia post-prandiale o dopo carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dl
- Fruttosamina
- Emoglobina glicata

**Prof. V. Molina**  
Direttore Sanitario CAM

L'**INSULINA** è un ormone proteico sintetizzato dalle  $\beta$  cellule delle isole pancreatiche. Tale proteina ricopre un ruolo fondamentale nella regolazione della glicemia.

I valori di riferimento nei soggetti a digiuno sono 6-23  $\mu$ U/ml.

Un rapporto Insulina/Glicemia  $>100$  ha un notevole significato suggestivo di diagnosi di insulinoma.

Il **PEPTIDE C** è una catena polipeptidica metabolicamente inattiva, prodotta dal clivaggio della proinsulina ad insulina.

Essendo prodotto in quantità equimolecolari con l'insulina, viene considerato un valido parametro per la valutazione della secrezione dell'insulina stessa. La determinazione del Peptide C è utile per distinguere l'insulinoma, caratterizzato da alti livelli di Peptide C, dall'ipoglicemia iatrogena, nella quale iniezioni di insulina esogena producono alti livelli di insulina ma bassi livelli di Peptide C.

Valori di riferimento 2-3,5  $\mu$ g/l

### AUTOANTICORPI ANTI INSULINA (IAA)

Questo tipo di autoanticorpi, è presente tra il 20 ed il 70% dei pazienti con Diabete di Tipo 1 di recente insorgenza.

Come test singolo la determinazione degli IAA mostra una minore utilità diagnostica rispetto al dosaggio degli ICA, mentre in combinazione con essi, contribuisce ad elevare il potere predittivo circa l'instaurazione della patologia.

Inoltre dal punto di vista tecnico è impossibile distinguere gli anticorpi anti insulina che sono stati attivati dall'assunzione di insulina esogena.

Il futuro della determinazione degli autoanticorpi IAA, come strumento diagnostico, è ancora incerto.

Altri autoanticorpi la cui utilità diagnostica è in fase di conferma sono:

- **anti proinsulina** (PIAA) in grado di reagire con la Proinsulina ed il Peptide C
- **anti superficie delle cellule insulari** (ICSA)
- anti antigene di 38kD di peso molecolare (**granuli secretori dell'insulina**)
- anti antigene di 69kD di peso molecolare (**proteina espressa a seguito di stimolo del  $\gamma$  interferone**)
- **anti carbossipeptidasi**, enzima preposto alla conversione della proinsulina in insulina
- **anti recettori dell'insulina.**

## Centro Analisi Monza

### MONZA:

Laboratorio analisi, piazza Trento e Trieste, 11 (tel. 0392397350)

Centro polidiagnostico, via Missori, 9 (tel. 0392397.1)

Sezione ecologia, via Missori, 12 (tel. 0392397247)

**BRESSO:** via XXV Aprile, 16 (tel. 026104946)

**CESANO MADERNO:** via Como, 4 (tel. 0362540550)

**DESIO:** via Pozzo Antico, 24 (tel. 0362623156)

**SEREGNO:** piazza Risorgimento, 21 (tel. 0362234251)

**VAREDO:** via Italia angolo S. Aquilino (tel. 0362582945)

**VILLASANTA:** piazza Giovanni XXIII, 12 (tel. 039302366)