QUIZ 128

…Fidarsi è bello…

Si reca negli ambulatori di diabetologia dell'adulto, accompagnato dai genitori, Francesco, un ragazzo di 18 anni inviato dalla diabetologia pediatrica dopo il compimento della maggiore età.

All'anamnesi nato a termine da parto eutocico con peso alla nascita di 2450 g. Sviluppo successivo regolare ad eccezione di lieve ritardo mentale.

I genitori riferiscono riscontro di marcata iperglicemia (287 mg/dl) con associata chetonemia positiva dopo tre giorni dalla nascita, per cui viene effettuata diagnosi di diabete mellito tipo 1 ed instaurata terapia insulinica per via sottocutanea con lo schema basal-bolus. Non si repertano ulteriori patologie degne di nota.

I genitori riferiscono un compenso glicemico mai ottimale negli anni, con valori di HbA1c compresi tra 62 mmol/mol (7,8%) e 83 mmol/mol (9,7%), frequenti ipoglicemie, alcune delle quali accompagnate da perdita di coscienza.

EO: peso 69 Kg, altezza 170 cm, BMI 23,9 Kg/m^2, CV 88 cm, PA 115/65 mmHg. All' ispezione dell'addome si evidenziano vaste aree di lipoatrofia nelle sedi di somministrazione dell'insulina.

Il paziente esibisce i seguenti esami ematochimici:

Esame	Valori	Valori normali
HbA1c	67 mmol/mol	<48 mmol/mol
Glicemia	212 mg/dl	70-100 mg/dl
Creatinina	0,67 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl
UA/CR	11 mg/g	<30 mg/g
AST	12 mg/dl	<44 mg/dl
ALT	14 mg/dl	<42 mg/dl

L'ultimo esame del fondo oculare eseguito sei mesi prima non ha evidenziato segni di retinopatia diabetica.

Sulla base dei dati presenti quale pensate sia l'approccio terapeutico più adeguato al giovane Francesco?

1) *Valutare terapia insulinica tramite microinfusore*
2) *Iniziare terapia con Glibenclamide e sospendere insulina*
3) *Aggiungere Dapagliflozin alla terapia insulinica*
4) *Valutare trapianto allogenico di isole pancreatiche*

La Risposta corretta è la n°2

Iniziare terapia con Glibenclamide e sospendere insulina
Perché:

Il giovane Francesco è affetto da diabete mellito neonatale permanente (PNDM), come successivamente dimostrato dall'analisi genetica che ha evidenziato una mutazione attivante il gene KCNJ11.

In condizioni fisiologiche nella β-cellula pancreatica un aumento della concentrazione di glucosio determina una secrezione insulinica. Ciò avviene tramite un incremento della produzione intracellulare di ATP, la quale determina chiusura del canale al potassio ATP dipendente che, a sua volta, depolarizza la membrana cellulare, generando un afflusso di calcio attraverso degli specifici canali voltaggio dipendenti con successiva esocitosi dei granuli contenenti insulina. Il gene KCNJ11 codifica per la proteina Kir6.2, una subunità del canale al potassio ATP dipendente presente sulla membrana della β-cellula. Una mutazione attivante di questa proteina determina una apertura costituzionale del canale, la quale esita in un'incapacità delle β-cellule a secernere insulina. L'insulina viene quindi correttamente sintetizzata ed accumulata nei granuli secretori delle stesse cellule, ma non viene secreta in risposta all'iperglicemia.

La Glibenclamide, come anche le altre sulfaniluree, determina una chiusura del canale al potassio ATP dipendente, con successiva depolarizzazione della β-cellula e secrezione insulinica. Circa il 90% dei pazienti con PNDM da mutazione del gene KCNJ11 può essere trattato con sulfaniluree. Questo approccio terapeutico, rispetto alla terapia sostitutiva con insulina, determina non solo un miglioramento del compenso glicemico ed una riduzione del rischio di ipoglicemie, ma anche un miglioramento della qualità di vita del paziente. La risposta 1 è dunque da considerarsi errata.

Per quanto concerne la risposta 3, in letteratura, non sono presenti dati riguardo la sicurezza e l'efficacia degli inibitori di SGLT2 in questa forma di diabete.

Infine, per quanto riguarda il trapianto di isole pancreatiche esso è indicato in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 che presentano un elevato rischio di ipoglicemie gravi, episodi ricorrenti di chetoacidosi o complicanze evolutive nonostante l'ottimizzazione della terapia praticata.

Appare dunque di fondamentale importanza effettuare una corretta diagnosi differenziale. In particolare, il giovane Francesco presentava alcune caratteristiche cliniche indicative di PNDM, tra cui un basso peso alla nascita verosimilmente causato della carenza insulinica intrauterina, ed il riscontro di iperglicemia durante il primo semestre di vita. Quest'ultima rappresenta una caratteristica quasi patognomonica del diabete mellito neonatale, poiché il diabete mellito tipo 1 è infrequente durante i primi mesi di vita, a causa dell'immaturità del sistema immunitario.

Infine, il giovane Francesco presentava un lieve ritardo mentale, una condizione frequente tra i pazienti affetti da PNDM (20-25% dei casi), che in alcuni pazienti può configurarsi come la cosiddetta sindrome DEND (developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes). Queste alterazioni possono essere spiegate considerando che il canale al potassio ATP dipendente è espresso non solo a livello β-cellulare ma anche a livello neuronale e muscolare.

Biliografia di riferimento

1. Trimarchi F, Ruggeri RM. C'è un problema con la tiroide? Attenzione ai farmaci! O. Rubio-Cabezas, A. T. Hattersley, P. l. R. Njølstad, W. Mlynarski, S. Ellard, N. White, D. V. Chi, M. E. Craig; *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*; Pediatric Diabetes 2015 Aug;16(5):392.
2. P. Bowman, Å. Sulen, F. Barbetti, J. Beltrand, P. Svalastoga, E. Codner, E. H. Tessmann, P. B. Juliusson, T. Skrivarhaug, E. R. Pearson, S. E. Flanagan, T. Babiker, N. J. Thomas, M. H. Shepherd, S. Ellard, I. Klimes, M. Szopa, M. Polak, D. Iafusco, A. T. Hattersley, P. R. Njølstad; *Effectiveness and Safety of Long-Term Treatment With Sulfonylureas in Patients With Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations: An International Cohort Study*; Lancet Diabetes and Endocrinology; 2018 Aug; 6(8):637-646.

3. L. R. Letourneau, S. A. W. Greeley; *Precision Medicine: Long-Term Treatment With Sulfonylureas in Patients With Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutation;* Currents Diabetes Reports; 2019 Jun 27; 19(8):52.
4. M. B. Lemelman, L. Letourneau, S. A. W. Greeley; *Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management; Clinics in perinatology*; 2018 Mar;45(1):41-59.

AUTORE
Marco Graziano
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale.
Università degli Studi di Catania.
graziano.marco91@gmail.com