

# Il Segno del Destino

## Il lungo e insidioso cammino del diabete tipo due dall'adolescenza all'età matura

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo,  
Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

### Obiettivi

- **Narrare le vicende umane e gli aspetti clinici seguendo la crescita e l'invecchiamento delle persone, osservando il divenire delle alterazioni metaboliche nei soggetti con malattie croniche caratterizzate da eredità multifattoriali**
- **Districare la matassa delle intersezioni fra fattori genetici e ambientali, cercando i nessi fra patologie maggiori e minori che ricorrono nei membri di un nucleo familiare**
- **Definire i rapporti fra alcune condizioni come l'insulino-resistenza, l'obesità viscerale, le iperlipemie e la comparsa di diabete tipo due con prevalenza di malattia coronarica**
- **Valorizzare l'insidiosa condizione di diabete preclinico che, con IFG e IGT, può sottendere deficit di increzione insulinica che si manifestano improvvisi durante le emergenze infettive e l'uso terapeutico degli steroidi**
- **Indagare i rapporti fra stile di vita, diabete mellito, obesità viscerale, microbioma e malattie infiammatorie croniche dell'intestino e dell'apparato genito-urinario**

### Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE  
corrado.artale@gmail.com

### Antefatto

#### Un punto di osservazione molto privilegiato

Favorita dalla condizione tipica della medicina generale, l'osservazione della crescita degli individui e del loro progressivo passaggio dall'età adolescenziale a quella di giovani adulti, fino alle porte dell'età matura, consente di valutare tutta quella serie di condizioni fisiologiche, fisiopatologiche e poi francamente patologiche che a volte si verificano negli individui con il passare degli anni.

Così accade nell'ambito di famiglie con eredo-familiarità per diabete tipo due (DMT2), dove i figli di persone con diabete crescono sotto l'osservazione del medico di famiglia che ne accompagna la crescita, a volte per circa due generazioni.

Descriverò qui la storia di tre fratelli i cui genitori, non consanguinei, divennero entrambi diabetici di tipo due all'età di circa cinquant'anni.

Potrà essere utile osservare le strette relazioni tra alcune caratteristiche ereditarie e lo stile di vita, fra le malattie intercorrenti e lo sviluppo di scompenso glico-metabolico, fra incremento del peso corporeo e le prime timide comparse di glicemie sopra i 100 mg/dl.

### Primo step

#### Le malattie dei genitori e l'adolescenza

I genitori dei tre fratelli furono da me presi in carico già in età compresa fra i cinquanta e i sessanta anni. Il padre, sovrappeso, era divenuto diabetico all'età di cinquanta anni, fumatore, asmatico, iperteso, precocemente affetto da cardiopatia ischemica, morì, pochi anni dopo essere passato in cura con me, per una grave malattia tri-vasale coronarica, in un'epoca in cui la cardiocirurgia muoveva i primi passi in America. Tutti gli ascendenti per parte paterna erano affetti da DMT2 con diversi gradi di gravità di malattia e morirono tutti per cause cardiovascolari.

La madre, normopeso, divenne diabetica dopo la menopausa. Comparve in quell'epoca un sovrappeso con una distribuzione dell'adipe di tipo viscerale, androide. Rimasta orfana dei genitori in giovane età, aveva qualche collaterale affetto da diabete per parte paterna e un fratello diabetico di tipo uno, morto giovane per insufficienza renale, qualche anno dopo la seconda guerra mondiale. Il suo diabete, sensibile per una decina d'anni alla terapia con ipoglicemizzanti orali, presto andò in fallimento secondario e richiese il passaggio alla terapia insulinica intensiva. Affetta da una forma moderata di iperlipemia familiare combinata, all'età di settantasei anni, per una gravissima cardiopatia ischemica, complicata dall'ostruzione del tronco comune delle coronarie, fu

operata di bypass aorto-coronarico in urgenza. Morì circa due anni dopo per un carcinoma del pancreas. Entrambi i genitori avevano sofferto di malattie allergiche: asma il padre, eczema cronico delle mani la madre.

Dei figli, il maggiore aveva due anni in più del secondo e nove rispetto al terzo. I due maggiori cominciarono a soffrire da adolescenti di rinite allergica e asma, il terzo soffrì per lunghissimi anni di un eczema costituzionale che gli causò molti disagi fino alla maggiore età. Tutti e tre sono affetti da una prostatite cronica e da colon irritabile. Nessuno dei tre fratelli fu mai in sovrappeso fino al compimento del cinquantesimo anno di età.

## Domanda

**Quante problematiche s'identificano nell'anamnesi di questa famiglia?**

### Il risposta

Innanzitutto, come sarà più evidente nel seguito, si possono osservare nei figli una serie di condizioni cliniche che richiamano quelle dei genitori. Siamo di fronte a patologie che hanno un'indubbia familiarità e richiamano le leggi della genetica.

In alcune malattie rimane importanti come il diabete o l'asma, l'evento morboso è caratterizzato dall'interazione tra diverse varianti genetiche e ambiente. Queste malattie, definite come poligeniche e multifattoriali o complesse, mostrano un'ovvia familiarità ma raramente obbediscono alle leggi della trasmissione mendeliana. L'identificazione delle componenti genetiche risulta difficile se non impossibile con semplici metodi di mappaggio quali il *linkage* o il clonaggio per posizione. Nella maggior parte dei casi, l'analisi più utilizzata era quella basata sullo "studio dei *sib-pairs*", cioè coppie di fratelli affetti, al fine di identificare quelle regioni cromosomiche trasmesse dai genitori a entrambi i figli, che potrebbero contenere il gene-malattia<sup>1</sup>.

Variazioni nella suscettibilità genetica, tuttavia, non possono spiegare, da sole, l'aumento così rapido dei nuovi casi di diabete tipo due riscontrato negli ultimi anni. Pertanto, rilevante è senza dubbio l'influenza di fattori ambientali che hanno subito variazioni rapide nel corso del tempo.

### Il risposta

L'obesità, soprattutto quella viscerale, associata a uno stile di vita sedentario, è uno tra i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2, la cui incidenza sembra, inoltre, aumentare linearmente in funzione della durata dell'obesità. La principale alterazione associata all'obesità è la presenza d'insulino-resistenza<sup>2</sup>. In realtà, il tessuto adiposo, oltre a svolgere il classico e ormai da tempo noto ruolo di deposito energetico, rappresenta un vero e proprio organo endocrino in grado di rilasciare in circolo un gran numero di adipochine

e fattori metabolici che influenzano la sensibilità e la secrezione insulinica<sup>3</sup>.

L'insulino-resistenza gioca un ruolo importante nello sviluppo del DMT2 ed è stato ampiamente dimostrato come molti dei più noti fattori di rischio per lo sviluppo della malattia agiscano proprio attraverso l'induzione di uno stato di resistenza all'azione insulinica. La prima tappa nello sviluppo del DMT2 è rappresentata proprio da uno stato d'insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria e con normoglicemia. Il graduale declino della risposta compensatoria della  $\beta$ -cellula determina la comparsa di iperglicemia postprandiale e, successivamente, di iperglicemia a digiuno.

### Il risposta

Importanti ci appaiono le patologie (diabete e coronaropatia) associate in questo nucleo familiare, tutte legate a eredità poligeniche complesse<sup>4</sup>.

La predisposizione genetica a un più elevato rapporto vita-fianchi, aggiustato per l'indice di massa corporea (BMI), si associa a un aumento del rischio di DMT2 e malattia coronarica, secondo uno studio pubblicato su "Jama". L'obesità, tipicamente definita sulla base del BMI, è tra le principali cause di DMT2 e malattia coronarica, ma per un dato BMI la distribuzione del grasso nelle diverse zone del corpo può variare in modo sostanziale: in alcune persone l'adipe si deposita in misura maggiore intorno agli organi viscerali (adiposità addominale), mentre in altri sulle cosce e sui fianchi. L'obesità addominale si correla più di tutte a resistenza insulinica, alterazione dei lipidi, diabete e coronaropatia<sup>5</sup>.

## Secondo step

### Età adulta e maturità

Il maggiore dei fratelli si rivelò affetto da iperlipemia familiare combinata, fin dall'età di venticinque anni, non ha mai aderito completamente alle prescrizioni dietetiche, pur conservando una discreta forma fisica e una vita attiva. Poco assiduo ai controlli medici, negli anni registrò più volte una colesterolemia superiore ai 240 mg/dl con punte di 260, i trigliceridi oscillavano fra i 170 e 210 mg/dl, le glicemie a digiuno rimasero nella norma fino all'età di cinquantasette anni. In quell'epoca si era già manifestato un notevole incremento di peso con la comparsa di un'obesità prevalentemente addominale (BMI 29,9, circonferenza vita 107 cm). Nel corso di una severa infezione delle prime vie aeree si ricacutizzò l'asma della quale soffriva periodicamente e fu necessario, per circa dieci giorni, l'uso del prednisone a dosi medie di 50 mg al dì. Continuando a soffrire di tosse persistente, febbre e astenia, si accorse di avere una sete intensa e una poliuria importante. Una radiografia confermò la presenza di una broncopneumonia; una glicemia capilla-

re scoprì che era in corso uno scompenso glico-metabolico (270 mg/dl glicemia capillare random). Si rese necessaria una terapia insulinica intensiva e una terapia antibiotica per circa 15 giorni. Gradualmente tutto ritornò alla norma e il diabete neo-diagnosticato, sicuramente indotto e svelato dal massiccio uso di steroidi, per qualche anno rimase ben controllato con tre compresse di metformina di 850 mg al dì, in tre somministrazioni.

Il fratello mediano, normopeso dalla nascita, all'età di circa cinquant'anni, dopo aver incrementato di circa il 10% il proprio peso in due anni, si accorse di avere una glicemia alterata a digiuno in occasione di controlli obbligatori per il delicato lavoro che svolgeva. Di temperamento ansioso e di carattere assai determinato, memore della storia clinica dei suoi genitori, visse il suo prediabete (IFG) in maniera nevrotica, seguendo una dieta rigida e poco variata. Divenuto diabetico dopo cinque anni, assumeva 500 mg tre volte al dì di metformina. Dimagrito in maniera importante, conserva il suo BMI di 24 e una glicata sempre vicina a 5,5%. Assiduo nei controlli, riesce a dominare completamente la sua malattia con la dieta, persino eccessiva, e la costante attività fisica. La sua colesterolemia totale non ha mai superato 220 mg/dl. Mai ha manifestato un'alterazione del valore dei trigliceridi.

Entrambi i fratelli maggiori assumono da anni una statina e mantengono un colesterolo LDL sempre inferiore a 100.

Il maggiore ha visto, con gli anni, aggravarsi il suo diabete e non riesce in alcun modo a rispettare una dieta e a imporsi uno stile di vita adeguato, il suo BMI attuale è di 30. Pur ricordando benissimo le sofferenze dei suoi, ha visto aggravarsi il suo scompenso glicemico, nonostante il sitagliptin, 100 mg al dì, e 2550 mg di metformina in tre somministrazioni. Le sue determinazioni di HbA<sub>1c</sub> si aggirano sul 7% di media.

In occasione di vaghi dolori precordiali, ricordando i suoi genitori, si è sottoposto due anni fa a un elettrocardiogramma da sforzo al cicloergometro. Nonostante l'ansia legata ai brutti ricordi, l'esame fu negativo, con suo grande sollievo. Persiste una modesta elevazione dei trigliceridi (180 mg/dl), mai ritenuta meritevole di trattamento medico. Continua con successo ad assumere una statina.

Il fratello minore, come gli altri, ha mantenuto un peso corporeo normale fino ai cinquant'anni dopodiché, nonostante una regolare attività fisica, ha cominciato ad accusare un'attrazione eccessiva per i dolci e la comparsa di un'adiposità addominale modesta per la presenza di grasso viscerale. Ha sempre qualche problema dermatologico per l'eczema, non soffre di asma, ha sporadiche turbe dell'alvo e della minzione per le patologie tipiche degli altri due fratelli. Da due anni si profila un'IFG, la massima glicemia a digiuno è di 110 mg/dl. Soffre di una modesta forma di iperlipemia familiare combinata con valori massimi di colesterolo totale di 235 mg/dl e 205 mg/dl di trigliceridi. L'HbA<sub>1c</sub> è di 5,4%. Considerando le condizioni di rischio cardiovascolare familiare, da qualche

anno è stato invitato ad assumere una statina e a limitare le calorie e i dolci ma il paziente non è d'accordo e continua a fare la sua vita.

Nessuno dei tre fratelli fuma né beve alcolici, tranne, sporadicamente, del vino rosso ai pasti.

## Domande

### ***Episodi flogistici importanti e steroidi possono svelare la malattia diabetica in fase preclinica?***

Non è assolutamente infrequente che una condizione di diabete preclinico si trasformi in franca malattia in occasione di una condizione patologica di tipo infiammatorio, come la broncopolmonite del fratello maggiore, tanto grave da richiedere un trattamento con insulinoterapia intensiva. L'emergenza metabolica, poi rientrata, caratterizza una condizione di malattia che presuppone un residuo di produzione beta insulare tale da assicurare un scompenso glicemico accettabile per tempi più o meno prolungati ma che nasconde una condizione di insulino-carenza che comincia a farsi importante quando aumenta il fabbisogno per qualsiasi motivo<sup>6</sup>.

### ***Come mai la malattia diabetica del fratello maggiore decorre in maniera più severa rispetto a quella del fratello mediano, sebbene quest'ultimo abbia esordito sei anni prima nel diabete manifesto?***

La causa principale della diversa gravità sta tutta nei fattori ambientali. Questi ultimi giocano un ruolo importantissimo nelle malattie a genesi multifattoriale. Il fratello maggiore non riesce ad agire sul peso corporeo e non rinuncia al suo stile di vita. Il fratello mediano pratica con zelo ogni cura per la propria malattia, compresa una continua attività fisica e una rinuncia eroica a ogni tentazione per la gola.

Peraltro si deve presumere che la malattia metabolica del fratello maggiore sia rimasta per un tempo più lungo misconosciuta, non avendo mai voluto eseguire una curva da carico orale di glucosio. La grossa *defaillance* metabolica verificatasi durante la broncopolmonite potrebbe essere motivata da una condizione di IGT, rimasta nascosta per un tempo abbastanza lungo da consentire la perdita consistente di funzione beta insulare in forma silente.

### ***Che significato attribuire alla coincidenza di patologie comuni come il colon irritabile e la prostatite cronica in tutti e tre i fratelli?***

Nonostante non si possa aver certezze cliniche assolute, è suggestivo ipotizzare che, provenienti dallo stesso nucleo familiare e frequentandosi anche dopo i rispettivi matrimoni e l'abbandono della casa dei genitori, i fratelli condividano lo stesso microbioma.

Il microbioma è l'insieme di batteri, protozoi, virus e funghi che vive nel corpo dell'uomo: sulla pelle, nelle vie respirato-

rie, urinarie, nel tratto urogenitale, ma soprattutto nell'apparato digerente.

Più recentemente, però, sta emergendo una relazione molto più stretta di quanto non ritenuto sinora tra microbioma e stato di salute.

Dalla nascita alla morte il nostro microbioma si forma e si modifica in relazione alla nostra alimentazione, le nostre abitudini, il nostro ambiente di vita e di lavoro, le malattie che ci colpiscono e le cure che assumiamo, e in tutto esso ha un ruolo attivo, dinamico. Si ritiene, infatti, che sia in grado di contribuire alla gestione dei cibi e all'assorbimento di nutrienti essenziali, ma anche di permettere la maturazione della mucosa intestinale, di facilitare il sistema immunitario nel riconoscere e neutralizzare potenziali minacce, contrastare la colonizzazione da parte di agenti infettivi patogeni. Studi animali hanno rilevato una relazione tra microbioma, espressione di neurorecettori e livelli di neurotrasmettitori nel cervello e comportamento.

È stata ipotizzata una relazione tra microbioma e una lunga serie di patologie: malattie infiammatorie intestinali croniche come morbo di Crohn e colite ulcerosa, steatosi epatica, obesità e DMT2, artrite reumatoide, cancro dello stomaco, autismo, depressione<sup>7-9</sup>.

Non è superfluo rilevare che le infiammazioni persistano e più facilmente si cronicizzano nei soggetti affetti da diabete e di smetabolismi correlati<sup>10 11</sup>.

## Terzo step

### C'è sempre qualche sorpresa che conferma certe teorie!

Tutti e tre i fratelli, ora rispettivamente di sessantasei, sessantaquattro e cinquantotto anni, hanno patologie correlate al diabete. Due hanno una modesta forma di iperlipemia familiare combinata, nessuno è iperteso.

Il più giovane, appassionato ciclista, ha rischiato pochi giorni fa di morire sull'asfalto. Ha avuto una lipotimia mentre affrontava una leggera salita con la nuova bicicletta superleggera in lega di carbonio. Per sua fortuna il veicolo che seguiva, e che l'ha soccorso, era guidato da un infermiere esperto di rianimazione cardiaca, uno dei più validi del reparto di emodinamica del locale ospedale generale. Vedendolo stramazzone al suolo improvvisamente, il guidatore del veicolo soccorritore, ha praticato un massaggio cardiaco e chiamato il 118. Un infarto postero-laterale aveva determinato un'aritmia severa con perdita immediata di coscienza. Trasportato al vicino ospedale e sottoposto immediatamente a coronarografia, è stato necessario ricanalizzare due vasi e posizionare due *stent*. Consapevole che, nella disgrazia, ha avuto l'enorme fortuna d'essere immediatamente rianimato, ora osserva la convalescenza e aspetta di intraprendere una riabilitazione cardiovascolare.

Credo si sia pentito di non aver accettato il consiglio di prendere una statina qualche anno fa. Nonostante conoscesse i rischi e ricordasse con grande timore il destino dei suoi genitori, superstizioso com'era, si adontava quando il suo medico di famiglia lo esortava a mettere la sua vita in sicurezza.

Ora ha paura di tutto.

Per fortuna non sono più i tempi in cui suo padre morì perché una coronarografia e dei bypass aorto-coronari erano sperimentali solo in America del Nord e gravati da una mortalità proibitiva.

## Domanda

### **Un evento acuto e improvviso in un soggetto che non è ancora diabetico quale spiegazione può avere? Quali fattori possono esserne la causa, esclusi quelli eredo-familiari?**

La condizione di IFG e IGT è gravata da un rischio alto di cardiopatia ischemica che è indipendente dai valori glicemici. Anche se maggiori nella donna, questi rischi diventano additivi e sono connessi alle condizioni associate come la dislipidemia, l'obesità addominale che è espressione d'insulino-resistenza, di danni endoteliali e d'infiammazione<sup>12-14</sup>.

## Epilogo

### Tra scienza e destino

Anche noi, come questi tre fratelli, dobbiamo guardare al futuro con rassegnata acquiescenza?

Da persone di scienza non possiamo negare che certi destini siano in parte scritti nei nostri geni. D'altra parte dobbiamo convenire che l'ambiente riveste un ruolo molto importante.

Fra questi fattori genetici e ambientali gioca un mostro di enorme potenza, un nostro alleato che ci restituisce sempre più la speranza: il fiume maestoso della ricerca scientifica e delle evidenze!

## Bibliografia

- 1 Sanna S, Uda M. *Gli studi di associazione dell'intero genoma*. *Indice* 2009;(154):122.
- 2 Pontiroli AE. *Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children*. *Acta Diabetol* 2004;41:85-90.
- 3 Mohn A, Di Marzio D, Marcovecchio M, et al. *Adipose tissue as an endocrine organ: the role of leptin and other hormones*. *Ital J Pediatr* 2004;30:218-25.
- 4 Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, et al. *Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects*. *Diabetes* 1996;45:1585-93.
- 5 Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. *Genetic Association of Waist-to-Hip Ratio With Cardiometabolic Traits, Type 2 Diabetes, and Coronary Heart Disease*. *JAMA*. 2017;317:626-34.

- <sup>6</sup> Iaccarino P. *Terapia farmacologica negli anziani. Problemi e possibili interazioni*. SIMG Napoli. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/080331-05.asp>
- <sup>7</sup> Blaser MJ, Webb GF. *Host Demise as a Beneficial Function of Indigenous Microbiota in Human Hosts*. *MBio* 2014;5:e02262-14.
- <sup>8</sup> Dalal SR, Chang EB. *The microbial basis of inflammatory bowel diseases*. *J Clin Invest* 2014;124:4190-6.
- <sup>9</sup> Petschow B, Doré J, Hibberd P, et al. *Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation*. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1306:1-17.
- <sup>10</sup> Koulis HJ, Hong TL. *Prostatite: una revisione della gestione clinica*. *Obiettivo ECM*, <http://obiettivoeem.it/view/2008-06>
- <sup>11</sup> Boschiero D, Semenzato A. *Soggetti dismetabolici e sintomatologia vaga ed aspecifica*. <http://megaslides.net/doc/563942/soggetti-dismetabolici-e-sintomatologia-vaga-ed>
- <sup>12</sup> Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- <sup>13</sup> Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, et al. *Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of US elders*. *Diabetes Care* 2002;25: 471-5.
- <sup>14</sup> Del Prato S, Sesti G, Bolli GB, et al. *Target glicemici e rischio micro e macrovascolare nel diabete*. <https://arpi.unipi.it/handle/11568/134621#.W0d9GYWDblo>.