

LA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 1 INSTABILE

F. BERTUZZI

Unità Trapianti e Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

Spesso il diabetologo incontra nello svolgimento della sua attività clinica pazienti per i quali risulta difficile ottenere un accettabile controllo glicemico. La maggior parte di questi casi è dovuta a errori del paziente nell'autocontrollo, nella gestione della terapia o a una scarsa informazione ricevuta dal curante se non addirittura a schemi terapeutici non corretti (1).

Esiste tuttavia un sottogruppo di diabetici caratterizzati da una grave instabilità dei valori glicemici con frequenti e imprevedibili episodi ipoglicemici e/o chetoacidotici che non possono essere spiegati con errori del paziente o del diabetologo (2-6). In questi pazienti la qualità di vita decade in misura significativa, sia per la frequenza di eventi acuti e di numerosi ricoveri ospedalieri, sia per la comparsa precoce di complicanze croniche. Questa condizione clinica è stata definita diabete instabile (*brittle diabetes* per gli anglosassoni) (2-6). Uno studio epidemiologico condotto sulla popolazione inglese riferisce una prevalenza di diabete instabile di circa 1:1000 pazienti diabetici (2), ma una quantificazione precisa di questi pazienti è difficile sia perché i criteri diagnostici non sono ancora ben definiti, sia perché è spesso difficile documentare con certezza gli errori del paziente nell'autogestione della malattia. In alcuni casi si è riconosciuta addirittura un'instabilità *factitia*, secondaria cioè a una consapevole malgestione della propria terapia da parte del paziente (7). Nella definizione di un diabete instabile vanno inoltre escluse altre patologie in grado di interferire con la glicemia, quali deficit surrenalici o ipofisari, distiroidismi, disturbi alimentari, gastroparesi e in generale altre situazioni organiche caratterizzate da stress metabolico (8). Infine, l'iter diagnostico nel caso di difficile compenso dovrebbe includere il dosaggio di anticorpi anti-insulina che, legandosi rapidamente all'insulina, prevenendo o ritardano la sua interazione con il recettore, potendo altresì provocare ipoglicemie anche gravi legate all'improvviso rilascio di importanti quantità di insulina legata agli anticorpi (9).

Malgrado tutte queste valutazioni e considerazioni,

per un limitato sottogruppo di pazienti risulta comunque inspiegabile la grave instabilità glicemica. Alcuni tentativi compiuti per studiare in questi pazienti l'assorbimento del glucosio, la degradazione insulinica nel sito di iniezione, la secrezione di glucagone, delle catecolamine, dell'ormone della crescita e la chetogenesi non hanno saputo individuare con chiarezza una base patogenetica convincente (9, 10). Tuttavia, la totale assenza di secrezione insulinica residua documentata dall'assenza di C-peptide rappresenta una costante in questo genere di pazienti, certamente in grado di spiegarne almeno alcune delle caratteristiche quali per esempio la facilità alla chetosi (11). Sono state anche dimostrate relazioni tra diabete instabile e la giovane età (2) o fattori psicosociali come problemi scolastici o lavorativi (12). Infine, una certa labilità emotiva è ritenuta interferire significativamente con il controllo dei valori glicemici (5).

L'instabilità dei valori glicemici si traduce in valori glicemici a digiuno e postprandiali imprevedibili e variabili con conseguente innalzamento dei valori di emoglobina glicosilata, con valori medi riportati in letteratura di 11-14% (8, 12).

Le complicanze più frequenti sono rappresentate da episodi di chetoacidosi che colpiscono circa 6 su 10 pazienti con diabete instabile, e di ipoglicemia grave, 2 su 10 pazienti, e di chetoacidosi alternata con gravi crisi ipoglicemiche, in 2 su 10 pazienti (2). La chetoacidosi è più frequente nei giovani, mentre le forme miste o a prevalente comparsa d'ipoglicemia sono più caratteristiche nei pazienti anziani (3). Episodi di ipoglicemia ripetuti possono condurre il paziente a non accorgersi più dell'abbassamento dei valori glicemici (ipoglicemia non avvertita) (13): questa è una complicanza talvolta drammatica per il paziente che perde progressivamente la sua autonomia con scadimento della qualità di vita. Il paziente ha paura di restare solo perché teme di avere episodi di ipoglicemia senza avvertirli e perciò senza poter attuare le manovre terapeutiche appropriate, fino al coma. Sono stati effettuati studi

retrospettivi sulla morbilità e mortalità di pazienti con diabete instabile. I dati riportano una tendenza in alcuni pazienti a diventare più stabili nel corso degli anni, ma si registrano anche un maggior rischio di morte, un'accelerata insorgenza di complicanze microvascolari e di complicanze durante la gravidanza, insieme con una scaduta qualità di vita (14).

Il trattamento elettivo per il diabete instabile rimane il trattamento insulinico intensivo e uno specifico *iter* educativo volto all'acquisizione da parte del paziente della conoscenza dei meccanismi che regolano la glicemia e delle strategie per il suo controllo (6). Il cardine dell'approccio terapeutico è rappresentato da una stretta interazione tra paziente e diabetologo con l'obiettivo di individuare i fattori che più significativamente influiscono sulla glicemia e di impostare un piano terapeutico ben definito e adattato alla routine quotidiana del paziente. Bisogna richiedere inoltre una consulenza dietetica per personalizzare la dieta alle abitudini del paziente e, considerando un possibile ruolo dei fattori emotivi nell'instabilità glicemica, una valutazione psicologica. Questi pazienti necessitano di frequenti ammissioni alle strutture diabetologiche come day hospital, ma anche, in maniera sporadica, di veri e propri ricoveri ospedalieri in reparti specialistici.

Quale trattamento insulinico? Sono stati proposti diversi schemi di trattamento insulinico. I più utilizzati ed efficaci propongono iniezioni multiple con insuline a diversa velocità di assorbimento (15). L'introduzione degli analoghi insulinici ha migliorato notevolmente il compenso metabolico. In particolare, l'utilizzo della glargine a copertura del fabbisogno insulinico basale e degli analoghi ad azione rapida (lispro, aspart), per coprire le escursioni glicemiche postprandiali, ha migliorato i profili glicemici in un largo numero di pazienti (16). Gli analoghi a rapida azione sono da preferirsi all'insulina regolare umana perché sono convenienti (iniezione durante il pasto, miglior adattamento della dose al contenuto di carboidrati del pasto), perché abbassano meglio la glicemia due ore dopo il pasto e riducono il rischio di episodi di ipoglicemia postprandiale. L'insulina glargine è invece molto efficace nel controllare il fabbisogno insulinico in condizioni basali, perché essendo a lento assorbimento evita i picchi insulinici. In un paziente quindi con diabete instabile in trattamento con iniezioni multiple con insulina umana e miscelata va prima di tutto introdotto uno schema con gli analoghi di recente introduzione.

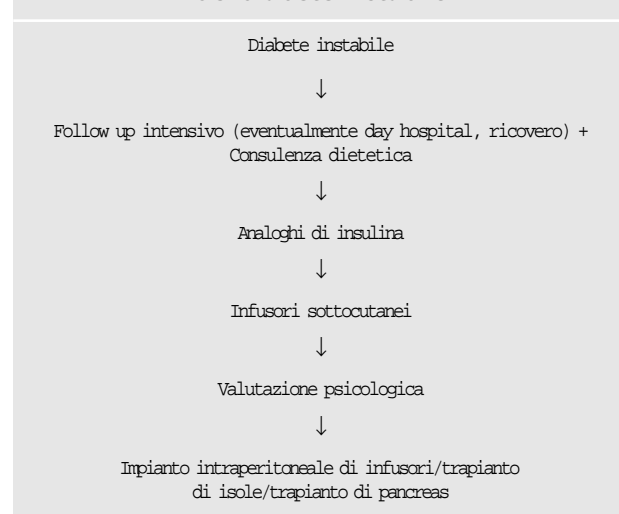
Tra gli schemi di trattamento insulinico va citato infine lo schema DAFNE (*dose adjustment for normal eating*) che propone uno schema flessibile in cui viene lasciata libertà nella scelta degli alimenti ai pazienti, mentre la terapia

insulinica viene modificata di conseguenza. Questo schema è stato dimostrato essere in grado di migliorare il controllo glicemico e la qualità di vita dei pazienti senza aumentare il rischio di episodi ipoglicemici (17).

Il ruolo degli infusori. In caso di difficile controllo dei valori glicemici con iniezioni sottocutanee si deve valutare la fattibilità dell'utilizzo degli infusori insulinici sottocutanei (18). L'infusione insulinica continua sottocutanea mediante pompa rimane il miglior approccio al controllo glicemico nello stato post-assorbitivo (19). È provato che l'infusione sottocutanea di insulina tramite microinfusori è in grado di migliorare il compenso glicometabolico rispetto alle iniezioni multiple: i dati riportano un leggero miglioramento della emoglobina glicosilata e della glicemia media, per lo più nella prevenzione del fenomeno alba (iperglicemia prima della colazione), ma soprattutto una riduzione degli episodi ipoglicemici (20). Non vi sono sostanziali benefici invece per quei pazienti con diabete instabile caratterizzati da episodi di chetoacidosi. In ogni caso è una procedura proponibile solo a pazienti motivati e capaci di gestire con precisione la terapia, con alti costi. L'aumento della diffusione dei microinfusori è una prova sostanziale del loro successo, apprezzati soprattutto da chi viaggia e da chi chiede una grande flessibilità nella gestione della terapia.

Molto promettenti sono i microinfusori impiantabili intraperitoneali di ultima generazione. Un recente studio multicentrico francese su più di 200 pazienti (EVA-DIAC Study Group) con un follow up medio di 1,5 anni ha dimostrato che l'infusione insulinica intraperitoneale è fattibile, gravata da pochi effetti collaterali (solo il 5% dei pazienti abbandonò la terapia) e in grado di

Tab. I. Algoritmo per il trattamento del diabete instabile



assicurare un miglioramento del controllo metabolico e una maggior stabilità glicemica (21). Lo sviluppo tecnologico in questo campo promette inoltre importanti passi avanti a breve termine con l'associazione di un sensore per la glicemia che verrà collegato all'infusore al fine di costituire un piccolo pancreas artificiale.

Il trapianto di pancreas isolato. Il trapianto di pancreas è stato in Italia prevalentemente effettuato associato a quello di rene a trattamento dei pazienti diabetici affetti da insufficienza renale terminale (22). Recentemente, sulla base dell'esperienza americana, anche in Italia sono stati eseguiti i primi casi di trapianto di pancreas isolato come forma di trattamento in casi di diabete instabile (23). Attualmente esistono pochi dati sulla funzionalità del trapianto di pancreas isolato nei lunghi periodi. Il successo della procedura è strettamente dipendente dall'esperienza del centro, con una sopravvivenza media a un anno dei riceventi del 98% circa e della insulino-indipendenza del 78% a 1 anno e del 60% a 3 anni (International Pancreas Transplant Registry). Il controllo metabolico ottenuto con il trapianto di pancreas è ottimale, molto prossimo alla condizione di normalità (24), e come tale in grado di ridurre i fattori di rischio, di prevenire e in alcuni casi anche di indurre regressione delle complicanze croniche del diabete già in atto (25-28).

I criteri di inclusione per il trapianto di pancreas isolato rappresentano un argomento controverso: come in tutti gli allotrapianti, viene richiesta una terapia immunosoppressiva che comporta una serie di effetti indesiderati, come per esempio un aumentato rischio di neoplasie (29). Il trapianto di pancreas inoltre è un trapianto di chirurgia maggiore, associato a una serie di complicanze chirurgiche quali trombosi intravascolari, infezioni e necessità di reinterventi (30). In uno studio retrospettivo degli NIH è stato osservato che la sopravvivenza complessiva dei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato era inferiore a quella dei pazienti in lista di attesa (31). È chiaro che questo pone un profondo richiamo a un'attenta selezione dei pazienti che realmente possono beneficiare di un trapianto di pancreas isolato. Le indicazioni al trapianto di pancreas fornite dall'American Diabetes Association sono: 1) una storia di frequenti, acute e gravi complicanze metaboliche (ipoglicemia, iperglicemia, chetoacidosi) che richiedono una frequente attenzione medica; 2) problemi clinici ed emotivi con la terapia di insulina esogena così gravi da comprometterne la corretta fattività; 3) un sostanziale fallimento della terapia insulinica tradizionale nella prevenzione delle complicanze acute (32). Tra i criteri di esclusione si ricorda una riserva cardiovascolare insufficiente, una storia significativa di mancata compliance o di patologie psichiatriche,

grave obesità, infezioni o neoplasie attive (33). Un paziente affetto da diabete di tipo 1 instabile che non presenti alcuno tra i criteri di esclusione, potrebbe pertanto, in casi selezionati, essere candidato a un trapianto di pancreas isolato, come ultima strategia dopo il fallimento di tutti i trattamenti convenzionali (34).

Il trapianto di isole pancreatiche. Il trapianto di isole pancreatiche, grazie ai recenti successi ottenuti, sta progressivamente divenendo una delle opzioni terapeutiche proponibili a un limitato gruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 1 instabile (35). Rispetto al trapianto di pancreas il trattamento è più semplice, gravato da minori complicanze e ripetibile nello stesso paziente. I dati pubblicati e le recenti comunicazioni scientifiche ai congressi riportano ormai percentuali di insulino-indipendenza prossime a quelle ottenute con il trapianto di solo pancreas (36): anche in questo caso sembra che il fattore determinante il successo sia l'esperienza del laboratorio deputato all'isolamento delle isole (37). Un limite importante è tuttavia rappresentato dalla limitata durata della funzione del trapianto nel tempo. Nelle casistiche dei centri migliori, a 3 anni di distanza, solo il 50% dei pazienti si mantiene insulino-indipendente (36). Analogamente a quanto osservato con il trapianto di pancreas, esiste la ragionevole aspettativa che anche il trapianto di isole sia in grado di esercitare una prevenzione sulle complicanze croniche del diabete, essendo in grado di migliorare il metabolismo glucidico e proteico anche nei casi di funzione parziale (38-39). L'American Diabetes Association non ritiene che per ora vi siano dimostrazioni scientifiche sufficienti per includere il trapianto di isole tra le opzioni terapeutiche, se non nell'ambito della ricerca scientifica (32). In realtà, diversi gruppi lo ritengono ormai una valida alternativa al trapianto di pancreas isolato e propongono un approccio integrato per il diabete instabile (40). In pazienti riceventi caratterizzati da un elevato fabbisogno insulinico e insulino-resistenza, il trapianto di pancreas potrebbe essere preferito a quello di isole, perché quest'ultimo richiederebbe una massa beta-cellulare troppo elevata. Viceversa, per pazienti con complicanze cardiovascolari o comunque con un compromesso stato generale tale da impedire un intervento di chirurgia maggiore, e nei pazienti già sottoposti a un precedente trapianto di pancreas con successiva perdita di funzione, il trapianto di isole appare più indicato. La scelta si porrebbe tra una procedura con un'aspettativa di successo elevata e duratura, ma gravata da un rischio più elevato di intervento (trapianto di pancreas) e una più semplice, gravata da minori complicanze, ripetibile, con minori aspettative di successo e durata, ma con risultati in progressivo miglioramento (trapianto di isole).

Conclusioni. In un sottogruppo, fortunatamente numericamente limitato, di pazienti affetti da diabete tipo 1 il controllo delle glicemie risulta estremamente difficile, con comparsa e alternanza frequente di chetoacidosi e ipoglicemie gravi, nonostante un attento autocontrollo da parte dei pazienti e una stretta collaborazione con lo specialista diabetologo. La prognosi di questa particolare forma di diabete, definito instabile, è gravata nell'immediato dalle frequenti complicanze acute e sul lungo termine dalla pressoché inesorabile comparsa delle complicanze croniche micro- e macroangiopatiche. La terapia si fonda, come e ancor più che in ogni forma di diabete, sull'educazione, sul monitoraggio glicemico, sulla terapia intensiva e su una stretta interazione medico-paziente. La recente introduzione degli analoghi dell'insulina, sia ad azione ultrarapida, sia ad azione ultralenta, così come il miglioramento tecnologico dei microinfusori, hanno significativamente migliorato la possibilità di trattamento nella maggioranza di questi casi. Esiste tuttavia una minoranza di pazienti refrattari anche a simili trattamenti, per i quali il trapianto di pancreas isolato o di isole pancreatiche è in grado di rappresentare oggi una reale opzione terapeutica con una ragionevole aspettativa di successo.

Bibliografia

- Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW: Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* **350**, 1505-1510, 1997
- Gill GV, Lucas S, Kent LA: Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* **89**, 839-843, 1996
- Benbow SJ, Walsh A, Gill GV: Brittle diabetes in the elderly. *J R Soc Med* **94**, 578-580, 2001
- Williams G, Pickup JC: The natural history of brittle diabetes. *Diabetes Res* **7**, 13-18, 1988
- Tattersall RB: Brittle diabetes revisited: the Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet Med* **14**, 99-110, 1997
- Schade DS, Burge MR: Brittle diabetes: etiology and treatment. *Adv Endocrinol Metab* **6**, 289-283, 1995.
- Schade DS, Drumm DA, Eaton RP, Sterling WA: Factitious brittle diabetes mellitus. *Am J Med* **78**, 777-784, 1985
- Schade DS, Drumm DA, Duckworth WC, Eaton RP: The etiology of incapacitating, brittle diabetes. *Diabetes Care* **8**, 12-20, 1985
- Schade DS, Eaton RP, Drumm DA, Duckworth WC: A clinical algorithm to determine the etiology of brittle diabetes. *Diabetes Care* **8**, 5-11, 1985
- Gill GV, Husband DJ, Walford S, Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM: Clinical features of brittle diabetes. In: Pickup JC (Ed): *Brittle diabetes*. Blackwell Scientific, Oxford, 1985, p. 29-40
- Micossi P, Scavini M, Dosio F, Monti L, Piatti PM: Metabolic instability in type 1 diabetic patients. Studies on insulin absorption, hepatic production of metabolites and glucose counterregulation. *Acta Diabetol Lat* **22**, 215-221, 1985
- Tattersall R, Gregory R, Selby C, Kerr D, Heller S: Course of brittle diabetes: 12 year follow up. *BMJ* **302**, 1240-1243, 1991
- Bolli GB, Pampanelli S, Porcellati F, Fanelli CG: Recovery and prevention of hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* **15**, 402-409, 2002
- Kent LA, Gill GV, Williams G: Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* **344**, 778-781, 1994
- Owens DR, Zinman B, Bolli GB: Insulins today and beyond. *Lancet* **358**, 739-746, 2001
- Bolli GB: Clinical strategies for controlling peaks and valleys: type 1 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* **129**, 65-74, 2002
- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* **325**, 746, 2002
- Bolli GB, Porcellati F: Come trattare l'ipoglicemia e la sindrome dell'ipoglycaemia unawareness. *L'Endocrinologo* **4**, 187-197, 2003
- DeVries JH, Eskes SA, Snoek FJ, Pouwer F, Van Ballegooie E, Spijker AJ, Kostense PJ, Seubert M, Heine RJ: Continuous intraperitoneal insulin infusion in patients with "brittle" diabetes: favourable effects on glycaemic control and hospital stay. *Diabet Med* **19**, 496-501, 2002
- Pickup J, Keen H: Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **25**, 593-598, 2002
- Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepeynck-Belicar P, Guerci B, Selam JL, Brun JM, Riveline JP, Estour B, Catargi B: EVADIAC Study Group: Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* **29**, 602-607, 2003
- Orsenigo E, Florina P, Cristallo M, Soggi C, La Rocca E, Invernizzi L, Secchi A, Di Carlo V. Outcome of simultaneous kidney pancreas transplantation: a single center analysis. *Transplant Proc* **36**, 1519-1523, 2004
- Marchetti P, Boggi U, Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Aragona M, Del Prato S, Mosca F. Pancreas transplant alone. *Transplant Proc* **36**, 569-570, 2004
- Pozza G, Bosi E, Secchi A, Piatti PM, Touraine JL, Gelet A, Pontiroli AE, Dubernard JM, Traeger J: Metabolic control of type I (insulin dependent) diabetes after pancreas transplantation. *Br Med J* **291**, 510-513, 1985
- Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati N, Vistoli F, Aragona M, Rizzo G, Boggi U, Mosca F, Del

- Prato S, Marchetti P: Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* **76**, 974-976, 2003
26. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Aragona M, Boggi U, Mosca F, Nardi M, Del Prato S, Marchetti P: Early improvement of unstable diabetic retinopathy after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care* **25**, 2358-2359, 2002
27. Fiorina P, Folli F, D'Angelo A, Finzi G, Pellegatta F, Guzzi V, Fedeli C, Valle PD, Usellini L, Placidi C, Bifari F, Belloni D, Ferrero E, Capella C, Secchi A: Normalization of multiple hemostatic abnormalities in uremic type 1 diabetic patients after kidney-pancreas transplantation. *Diabetes* **53**, 2291-2300, 2004
28. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**, 69-75, 1998
29. Martinenghi S, Dell'Antonio G, Secchi A, Di Carlo V, Pozza G: Cancer arising after pancreas and/or kidney transplantation in a series of 99 diabetic patients. *Diabetes Care* **20**, 272-275, 1997
30. Larsen J: Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* **17**, 2004
31. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM: Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* **290**, 2817-2823, 2003
32. ADA Position statement: pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **27**, S105, 2004
33. Boggi U, Vistoli F, Gremmo F, Mosca F: Indicazioni ai trapianti di pancreas. In: Boggi U, Mosca F (Eds): *I trapianti di pancreas*. ETS, Pisa, 2001
34. Società Italiana di Diabetologia: Foglio informativo per le procedure di trapianto per la cura del diabete mellito. *Il Diabete* **14**, 113-116, 2002
35. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* **343**, 230-238, 2000
36. Alejandro R, Baidal DA, Hafiz MM, Ferreria JV, Froud T, Kenyon NS, Ricordi C: Insulin independence following transplantation of cultured human islets in patients with type 1 diabetes: the Miami experience. *Transplantation* **78**, 177, 2004
37. Shapiro AM, Ricordi C: Unraveling the secrets of single donor success in islet transplantation. *Am J Transplant* **4**, 295-298, 2004
38. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, Socci C, Bertuzzi F, Kashgarian M, Secchi A: Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* **14**, 2150-2158, 2003
39. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, Socci C, Davalli A, Orsenigo E, Monti L, Falqui L, Uccella S, La Rosa S, Usellini L, Properzi G, Di Carlo V, Del Maschio A, Capella C, Secchi A: Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macroangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* **26**, 1129-1136, 2003
40. Sutherland DE, Gruessner A, Hering BJ: Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for treatment of diabetes mellitus: an integrated approach. *Endocrinol Metab Clin North Am* **33**, 135-148, 2004