

## Caso clinico

# Diabete mellito transitorio in un adolescente affetto da autismo

**C. Sacchetti, A. Bobbio, V. Di Gianni,  
I. Rabbone, F. Cerutti**

SCDU Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino

Corrispondenza: prof.ssa Carla Sacchetti, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, piazza Polonia 94, 10126 Torino  
e-mail: carla.sacchetti@unito.it

G It Diabetol Metab 2007;27:93-96

*Pervenuto in Redazione il 29-03-2007  
Accettato per la pubblicazione il 04-04-2007*

Parole chiave: diabete mellito, autismo,  
farmaci antipsicotici

Key words: diabetes mellitus, autism,  
antipsychotic drugs

## Storia clinica

Un adolescente di 16 anni (D.C.), è stato inizialmente ricoverato presso altro ospedale della nostra regione a causa dell'insorgenza di poliuria polidipsia e rilevante calo ponderale (10 kg) nei due mesi precedenti. L'anamnesi familiare era negativa, a eccezione di T2DM nella nonna materna e ipertensione e obesità nel padre. Il paziente, secondogenito (una sorella di 21 anni in buona salute), era nato a termine di una gravidanza decorsa fisiologicamente con peso neonatale di 3200 g.

L'anamnesi personale riportava disturbi comportamentali con tendenza all'isolamento, ritardo mentale e dislessia resisi progressivamente manifesti a partire dai primi anni di vita. Per questo motivo il ragazzo era seguito dal Servizio di Neuropsichiatria del territorio con la diagnosi di sindrome autistica. Non erano riferite malattie infettive nell'ultimo anno.

Al momento del ricovero le condizioni generali apparivano buone senza dati patologici rilevanti all'esame obiettivo. Gli esami ematochimici eseguiti dimostravano: glicemia 448 mg/dl, Hb glicata 13,2%, pH ematico 7,45, bicarbonatemia 26,2 nmol/L, glicosuria 250 mg/dl, chetonuria 80 mg/dl, grave dislipidemia con trigliceridemia 2035 mg/dl, colesterolemia totale 207 mg/dl e HDL-colesterolemia 45 mg/dl e normalità degli altri parametri (emocromo, elettrolitemia, creatinina, enzimogramma epatico).

Il paziente, dopo iniziale trattamento reidratante e insulinico ev, è stato sottoposto a schema terapeutico con 3 iniezioni di insulina regolare prima dei pasti e una di insulina ritardo prima di coricarsi.

Dopo 5 giorni il ragazzo è stato trasferito presso il nostro dipartimento con la diagnosi di diabete mellito tipo 1 e dislipidemia per il completamento degli accertamenti, proseguimento delle cure e dell'educazione teorico-pratica del paziente e della sua famiglia.

## Esame obiettivo e ulteriori esami di laboratorio

All'ingresso nel nostro Servizio l'esame obiettivo permaneva nella norma. La statura era 172 cm, il peso 61,5 kg e il BMI 20,8.

Le glicemie durante il periodo di ricovero oscillavano tra 130 e 280 mg/dl e il profilo lipidico era sostanzialmente invariato. L'ecotomografia epatica dimostrava un fegato moderatamente aumentato di volume con ecostruttura iper-riflettente per segni di steatosi parenchimale diffusa. Il ragazzo veniva dimesso 4 giorni dopo il ricovero con un dosaggio quotidiano di insulina di 0,7 U/kg/die in attesa dell'esito degli esami in corso. Questi evidenziavano negatività degli alplotipi HLA e degli autoanticorpi specifici per T1DM (GAD 0,13 e IA-2 0,09 UI/ml), e degli anticorpi anti-endomisio, transglutaminasi tessutale e antiperossidasi tiroidea. Il dosaggio del C-peptide basale e dopo stimolo con glucagone era rispettivamente di 1,91 e 4,11 ng/ml, nei limiti di norma del nostro laboratorio.

Questi dati ponevano in dubbio la diagnosi iniziale di T1DM, tanto più che un'anamnesi personale più approfondita permetteva di appurare che nove mesi prima del ricovero, a causa di un aggravamento dei problemi comportamentali, il paziente era stato sottoposto a terapia con aprazolam, sertralina cloridrato e risperidone, interrotta autonomamente dalla madre dopo 8 mesi perché giudicata inefficace.

## Ipotesi diagnostiche

Sino a pochi anni fa il T1DM era ritenuto la forma pressoché unica di diabete in età pediatrica: solo l'1-2% dei pazienti risultava infatti affetto da forme di malattia a eziologia non autoimmune. Questa percentuale è di recente aumentata sino al 10% come conseguenza dei progressi della genetica molecolare (che hanno consentito di individuare forme di diabete quali il MODY, il diabete mitocondriale, il diabete neonatale) e di importanti modificazioni socioambientali (alla base della comparsa di T2DM in età giovanile).

Nel nostro paziente potevano essere presi in considerazione:

- *MODY tipo 2 (da deficit di glucochinasi)*: la forma più frequente di MODY in età pediatrica si caratterizza per ereditarietà autosomica dominante, insorgenza prima dei 25 anni, basso rischio di complicanze microangiopatiche, iperglicemia a digiuno non elevata (105-130 mg/dl) e secrezione insulinica modestamente ridotta per cui la terapia insulinica non appare necessaria per anni dopo la diagnosi.
- *Diabete mitocondriale (MitDM)*: i mitocondri, organuli responsabili della produzione di energia attraverso la fosforilazione ossidativa, sono dotati di un proprio DNA ereditato dalla madre (mtDNA). Mutazioni del mtDNA possono causare danni a livello di svariati organi e tessuti (SNC e SNP, occhio, sangue, orecchio, reni, cuore, pancreas e ipofisi), la cui funzione dipende dal metabolismo ossidativo, con conseguente ampio spettro di mani-

festazioni cliniche (ritardo psicomotorio, mioclonie, convulsioni, neuropatia periferica, debolezza muscolare, ptosi palpebrale, anemia sideroblastica, diabete, ipoparatiroidismo, cardiomiopatia, sordità). La più comune presentazione clinica è la sindrome di diabete e sordità a ereditarietà materna: il diabete può comparire a qualunque età ed evolve verso una progressiva ridotta funzione beta-cellulare. Forme più gravi di MitDM sono la sindrome di Kearns-Sayre (cardiomiopatia, degenerazione pigmentaria della retina, oftalmoplegia esterna progressiva, atassia e sordità neurosensoriale) e la sindrome di Pearson (disfunzione del pancreas esocrino, anemia sideroblastica e acidosi lattica) a esordio nella prima infanzia e letali nella prima decade di vita.

- *T2DM*: dapprima segnalato in adolescenti gravemente obesi appartenenti a minoranze etniche (Indiani Pima, Ispano-americani, Afro-americani), si sta diffondendo anche nella razza caucasica, orientale e araba come conseguenza dell'epidemia mondiale di obesità. Accanto a una marcata insulino-resistenza e progressivo deficit di secrezione beta-cellulare, si caratterizza per BMI elevato, netta prevalenza nel sesso femminile, comparsa pressoché esclusiva in epoca puberale, spiccata familiarità per diabete e associazione con altri parametri della sindrome metabolica.
- *Diabete indotto da farmaci antipsicotici atipici o di seconda generazione (APSG)*: i primi casi di questa forma di diabete sono comparsi negli anni '90 quando, in alternativa ai farmaci di prima generazione impiegati nella terapia delle psicosi (clorpromazina, aloperidolo, flufenazina), sono stati commercializzati gli APSG (clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina, aripiprazolo) privi di effetti collaterali a livello extrapiramidale. Negli anni successivi è progressivamente aumentato il numero di pazienti di età adulta e pediatrica, trattati con APSG, che sviluppano diabete di nuova diagnosi, spesso accompagnato da chetoacidosi e ipertrigliceridemia, o alterazione della tolleranza glicemica. La sospensione del farmaco determina graduale normalizzazione del dismetabolismo glicolipidico nella maggior parte dei pazienti; nel 20% di essi peraltro l'iperglicemia persiste nel tempo richiedendo trattamento insulinico e/o dietetico-farmacologico<sup>1</sup>.

## Terapia ed evoluzione successiva

D.C. ha proseguito terapia multiniettiva insulinica, con progressiva riduzione del dosaggio insulinico e sua completa sospensione dopo 5 mesi dal ricovero. La normalizzazione della glicemia si è associata anche a netto miglioramento della dislipidemia. A distanza di 18 mesi il paziente gode di ottima salute, con valori di Hb glicata sempre nei limiti di norma e adeguata funzione beta-cellulare. L'ultima valutazione del quadro lipidemico evidenzia: trigliceridemia 234 mg/dl, colesterolemia totale 97 mg/dl, HDL colesterolemia 18 mg/dl, apolipoproteinemie A1 70 mg/dl, apolipoproteinemie B 67 mg/dl, rapporto B/A 0,96, compatibile con il quadro di ipoalfa-lipoproteinemia in eterozigosi.

## Discussione

Il nostro paziente, per le caratteristiche cliniche e successiva evoluzione, può essere ritenuto un caso esemplificativo di diabete mellito transitorio indotto dall'assunzione di risperidone.

In una recente rassegna della letteratura relativa ai rapporti tra questi farmaci e il metabolismo glicolipidico è stato segnalato che:

- la clozapina è stata associata con lo sviluppo di diabete in circa il 20% dei pazienti, alcuni dei quali presentano anche chetoacidosi e ipertrigliceridemia;
- l'olanzapina (attualmente in commercio negli USA, ma non in Italia) è stata implicata nella comparsa di diabete in 50 casi, con evidenza di iperproinsulinemia (parametro suggestivo di insulino-resistenza) e ipertrigliceridemia talora in combinazione con ipercolesterolemia;
- la quetiapina ha indotto in 46 pazienti gradi variabili di dismetabolismo glicemico da moderata iperglicemia a DKA;
- l'aripiprazolo sembra privo di effetti collaterali sul metabolismo glicolipidico;
- il risperidone ha infine un dubbio impatto metabolico. Secondo Rettenbacher il farmaco non aumenterebbe il rischio di anomalie della tolleranza glicemica anche in pazienti con diabete diagnosticato prima della sua somministrazione<sup>2</sup>. In una sperimentazione condotta su cani nutriti *ad libitum* e sottoposti a tre cicli di trattamento con placebo, olanzapina, e risperidone, quest'ultimo ha indotto dopo 4-6 settimane un aumento ponderale del 4% rispetto alla situazione di partenza e solo modesta riduzione della funzione beta-cellulare. In contrasto con queste osservazioni, pazienti affetti da schizofrenia sottoposti a monoterapia con risperidone per periodi prolungati hanno manifestato un significativo aumento di BMI, glicemia a digiuno, trigliceridemia e livelli di leptina, ghrelina e prolattina in paragone con soggetti sani di controllo<sup>3</sup>. Un'indagine condotta utilizzando il sistema di sorveglianza farmacologica della FDA americana ha infine identificato 12 adolescenti nei quali l'assunzione di risperidone, da sola o in associazione con altri farmaci (valproato, litio, quetiapina), è stata seguita dalla comparsa di iperglicemia e/o diabete che si è risolto in 4 soggetti dopo sospensione del trattamento<sup>4</sup>.

I meccanismi patogenetici che correlano l'alterazione del metabolismo glicolipidico e la comparsa di diabete mellito all'assunzione di APSG sono ancora oggetto di discussione. L'incremento ponderale (tra il 4-6%), probabilmente favorito dall'effetto anti-serotoninergico e anti-istaminergico di questi farmaci, è ritenuto il fattore di rischio di maggiore rilievo. Esso, infatti, determinerebbe ridotta sensibilità all'insulina, correlata anche a ipersecrezione di adipochine (ghrelina, resistina e *tumor necrosis factor-α*) e di prolattina (PRL), e ipertrigliceridemia. Elevati livelli di PRL sono stati riscontrati anche in adulti e bambini nei quali la terapia non ha causato aumento di peso. È stato pertanto ipotizzato che gli APSG possano determinare ridotta funzione dei recettori D2 a livel-

lo tubulo-infundibolare, dove la dopamina inibisce la liberazione di PRL<sup>2</sup>. Secondo altri ricercatori la clozapina e l'olanzapina agirebbero sopprimendo la secrezione insulinica stimolata dall'iperglicemia a vari livelli. Uno studio condotto incubando isole pancreatiche di ratto con clozapina ha evidenziato alterazioni dei processi coinvolti nella esocitosi dell'insulina con ridotta ossidazione del glucosio, della produzione di ATP e della concentrazione di Ca<sup>2+</sup> intracellulare<sup>5</sup>.

Un effetto tossico sulla beta-cellula è stato ipotizzato infine per spiegare la comparsa di chetoacidosi diabetica, talvolta mortale, in pazienti sottoposti a terapia con APSG.

La difficoltà di definire la correlazione che lega la terapia con APSG al dismetabolismo glicolipidico dipende anche dal

### Flow-chart diagnostico-terapeutica

*Adolescente maschio di 16 anni affetto da sindrome autistica ricoverato per poliuria, polidipsia, calo ponderale (- 10 kg)*

#### Anamnesi

Somministrazione di sertralina cloridrato, aprazolam e risperidone per 8 mesi, interrotta un mese prima del ricovero  
Ricovero presso altro ospedale dove, sulla base di riscontro di glicemia 297 mg/dl, è stata posta diagnosi di T1DM e invio al nostro reparto

#### Esame obiettivo

Buone condizioni generali  
Non dati patologici rilevanti all'esame obiettivo  
Statura 172 cm, peso 61,5 kg, BMI 20,8

#### Esami di laboratorio

Glicemia 448 mg/dl, Hb glicata 13,2%, pH ematico 7,45, bicarbonatemia 26,2 nmol/L, glicosuria 250 mg/dl, chetonuria 80 mg/dl, trigliceridemia 2035 mg/dl, colesterolemia totale 207 mg/dl e HDL-colesterolemia 45 mg/dl; emocromo, Na, K, creatinina, AST, ALT, GGT nella norma; aplotipi HLA e autoanticorpi specifici per T1DM negativi; EMA, transglutaminasi tessutale e antipeptidasi tiroidea negativi; C-peptide basale e dopo stimolo con glucagone ev rispettivamente di 1,91 e 4,11 ng/ml

#### Diagnosi differenziale

MODY tipo 2, diabete mitocondriale, T2DM, diabete indotto da farmaci antipsicotici atipici

#### Terapia

Terapia insulinica multi-iniettiva e dieta

#### Follow-up

Progressiva riduzione del dosaggio insulinico sino a completa sospensione dopo 5 mesi; Hb glicata nei limiti di norma; adeguata funzione beta-cellulare; netto miglioramento dell'ipertrigliceridemia

limitato numero di studi controllati randomizzati su ampie casistiche, dalla raccolta spesso incompleta dei casi e dal frequente utilizzo di APSG in associazione ad altri farmaci.

Il gruppo di esperti di American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists e North American Association for the Study of Obesity, in occasione della conferenza di consenso tenutasi nel 2004, ha suggerito che:

- *prima di iniziare la terapia farmacologica* devono essere attentamente valutati la storia personale e familiare di obesità, dislipidemia, ipertensione e rischio cardiovascolare, gli indici antropometrici, la circonferenza della vita a livello ombelicale, la glicemia e il profilo lipemico a digiuno. Ai pazienti e alle loro famiglie devono essere inoltre fornite indicazioni sullo stile di vita e nozioni sui sintomi di diabete (con particolare riguardo alla chetoacidosi diabetica e iperglicemia iperosmolare). La clozapina e l'olanzapina, che favoriscono l'incremento ponderale, non dovrebbero essere prescritte in pazienti con spiccata familiarità per diabete, specialmente se sottoposti a contemporanea assunzione di altri farmaci;
- *durante il follow-up* il peso deve essere controllato dopo 4, 8 e 12 settimane, diminuendo il dosaggio dell'APSG in caso di un suo incremento superiore al 5%; la pressione arteriosa, la glicemia a digiuno e il profilo lipidico sono da rivalutare dopo 3 mesi<sup>6</sup>.

Queste proposte hanno suscitato ulteriori commenti da parte di specialisti in psichiatria e del comitato direttivo della FDA secondo i quali, le ancora modeste evidenze di un maggiore

rischio di sviluppo di diabete, di una diretta correlazione tra aumento di peso a breve termine e sviluppo di iperglicemia e di una reale utilità di raccomandare l'impiego di APSG in presenza di un aumento del peso superiore al 5% devono stimolare un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento e una adeguata segnalazione di eventuali effetti collaterali sul metabolismo glicolipidico connessi all'impiego di questi farmaci.

## Bibliografia

1. Davis V, Rosenbloom AL. *Metabolic effects of antipsychotic drugs*. *Pediatr Diabetes* 2006;7:176-86.
2. Rettenbacher MA. *Disturbances of glucose and lipid metabolism during treatment with new generation antipsychotics*. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:175-9.
3. Murashita M, Inoue T, Kusumi I, Nakagawa S, Itoh K, Tanaka T et al. *Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia*. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:54-8.
4. Koller EA, Cross JT, Schneider B. *Risperidone-associated diabetes mellitus in children*. *Pediatrics* 2004;113:421-2.
5. Sasaki N, Iwase M, Uchizono Y, Nakamura U, Imoto H, Abe S et al. *The atypical antipsychotic clozapine impairs insulin secretion by inhibiting glucose metabolism and distal steps in rat pancreatic islets*. *Diabetologia* 2006;49:2930-8.
6. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists e North American Association for the Study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.