

Caso clinico

Diabete secondario a emocromatosi?

**M. Masulli, L. Bozzetto, G. Riccardi,
G. Annuzzi**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Napoli "Federico II"

Corrispondenza: dott.ssa Maria Masulli, Dipartimento
di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi
di Napoli "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: magia77@inwind.it

G It Diabetol Metab 2006;26:135-137

*Pervenuto in Redazione il 12-9-2006
Accettato per la pubblicazione il 19-9-2006*

Parole chiave: diabete, emocromatosi, insulino-
resistenza, insulino-secrezione, mutazione H63D

Key words: diabetes, haemochromatosis, insulin
resistance, insulin secretion, H63D mutation

Storia clinica

Un uomo di 42 anni, affetto da diabete mellito in trattamento insulinico, è giunto alla nostra osservazione per una valutazione specialistica.

All'anamnesi, la madre era affetta da diabete mellito e l'unico germano da obesità e alterata glicemia a digiuno.

Ex fumatore di oltre 40 sigarette al giorno fino all'anno precedente, non consumava alcolici con regolarità e svolgeva scarsa attività fisica.

La diagnosi di diabete mellito era stata posta all'età di 40 anni, in seguito alla comparsa di una sintomatologia caratterizzata da poliuria e polidipsia e al rilievo di iperglicemia a digiuno. Nella fase iniziale della malattia aveva apportato modifiche dello stile di vita e non si era ritenuto necessario iniziare terapia farmacologica. Successivamente, dopo circa sei mesi, per scompenso glicemico, aveva iniziato terapia insulinica (4 somministrazioni/die) con miglioramento del controllo glicemico. Al momento della visita, il paziente praticava insulina lispro prima dei pasti e insulina NPH prima di andare a letto (42 UI di insulina complessive). L'indicazione alla te-

rapia insulinica era stata dettata dal sospetto che fosse un caso di diabete secondario a emocromatosi. La possibilità che si trattasse di emocromatosi era suggerita da segni clinici (colorito bronzino della cute, presente anche nella madre) e laboratoristici (ferritinemia 570 mg/dl).

L'anamnesi patologica era inoltre positiva per ipertrigliceridemia in trattamento dietetico e lieve ipertransaminasemia, con rilievo ecografico di steatosi epatica.

Esame obiettivo

Le condizioni cliniche erano buone. Il paziente presentava colorito bronzino della cute. La pressione arteriosa a riposo era 132/70 mmHg e la frequenza cardiaca era 88 bpm. Il paziente era alto 171 cm e pesava 78,5 kg, con indice di massa corporea di 26,8 kg/m² e circonferenza vita di 94 cm.

All'esame obiettivo i toni cardiaci erano puri, ritmici, con pause libere. Al torace si apprezzava murmure vescicolare aspro diffuso. L'addome era trattabile, non dolente alla palpazione; era riscontrabile una lieve epatomegalia. I polsi periferici erano normosfigmici.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio mostravano: colesterolemia totale 221 mg/dl, trigliceridemia 369 mg/dl, colesterolemia HDL 27 mg/dl. Il compenso glicemico era discreto, come mostrato dall'emoglobina glicata che era 7,2%.

L'esame emocromocitometrico e gli indici di funzionalità renale erano nella norma.

Gli indici del ferro mostravano i seguenti risultati: sideremia 99 µg/dl, ferritinemia 551 mg/dl, saturazione della transferrina 33%.

La funzione epatica era normale: AST 21UI, ALT 30 UI; marcatori per i virus epatitici B e C negativi.

Gli indici di flogosi (VES e PCR) e il profilo tiroideo erano nella norma.

Tra gli esami strumentali, l'elettrocardiogramma mostrava bradicardia sinusale (52 bpm). L'ecografia dell'addome mostrava ecotessitura epatica finemente disomogenea, ad aspetto brillante come da steatosi epatica di grado lieve. Gli esami di laboratorio e strumentali escludevano l'interessamento di altri organi o apparati.

Diagnosi differenziale

La diagnosi di diabete mellito secondario a emocromatosi presuppone il riscontro a livello molecolare della omozigosi per la mutazione del gene dell'emocromatosi (HFE)¹. Sottoposto a indagine molecolare, il nostro paziente è risultato eterozigote per la mutazione H63D del gene HFE e quindi non era affetto da emocromatosi. Ciò era anche in linea con il mancato riscontro di un'aumentata saturazione della transferrina.

La diagnosi di diabete mellito di tipo 1 è stata esclusa attraverso il dosaggio degli anticorpi anti-GAD e ICA, la cui ricerca ha dato esito negativo, e la valutazione della secrezione insulinica mediante test al glucagone.

Il test ha mostrato una buona secrezione insulinica basale (C-peptide 1,13 nmol/L), ma ridotta riserva pancreatica (C-peptide a 6 min 1,73 nmol/L), compatibile con un diabete di tipo 2.

La sensibilità insulinica è stata valutata mediante un clamp euglicemico iperinsulinemico (infusione di insulina: 1,2 mU/kg/min) che ha mostrato una marcata insulino-resistenza ($M = 2,9$ mg/kg/min).

Tali elementi ci hanno indotto a ritenere che il paziente fosse affetto da diabete mellito tipo 2, in cui il meccanismo patogenetico prevalente era il difetto di insulino-sensibilità piuttosto che una ridotta secrezione insulinica.

Terapia

La terapia insulinica è stata sospesa e sostituita con ipoglicemizzanti orali: metformina 1000 mg a pranzo e a cena, con ottenimento di un buon compenso glicemico, come indicato dal profilo glicemico giornaliero domiciliare, che mostrava valori medi a digiuno di circa 90 mg/dl e valori medi postprandiali di 110 mg/dl, e dall'emoglobina glicata, praticata dopo 4 mesi circa dall'inizio della terapia orale, che era 6,3%.

Discussione

L'emocromatosi ereditaria è una malattia genetica del metabolismo del ferro, che si trasmette in modo autosomico recessivo¹. È la più comune alterazione genetica nelle popolazioni di origine europea. La sua prevalenza è di 0,3% nella popolazione generale e di 1,3% tra i pazienti diabetici. Essa è determinata dalla mutazione del gene dell'emocromatosi (HFE) che si trova sul braccio corto del cromosoma 6. La mutazione che, in omozigosi, si associa più frequentemente all'emocromatosi è la C282Y, sostituzione di una cisteina con una tirosina in posizione 282 del gene HFE. Tale mutazione è stata riscontrata in oltre il 90% dei soggetti con emocromatosi in Europa e oltre l'80% degli americani affetti dalla malattia. Anche un'altra mutazione, la H63D, che consiste nella sostituzione di una istidi-

na con una asparagina in posizione 63, se in omozigosi, può essere responsabile dell'emocromatosi, con una prevalenza nella popolazione che varia dal 3 al 15%.

Il quadro clinico dell'emocromatosi comprende colorazione bronzina della cute, diabete mellito, cirrosi epatica, artrite, cardiopatia e ipogonadismo.

La frequenza del diabete nei pazienti affetti da emocromatosi varia dal 10% in caso di diagnosi recente di emocromatosi all'80% in presenza di cirrosi epatica. Sia l'insulino-resistenza sia un'alterata secrezione insulinica sono chiamate in causa come mediatori di tale relazione: l'accumulo di ferro a livello pancreatico altera la sintesi e la secrezione insulinica^{2,3} mentre a livello epatico altera la capacità di estrazione dell'insulina⁴ e nel muscolo riduce la captazione del glucosio⁵.

È attualmente dibattuto se l'eterozigosi per le mutazioni del gene HFE sia un fattore di rischio per diabete⁶⁻⁹. È stato osservato che i soggetti eterozigoti presentano un aumento della sideremia, della ferritinemia e della saturazione della transferrina rispetto ai controlli¹⁰. Inoltre la ferritinemia si associa in maniera positiva con i livelli di pressione arteriosa, di trigliceridemia e di glicemia e in maniera inversa alla colesterolemia HDL. Infatti, elevati valori di ferritina sono considerati un marcatore di insulino-resistenza e rientrano tra le caratteristiche fenotipiche della sindrome da insulino-resistenza¹¹. Studi trasversali hanno inoltre concluso che elevati livelli di ferritina si associano a un rischio di diabete aumentato di circa quattro volte¹².

Studi che hanno valutato la relazione diretta tra eterozigosi per mutazioni dell'HFE e rischio di diabete sono pochi. Studi di associazione hanno dimostrato che il rischio di diabete nei portatori della mutazione C282Y o H63D è aumentato^{7,9} o invariato⁵ mentre uno studio prospettico ha mostrato che i soggetti portatori di mutazione C282Y hanno un rischio di 3,5 volte maggiore rispetto ai non portatori di sviluppare diabete⁸.

Nel caso di questo paziente, il sospetto di emocromatosi e quindi di diabete secondario, in cui fosse prevalente il difetto di insulino-secrezione, aveva indotto a istituire la terapia insulinica. Nella nostra valutazione, il test al glucagone ha mostrato un pattern di secrezione insulinica più tipico del diabete mellito tipo 2, in quanto era presente una buona secrezione basale, ma una ridotta riserva pancreatica. Il clamp euglicemico iperinsulinemico ha evidenziato una marcata insulino-resistenza. Questi risultati hanno suggerito di sospendere la terapia insulinica per sostituirla con quella con metformina, con la quale si è ottenuto un compenso glicemico ottimale. La scelta della metformina era in linea con il fatto che il nostro paziente presentava più che altro i caratteri fenotipici dell'insulino-resistenza, quali il sovrappeso, prevalentemente addominale, l'ipertrigliceridemia con bassi livelli di colesterolo HDL e la steatosi epatica.

In conclusione, questo caso clinico suggerisce la necessità, in presenza di sospetto clinico di emocromatosi, di accertare la diagnosi mediante lo studio genetico, ma anche di valutare

la secrezione e la sensibilità insulinica per un corretto approccio diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

1. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. *Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress*. Am J Med 2006;119:391-9.
2. Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler R, Felig P. *Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassemia*. Ann Intern Med 1974;80:65-9.
3. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. *The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study*. Diabetologia 1987;30:5-12.
4. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R et al. *Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation?* Diabetologia 1984;26:441-4.
5. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA et al. *Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion*. N Engl J Med 1988;318:809-14.
6. Njajou OT, Alizadeh BZ, Vaessen N, Vergeer J, Houwing-Duistermaat J, Hofman A et al. *The role of haemochromatosis C282Y and H63D gene mutations in type 2 diabetes: findings from the Rotterdam Study and meta-analysis*. Diabetes Care 2002;25:2112-3.
7. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. *Role of haemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy*. Diabetes Care 2001;24:1187-91.
8. Salonen JT, Tuomainen TP, Kontula K. *Role of C282Y mutation in haemochromatosis gene in development of type 2 diabetes in healthy men: prospective cohort study*. BMJ 2000;320:1706-7.
9. Qi L, Meigs J, Manson JE, Ma J, Hunter D, Rifai N et al. *HFE genetic variability, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes in U.S. women*. Diabetes 2005;54:3567-72.
10. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. *Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for haemochromatosis*. N Engl J Med 1996;335:1799-805.
11. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D et al. *Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome*. Diabetes Care 1998;21:62-8.
12. Ford ES, Cogswell ME. *Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults*. Diabetes Care 1999;22:1978-83.

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Uomo di 42 anni, con segni clinici e laboratoristici suggestivi di emocromatosi e diabete mellito in trattamento insulinico a iniezioni multiple

