

# SCOMPENSO GLICOMETABOLICO SECONDARIO A TIROIDITE SUBACUTA IN PAZIENTE CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

M. MORO, F. CAVAGNINI

Università degli Studi di Milano, Ospedale San Luca IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano

## Riassunto

Descriviamo il caso di un uomo di 62 anni portatore di diabete mellito di tipo 2 in trattamento con anti-diabetici orali, giunto alla nostra osservazione per scompenso glicometabolico concomitante a calo ponderale, nel quale è stata posta diagnosi di tiroidite subacuta in fase tireotossica. La risoluzione della fase tireotossica della tiroidite è stata seguita da ripristino di adeguato compenso glicemico.

## Storia clinica

Paziente di 62 anni giunto alla nostra osservazione per scompenso diabetico e sospetta neoplasia; quest'ultimo sospetto era indotto dal peggioramento dell'equilibrio metabolico malgrado una riduzione ponderale ottenuta dal paziente attraverso un regime dietetico ipocalorico, nonché dal riscontro di modesto aumento del Ca<sup>19-9</sup> e di anemizzazione di insorgenza recente.

Il paziente, diabetico da circa 8 anni, era stato trattato inizialmente con sulfaniluree (glibenclamide 5 mg/die) che consentirono un buon controllo dei valori glicemici (glicemie capillari del mattino riferite intorno ai 100-110 mg/dL). Al tempo della diagnosi il paziente era sovrappeso, con indice di massa corporea, IMC, 28,7 kg/m<sup>2</sup>.

Un anno prima di giungere alla nostra osservazione, il paziente manifestò una sindrome depressiva reattiva a problematiche familiari; allo stesso tempo venne riscontrato un rialzo pressorio accompagnato da alcune crisi ipertensive. Durante un ricovero presso altro ospedale veniva posta diagnosi di ipertensione essenziale, con normali valori di catecolamine urinarie e acido vanil mandelico (VMA) nonché di renina e aldosterone plasmatico in clino- e ortostatismo, e instaurata una terapia con ACE-inibitori. Nello stesso

periodo si verificava un deterioramento del compenso glicemico che veniva adeguatamente controllato potenziando il dosaggio della glibenclamide (7,5 mg/die). All'esame del fundus oculi era presente retinopatia diabetica essudativa per la quale il paziente era già stato sottoposto ad alcuni trattamenti con laserterapia. Il paziente iniziava quindi un regime dietetico ipocalorico con conseguente riduzione ponderale e ripristino di un compenso glicemico soddisfacente.

Pochi mesi più tardi aveva luogo una ripresa delle crisi ipertensive con nuovo scompenso glicemico. Il quadro andava incontro a progressivo peggioramento con marcata elevazione dei valori di glicemia capillare (> 250 mg/dL) durante tutta la giornata. Contemporaneamente si registrava un ulteriore dimagrimento che poteva comunque essere ascritto a una restrizione alimentare che il paziente aveva messo in atto nel tentativo di abbassare i valori di glicemia. Lamentava inoltre astenia marcata, labilità emotiva, poliuria e polidipsia. La perdita di peso complessiva nell'ultimo anno assommava a 15 kg.

A questo punto il medico curante notava una tumefazione al collo che si rivelava essere, all'ecografia, un voluminoso struma multinodulare.

## Esame obiettivo

Il paziente appariva in discrete condizioni generali (peso 72,1 kg, altezza 174 cm, IMC 23,8 kg/m<sup>2</sup>), e presentava forte labilità emotiva con grande facilità al pianto. La cute era calda e sudata, la facies ansiosa ma senza segni oculari patologici. Erano rilevabili fini tremori distali delle mani distese. I valori pressori erano nella norma (140/80 mm Hg) e la frequenza cardiaca lievemente accelerata (90 b/min). Le mucose apparivano normoidratate. Alla palpazione del collo si rilevava voluminoso struma tiroideo, di carattere pluri-

nodulare, più sviluppato a destra, con ghiandola di consistenza aumentata, indolente, ipomobile alla deglutizione. Assenza di adenopatie laterocecivali e di soffi sulla regione anteriore del collo a livello della proiezione tiroidea. L'esame obiettivo era per il resto negativo a eccezione di un soffio eiettivo puntale. I riflessi osteotendinei erano accentuati.

## Esami di laboratorio e strumentali

I valori glicemici all'ingresso erano stabilmente superiori a 200-250 mg/dL e l'HbA<sub>1c</sub> elevata (11,4%, v.n. 3,8-6) mentre il paziente veniva trattato con glibenclamide e metformina (rispettivamente 15 e 1500 mg/die). Assente la microalbuminuria. Una valutazione della riserva  $\beta$ -cellulare effettuata mediante test al glucagone evidenziava una residua secrezione del peptide C con scarsa risposta allo stimolo (da 2,76 a 3,35 ng/mL). La ricerca degli anticorpi anti-GAD, anti-insulina e ICA risultò negativa. Nell'ambito delle complicanze della malattia diabetica venne riscontrata una retinopatia in fase proliferativa e una polineuropatia assonale sensitivo-motoria, documentata dalla EMG.

All'ingresso gli esami ematochimici evidenziavano anemia (Hb 11,5 g/dL) modestamente microcitica con bassi valori di sideremia e transferrinemia. I valori di ferritina, di contro, erano marcatamente elevati (614 mg/dL). Normali le concentrazioni plasmatiche di vitamina B12 e folati. L'anemizzazione doveva essere insorta abbastanza recentemente in quanto un emocromo di 6 mesi prima dava per l'Hb un valore di 15 g/dL. La ricerca del sangue occulto fecale risultò negativa. Nel sospetto di una neoplasia intestinale vennero eseguite una esofagogastrosopia e una colonscopia che risultarono negative per lesioni neoplastiche o processi ulcerativi. Assenti i marker oncologici Ca19-9 (a differenza di quanto risultato nell'esame eseguito prima del ricovero), CEA, a fetoproteina.

Gli indici infiammatori (VES, PCR, mucoproteine,  $\beta$ 2-microglobulina, fibrinogeno,  $\alpha$ 2-globuline all'elettroforesi, cupremia) erano tutti marcatamente elevati. All'elettroforesi sieroproteica veniva osservata anche una piccola componente monoclonale tipizzata all'immunofissazione come IgG tipo k. Nel sospetto di un mieloma multiplo furono eseguite radiografie del bacino e del cranio che non evidenziarono lesioni osteolitiche. Negative per processi eteroplasici risultarono anche la TAC e l'ecografia dell'addome e la radiografia del torace. Negativi gli anticorpi antivirali e gli autoanticorpi.

In considerazione dello struma vennero controllati gli indici di funzionalità tiroidea che dimostrarono valori elevati di FT3 ed FT4 con TSH soppresso, normali valori di tireoglobulina e assenza di anticorpi anti-tiroide e anti-recettore del TSH. Alla scintigrafia tiroidea la captazione del Tc99 era del tutto assente. Il quadro appariva pertanto compatibile con una tiroidite subacuta in fase di tireotossicosi. Tenuto conto dello scompenso diabetico si preferì instaurare una terapia antinfiammatoria con acido acetilsalicilico piuttosto che un trattamento steroideo.

Alla luce dei riscontri sopra riportati, lo scompenso diabetico, attribuito in prima ipotesi a un "secondary failure" della terapia antidiabetica orale o alla presenza di altra patologia concomitante (considerata probabile una patologia neoplastica), potè essere interpretato come secondario a una tireotossicosi misconosciuta, sostenuta da una tiroidite subacuta.

Fu deciso pertanto di passare alla terapia insulinica che consentì il ripristino di un buon compenso glicemico. Dopo la dimissione il paziente andò incontro, nell'arco di un mese, a un progressivo miglioramento della funzione tiroidea che ritornò infine alla completa normalizzazione. Anche gli indici infiammatori si normalizzarono, così come i valori di emoglobina a seguito di una terapia marziale.

I valori glicemici andarono incontro a una progressiva riduzione rendendo necessaria una continua diminuzione della dose giornaliera di insulina. Giunta quest'ultima a 26 UI/die (0,34 UI/kg/die) si procedette a una rivalutazione della riserva  $\beta$ -cellulare. La risposta del peptide C alla somministrazione di glucagone risultò incrementata (2,4→4,7 ng/mL) rispetto alla valutazione precedente. Si decise pertanto di riprendere la terapia con antidiabetici orali (glibenclamide 5 mg/die) con la quale il paziente rimane tuttora in buon compenso glicemico.

## Discussione

Viene qui riportato il caso di un paziente con diabete mellito di tipo 2 andato incontro a scompenso glicemico in concomitanza a una riduzione ponderale verificatasi nel corso di un regime dietetico ipocalorico, evento quest'ultimo di regola associato a un miglioramento della tolleranza glucidica. Le ipotesi interpretative potevano prendere in considerazione la coesistenza di un'altra patologia (sospettata al riguardo una neoplasia) oppure un "secondary failure" della terapia con antidiabetici orali.

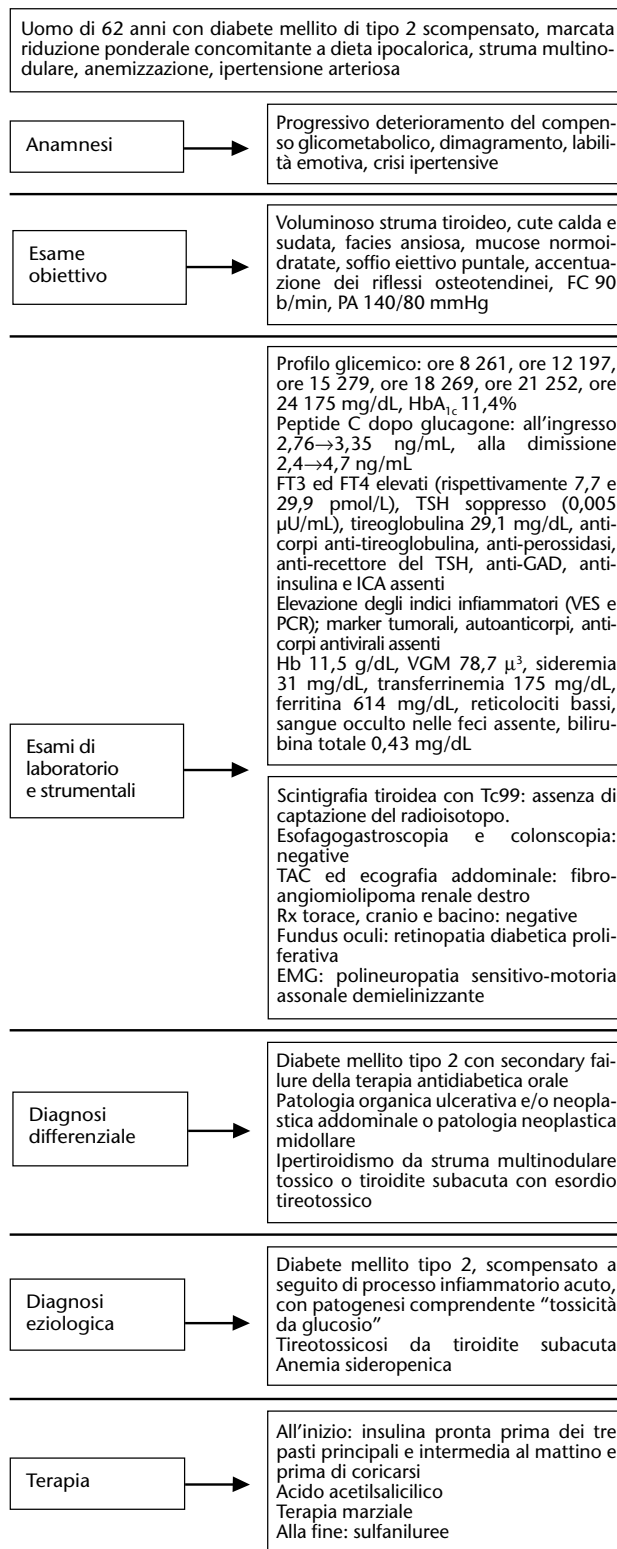
La storia familiare di diabete mellito di tipo 2 e l'assenza di anticorpi anti-insulina pancreatica e anti-GAD

hanno indotto a escludere l'eziologia autoimmune del quadro. Anche la negatività degli anticorpi antitiroidei, compresi quelli antirecettore del TSH, portando a escludere una patologia tiroidea autoimmune, rafforzavano questo orientamento rendendo improbabile l'ipotesi di un LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult), una variante a lenta evoluzione del diabete di tipo 1 che può manifestarsi a qualsiasi età (1).

L'orientamento diagnostico si è pertanto spostato verso uno scompenso diabetico secondario a una patologia concomitante di tipo neoplastico o infettivo. Gli accertamenti eseguiti, mentre hanno permesso di escludere la presenza di una neoplasia, hanno consentito di identificare in una tireotossicosi la causa scatenante lo scompenso glicemico. Il voluminoso struma di cui il paziente è portatore ha fatto pensare inizialmente a uno struma multinodulare tossico. Tale interpretazione non avrebbe però spiegato il cospicuo aumento degli indici infiammatori. L'assenza di captazione del Tc99 alla scintigrafia è stata dirimente per la diagnosi eziologica della tireotossicosi, ascrivibile alla liberazione massiva di ormoni tiroidei secondaria a una tiroidite subacuta, nota anche come tiroidite di De Quervain. Di fatto, nell'anamnesi del paziente figurava un episodio febbrile di modesta entità e breve durata nei mesi precedenti l'elevazione dei livelli glicemici.

Il meccanismo fisiopatologico alla base dello scompenso glicemico nel caso clinico in oggetto può quindi coinvolgere sia la malattia infettiva stessa che l'azione degli ormoni tiroidei. L'effetto di questi ultimi sul metabolismo glucidico si realizza attraverso un aumento della produzione epatica di glucosio (dati *in vitro* dimostrano che la tiroxina induce un aumento della gluconeogenesi epatica a partire dall'alanina, dal lattato e dal glicerolo) (2, 3) e forse della gluconeogenesi renale (4). Inoltre, gli ormoni tiroidei aumentano la velocità di assorbimento intestinale di glucosio e galattosio contribuendo a peggiorare l'iper-glicemia postprandiale (3, 4). A ciò si aggiunge, in corso di tireotossicosi, una più rapida degradazione dell'insulina (3), anche se i dati della letteratura relativi all'azione degli ormoni tiroidei sulla secrezione e sulla sensibilità insulinica sono discordanti (5, 6). Gli elevati valori di glicemia raggiunti in seguito ai meccanismi citati hanno qui determinato una condizione di "tossicità da glucosio", fenomeno che contribuisce di per sé allo sviluppo di resistenza all'insulina, per down regulation del sistema di trasporto intracellulare del glucosio, e alla riduzione della sua secrezione (1). L'insieme di questi meccanismi dà ragione della ridotta risposta della cellula  $\beta$  pancreatici-

### Flow-chart diagnostico-terapeutica



ca allo stimolo con glucagone, come dimostrato dalla scarsa risposta del peptide C rilevata nel nostro paziente al momento della diagnosi.

La terapia insulinica, iniziata dapprima ad alto dosaggio, ha permesso di interrompere questo circolo vizioso con il ripristino di una migliore sensibilità  $\beta$ -cellulare. La risoluzione del processo infettivo, evidenziata dalla normalizzazione degli indici infiammatori e della funzione tiroidea, ha portato a un progressivo miglioramento del controllo glicometabolico e a una riduzione della dose di insulina fino a 0,34 U/kg/die, consentendo infine di ritornare alla terapia con ipoglicemizzanti orali con persistenza di soddisfacenti condizioni di compenso.

## Bibliografia

1. Skyler JS: Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2. In: De Fronzo RA (Ed): Diabete mellito. Mosby Italia, Milano, 1999, p. 118-127
2. Loeb JN: Metabolic changes in thyreotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds): Werner and Ingbar's The Thyroid. 6th ed. Lippincott, Philadelphia, 1991, p. 845-853
3. Sestoft L: Metabolic aspects of the calorogenic effect of thyroid hormone in mammals. Clin Endocrinol **13**, 489-506, 1980
4. Ganda OP: Diabete secondario a endocrinopatie. In: Porte D, Sherwin RS (Eds) Ellenberg & Rifkin: Il diabete mellito. Mediserve, Milano, 1999, p. 595-607
5. Ganda OP: Secondary forms of diabetes. In: Kahn CR, Weir JC (Eds): Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, p. 300-316
6. Foss MC, Paccola G, Saad MJA, et al: Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab **70**, 1167-1172, 1990

---

Corrispondenza a: Prof. Francesco Cavagnini, Istituto Scientifico Ospedale San Luca IRCCS, Via Spagnoletto 3, 20149 Milano  
e-mail: cavagnini@auxologico.it

Pervenuto in Redazione il 18/1/2002 - Accettato per la pubblicazione il 31/1/2002