

Salvatore Caputo

Diabete e lavoro

Istituto di Medicina Interna e Geriatria Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Dipartimento Scienze Gastroenterologiche, endocrino-metaboliche e nefro-urologiche, Area Endocrino-Metabolica e Dermo-Reumatologica, UOSA Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma, Italia

RIASSUNTO. Il diabete mellito è una sindrome caratterizzata da una condizione di iperglicemia cronica spesso associata a complicanze d'organo. La prevalenza della patologia nella fascia d'età compresa tra i 20 e i 79 anni si colloca intorno al 9%.

Il diabete mellito ben compensato non è un ostacolo per l'inserimento nel mondo del lavoro e non implica una riduzione della capacità lavorativa. Nel caso in cui ci fossero frequenti manifestazioni acute di scompenso o in cui sorgessero le classiche complicanze croniche della malattia come la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia o le malattie cardiovascolari, il giudizio di idoneità dovrà essere visto in funzione della mansione e delle condizioni psico-fisiche del lavoratore al fine di una corretta tutela della salute.

Parole chiave: diabete mellito, lavoro, complicanze.

ABSTRACT. *Diabetes mellitus is a syndrome characterized by a condition of chronic hyperglycemia that may be complicated by organ damage. In the age group ranging from 20 to 79 years the prevalence of the disease is around 9%. Compensated diabetes mellitus does not prevent the possibility of working and does not imply a reduction in work capacity. In case of acute manifestations, poor compensation or chronic complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy or cardiovascular disease, the assessment of fitness for work must be established according to the task and the psycho-physical conditions of the worker in order to protect his health.*

Key words: *diabetes mellitus, work, complications.*

Il diabete mellito è una sindrome caratterizzata da “una condizione di iperglicemia cronica” spesso associata a complicanze d'organo a carico dei piccoli vasi e dei nervi e/o ad un rischio aumentato di aterosclerosi con peculiari caratteristiche epidemiologiche e cliniche”.

In base alle rilevazioni ISTAT nel 2016 il 5,3% della popolazione italiana riferisce di essere diabetico. Tuttavia valutazioni eseguite su campioni più limitati (Osservatorio ARNO 2017 che comprende poco più di 10 milioni di cittadini italiani), ma ottenute confrontando i dati delle esenzioni per patologia, l'uso dei farmaci ed i ricoveri ospedalieri con diagnosi di diabete evidenziano come sia affetto da diabete il 6,3% della popolazione. Queste prevalenze o stime di prevalenza riferite all'intera popolazione possono fornire una percezione fuorviante. Infatti pur essendo il diabete mellito la patologia cronica più diffusa in età pediatrica, essa colpisce fra 15.000 e 20.000 soggetti, con una prevalenza notevolmente più bassa rispetto a quella della popolazione generale. Ne consegue che la prevalenza della patologia nella fascia d'età che va dai 20 ai 79 anni si colloca intorno al 9%.

I criteri diagnostici attualmente utilizzati per la diagnosi sono una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl oppure una glicemia alla seconda ora della curva da carico di glucosio di $75 \text{ gr} \geq 200$ mg/dl oppure un'emoglobina glicata (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ o 48 mmol/mol. Tutti questi criteri necessitano di essere confermati con una seconda determinazione. Soltanto in presenza dei sintomi classici del diabete (poliuria, polidipsia e perdita ponderale) può essere considerata diagnostica una glicemia occasionale (*random*) ≥ 200 mg/dl senza necessità di una seconda determinazione. Tutti i dosaggi della glicemia devono essere effettuati su plasma venoso. L'uso dei glucometri con l'utilizzo di sangue capillare per la diagnosi di diabete non è assolutamente attendibile. Infine il dosaggio della glicemia postprandiale, dell'insulinemia e del peptide C non hanno alcun ruolo nella diagnosi di diabete.

Concorrono nella genesi e nella gravità di questa condizione di iperglicemia cronica un deficit quantitativo o qualitativo della secrezione insulinica ed un variabile grado di insulino resistenza. È ormai assodato che un'insulino resistenza, anche se molto grave, fin quando si associa ad un'ipersecrezione insulinica compensatoria non determina un innalzamento dei valori di glicemia. Al contrario una riduzione della secrezione insulinica porta ine-

vitabilmente al rialzo dei valori glicemici, quale che sia il livello di insulino resistenza.

I meccanismi patogenetici che portano al danno della secrezione insulinica sono molteplici e possono essere così riassunti: 1) Patogenesi autoimmune che porta alla distruzione delle β cellule con un'aggressione da parte del sistema immunitario e che si associa alla produzione di svariati autoanticorpi: anti-insulina pancreatica (ICA), anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatasi (IA-2A), anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8); 2) Meccanismo dell'insulino resistenza che porta all'esaurimento della funzione β cellulare nel tentativo di compensare la ridotta azione dell'insulina; in questa forma spesso l'agente responsabile dell'insulino resistenza riesce ad essere anche tossico sulla β cellula, come nel caso degli acidi grassi saturi; 3) Trasmissione autosomica dominante di vari deficit enzimatici che disturbano il corretto funzionamento della β cellula; 4) Svariati agenti tossici sulla β cellula, ancora da chiarire e da dimostrare nella loro interezza.

La sindrome del diabete mellito riconosce nella sua attuale classificazione, ormai risalente al lontano 1979, due forme predominanti e una miriade di altre patologie più o meno rare:

Il diabete tipo 1 (in base ai dati ARNO il 5% dei casi in Italia) è definito classicamente come la forma a patogenesi autoimmune, con esordio prevalente nella seconda decade della vita, non associato ad obesità, con esordio acuto spesso con chetoacidosi diabetica e con necessità vita natural durante di terapia insulinica sostitutiva.

Il diabete tipo 2 (in base ai dati ARNO il 90% dei casi in Italia) è definito classicamente come la forma secondaria all'insulino resistenza, con esordio prevalente dopo i 30 anni, associato a sovrappeso ed obesità, con esordio lento, complicato da chetoacidosi diabetica solo in casi eccezionali e con la possibilità di essere curato per anni con farmaci alternativi alla terapia insulinica, che però si rende poi necessaria in una notevole percentuale dei casi (su 3 persone trattate con insulina in Italia solo 1 ha il diabete tipo 1, le altre 2 hanno il diabete di tipo 2). Per questo motivo la dizione di diabete insulino dipendente per il tipo 1 e non insulino dipendente per il tipo 2 non dovrebbe assolutamente essere usata, perché non corretta e fonte di confusione.

Il restante 5% comprende fra l'altro:

Il diabete monogenico precedentemente denominato MODY (maturity onset diabetes of the young), costituito da almeno 33 differenti forme quasi tutte con trasmissione autosomica dominante (ma anche autosomica recessiva, legata al cromosoma X o al DNA mitocondriale) che giustificano il 4% dei casi in età pediatrica e circa l'1% dei casi sopra i 18 anni; sono tutte forme con cattivo funzionamento della β cellula su base genetica con esordio prima dei 50 anni o a livello neonatale. Generalmente rispondono bene alle sulfoniluree e non hanno grossa predisposizione alle complicanze del diabete. Alcune forme si associano ad aspetti malformativi, quali sordità ad esordio precoce.

Il diabete gestazionale che con gli attuali criteri diagnostici interessa circa l'11% delle gravidanze. È una

forma particolare di diabete di tipo 2 dovuto all'ingravescente insulino resistenza nel corso della gestazione che compare nel secondo trimestre e peggiora nel trimestre successivo per poi scomparire dopo il parto. Spesso richiede terapia insulinica. Questa forma di diabete non aumenta il rischio di malformazioni fetali, dato che è assente nel primo trimestre, ma è un fattore di rischio di sviluppo di diabete tipo 2 per la madre almeno nei 10 anni successivi al parto.

Il diabete secondario con due forme nettamente più frequenti: secondario a terapia cortisonica e secondario a patologia pancreatica. Entrambi richiedono nella quasi totalità dei casi terapia insulinica.

Infine esistono forme di difficile collocazione, con caratteristiche intermedie fra il diabete tipo 1 e il diabete tipo 2. Queste forme sembrano aumentare nel corso degli ultimi anni rendendo dopo 40 anni sempre più problematica e criticabile la distinzione fra tipo 1 e tipo 2 che in effetti evidenzia tutta una serie di limiti:

- L'insorgenza temporale delle due forme si è andata modificando. Da una parte il picco d'incidenza del diabete tipo 1 si è sdoppiato in due picchi, uno precoce nella prima decade della vita e uno tardivo dalla terza decade in poi. È interessante notare come queste forme tardive si presentino spesso con esordio lento e con un fabbisogno insulinico meno marcato ad indicazione di un danno β cellulare meno esteso. Dall'altra parte l'insorgenza del diabete di tipo 2 si va anticipando anno dopo anno e negli USA ormai è presente già nella seconda decade della vita.
- Si possono trovare diabetici di tipo 1 obesi e diabetici di tipo 2 normo o sottopeso.
- Il riscontro di autoanticorpi non è limitato al diabete di tipo 1. In Italia il 4,5% dei diabetici di tipo 2 non in trattamento insulinico presenta positività degli anti GAD e/o degli anti IA-2A. Per questo gruppo di diabetici sono state coniate diverse definizioni: LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult) oppure NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes). Tuttavia non vi è ancora accordo se collocare questi soggetti come una variante del diabete tipo 1 a decorso "benigno" o una variante del diabete tipo 2 con associazione del tutto occasionale ad autoimmunità oppure come una forma a se stante completamente distinta da tipo 1 e tipo 2.
- In età pediatrica, oltre all'autoimmunità, anche l'insulino resistenza può partecipare alla patogenesi del diabete tipo 1. L'epidemiologia ci dimostra che i bambini che sviluppano diabete tipo 1 sono tutti al di sopra del 50° percentile del peso alla loro età. Un bambino con autoimmunità se in sovrappeso o obeso avrà un rischio maggiore di arrivare alla distruzione β cellulare rispetto ad un bambino con autoimmunità che sia normopeso.
- Una significativa percentuale di persone con diabete tipo 2, fra il 10 e il 15%, non presenta insulino resistenza.
- Viene segnalata con sempre maggiore frequenza una forma di diabete tipo 2 con esordio caratterizzato da chetoacidosi diabetica (c.d. diabete tipo 2 "chetosi

prono”). Si ritiene che ormai i 2/3 di esordio di diabete con chetoacidosi si verifichino in soggetti con assenza di autoanticorpi e persistenza di un certo livello di funzione β cellulare. Questi soggetti dopo un trattamento insulinico intensivo iniziale riescono dopo qualche mese a sospendere la terapia insulinica. Dopo 10 anni ancora il 40% non necessita di terapia insulinica.

In considerazione di tutti questi problemi bisogna attendersi nei prossimi anni una nuova classificazione del diabete che probabilmente si baserà sulla presenza o meno di uno o più fattori patogenetici di danno β cellulare elencati in precedenza: 1) Autoimmunità; 2) Insulino resistenza; 3) Forme monogeniche; 4) Tossicità diretta sulla β cellula. Il concetto nuovo è che si può avere un diabete con doppia patogenesi ereditata separatamente dai due genitori: ad es. un diabete monogenico da un genitore e l'insulino resistenza dall'altro (avremo così un diabete monogenico più aggressivo del solito) oppure l'autoimmunità da una parte e l'insulino resistenza dall'altra con quadri fenotipici variabili: tipo 1 ad esordio tardivo, tipo 2 con autoimmunità o NIRAD vero e proprio.

L'impatto clinico e sociale delle complicanze dell'iperglicemia cronica su vasi e nervi può essere facilmente così riassunto: il diabete è la prima causa di cecità in età lavorativa, la prima causa di amputazione non traumatica dell'arto inferiore, fra le prime cause di insufficienza renale avanzata (dialisi o trapianto renale). Inoltre aumenta il rischio di infarto del miocardio di due volte, due volte e mezza. Negli ultimi anni si è andata delineando una nuova complicanza: l'insufficienza cardiaca congestizia che in base ai dati ARNO è diventata la prima causa di ricovero ospedaliero nella popolazione diabetica.

In Italia la legge 115/87 “Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito” contiene almeno due richiami alla tutela della persona con diabete nel modo del lavoro e più precisamente la lettera d dell'Art.1: “...agevolare l'inserimento del diabetico nella scuola, nelle attività sportive e nel **lavoro**...” e il comma 1 dell'Art. 8: “...escludere qualsiasi forma di discriminazione nei riguardi dei malati di diabete, riconoscendo loro **il diritto di accedere, ove le loro condizioni fisiche lo permettano, a posti di lavoro sia pubblici che privati**, ottenere l'iscrizione alle scuole di ogni ordine e grado e l'accesso alle discipline sportive...”. Tale legge è stata integrata dalla legge 104 del 1992 che concede alla persona con diabete, quando sia riconosciuta una situazione di gravità, tre permessi mensili (retribuiti) per effettuare i regolari controlli medici.

Il Manifesto dei diritti e dei doveri della persona con diabete nella Prima Sezione DIRITTI DELLA PERSONA CON DIABETE ribadisce che: “...I diritti di coloro che hanno il diabete sono gli stessi diritti umani e sociali delle persone senza diabete. I diritti comprendono la parità di accesso all'informazione, all'educazione terapeutica, al trattamento del diabete e alla diagnosi e cura delle complicanze. Il sistema sanitario deve garantire alla persona con diabete l'uso di metodi diagnostici e terapeutici appropriati, in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. Il diritto delle persone con diabete a vivere una vita sociale, educativa, **lavorativa** alla pari delle persone senza diabete deve

essere considerato l'obiettivo primario delle azioni di governo...”.

Parimenti fin dal 1984 (ribadito nel 2011) l'American Diabetes Association afferma che “...Any person with diabetes, whether insulin treated or non insulin treated, should be eligible for any employment for which he/she is otherwise qualified...”.

Il Documento di Consenso “Diabete e Lavoro” redatto da SIMLII e Diabete Italia afferma che “...il diabete non debba essere inteso sempre e comunque, come spesso avviene, come una disabilità...”. Il diabete mellito, ben compensato, non è un ostacolo per l'inserimento nel mondo del lavoro e non implica una riduzione della capacità lavorativa. Nel caso in cui ci fossero frequenti manifestazioni acute di scompenso o in cui sorgessero le classiche complicanze croniche della malattia come la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia o malattie cardiovascolari il giudizio di idoneità dovrà essere visto in funzione della mansione e delle condizioni psico-fisiche del lavoratore al fine di una corretta tutela della salute del lavoratore. I casi in cui il diabete costituisce motivo di assoluta inidoneità a una mansione sono pochi, e relativi in genere al solo diabete insulinotratato. Questo spiega anche perché rispetto alla prevalenza del diabete nella popolazione in età lavorativa, le vertenze relative all'idoneità del lavoratore con diabete siano poche, sia a livello giurisprudenziale, sia nell'esperienza dei Servizi Territoriali di Medicina del Lavoro.

L'aspetto peculiare che configura in modo unico la persona con diabete e la rende degna di una valutazione particolare in confronto ad altri soggetti con patologie renali, neuropatiche, deficit visivi, amputazioni dell'arto inferiore o malattie cardiovascolari è l'**ipoglicemia**. Il livello diagnostico per l'ipoglicemia è un valore inferiore a 70 mg/dl. L'ipoglicemia nel diabete non è un fenomeno spontaneo, ma al contrario invariabilmente **iatrogeno**, conseguenza dei farmaci somministrati per abbassare la glicemia. Fra i farmaci utilizzati nel trattamento del diabete aumentano il rischio di ipoglicemia l'insulina, le sulfoniluree e le glinidi. Al contrario la metformina, l'acarbosio, gli inibitori del DPP-IV, gli analoghi del GLP-1, i tiazolidindioni e gli inibitori dell'SGLT-2 non aumentano il rischio di ipoglicemia. La forma di ipoglicemia più pericolosa in generale e particolarmente in alcuni ambiti lavorativi è l'**ipoglicemia grave** definita come un episodio ipoglicemico che richiede l'aiuto di una seconda persona per poter essere trattato a prescindere dal valore della glicemia. In altre parole una persona con una glicemia di 50 mg/dl che si rende conto di cosa sta succedendo ed assume dello zucchero non ha un'ipoglicemia grave, mentre una persona con 80 mg/dl può avere un grave disturbo confusionale se la glicemia è caduta rapidamente da valori elevati, non riesce ad assumere carboidrati da sola ed ha di conseguenza un'ipoglicemia grave. L'incidenza di ipoglicemia grave è più elevata nel diabete tipo 1, nelle persone con diabete tipo 2 in trattamento insulinico in confronto alle persone con diabete tipo 2 non in trattamento insulinico, nel diabete secondario a terapia cortisonica trattato con insulina e negli studi osservazionali in confronto ai trials clinici randomizzati. I maggiori fattori di rischio

sono la durata di malattia nel diabete tipo 1, la durata del trattamento insulinico nel diabete tipo 2, l'assenza o la riduzione dei sintomi autonomici dell'ipoglicemia, la presenza di neuropatia diabetica periferica, di insufficienza renale e la polifarmacologia. Oltre all'ipoglicemia grave anche un'elevata frequenza di ipoglicemie non gravi deve essere valutata con attenzione in ambito lavorativo, dal momento che una completa *restitutio ad integrum* delle funzioni cerebrali si verifica solo 1-2 ore dopo la normalizzazione della glicemia. Indubbiamente alcune situazioni quali il lavoro in quota, la guida professionale, mansioni comportanti l'obbligo di dotazione del porto d'armi sono gli esempi più evidenti della necessità di una corretta valutazione del rischio di ipoglicemia in generale e di ipoglicemia grave in particolare del lavoratore con diabete. Tuttavia nell'interesse del lavoratore e della comunità una

valutazione del rischio di ipoglicemia dovrebbe essere effettuata nell'ambito della valutazione dell'idoneità fisica al lavoro di ogni persona con diabete.

Bibliografia

- Diabete e Lavoro Documento di Consenso Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale Diabete Italia Nuova Editrice Berti 2014.
- Il Manifesto dei diritti e dei doveri della persona con diabete Diabete Italia 2015.
- ISTAT annuario statistico 2016.
- Legge 16 marzo 1987, n. 115 Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito. (G.U. Serie Pregressa, n. 71 del 26 marzo 1987).
- Osservatorio ARNO Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete Rapporto 2017 Volume XXX - Collana "Rapporti ARNO".

Corrispondenza: Salvatore Caputo, Università Cattolica del Sacro Cuore - Dipartimento Scienze Gastroenterologiche, endocrino-metaboliche e nefro-urologiche, Area Endocrino-Metabolica e Dermo-Reumatologica, UOSA Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Roma, Italy, E-mail: scaputo@rm.unicatt.it