



Diabete mellito in età pediatrica: rivalutazione della diagnosi durante follow-up

Anna Chiara Malvezzi, Valeria Calcaterra, Vincenza Brizzi, Giada Biddeci, Gloria Cantamessa, Rossana Toglia, Chiara Gertosio, Maria Beatrice Ruozi, Daniela Larizza

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Diabete mellito in età pediatrica: rivalutazione della diagnosi durante follow-up

Il diabete mellito è un disturbo metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica dovuta ad una difettosa secrezione e/o azione dell'insulina. In accordo con la classificazione fornita dall'American Diabetes Association, il diabete mellito è stato classificato in diabete mellito tipo 1, diabete mellito tipo 2, diabete mellito gestazionale e altri tipi specifici di diabete che includono il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) ed il diabete neonatale. Lo scopo del nostro studio è stato quello di revisionare la nostra casistica di pazienti con diabete mellito esordito in età pediatrica, valutare in quanti le caratteristiche non univoche di esordio di diabete hanno posto problemi diagnostici e descrivere come si è giunti ad una diagnosi definitiva.

Diabetes mellitus in children: reevaluation of the diagnosis during follow-up

Diabetes mellitus is a metabolic disorder with multiple etiology, characterized by chronic hyperglycemia due to defective secretion and / or insulin action. According to the classification given by the American Diabetes Association, diabetes mellitus has been classified in: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, gestational diabetes mellitus and other specific types of diabetes include maturity onset Diabetes of the Young (MODY) and neonatal diabetes. The purpose of our study was to review our series of patients with diabetes mellitus began in childhood, to assess how many unique features not at onset of diabetes diagnosis have caused problems and describe how it has come to a definitive diagnosis.

Introduzione

Il diabete mellito è un disturbo metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica dovuta ad una difettosa secrezione o azione (o entrambe) dell'insulina. In accordo con l'American Diabetes Association, il diabete mellito è stato classificato in diabete mellito tipo 1 caratterizzato da distruzione delle cellule beta che conduce generalmente a deficit totale di insulina, diabete mellito tipo 2 che può variare da una predominante resistenza insulinica con relativo deficit

di insulina ad un predominante difetto di secrezione con resistenza insulinica, diabete mellito gestazionale con esordio o individuazione di intolleranza al glucosio in gravidanza e altri tipi specifici di diabete che includono il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) ed il diabete neonatale, forme monogeniche dovute a difetti genetici delle beta cellule. Una specifica diagnosi è determinante per stabilire una corretta terapia, l'outcome e la sorveglianza delle complicanze della malattia.

Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro studio è stato quello di revisionare la nostra casistica di pazienti con diabete mellito esordito in età pediatrica, valutare in quanti le caratteristiche non univoche di esordio di diabete hanno posto problemi diagnostici e descrivere come si è giunti ad una diagnosi definitiva.

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati valutati i dati di 247 bambini e adolescenti affetti da diabete mellito e seguiti presso la Diabetologia Pediatrica dell'Unità Operativa di Pediatria della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. In base ai criteri diagnostici proposti dall'American Diabetes Association e dall'International Society for Pediatric and adolescent Diabetes, all'esordio della malattia i tipi di diabete sono stati classificati in:

- Diabete mellito tipo 1 (DMT1) in presenza di sintomi di diabete quali poliuria, polidipsia, perdita di peso, iperglicemia, chetonuria e/o chetacidosi.
- Diabete mellito tipo 2 (DMT2) in presenza di sovrappeso, storia familiare positiva per DMT2, mancanza di chetonuria, evidenza di insulinoresistenza (aumentati valori c-peptide o acantosi nigricans).
- Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) se evidenza di trasmissibilità autosomica dominante con presenza in 2 o più generazioni di soggetti con diabete mellito insorto in età giovanile (<18 anni) non insulinodipendente o con basso fabbisogno insulinico e assenza di segni di insulinoresistenza come acantosi o obesità.

Al momento della diagnosi in tutti i soggetti sono stati raccolti i seguenti dati: data di nascita, sesso, data di diagnosi, peso, altezza, body mass index (BMI), valore di c-peptide, HbA1c, terapie eseguite, presenza di chetosi/chetonuria e/o sintomi riferibili ad insulinoresistenza (acantosi).

Per confermare la diagnosi di DMT1 e valutarne la patogenesi autoimmune sono stati dosati gli autoanticorpi anti-GAD, anti-IA2 e anti-insulina ed è stata eseguita la tipizzazione HLA.

Nei soggetti con MODY, per la conferma diagnostica, è stata eseguita la valutazione genetica per GCK, HNF1A, HNF4A presso l'Unità Operativa di Genetica Medica dell'Ospedale Meyer di Firenze.

I soggetti non classificabili come DMT1 o DMT2 o MODY per incompletezza dei criteri diagnostici precedentemente descritti, sono stati definiti diabete mellito di tipo non specificato (DMTX). In questi pazienti sono state eseguite valutazione genetica per mutazioni a carico di GCK, HNF1A, HNF4A, tipizzazione HLA e dosaggio autoanticorpi anti-cellule pancreatiche e nei soggetti diagnosticati prima dei sei mesi di vita è stata inoltre effettuata ricerca di mutazioni a carico dei geni KIR, SUR e INS. I ragazzi arruolati nello studio sono stati monitorati regolarmente ogni 3-6 mesi. La diagnosi iniziale è stata rivalutata dopo 1 anno dall'esordio e al momento dell'arruolamento (tempo medio di follow-up 8.99 ± 6.72 anni).

Metodi

Il BMI è stato calcolato come rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e quadrato dell'altezza espresso in metri e valutato in percentili in base al sesso e all'età dei pazienti.

Il valore delle HbA1c è stato determinato con cromatografia liquida, con un range di normalità di 3.8-5.8%.

Il valore di c-peptide è stato determinato con chemiluminescenza, con un range di normalità di 1.10-5.00 ng/ml.

I dosaggi di autoanticorpi anti-GAD65, anti-IA2 sono stati effettuati con metodica radioimmunologica RIA (Radioimmuno Assay) e gli anticorpi anti insulina sono stati effettuati con metodica immunoenzimatica.

La tipizzazione genomica HLA ad alta risoluzione per gli eterodimeri di suscettibilità al diabete DQA1 e DQB1 è stata eseguita mediante reverse PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide).

L'analisi genetica molecolare per la ricerca delle principali mutazioni nei geni GCK, HNF1, è stata effettuata su DNA genomico isolato da sangue periferico di pazienti che soddisfavano i criteri clinici per MODY. Come metodiche sono state utilizzate:

- sequenziamento diretto degli esoni 1A, 1B, 1C, 2-10 e delle regioni introniche fiancheggianti del gene GCK e del promotore e degli esoni 1-10 del gene HNF1.
- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per lo studio dei riarrangiamenti genomici dei geni GCK e HNF1.

Per la diagnosi di diabete neonatale è stata effettuata analisi su DNA per la ricerca di mutazioni a carico dei geni KIR, SUR e INS.

Risultati

Sulla base delle caratteristiche cliniche e di laboratorio presenti all'esordio, i 247 pazienti arruolati sono stati classificati:

- 206 (83.4%) come DMT1,
- 12 (4.8%) come DMT2,
- 18 (7.2%) come MODY,
- 11 (4.5%) come DMTX.

Le caratteristiche cliniche e terapeutiche dei pazienti alla diagnosi sono descritte in tabella 1.

Nel corso del primo anno di monitoraggio è risultato che dei 206 pazienti classificati come DMT1:

- 200 soggetti (97%) hanno avuto conferma genetica (presenza di eterodimeri HLA di suscettibilità per DMT1) ed immunologica (positività autoanticorpi GAD e/o IA2) di DMT1. Questi pazienti hanno proseguito regolarmente insulinoterapia con dieta normocalorica e normoequilibrata e indicazioni allo svolgimento dell'attività fisica regolarmente.
- 5 ragazzi (2.4%) sono risultati non geneticamente predisposti al DMT1 (0 eterodimeri di suscettibilità) e negativi per gli autoanticorpi anti-insula. In particolare:
 - CASO 1 (maschio, M.F.) a 2 mesi dall'esordio ha mostrato progressiva diminuzione del fabbisogno insulinico con sospensione della terapia al 3 mese. Le indagini eseguite nel sospetto di forme monogeniche (genetica per GCK, HNF1A, HNF4A) sono risultate negative. L'andamento della malattia, i dati ematochimici compatibili con buon compenso metabolico (emoglobine glicate e c-peptide nella norma) senza necessità di terapia insulinica

né di ipoglicemizzante orale e i dati immunologici propendono per una non diagnosi di DMT1; pertanto il piccolo è classificabile come di origine incerta DMTX.

- CASO 2 (femmina, T.E.) dopo la diagnosi, pur essendo esordita in epoca puberale, mantiene un fabbisogno insulinico molto basso (0.2-0.3 UI/die) con andamento glicemico molto stabile nonostante la non completa compliance alimentare. La ragazza presenta inoltre deficit intellettivo lieve che farebbe pensare ad una forma genetica. Anche in questo caso sono state avviate indagini genetiche per sospetto MODY risultate negative. Come nel soggetto precedente attualmente la ragazza è classificabile come DMTX.
- CASO 3 (femmina, A. I.) ha richiesto basse dosi di insulina per mantenere un buon controllo. In considerazione dell'anamnesi personale positiva per ritardo mentale, sordità, cardiopatia sono state eseguite ulteriori indagini tra cui la biopsia muscolare che ha mostrato riduzione dell'attività del complesso III della catena respiratoria mitocondriale, dato compatibile con malattia mitocondriale. Pertanto il diabete è stato classificato come diabete mitocondriale.
- Le ultime due pazienti CASI 4 e 5 (sorelle, R.F. e R.M.) mantengono un buon controllo glicemico con basse dosi di insulina. In anamnesi entrambe le sorelle presentano patologie associate quali ulcere gastriche, diabete insipido, amenorrea primaria, sordità neurosensoriale. Non presentano malattie autoimmuni associate. Ulteriori indagini diagnostiche eseguite hanno permesso di escludere s. di Wolfram (mutazione del gene WFS1) e malattie mitocondriali. La mancanza di autoimmunità non solo a carico del pancreas, ha escluso una possibile malattia autoimmune multipla. È stata pertanto posta diagnosi di DMTX.
- 1 paziente (L.D), obeso con segni di iperinsulinismo e acantosi, presentava basso rischio genetico HLA correlato per lo sviluppo di DMT1 e debole positività per gli autoanticorpi GAD. Dopo 3 mesi di terapia insulinica e terapia dietetica ha presentato progressivo diminuzione del fabbisogno insulinico fino alla sospensione con passaggio alla terapia ipoglicemizzante orale con metformina con ottenimento di un buon controllo metabolico permettendo di porre diagnosi di DMT2.

In tutti i 12 soggetti con diagnosi di DMT2 è stata confermata la diagnosi e proseguita terapia dietetica educativa e, dove iniziato, ipoglicemizzante orale.

In tutti i soggetti con diagnosi iniziale di MODY è stata riscontrata mutazione a carico del gene della glucocinasi sul braccio corto del cromosoma 7, compatibile con MODY2.

Negli 11 soggetti con DMTX che presentavano criteri diagnostici incompleti per rientrare in uno dei tre precedenti sottotipi si è osservato che:

- 10 pazienti presentavano caratteristiche cliniche e di laboratorio compatibili con forme monogeniche di diabete tipo MODY2 (iperglicemia a digiuno, valori glicemici dopo carico di glucosio compatibili con ridotta tolleranza glucidica o diabete, normale secrezione insulinica, normopeso, assenza di segni clinici di iperinsulinismo), ma non era nota familiarità per diabete.
- Nessun paziente presentava positività degli autoanticorpi anti-insule pancreatiche.
- 8 ragazzi non avevano eterodimeri di suscettibilità per DMT1 e 2 avevano basso rischio genetico (1 eterodimero) di sviluppare DMT1.
- L'analisi genetica ha mostrato mutazione a carico del gene per la glucocinasi in 6 soggetti, nei restanti 4 non è stata individuata alcuna mutazione.
- 1 paziente (P.C.) aveva presentato 2 episodi occasionali di iperglicemia nei primi giorni di vita con M; successive persistenti iperglicemie post-prandiali (>200 mg/dl) dopo 23 giorni. Il piccolo nato alla 39^a settimana gestazionale (2550 gr, 47 cm), non ha presentato mai chetonuria ed è stato posto in insulinoterapia al dosaggio di 0.78 U/kg. L'età di insorgenza del diabete e la negatività degli autoanticorpi hanno permesso di escludere un DMT1. Le prime valutazioni

genetiche eseguite alla diagnosi sono risultate negative per le cause più frequenti di DN, quali le mutazioni in omozigosi a carico del gene della glucochinasi e di disomia uniparentale del cromosoma 6. Pertanto il piccolo era stato classificato come DMTX. Durante il follow-up, la terapia insulinica, progressivamente scalata, è stata sospesa dopo 6 mesi. Le successive indagini genetiche, eseguite per la ricerca di mutazioni non note al momento della nascita del piccolo, hanno mostrato mutazione del gene SUR1 in eterozigosi (mutazione presente ma non conosciuta nel padre), compatibile con diagnosi di diabete neonatale transitorio.

Pertanto, dopo una prima rivalutazione ad un anno dalla diagnosi i tipi di diabete erano così ripartiti:

- DMT1 in 200 casi (80.9%),
- DMT2 in 13 soggetti (5.2%),
- MODY in 24 soggetti (9.7%),
- diabete neonatale transitorio in 1 paziente(0.4%),
- diabete mitocondriale in 1 paziente(0.4%),
- DMTX in 8 ragazzi (3.2%).

Alla fine del follow-up tutti i 200 pazienti con DMT1 proseguono regolarmente insulinoterapia con dieta normocalorica e normoequilibrata e indicazioni allo svolgimento di attività fisica regolare. La diagnosi di DMT1 è confermata in tutti.

Dei 13 pazienti con DMT2, 12 mantengono un buon controllo metabolico, 10 con terapia ipoglicemizzante orale+dieta+attività sportiva e 2 solo con dieta+attività sportiva. Di questi 12 soggetti nessuno ha mostrato positività degli autoanticorpi anti-insulina pancreatica. Un solo paziente (L.D), lo stesso che inizialmente era stato classificato con DMT1 e che presentava positività anticorpale, ha continuato a mostrare presenza di marcatori immunologici di DMT1 e dopo periodo di non adesione alla dieta con nuovo incremento ponderale, ha ripreso terapia insulinica. In questo caso potremmo trovarci di fronte ad un doppio diabete (DMTX) dove tipo 1 e tipo 2 coesistono.

Dei 24 ragazzi con MODY, 18 sono in buon controllo metabolico con terapia dietetica e non hanno mostrato variazioni immunologiche, mentre 6 hanno mostrato comparsa di positività autoanticorpale. Di questi 6 ragazzi, estremamente suggestivo è il caso di P.B. (femmina). La ragazza dopo un anno dalla diagnosi ha presentato positività degli anticorpi anti-IA2 (1.05 U/ml; $nv < 0.75$) ed è stato evidenziato alto rischio genetico per lo sviluppo di DMT1 e celiachia (4 eterodimeri di suscettibilità per entrambe le malattie); ha inoltre sviluppato tiroidite autoimmune. Durante il follow-up all'età di 11 anni, in concomitanza con lo sviluppo puberale e con un incremento di peso legato ad eccessiva assunzione di cibo, ha mostrato persistente debole positività del titolo autoanticorpale (IA2 pari a 1.12 U/ml, $nv < 0.75$), comparsa di insulinoresistenza (HOMA-IR 6.04; $> 97.5^\circ$ centile per sesso e stadio puberale) e quadro di steatosi epatica con rialzo delle transaminasi confermato ecograficamente.

All'età di 12 anni e 9 mesi, la paziente ha mostrato innalzamento del titolo autoanticorpale con positività di entrambi gli anticorpi (IA2 pari a 36.87 U/ml, $nv < 0.75$ e GAD-65 pari a 25.67 U/ml, $nv < 0.9$) e il progressivo aumento del BMI (23.08 kg/m^2 ; 75-90° centile) si è associato a deterioramento del controllo glico-metabolico (HbA1c 9%, glicemia a digiuno 183 mg/dl) con peggioramento dell'iperinsulinismo e dell'insulinoresistenza (insulina basale 19 mcU/ml, c-peptide di 2.44 ng/ml, HOMA-IR 8.58; $> 97.5^\circ$ centile) e insorgenza di dislipidemia (trigliceridi 190 mg/dl e colesterolo-HDL 35 mg/dl) inquadrabili in una sindrome metabolica. È stata pertanto iniziata terapia orale con metformina come ipoglicemizzante con buon controllo.

Dopo circa 6 mesi dall'inizio della terapia con ipoglicemizzanti orali, al controllo effettuato all'età di 13 anni e 3 mesi, nonostante venisse riferito un buon controllo glicemico la ragazza mostrava importante calo ponderale (BMI 21 kg/m^2 50° centile). Per tale motivo, nel dubbio di non veridicità dei dati riportati,

si è ritenuto utile monitorare le glicemie in regime di ricovero. Durante la degenza, sono emersi valori di glicemie a digiuno costantemente superiori a 200 mg/dl e valori post-prandiali superiori a 300 mg/dl, presenza di glicosuria e chetonuria. Il valore di HbA1c è risultato pari a 14.5%, confermando il sospettato scompenso metabolico. Per tale motivo è stata sospesa la terapia con metformina e iniziata terapia insulinica sottocute. Questo caso è stato classificato come DMTX per coesistenza di diversi tipi di diabete.

Gli altri 5 soggetti con MODY e positività autoanticorpale permangono in buon compenso metabolico con terapia dietetica. Pertanto in 18 pazienti è confermata la diagnosi di MODY2, negli altri 6 pur avendo mutazione certa potrebbero avere forme di diabete misto classificabile attualmente ancora come DMTX.

Il piccolo con diabete neonatale (DN) continua ad non assumere terapia. Presenta uno sviluppo psicomotorio adatto all'età con regolare accrescimento staturale al 3-10° centile (target genetico 10° centile) e ponderale al 3° centile. Avendo una mutazione allo stato eterozigote del gene SUR1 nel caso in cui dovesse ripresentare diabete si potrà pensare ad una terapia con sulfaniluree. Il padre, che presenta la stessa mutazione, non pratica alcuna terapia e non presenta complicanze associate.

La ragazza con diabete mitocondriale, presenta controllo glico-metabolico stabile con dosaggio insulिनico di 0.54 U/kg/die. Ha invece mostrato progressivo peggioramento del quadro neurologico e cardiaco.

Gli 8 pazienti con precedente diagnosi di DMTX permangono attualmente senza una diagnosi eziologia certa. In due soggetti (sorelle, R.F. e R.M.) è attualmente in corso rivalutazione genetica tramite analisi array-CGH.

La rivalutazione diagnostica finale ha pertanto mostrato che nella nostra casistica:

- 200 (80.9%) pazienti sono DMT1,
- 12 (4.8%) DMT2,
- 18 (7.3%) MODY2,
- 1 (0.4%) diabete neonatale,
- 1 (0.4%) diabete mitocondriale e
- 15 (6%) dubbi o per mancanza di criteri che permettano una classificazione nei tipi di diabete finora conosciuti (8 casi) o per la coesistenza di più tipi di diabete (7 casi).

La diagnosi iniziale è complessivamente stata confermata nel 90% dei casi (223/247). I valori di c-peptide bassi, emoglobine glicate alte, chetonuria e chetoacidosi sono indicativi per DMT1, invece età, obesità e acantosi per DMT2. La terapia insulinica può essere richiesta non solo nei DMT1, ma anche nei DMT2 e altri tipi e pertanto tale terapia non è un criterio diagnostico iniziale univoco. La familiarità per diabete nei soggetti con MODY non è sempre presente. Nel 93.9% è stato possibile classificare il diabete in una delle categorie note, nel restante 6.1% il diabete resta di tipo non specificato o per mancanza di diagnosi o per coesistenza di diversi tipi di diabete.

Discussione

Il diabete mellito rappresenta una delle endocrinopatie più frequenti dell'infanzia. In accordo con i documenti ufficiali stilati dalle società Internazionali (NDDG, WHO, ADA) le forme di diabete mellito più frequenti in età pediatrica sono classificate in DMT1 (caratterizzato da patogenesi autoimmune con progressivo e totale deficit insulinico), DMT2 (con predominante resistenza insulinica con relativo deficit di insulina o con predominante difetto di secrezione con resistenza insulinica), e altre forme di diabete tra cui il MODY ed diabete neonatale, forme monogeniche dovute a difetti genetici delle beta cellule.

Il DMT1 è la forma più frequente, secondo l'International Diabetes Federation (IDF) vi sono 440,000 bambini con DMT1 fra 6 mesi e 14 anni, con un incremento annuale del 3% e con circa 70,000 nuovi casi all'anno. Nel nostro paese, secondo i dati riscontrati dal Registro Italiano per il Diabete tipo 1

(RIDI) dal 1990 al 1999 vi è una notevole variabilità del tasso di incidenza, da un minimo di 6.4/100,000/anno in Campania e Italia Meridionale ad un massimo di 43.3/100,000/anno in Sardegna, nella fascia di età 6 mesi-14 anni. Nella nostra casistica l'80.9% dei bambini presenta DMT1, confermando la prevalenza di questo tipo di diabete, la cui patogenesi è multifattoriale e comprende l'interazione di fattori genetici, ambientali e immunologici. La carenza di insulina determina una conclamata turba del metabolismo dei glucidi decorrente con mancata utilizzazione del glucosio da parte delle cellule e quindi con ingravescente iperglicemia, glicosuria e facile chetoacidosi che portano ad un rapido peggioramento delle condizioni del paziente, che contrariamente alle forme di diabete presenta nella quasi totalità dei casi una spiccata sintomatologia. La terapia è esclusivamente insulinica, tutti i nostri casi con DMT1 confermato hanno proseguito terapia insulinica per tutto il periodo di osservazione, associata ad alimentazione equilibrata e regolare svolgimento di attività fisica.

Meno frequente è la prevalenza del diabete tipo 2. Le prime diagnosi di DMT2 in età pediatrica risalgono solo agli anni '70 e sono state poste in adolescenti obesi di origine indiana-americana. Negli USA la percentuale di pazienti con DMT2 varia tra l'8% e il 45% dei nuovi casi di diabete. Recentemente il DMT2 è segnalato anche nelle popolazione caucasiche. In Italia, uno studio del 2003 su 701 bambini obesi aveva dimostrato che solo lo 0.2% era affetto. In tutti gli studi riportati obesità e DMT2 sono entità correlate. Nella nostra casistica il 4.8% dei ragazzi presenta DMT2 e tutti sono obesi. Una maggiore prevalenza nei nostri dati è probabilmente legata da una parte all'incremento del tasso di obesità negli ultimi 10 anni e dall'altra al fatto che in alcuni paziente la diagnosi è stata fatta durante i protocolli di screening selettivi per i soggetti a rischio di DMT2, nei quali è stata eseguita una curva da carico di glucosio. Questo ha permesso di diagnosticare precocemente il DMT2 in soggetti asintomatici ma che nel 100% dei casi avevano segni clinici di iperinsulinismo ed in particolare presenza di acantosi. L'iperinsulinismo e insulinoresistenza sono considerati cardini fondamentali nella patogenesi del DMT2, tuttavia occorre ricordare l'importanza della suscettibilità genetica, confermata dalla concordanza per DMT2 nei gemelli omozigoti (intorno al 90%) e dal rischio di DMT2 tre volte più elevato nei parenti dei pazienti. L'elevata prevalenza di DMT2 in alcune famiglie e etnie ha sostenuto l'ipotesi del genotipo risparmiatore, secondo cui alcune popolazioni sarebbero geneticamente predisposte all'insulinoresistenza e quindi favorite filogeneticamente per la maggiore capacità di accumulare tessuto adiposo nei periodi di carestia; questo soggetti se passano ad uno stile di vita sedentario e ad un eccessivo introito calorico sono a rischio di obesità e DMT2.

In questa forma di diabete la dieta, l'esercizio fisico e il controllo del peso costituiscono i capisaldi della cura. L'unica terapia farmacologica approvata per l'età pediatrica dalla Food and Drugs Administration (FDA) americana e dall'European Medicine Agency (EMA) è la metformina. Se la metformina risulta inefficace dopo 3-6 mesi, si può considerare l'aggiunta di un altro ipoglicemizzante orale del tipo sulfaniluree o metiglinide. I nostri pazienti nel 99% dei casi sono in terapia dietetica o dietetica+metformina, solo un paziente nel periodo iniziale dopo la diagnosi ha fatto terapia insulinica.

La nostra rivalutazione della casistica dei ragazzi diabetici conferma che, seppur rare, anche altre forme di diabete mellito possono interessare il giovane paziente. In particolare, in quei pazienti asintomatici, con iperglicemie non ingravescenti e con familiarità dominante per diabete mellito occorre non dimenticare la possibilità di una forma genetica come il MODY. All'inizio degli anni '90 la descrizione delle prime mutazioni trovate nei pazienti con queste forme ad esordio giovanile, hanno permesso di inquadrare i MODY come una forma di diabete monogenico, ad alta penetranza e con estrema variabilità fenotipica. Sono attualmente state definite nove forme di MODY, ciascuna caratterizzata dalla mutazione di un gene differente, ma nella popolazione caucasica circa l'85% dei pazienti MODY sono portatori della mutazione del gene che codifica per la glucochinasi (GCK) sul braccio corto del cromosoma 7 (MODY2) e, con minore frequenza, della mutazione del gene codificante il fattore epatico nucleare (HNF-1) sul braccio lungo del cromosoma 12 (MODY3).

Tutti i nostri pazienti affetti da MODY presentano la forma MODY 2. La mutazione responsabile del MODY2 comporta una diminuzione dell'attività dell'enzima della GCK. La GCK è un glucosensore delle cellule-beta del pancreas e il declino della sua attività enzimatica porta ad una minore sensibilità delle beta-cellule alla concentrazione di glucosio, con conseguente innalzamento della soglia del glucosio ematico per innescare l'insulino-secrezione. Generalmente il MODY2 è una condizione non-progressiva che non richiede insulinoterapia e che non è associata a complicanze a lungo termine; tuttavia i soggetti con MODY2, con l'aumentare dell'età possono presentare un peggioramento della funzionalità beta-cellulare con minor stabilità metabolica.

Sebbene la familiarità sia uno dei criteri diagnostici fondamentali per la diagnosi di MODY, occorre sospettare tali forme anche in assenza di anamnesi familiare di diabete. Nel 33.3% dei nostri ragazzi con MODY non era segnalata familiarità, trattandosi probabilmente di mutazioni de novo, oppure di mutazioni presenti in altri familiari ma non diagnostiche per assenza di sintomatologia giustificata, come precedentemente detto, dalla estrema variabilità fenotipica di queste mutazioni.

Come ben confermato dalla letteratura, la positività di più autoanticorpi anti-beta-cellula è presente in un'altissima percentuale di soggetti con DMT1, confermando la patogenesi autoimmune della malattia. Tuttavia diversi autori hanno riportato un'alta prevalenza di almeno uno degli anticorpi anti-beta-cellula sia nei soggetti affetti da DMT2 che nei pazienti con MODY. Anche nella nostra casistica un paziente con DMT2 e sei con MODY hanno presentato positività anticorpale e questo conferma la possibilità di coesistenza di diversi tipi di diabete.

La coesistenza di diverse forme di diabete rappresenta un rischio aggiuntivo di complicanze micro e macroangiopatiche e fa supporre la possibilità di una prognosi terapeutica differente con l'inserimento di insulinoterapia in età adulta o in periodi di maggiore insulinoresistenza, come nel caso della nostra ragazza P.B. Nei ragazzi diabetici, è documentato che l'insulino-resistenza durante la pubertà gioca un ruolo chiave nel deterioramento del controllo metabolico. Ulteriori condizioni associate ad insulinoresistenza, come l'obesità, accelerano il processo di deterioramento delle beta-cellule con meccanismi infiammatori e immunomodulati citochine-correlati. Questi dati sono confermati anche nei nostri ragazzi, dove sia il ragazzo obeso (LD) con DMT2 che la ragazza con MODY2 (PB) hanno presentato deterioramento metabolico in coincidenza con lo sviluppo puberale e l'incremento ponderale tale da richiedere anche terapia insulinica. Inoltre, questi due casi (con predisposizione anche genetica HLA allo sviluppo di DMT1), avvalorano la teoria dell'accelerator hypothesis, secondo la quale il danno a carico delle beta-cellule può peggiorare nel corso della vita a causa di tre acceleratori rappresentati dalla costituzione (geni), dall'insulinoresistenza (lipotossicità e antigenicità) e dall'immunogenotipo (MHC). Pertanto, un attento monitoraggio va eseguito in tutte le fasce di età ma in particolare durante l'adolescenza o in coincidenza di modifiche della curva ponderale, soprattutto in questi pazienti con forme miste di diabete. In Inghilterra uno studio condotto sui casi di diabete mellito non autoimmune nell'infanzia, ha evidenziato una prevalenza di DMT2 pari al 40%, di diabete secondario pari al 22%, di MODY pari al 10%, e di diabete facente parte di altre forme pari al 10%; i rimanenti casi di diabete mellito erano rimasti non classificati. Nel nostro studio, dei soggetti con diabete non autoimmune, il 25.6% hanno DMT2, il 38.3% MODY e il 4.2% altre forme (2.1% diabete neonatale e 2.1% diabete mitocondriale); nel 17% dei soggetti non è stato possibile classificare il diabete e nel 14.9% dei casi la coesistenza di diversi tipi di diabete ne ha reso difficile la classificazione. La possibilità di coesistenza di diversi sottotipi di diabete indica, come suggerito da Schober, che probabilmente il diabete rappresenta uno spettro continuo di vari gradi di disfunzione immunologica e metabolica modificata da fattori genetici.

In conclusione possiamo pertanto dire che i criteri di classificazione proposti per il diabete mellito, la cui stesura è nata dalla necessità di instaurare rapidamente adeguata terapia e sorvegliare l'insorgenza di eventuali complicanze legate alla malattia nel modo più celere e preciso, permettono nella grande maggioranza dei casi di inquadrare alla diagnosi il tipo di diabete. Tuttavia poiché in alcuni casi non

sono rispettati tutti i criteri alla diagnosi e in alcuni soggetti coesistono tipi diversi di malattia è sempre necessario seguire i ragazzi nel tempo e per un lungo periodo.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e terapeutiche dei pazienti alla diagnosi.

Parametri	DMT1 N=206	DMT2 N=12	MODY N=18	DMTX N=11
Età alla diagnosi	8.4±7.9	14.6±2.0	9.1±4.5	8.8±4.9
Sesso (M/F)	109/97	2/10	12/6	10/1
BMI	16.7±3.5	32.7±8.1*	17.8±2.5	16.4±8.4
c-peptide	0.5±0.7*	4.9±1.4	1.0±0.5	1.1±1.8
Emoglobine glicate	11.3±2.6*	5.7±0.9	6.0±0.5	5.6±1.5
Chetonuria e/ochetoacidosi	201 (97.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)
Obesità	1 (0.4%)	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Acantosi	1 (0.4%)	11 (91%)	0 (0%)	0 (0%)
Terapia insulinica	206 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ipoglicemizzanti orali	(0%)	10 (83%)	0 (0%)	0 (0%)

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(suppl. 1):564-571.
2. Craig ME, Haltersley A, Donaghuek. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes* 2006;7(6):343-351.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-553.
4. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group Diabetes Care* 2000;23(10):1516-1526.
5. Eurodiab Ace. Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;11:873-876.
6. Cherubini V, Chiarelli F, Altobelli E et al. Regional variability in the epidemiology of childhood diabetes in Italy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(5):471-478.
7. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in children. *Curr Diab Rep* 2001;1(1):19-27.
8. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
9. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH et al. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-910.
10. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl. 6):1395-1402.
11. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151:1199-2062.
12. Kiess W, Bottner A, Raile K et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003;59(suppl. 1):77-84.
13. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-672.
14. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1403-1409.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1999;22(suppl. 1):32-41.
16. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
17. Velho G, BlancheÀ H, Vaxillaire M et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-224.
18. Fajans SS. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 1990;13:49-64.

19. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed *Lancet* 1995;345:648.
20. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-980.
21. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:647-652.
22. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003;22:353-362.
23. Tonini G, Bizzarri G, Bonfanti R et al. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia* 2006;49:2210-2214.
24. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes* 2000;1:88-117.
25. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescent with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E102.
26. Umpaichitra V, Banerj MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl. 1):105-109.
27. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-922.
28. Cacciari E, Milani S, Balsamo A et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-593.
29. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trend in Endocrinology and Metabolism* 2007;18:52-57.
30. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ et al. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:920-926.
31. Schober E, Rami B, Grabert M et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (DMT2) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med* 2009;26(5):466-473.
32. Leither EH, Lee CH. Mouse models and the genetics of diabetes: Is there evidence for genetic overlap between type 1 and type 2 diabetes? *Diabetes* 2005;54(suppl. 2):S151-S158.
33. Bowden SA, Hoffman RP. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent. *Pediatr Diabetes* 2008;9:162-164.