

Diabete Tipo 1, Tipo 2 e Tipo X

Iperglicemia in età pediatrica: quale diabete?

Dario Iafusco¹
Fabrizio Barbetti, Arianna Massimi²
Valeria Grasso³
Ivana Rabbone⁴
Francesca Casaburo, Alessandra Cocca, Santino Confetto, Alfonso Galderisi, Andrea Paccone, Stefania Picariello, Alessia Piscopo, Loredana Russo, Pasquale Villano, Angela Zanfardino
e Francesco Prisco⁵
Nadia Tinto, Cristina Mazzaccara, Daniele Pirozzi, Paola De Sanctis⁶
Michele Pinelli⁷
Fabio Acquaviva⁸
Lucia Sacchetti⁹

¹ Dipartimento di Pediatria – Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica “G.Stoppoloni”, Napoli
 dario.iafusco@unina2.it

² Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia – Università di Tor Vergata e Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia – Università di Tor Vergata, Roma

⁴ Coordinatrice del Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

⁵ Dipartimento di Pediatria – Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica “G.Stoppoloni” e Seconda Università di Napoli

⁶ CEINGE Biotecnologie Avanzate – Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche – Università Federico II, Napoli

⁷ Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli

⁸ UO Genetica Medica – A.O.R.N. “G. Rummo”, Benevento

⁹ CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

LIL MURO CONCETTUALE SECONDO il quale il diabete in età pediatrica ha preferibilmente una patogenesi autoimmune sta ormai definitivamente crollando. Fino a pochi anni fa, infatti, in Pediatria vigeva l'assioma che in caso di iperglicemia persistente in età pediatrica, specialmente se in presenza di chetoacidosi, l'unica diagnosi possibile fosse quella di “diabete mellito tipo 1” e l'unica terapia ammessa fosse la somministrazione di insulina per tutta la vita. La classificazione del diabete mellito in età pediatrica è, invece, profondamente mutata in questi ultimi anni grazie alla identificazione di numerose forme di diabete non autoimmune, in genere ereditarie, per la cura delle quali non sempre l'insulina rappresenta l'unica alternativa. È interessante notare come – specularmente – anche la Diabetologia dell'adulto abbia dovuto constatare che oltre ai pazienti affetti da diabete tipo 2, caratterizzato da una combinazione di insulino-resistenza e deficit beta cellulare, vi siano casi a patogenesi autoimmune (il cosiddetto LADA o NIRAD), come pure casi causati da mutazioni genetiche.

Queste scoperte hanno rappresentato una vera e propria “rivoluzione copernicana” facendo scoprire ai diabetologi pediatrici che il diabete in età infantile e adolescenziale è molto più eterogeneo dal punto di vista eziopa-

togenetico di quanto si pensasse. Anche se il diabete mellito tipo 1 costituisce ancora la forma di diabete più diffusa in età pediatrica¹, in presenza di una qualsiasi iperglicemia è ormai diventato importantissimo chiedersi la patogenesi di questo sintomo utilizzando tutti gli strumenti che abbiamo oggi a disposizione.

Il dosaggio dei marker autoimmuni (ICA=Islet Cell Antibodies, GADA=anticorpi anti glucosaminidasi, IA-2A= anticorpi antitirosin fosfatasi, IAA=anticorpi anti insulina e ZnT8A=anticorpi anti Trasportatore 8 dello Zinco) è imprescindibile, a qualsiasi età, per confermare o meno il diabete mellito tipo 1. A tale proposito è indispensabile praticare il dosaggio di più markers autoimmuni contemporaneamente od almeno GADA e IA-2A; i primi infatti sono estremamente comuni e duraturi nel tempo nel caso in cui il diabete sia insorto in epoca peri-puberale, mentre i secondi sembrano essere più frequenti nei bambini più piccoli. Il dosaggio contemporaneo dei 5 marker (ICA, GADA, IA-2A, IAA e ZnT8A) riduce inoltre la possibilità di avere falsi negativi, soprattutto nel caso in cui tali marker non siano stati effettuati al momento della diagnosi ma solamente dopo alcuni anni di terapia insulinica. Solo in rari casi di diabete fenotipicamente autoimmune, nei quali tutti i marker risultino

7 items flowchart (7-iF)

- Assenza di markers di autoimmunità
- No terapia insulinica attuale o in anamnesi
- Valori di HbA1c $\geq 6\%$
- Insorgenza del diabete o dell'iperglicemia tra i 6 mesi ed i 25 anni di età
- Almeno un genitore con diabete, IFG o IGT
- Assenza di segni suggestivi o patognomonicamente di altri tipi di diabete
- Assenza di altre gravi malattie intercorrenti



Figura 1. Questionario SEVEN-IF. Elaborato dal Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP per identificare i pazienti da tipizzare geneticamente perché probabilmente affetti da mutazione della Glucochinasi-MODY-2. Rispondere a 7 Sì su 7 indica una elevata specificità (>90%) e un elevato valore predittivo positivo di MODY-2 (>75%) per cui è utile praticare il test senza indugio. Rispondere a 6 Sì su 7 ha una elevata sensibilità (>90%) che pone i pazienti ad alto rischio di MODY-2. Se si ottengono meno di 6 Sì su 7 si tratta di pazienti che necessitano di ulteriore revisione da parte di centri particolarmente esperti in diabete monogenico. Solo il 5% dei pazienti MODY-2 attualmente diagnosticati, infatti, ha un punteggio SEVEN-IF inferiore a 6.

comunque negativi (un 3-5% della casistica pediatrica), è possibile applicare tecniche di proteomica per dimostrarne la patogenesi autoimmune², in combinazione con la determinazione degli aplotipi HLA.

Nei casi in cui i marker risultino negativi, tra i tipi di diabete non autoimmune in età pediatrica riconosciamo le numerose forme monogeniche da mutazione autosomica dominante (MODY=Maturity Onset Diabetes in Young), le forme da mutazione del DNA mitocondriale delle beta cellule pancreatiche (Diabete Mitocondriale), le forme emergenti di diabete da insulino-resistenza (Diabete tipo 2 dell'adolescente), le forme di diabete che insorgono nei primi sei mesi di vita (Diabete Neonatale Permanente, Diabete Neonatale Transitorio e forme assimilabili con insorgenza entro l'anno di vita), le forme secondarie (ad esempio Fibrosi cistica e Talassemia) e le forme sindromiche (Sindrome di Wolfram, Atassia di Friederich, molte forme rarissime di diabete neonatale, e così via).



PER QUEL CHE RIGUARDA IL MODY, le due forme per così dire "paradigmatiche" sono i cosiddetti MODY-2 e MODY-3. Anche se i dati epidemiologici asseriscono che il MODY-2 sarebbe più frequente in Italia e nei Paesi mediterranei

e il MODY-3 nei Paesi anglosassoni, in realtà la prevalenza delle due forme dipende anche dalla cultura e dalla capacità diagnostica del pediatra. Negli ultimi tempi inoltre tali patologie, che rappresentavano fino a dieci anni fa l'1-2% delle forme di diabete, sembrano essere sempre meno rare soprattutto perché si stanno affinando le capacità diagnostiche del pediatra e i metodi dei laboratori.

Il MODY-2 è caratterizzato da mutazioni eterozigoti a perdita di funzione del gene della glucochinasi. Questo enzima, denominato anche esochinasi IV, catalizza la fosforilazione del glucosio che entra nella beta cellula pancreatica e agisce come un sensore per la secrezione di insulina in risposta all'innalzamento della glicemia, innescando la generazione del segnale metabolico che porta

• • •

Il muro concettuale secondo il quale il diabete in età pediatrica ha preferibilmente una patogenesi autoimmune sta ormai definitivamente crollando.

alla esocitosi dell'ormone. Il deficit dell'attività di tale enzima porta lieve iperglicemia a digiuno (>100 mg/dl) e postprandiale, scarsa tendenza alla evolutività, curve da carico orale di glucosio nell'ambito dell'impaired glucose tolerance (IGT: tra 140 e 199 mg/dl al prelievo dei 120' del test) e rarissimamente diagnostiche di diabete (cioè oltre 200 mg/dl a 120'), modica elevazione dei valori di emoglobina glicosilata che raramente è superiore a 7% (equivalenti a 53 mmoli/moli), scarsa tendenza alla chetoacidosi, minima incidenza di complicanze e rara necessità di trattamento.³ Recentemente il Gruppo di Studio sul Diabete della Società di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha elaborato un questionario (Figura 1), il cosiddetto →

• • •

Il diabete in età infantile e adolescenziale è molto più eterogeneo dal punto di vista eziopatogenetico di quanto si pensasse.

→ “7-if” (SEVEN-IF), costituito da 7 domande del tipo vero/falso che riguardano una serie di caratteristiche cliniche solitamente registrate durante una visita diabetologica pediatrica. La risposta “SÌ” a 7/7 domande dà quasi la certezza che si tratta di un caso di MODY-2 per cui si impone la tipizzazione genetica del paziente e della famiglia così come la risposta “SÌ” a 6/7 domande dà una elevata probabilità di MODY-2. Meno di 6 “SÌ” su 7, invece, rende la diagnosi di MODY-2 poco probabile.⁴ Questa forma rappresenta la più frequente causa di diabete non autoimmune nella casistica pediatrica italiana.¹

Il MODY-3, invece, è dovuto alla mutazione dell’HNF-1 alfa (Hepatocyte Nuclear Factor 1-alpha), fattore di trascrizione presente non solo nella beta cellula pancreatica, nella quale regola sia la duplicazione prenatale che la sintesi di insulina, ma anche in altri organi quali il rene ed il fegato dal quale ha preso il nome. Il MODY-3 è caratterizzato da un quadro decisamente di maggior severità rispetto al MODY-2 con insorgenza, in genere in epoca puberale, di iperglicemia anche grave, che progredisce rapidamente, tendenza alla chetoacidosi, possibilità di complicanze microvascolari e la necessità spesso di trattamento insulinico. Nei famigliari portatori della mutazione, ma asintomatici (ad esempio fratelli minori

prepuberi), si osservano molto spesso, a differenza del MODY-2, curve da carico orale patologiche. Una caratteristica peculiare del MODY-3 è la presenza di glicosuria anche per glicemie inferiori a 180 mg/dl (glicosuria renale). È importante sapere che questa forma può rispondere favorevolmente alla terapia con basse dosi di sulfaniluree, ma è esposta ad una incidenza di complicanze a lungo termine simile a quella del diabete tipo 2. Il MODY 3, molto comune nel nord Europa, sembra meno diffuso in Italia.⁵

Le altre forme di MODY presentano similitudini, dal punto di vista clinico, con queste due forme paradigmatiche. Il MODY-1 (HNF4-alfa) è simile al MODY-3 ma molto più raro. Si caratterizza per la tendenza alla macrosomia ed all’iperinsulinismo neonatale (circa in un 50% dei casi) con ipoglicemie anche estremamente severe, seppur transitorie. Successivamente si assiste alla comparsa, in genere in pubertà, di diabete da difetto della secrezione insulinica, probabilmente derivante da una riduzione delle beta cellule per fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi). Il MODY-5 è dovuto a mutazioni del gene HNF 1 beta, stretto parente del gene HNF1 alfa. La similitudine è sufficientemente elevata da far sì che i prodotti genici possano formare

tra loro eterodimeri. Il MODY-5 è caratterizzato da malformazioni del tratto genito-urinario (solitamente cisti renali, ma anche utero bicorni ed altre malformazioni) che quasi sempre vengono scoperte prima del diabete. Circa un 30% dei casi con MODY 5 hanno delezioni maggiori del gene, invece di mutazioni puntiformi. Esistono infine altri 9 geni MODY, ma i pazienti con queste forme sono particolarmente rari.



UNA FORMA DI DIABETE MONOGENICO ad esordio precoce (solitamente nei primi 6 mesi di vita, ma anche – seppur raramente – nel bambino e nell’adolescente, nel qual caso è denominato MODY 10) è quella legata alla mutazione del gene dell’insulina: il cosiddetto “Diabete INS”. In questo caso l’anomalia consiste fondamentalmente nella impossibilità di “ripiegare” correttamente la molecola dell’insulina e la conseguente incapacità da parte della beta cellula di discernere l’insulina anomala, che si accumula a livello intracellulare. Questo comporta l’innescò di un meccanismo di apoptosi con riduzione progressiva del numero di beta cellule e comparsa di diabete non autoimmune. Questa forma è stata scoperta per la prima volta in famiglie italiane ed ancora una volta la ricerca del Gruppo di

Studio sul Diabete della SIEDP è stata determinante per la definizione diagnostica di questo tipo di diabete non autoimmune.⁶ Il diabete mitocondriale (che costituisce verosimilmente una frazione molto elevata – fino ad un 1–3% – di tutte le persone con diabete, anche se la stima risulta complessa ed è alquanto variabile da studio a studio) è causato da mutazioni del DNA presente nei mitocondri (mtDNA) delle beta cellule pancreatiche. Le caratteristiche di tale forma di diabete sono l'ereditarietà diagenica, legata al fatto che il patrimonio mitocondriale di ogni individuo deriva dal citoplasma della cellula uovo poiché gli spermatozoi perdono il loro patrimonio mitocondriale al momento della fecondazione, e la cosiddetta “eteroplasmia”: cioè le cellule possono contenere sia mitocondri normali che mutati in differenti quantità da tessuto a tessuto, contribuendo da un lato alla diversa espressione clinica del diabete in membri della stessa famiglia, dall'altro al coinvolgimento, oltre che del pancreas, di altri organi contemporaneamente. Fino ad ora sono state descritte differenti mutazioni sia nel genoma mitocondriale che in quello nucleare che regola a sua volta l'espressione del DNA mitocondriale, associate a determinati quadri

clinici. In particolare la mutazione A3243G tRNA^(Leu) dell'mtDNA (0,2–2% di tutti i soggetti con diabete) è associata a diabete mellito e sordità neurosensoriale (MIDD Maternally Inherited Diabetes and Deafness). Un segno che, nella nostra esperienza, è risultato utile al riconoscimento del diabete mitocondriale è la distrofia maculare, un particolare pattern retinico svelabile in alcuni casi all'osservazione oftalmologica diretta da parte di oculisti esperti ed in altri casi in corso di fluorangiografia. Data la frequenza di osservazione possiamo ritenere tale sintomo quasi “patognomonico” di diabete mitocondriale.⁷ Nei soggetti con diabete mitocondriale è stata inoltre osservata un'augmentata incidenza della malattia celiaca in presenza di genotipo HLA-predisponente.

Il diabete mellito tipo 2 dell'adolescente, infine, è una forma di diabete che negli ultimi anni specialmente in alcuni gruppi etnici (qui in Italia popolazioni medio-orientali e del sub-continente indiano) sta assumendo proporzioni importanti. Si tratta di una forma legata all'aumento esponenziale dell'obesità che comporta una riduzione della azione biologica dell'insulina (l'insulino-resistenza) secondaria. L'iperinsulinismo compensatorio

(spia dell'insulino-resistenza) consente nella maggior parte dei soggetti obesi di mantenere uno stato di euglicemia o di alterata tolleranza ai carboidrati (uno stato di aumentato rischio di sviluppare diabete tipo 2), tuttavia quando subentra un deficit secondario di secrezione insulinica per esaurimento funzionale della beta-cellula, si arriva alla comparsa del diabete mellito. Tale condizione si associa ad alcuni sintomi che insieme indirizzano alla diagnosi, quali l'acantosi nigricans, una particolare colorazione ed aspetto vellutato della cute del collo e delle ascelle legata ad un aumento degli acantociti stimolati dall'insulina (Figura 2), l'ipertensione arteriosa, la disfunzione ovarica, la dislipidemia. Da notare che l'iperglicemia di questi soggetti può accompagnarsi a poliuria e polidipsia e, soprattutto in occasione di stress infettivi, il deficit relativo di funzione insulinica e l'iperincretazione di ormoni contro insulari può condurre ad una situazione di chetonuria in genere senza chetoacidosi. L'età di comparsa di questa forma è, in genere, tra i 10 e i 14 anni e il sesso più colpito è quello femminile. Anche se l'origine di questa forma di diabete sembra essere multifattoriale, la familiarità appare essere una caratteristica costante.⁸

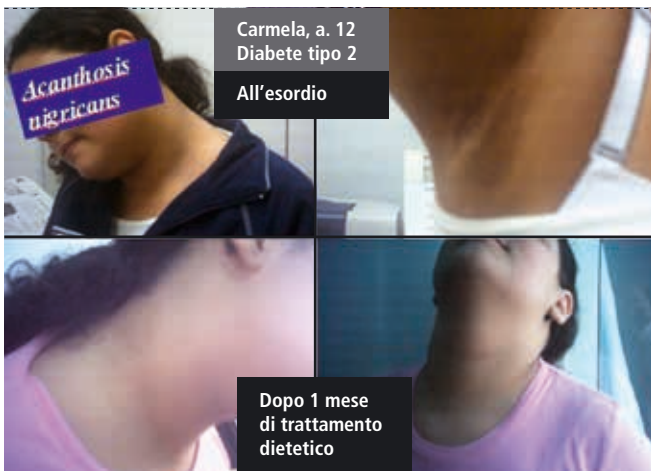


Figura 2. Acanthosi nigricans del collo e delle ascelle. Segno clinico spesso associato alle condizioni di iperinsulinismo.

→

• • •
In presenza di una qualsiasi iperglicemia è ormai diventato importantissimo chiedersi la patogenesi di questo sintomo utilizzando tutti gli strumenti che abbiamo oggi a disposizione.

→ **D**I FRONTE AD UN CASO DI IPERGLICEMIA persistente in età pediatrica, in attesa di ottenere i risultati del dosaggio dei marker del diabete autoimmune, si impone una accurata anamnesi familiare che deve essere orientata sia sui casi di diabete presenti nel pedigree per svelare forme non autoimmuni ereditarie che sui casi di malattie autoimmuni che si possono associare, invece, nello stesso paziente o nella famiglia, al Diabete

tipo 1. L'anamnesi di diabete deve comprendere, quindi, tutti i tipi di diabete presenti negli ascendenti e nei collaterali almeno fino alla terza generazione indipendentemente dalla gravità, dall'età all'esordio e dal trattamento pregresso o in corso. Ciò per evitare equivoci e fare in modo che criteri terapeutici non assumano un valore discriminante in termini patogenetici come, ad esempio, la somministrazione di insulina (dia-

bete "insulino-trattato") che può erroneamente condurre alla definizione di diabete "insulino-dipendente". Per cercare di porre una diagnosi presuntiva sul tipo di MODY, l'anamnesi familiare per i casi di diabete deve comprendere l'eventuale presenza di complicanze microvascolari negli ascendenti affetti, le caratteristiche dell'esordio (chetoacidosi, ipersmolarità). La presenza o meno di stigmati di sindrome metabolica

Bibliografia

1. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, Maffei C, Lombardo F, Franzese A, Delvecchio M, Marigliano M. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107(3):e15-8 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.01.003.
2. Massa O, Alessio M, Russo L, Nardo G, Bonetto V, Bertuzzi F, Paladini A, Iafusco D, Patera P, Federici G, Not T, Tiberti C, Bonfanti R, Barbetti F. Serological Proteome Analysis (SERPA) as a tool for the identification of new candidate autoantigens in type 1 diabetes. *J Proteomics* 2013;82:263-73 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.02.030.
3. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, Bellannè-Chantelot C, Frongia AP, Toni S, Meschi F, Cerutti F, Barbetti F for Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009;32(10):1864-6 DOI: 10.2337/dc08-2018.
4. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, Caredda E, Coccozza S, Delvecchio M, Mozzillo E, Pirozzi D, Prisco F, Rabbone I, Sacchetti L, Tinto N, Toni S, Zucchini S, Iafusco D for Italian Study Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Identification of candidate children for maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2) gene testing: a seven-item clinical flowchart (7-iF). *PLoS One* 2013;8(11):e79933. DOI:10.1371/journal.pone.0079933.
5. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A, Grasso V, Trischitta V, Carella M, Barbetti F. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital. *Diabetes Care* 2014;37(12):e258-60 DOI: 10.2337/dc14-1788.
6. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T, Federici L, Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F for Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008;118(6):2148-56 DOI: 10.1172/JCI33777.
7. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, Ferrigno M, Galderisi A, Vitale D, Simonelli F, Landolfo P, Prisco F, Masullo M, Sacchetti L. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One* 2012;7(4):e34956 DOI:10.1371/journal.pone.0034956.
8. Valerio G, Maffei C, Zucchini S, Lombardo F, Toni S, Rabbone I, Federico G, Scaramuzza A, Franzese A, Cherubini V, Zedda MA, Calcaterra V, Lera R, Cardinale G, Bruzzese M, Iughetti L, Gallo F, De Donno V, De Berardinis F, Iafusco D. Geographic variation in the frequency of abdominal adiposity and metabolic syndrome in Italian adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51(1):163-5 DOI: 10.1007/s00592-013-0494-6.
9. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Iafusco D, Lorini R for Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009;80(1):21-8.
10. Iafusco D, Galderisi A, Lombardo F, Scaramuzza A, Tartaglia E, Cocca A, Giugliano R, Giugliano B, Sena T, Napoli A, Mastrantonio P, Stoppoloni F, Prisco F. All classifications not built on pathogenesis become inadequate sooner or later. *Diabetologia* 2011;54(6):1583-4 DOI: 10.1007/s00125-011-2113-9.

(ipertensione, acantosi nigricans, iperlipidemia) aiuterà nella diagnosi differenziale con le forme di diabete con insulinoresistenza. Molto utile è anche, nella ricerca dei casi di diabete gestazionale, soffermarsi sui pesi alla nascita di tutti i membri del pedigree. Il peso alla nascita, infatti, è un dato che facilmente rimane impresso poiché rappresenta una delle prime notizie sulla salute del bambino che vengono fornite alla madre e ai familiari al momento del parto. Poiché i livelli di insulinemia prenatale condizionano il peso alla nascita, la presenza di un peso alla nascita fuori norma per l'età gestazionale – sia in eccesso che in difetto – è un dato che può essere indicativo per una forma genetica. Un'anamnesi familiare positiva per diabete può favorire una diagnosi CLINICA di diabete non autoimmune familiare (ad esempio MODY, diabete mitocondriale) ed eventuali patologie associate – quali sordità neurosensoriale, maculopatia, cardiomiopatie, patologia muscolare oppure cisti renali e/o malformazioni del tratto genito-urinario indirizzare alla richiesta specifica di indagini genetiche rispettivamente per il diabete mitocondriale o per il MODY-5.

D'altra parte nel sospetto di diabete autoimmune è molto utile approfondire l'anamnesi familiare di altre malattie autoimmuni che talora possono associarsi nella famiglia. È necessario, quindi, indagare sulla presenza di tireopatie, celiachia, sindrome di Addison, ma anche su patologie quali la psoriasi, la vitiligine, l'alopecia, la piastrinopenia, il LES, la dermatomiosite, la sclerosi multipla o il Crohn. Terminata l'anamnesi, i segni clinici sono altrettanto importanti nel tentativo di definizione diagnostica del tipo di diabete o della causa dell'iperglicemia. La visita dovrà soffermarsi, in particolare, sulla

presenza o meno di obesità troncolare. Molto utile è la rilevazione della circonferenza addominale con la determinazione dei percentili e, in caso di circonferenza addominale elevata, può essere molto utile notare sul collo o sulla nuca, sotto le ascelle o altre pieghe cutanee la presenza di acantosi nigricans. Concluse la raccolta anamnestica e la visita può essere utile consegnare un apparecchio per la determinazione domiciliare della glicemia al paziente e fare praticare alcuni profili glicemici giornalieri (glicemia pre- e post prandiali). Il consiglio di far praticare profili glicemici anche ai fratelli e ai genitori del paziente può essere di ausilio per svelare iperglicemie familiari misconosciute e indirizzare sulla loro patogenesi. Il dosaggio della glicemia e dell'insulinemia a digiuno permette di calcolare l'indice HOMA-r $\{[\text{insulinemia (microU/ml)} \times \text{glicemia (mg/dl)}] / 22,5\}$ nel caso di sospetta insulinoresistenza. Recentemente sono stati pubblicati i percentili italiani di tale parametro glico-metabolico che si è visto dipendere, ovviamente, dallo stadio di sviluppo puberale.⁹ Tuttavia il semplice dosaggio del livello di c-peptide, meno soggetto a problemi pre-analitici rispetto all'insulinemia, può essere utile per escludere una bassa secrezione insulinica. I marker autoimmuni del diabete devono essere praticati in tutti i casi di diabete in età pediatrica e, forse, anche dell'adulto per rivelare eventuali casi di forme di diabete autoimmuni dell'adulto (LADA=Latent Autoimmune Diabetes in Adults).



IN CONCLUSIONE, LA RECENTE ACQUISIZIONE di nuove tecnologie per la diagnosi del diabete come il dosaggio dei marker autoimmuni della malattia: ICA, GAD, IA2,

IAA e dei recentissimi ZnT8 (questi ultimi consentono di classificare correttamente alcuni pazienti che prima sarebbero potuti rimanere “indeterminati”) e delle tecniche di genetica molecolare clinica (come il sequenziamento diretto del DNA genomico o mitocondriale) ha permesso di aggiornare la classificazione eziologica del diabete con insorgenza in età pediatrica e adolescenziale (e nel giovane adulto) che da “type 1 diabetes only” è divenuta molteplice ed articolata.

I cambiamenti della classificazione sono stati così repentini che si è reso necessario organizzare corsi di aggiornamento, sessioni di congressi, articoli divulgativi come questo affinché le acquisizioni scientifiche potessero trovare posto al più presto nella pratica clinica.¹⁰ La ricaduta pratica di tali acquisizioni è altissima poiché la diagnosi patogenetica delle forme di diabete in età pediatrica rende possibili, nelle forme di diabete non autoimmune, di terapie alternative alla insulina con notevoli benefici sulla qualità di vita dei pazienti ■

Gli autori
dichiarano di non avere
nessun conflitto
di interesse.