Una bambina diabetica che non necessita di insulina

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Bambina di 12 anni, diabetica dall'età di 3 anni.

Anamnesi familiare

Padre di 46 anni, diabetico dall'età di 25 anni e trattato con la sola dieta, iperteso. La madre, di 47 anni, riferisce che, durante la 5ª gravidanza all'età di 41 anni, le è stata riscontrata una condizione di alterata tolleranza al glucosio (IGT). Successivi controlli periodici sono risultati sempre nella norma. Un fratello di 26 anni è diabetico dall'età di 4 anni e un altro di 16 anni lo è dall'età di 13 anni. Due zie di 40 e 38 anni sono diabetiche dall'età di 11 e 8 anni. Uno zio paterno di 48 anni è diabetico dall'età di 22 anni. Due cugini di 18 e 22 anni sono diabetici dall'età di 16 anni. La nonna paterna di 76 anni è diabetica dall'età di 50 anni ed è stata trattata con la sola dieta fino a un anno fa, quando è stato aggiunto un ipoglicemizzante orale. Il nonno materno è affetto da diabete tipo 2 (DMT2).

Anamnesi fisiologica

La bambina è nata a termine da parto eutocico con peso alla nascita di kg 2,200. Nella norma e in epoca fisiologica i primi atti della vita di relazione. I genitori riferiscono un normale sviluppo fisico e psichico.

Anamnesi patologica remota

Portatrice eterozigote di α-talassemia, bronchiolite all'età di un mese. All'età di un anno un incidente causa una ferita al viso e in quella occasione si rileva una glicemia di 124 mg/dL.

Anamnesi patologica prossima

Nel 1999, all'età di 3 anni, si riscontra una glicemia di 197 mg/dL e per tale motivo la bambina viene ricoverata in un reparto di Endocrinologia.

Al momento del ricovero la bambina presenta un peso di 15 kg con una altezza di 100,4 cm, BMI (*body mass index*) 15,2.

Le glicemie medie mostrano valori che oscillano tra 107 e 123 mg/dL a digiuno e tra 115 e 147 mg/dL dopo i pasti. L'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è 5,8%.

Al momento della diagnosi gli anticorpi contro le cellule β sono risultati negativi e per tale motivo la bambina viene trattata con la sola dieta.

Un controllo eseguito a distanza di 5 mesi conferma gli stessi livelli glicemici medi e lo stesso valore di HbA_{1c}. Una nuova valutazione, eseguita all'età di 4 anni, documenta una normale crescita (altezza 108 cm, peso 19 kg, BMI 16,3) e un compenso glicemico stabile (glicemia a digiuno oscillante tra 109 e 127 mg/dL, glicemia post-prandiale oscillante tra 109 e 132 mg/dL, HbA_{1c} 6,0%). Per questo motivo viene confermata la sola terapia dietetica. Anche i controlli eseguiti all'età di 5 e 6 anni mostrano lo stesso andamento della glicemia e dell'HbA_{1c} e una normale crescita.

1° Quesito

Come possiamo inquadrare questa paziente?

L'età di insorgenza, la modalità di esordio clinico asintomatico, l'ereditarietà autosomica dominante (oltre alle due generazioni in verticale si riscontra un alto numero di membri collaterali nella famiglia) e il controllo metabolico senza insulina per oltre 2 anni dalla diagno-

si consentono di porre la diagnosi clinica di MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*).
Il MODY è un sottotipo di diabete dell'adulto a insorgenza giovanile caratterizzato da eredità autosomica dominante con elevata penetranza e causato da una mutazione di geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione della β-cellula pancreatica con conseguente alterazione della secrezione di insulina. L'età di esordio del diabete è tipicamente giovanile, variabile a seconda della mutazione genica e la diagnosi spesso è posta tardivamente o addirittura può restare misconosciuta fino all'età adulta.
La frequenza del MODY è valutata intorno al 2–3% di tutti i casi di diabete in Europa, ma è sicuramente sottostimata visto che spesso i soggetti affetti sono classificati come diabete tipo 1 (DMT1) o tipo 2 (DMT2).

2° Quesito
È corretto utilizzare il termine MODY?

Il termine MODY fa riferimento alla vecchia classificazione del diabete che individuava due forme principali: diabete insorto in età giovanile o tipo 1 o insulino-dipendente e diabete insorto in età adulta o tipo 2 o non insulino-dipendente. In questa classificazione il MODY descrive un sottogruppo di soggetti nei quali il diabete, nonostante compaia in età giovanile, non necessita di insulina. L'ultima classificazione del diabete, introdotta dall'*American Diabetes Association* e dalla *World Health Organization* e ancora in uso, inserisce una nuova forma di diabete legata a difetti genetici della funzione β-cellulare e include in questa forma il MODY che, più correttamente, dovrebbe essere chiamato "diabete monogenico", con una sottoclassificazione a seconda del gene coinvolto. Sono state individuate 6 forme di MODY legate a mutazioni di altrettanti geni che vengono espressi nelle β-cellule, ma ancora molti soggetti, pur presentando le caratteristiche cliniche del MODY, non risultano affetti da nessuna delle forme conosciute e vengono definiti come MODY X. Cinque forme su 6 sono causate da mutazioni di geni che codificano per fattori di trascrizione, mentre una sola forma (MODY 2) è dovuta a una mutazione del gene che codifica per un enzima, la glucochinasi. Per ogni forma di MODY, inoltre, sono state identificate diverse mutazioni consistenti in varie sostituzioni di aminoacidi. Questo spiega perché, all'interno della stessa famiglia, ci possa essere una variabilità nelle manifestazioni cliniche e nella gravità, pur trattandosi della stessa alterazione genetica.

In Europa le forme più frequenti sono il MODY 2 – mutazione del gene per la glucochinasi (GCK) (il 46% in Italia) – e il MODY 3, mutazione del gene del fattore di trascrizione nucleare degli epatociti (HNF)-1α (il 7,7% in Italia). MODY 2 e MODY 3 sono responsabili del 50–80% dei casi di MODY. Meno frequente è il MODY 1, legato a mutazioni del gene HNF-4α.
Pazienti con diagnosi clinica di DMT1 che presentano familiarità per diabete in 2 o 3 generazioni, che non siano insulino-dipendenti, probabilmente sono affetti da un diabete monogenico. L'assenza di autoanticorpi contro antigeni pancreatici e il riscontro di livelli misurabili di C-peptide in presenza di iperglicemia aumentano la probabilità che il paziente possa avere un diabete monogenico. Una forma di diabete monogenico deve essere anche sospettata in caso di apparente DMT2 che compare nei giovani in assenza di obesità e segni di insulino-resistenza, normali o aumentati livelli di HDL e bassi o normali livelli di trigliceridi.

3° Quesito
Perché è importante identificare nella popolazione dei soggetti diabetici quelli affetti da queste forme?

Porre la diagnosi di MODY è utile per vari motivi sia di natura epidemiologica sia clinica. Dal punto di vista epidemiologico la corretta diagnosi di MODY può contribuire a definire quella che è la reale prevalenza e incidenza della malattia che oggi è verosimilmente sottostimata. Può consentire di inquadrare in maniera più corretta le diverse forme di diabete, modificando il concetto secondo il quale il diabete diagnosticato in età giovanile debba essere necessariamente di natura autoimmune e quindi inquadrato come tipo 1.
Le forme più frequenti di MODY sono il MODY 2 e il MODY 3. Dal punto di vista clinico il MODY 2 si manifesta con una leggera iperglicemia a digiuno (110–140 mg/dL) che può essere riscontrata fin dalla nascita e diagnosticata in media a 6 anni: rappresenta la variante più comune nei bambini e nelle donne con diabete gestazionale. L'aumento della glicemia è spesso tanto moderato da passare inosservato fino all'età adulta con un rischio molto basso di sviluppare complicanze croniche. Il controllo glicemico si ottiene, nella maggior parte dei casi, solo con la dieta e l'attività fisica; raramente si arriva alla necessità di utilizzare ipoglicemizzanti orali o insulina.
I pazienti che presentano il MODY 3 hanno normali

livelli di glicemia alla nascita ma vanno incontro a un progressivo deterioramento della tolleranza glucidica; l'iperglicemia viene diagnosticata tardivamente, a partire dall'adolescenza fino a 25–35 anni di età. In questi soggetti è frequente la comparsa di complicanze microvascolari in relazione alla durata e al grado di compenso glicemico, con una frequenza simile a quella che si osserva nei pazienti con DMT1. Il controllo glicemico, essendo il deficit secretorio di insulina progressivamente ingravescente, richiede spesso l'impiego di ipoglicemizzanti orali o insulina (30–40%).

Individuare soggetti con MODY può aiutare a diagnosticare precocemente forme di diabete destinate a rendersi manifeste in età adulta, come ad esempio il diabete gestazionale, permettendo così la prevenzione di possibili complicanze materne e fetali.

L'identificazione di soggetti con MODY consente inoltre l'individuazione di altri componenti della famiglia a rischio o già affetti da diabete non diagnosticato e un conseguente precoce intervento per la prevenzione delle complicanze a lungo termine. La diagnosi molecolare di MODY permette anche di effettuare un corretto *counseling* genetico nelle famiglie affette.

Infine, nell'ambito della ricerca diabetologica, effettuare la diagnosi genetica di MODY può portare alla identificazione di geni MODY non ancora conosciuti e fornire indicazioni sui meccanismi di regolazione della secrezione insulinica.

4° Quesito
Quale deve essere l'approccio alla diagnosi?

Il problema diagnostico presenta caratteristiche diverse se affrontato secondo l'ottica del diabetologo pediatra o del diabetologo dell'adulto.

In età pediatrica l'approccio alla diagnosi può derivare da 3 condizioni:

1. riscontro occasionale di iperglicemia lieve;
2. presenza di diabete con caratteristiche cliniche simili al DMT1 e contemporanea elevata familiarità (almeno un genitore affetto da una qualsiasi forma di diabete);
3. approfondimento diagnostico in membri più giovani di famiglie con elevata familiarità per DMT2.

Il riscontro occasionale di iperglicemia lieve ha progressivamente assunto sempre maggiore importanza diagnostica. I dati elaborati dal Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) hanno evidenziato che circa il 30% dei soggetti che abbiano presentato in almeno due occasioni una glicemia a digiuno >100 mg/dL era affetto da una forma di MODY 2. Inoltre, il MODY 3 è stato identificato in pazienti ritenuti affetti da DMT1 nei quali non erano stati ricercati i *markers* di diabete autoimmune e non era stata considerata la familiarità.

Dal punto di vista del diabetologo dell'adulto, l'approccio alla diagnosi di MODY deve essere indirizzato al rilievo della penetranza familiare del diabete per evidenziare l'elevata familiarità (almeno 2 generazioni in verticale con un alto numero di collaterali affetti). Lo studio della familiarità deve essere condotto in tutti i pazienti con diabete, indipendentemente dall'età e dalle caratteristiche fenotipiche. Quando viene raccolta l'anamnesi è necessario prendere in considerazione:

- tutti i casi di diabete presenti nella famiglia indipendentemente dalla gravità, dall'età e dal trattamento in corso o pregresso;
- i casi di diabete gestazionale che per alcune donne della famiglia possono costituire l'unica compromissione dell'omeostasi glicemica rilevabile a livello anamnestico;
- il peso alla nascita di tutti i membri della famiglia (i casi di microsomia fetale possono suggerire un diabete gestazionale passato inosservato o secondario al deficit insulinico fetale).

Oltre alla familiarità per diabete, in pazienti con iperglicemia o diabete, la presenza delle seguenti caratteristiche suggerisce la diagnosi clinica di MODY:

- iperglicemia lieve o moderata (130–250 mg/dL) diagnosticata prima dei 30 anni di età;
- almeno un parente di primo grado con una forma simile di diabete;
- assenza di positività per autoanticorpi anti-isola pancreatica (ICA), anti-insulina (IAA), anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), anti-tirosin fosfatasi (IA2) o altre patologie autoimmuni nel paziente o nella famiglia;
- assenza di obesità o altri segni tipici della sindrome metabolica;
- non necessità di terapia insulinica fino a 2–5 anni seguenti l'esordio del diabete oppure, in soggetti inizialmente identificati come tipo 1, persistenza di basso fabbisogno insulinico (meno di 0,5 U/kg/die) successivo al periodo di "luna di miele".

Utilizzando i criteri clinici elencati, di solito è facile porre una diagnosi clinica di MODY e differenziare questa forma dal DMT1 e dal DMT2 (**Tabella 1**).

Tabella 1 **Diagnosi differenziale tra MODY e diabete tipo 1 e tipo 2**

	DMT1	DMT2	MODY 2	MODY 3
Insulino-dipendenza	Sì	No	No	No
Genitori affetti	2–4%	Sì	Sì	Sì
Età di esordio (anni)	<30	>30	Infanzia (circa 6 anni)	Adolescenti e giovani adulti (<25)
Obesità	Stessa frequenza popolazione generale	Aumento della frequenza	Stessa frequenza popolazione generale	Stessa frequenza popolazione generale
Acanthosis nigricans	No	Sì	No	No
Autoanticorpi anti-insulina	Sì	No	No	No
Glicemia	Elevata	Variabile	Iperglicemia lieve	Variabile
C-peptide (mmol/L)	<0,33	0,5–1,0	0,1–0,7	0,1–0,7
Terapia praticata	Insulina fin dall'esordio	Dieta, ipoglicemizzanti orali, insulina	Dieta, ipoglicemizzanti orali, insulina	Sulfoniluree, meno frequentemente insulina
Prevalenza (%)	0,3	3–6	<1	<1

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2008

5° Quesito
Posto il sospetto clinico di MODY cosa bisogna fare?

Successivamente alla diagnosi clinica di MODY è necessario effettuare l'indagine genetica che consente di confermare la diagnosi, classificare il sottotipo, predire il decorso clinico e indirizzare verso il trattamento terapeutico più adeguato. Il tipo di indagine genetica da attuare è determinato dal quadro clinico che il paziente presenta.

1. Criteri clinici per avviare il test per mutazioni della GCK:
   - lieve iperglicemia a digiuno (compresa tra 99 e 144 mg/dL), persistente e stabile (per almeno 3 volte) in bambini o giovani adulti normopeso
   - HbA_{1c} leggermente al di sopra del limite superiore della norma e raramente >7,5%
   - test da carico orale di glucosio (OGTT) con modesto incremento della glicemia tra il basale e 2 ore dopo il carico
   - genitori con DMT2 non complicato, con lieve iperglicemia a digiuno
   - diabete gestazionale: la presenza di lieve e persistente iperglicemia a digiuno misconosciuta prima della gravidanza. Questo riscontro si può associare a un modesto incremento della glicemia durante OGTT e alla presenza di un genitore affetto da DMT2, spesso misconosciuto perché si accompagna solo a una lieve iperglicemia.
2. Criteri clinici per avviare il test per mutazioni del HNF-1α:
   - diabete insorto in soggetti giovani (con almeno un membro della famiglia con diabete insorto prima dei 25 anni di età)
   - assenza di insulino-dipendenza al di fuori del periodo della "luna di miele"; assenza di chetoacidosi senza terapia insulinica; buon compenso glicemico con dosi di insulina inferiori a quelle sostitutive; presenza di C-peptide dosato durante terapia insulinica con glicemia >144 mg/dL
   - storia familiare di diabete (almeno 2 generazioni): familiari etichettati come tipo 1 o tipo 2 con esordio della malattia a 20–30 anni di età e in genere non oltre i 45 anni
   - OGTT patologico con glicemia di base spesso nella norma ma con marcato incremento (>90 mg/dL)
   - assenza degli autoanticorpi contro le isole pancreatiche
   - glicosuria anche per livelli di glicemia <180 mg/dL (bassa soglia renale)

- spiccata sensibilità alla terapia con sulfoniluree con miglioramento del compenso glicemico rispetto alla terapia insulinica
- assenza dei segni di insulino-resistenza tipici del DMT2.

3. Criteri clinici per avviare il test per mutazioni del HNF-4α:
   - caratteristiche cliniche simili al gruppo precedente, eccetto la presenza di bassa soglia renale e l'età di esordio in genere più tardiva
   - l'analisi HNF-1α non rileva mutazioni nonostante il quadro clinico deponga per tale forma di diabete e i pazienti rispondono bene al trattamento con sulfoniluree
   - familiarità per marcata macrosomia alla nascita (>4,4 kg) con ipoglicemia da iperinsulinemia neonatale transitoria con successiva manifestazione di franco diabete in età adulta.

Ritornando alla nostra paziente possiamo sintetizzare le caratteristiche cliniche e anamnestiche:

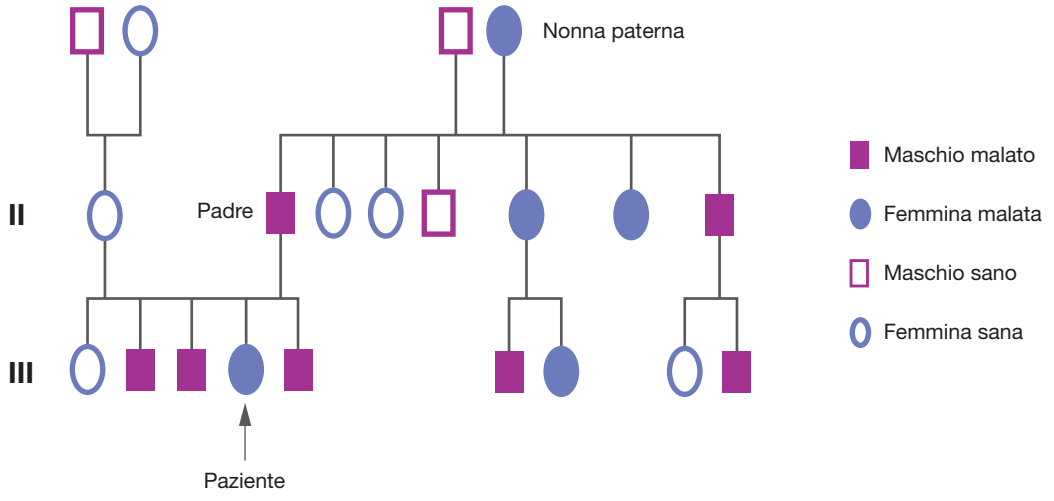
- Sesso: femminile
- Peso alla nascita: kg 2,200
- Ereditarietà autosomica dominante (oltre alle due generazioni in verticale si riscontrano un alto numero di membri collaterali nella famiglia) (Figura 1)
- Età alla diagnosi: 3 anni, età attuale 12 anni
- Modalità di esordio clinico: asintomatico
- Glicemia basale alla diagnosi: 197 mg/dL
- HbA_{1c} alla diagnosi: 5,8%, media dei valori dell'ultimo anno: 6,7%
- Terapia all'esordio e attuale: dieta
- Complicanze microvascolari: assenti
- Complicanze macrovascolari: assenti

Alla luce di questi dati è stata avviata l'indagine genetica che ha evidenziato una mutazione del gene della glucochinasi (MODY 2).

6° Quesito
Come vanno trattati i pazienti affetti da MODY?

Considerando che alcuni sottotipi di MODY sono poco frequenti, le possibilità terapeutiche riguardano fondamentalmente le forme associate a mutazioni della GCK (MODY 2), HNF-1α (MODY 3) e HNF-4α.
Nei soggetti affetti da MODY 2 il controllo glicemico si ottiene nella maggior parte dei casi solo con la dieta e l'attività fisica regolare; raramente si arriva alla necessità di impiegare ipoglicemizzanti orali o insulina, evenienza quest'ultima frequente nella donna in gravidanza.
In questi soggetti il livello dell'iperglicemia non è mai così grave da generare danni ai diversi organi e, pertanto, le complicanze a lungo termine sono rare.

Figura 1 **Albero genealogico**



Nei portatori di mutazioni MODY 3 le glicemie sono decisamente più elevate. Inoltre, il deficit secretorio di insulina progressivamente ingravescente richiede spesso l'uso di ipoglicemizzanti orali o insulina (30–40%) per ottenere il controllo metabolico.
Le forme HNF-1α, poiché si accompagnano a una disfunzione delle β-cellule in seguito all'inappropriata secrezione di fattori di trascrizione nucleare e conseguente alterazione del metabolismo del glucosio, sono invece molto sensibili alla terapia con sulfoniluree. Tale terapia è molto efficace perché le sulfoniluree, agendo direttamente sui canali del potassio (K) ATP-dipendenti, stimolano la secrezione insulinica saltando la sequenza di eventi che avvengono all'interno della β-cellula.
Il trattamento a lungo termine con bassi dosaggi di sulfoniluree sembra essere efficace anche per la forma di MODY 1, correlata a mutazioni HNF-1α.

Conclusione

Per un corretto inquadramento diagnostico del paziente diabetico è utile, insieme alle indagini iniziali (valutazione della glicemia e dell'HbA_{1c}, modalità di esordio clinico, ricerca di autoanticorpi, terapia necessaria per il raggiungimento del compenso metabolico), una precisa valutazione dei criteri clinici fondamentali, con particolare riguardo alla ricerca di una eredità autosomica dominante per diabete mellito, al fine di individuare le forme di diabete monogenico (tra le quali va incluso il MODY) che rappresentano almeno l'1–2% di tutti i casi di diabete e che spesso vengono classificati come DMT1 o DMT2. La corretta diagnosi di queste forme è utile ai fini clinico-assistenziali per una giusta scelta terapeutica (molti di questi pazienti non necessitano di terapia insulinica e in altri casi è utile l'uso di alte dosi di sulfoniluree) e per un corretto *counseling* genetico. Ad esempio, genitori portatori di mutazione MODY 2 (magari inconsapevoli) potrebbero generare un bambino con mutazione in omozigosi e quindi a rischio di grave diabete neonatale. Una corretta diagnosi permette anche una migliore previsione della progressione della malattia.

Letture consigliate

1. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanism and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 345: 2971–2980, 2001.
2. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β-cell diabetes. Nat Clin Pract Endocrinol Metabol 4: 200–213, 2008.
3. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. Endocr Rev 29: 254–264, 2008.