

Iperglicemia occasionale o pre-diabete?

Sebastiano Squatrito¹, Maria Luisa Arpi²

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania - ² Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Caso n° 1

In una bambina di 11 anni e 11/12, in seguito a esami di routine, viene evidenziata una glicemia a digiuno di 108 mg/dL.

Anamnesi familiare

- Nonna paterna con diabete mellito tipo 2 (DMT2) comparso all'età di 58 anni
- Nonno paterno sottoposto a by-pass per IMA all'età di 45 anni
- Padre ipercolesterolemico
- Ipercolesterolemia familiare (prozii, zii e cugini dalla linea paterna)
- Nonna materna ipertesa
- Prozio paterno neoplasia al retto
- Due fratelli (16 e 3 anni) in apparente buona salute.

Anamnesi personale

Nascita a termine da parto spontaneo, peso di 2,3 kg. Primi atti della vita fisiologica e di relazione nella norma. Menarca all'età di 10,6 anni e cicli mestruali regolari.

Anamnesi patologica remota

Ipercolesterolemia (familiare) con i seguenti valori: colesterolo totale 311 mg/dL, HDL 58 mg/dL, LDL 241 mg/dL, trigliceridi 56 mg/dL. Attualmente non pratica terapia farmacologica.

Anamnesi patologica prossima

Nel 2006 in seguito a routine ematica riscontro di valori glicemici a digiuno di 108 mg/dL che non vengono presi in considerazione.

A gennaio del 2008 esegue curva da carico orale di glucosio (OGTT):

glicemia basale

104 mg/dL

- dopo 30 min 167 mg/dL
- dopo 60 min 154 mg/dL
- dopo 90 min 79 mg/dL
- dopo 120 min 93 mg/dL

insulinemia basale

14,6 U/mL

- insulinemia 121 U/mL
- insulinemia 161 U/mL
- insulinemia 47,6 U/mL
- insulinemia 50,7 U/mL

A ottobre del 2008 esegue un controllo in Day Hospital presso il servizio di diabetologia. La bambina si presenta in lieve soprappeso e si riscontrano i seguenti dati di laboratorio:

- glicemia 69 mg/dL (70-100), azotemia 23 mg/dL (15-56), uricemia 3,9 mg/dL (2,6-7,2), colesterolo totale 306 mg/dL (110-200), HDL 48 mg/dL (45-110), trigliceridi 58 mg/dL (50-150), GOT 15 mU/mL (5-34), GPT 15 U/L (<55), γ GT 15 U/L (9-64), Na 140 mEq/L (136-145), K 4,4 mEq/L (3,5-5,1), calcemia 9,9 mg/dL (8,4-10,2), fosforemia 3,8 mg/dL (2,3-4,7), Mg 2,1 mg/dL (1,7-2,5), VES 19 mm (<18)
- emocromo: GB $5,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4,1-11,2), GR $4,54 \times 10^6/\mu\text{L}$ (4,38-5,77), Hb 13,3 g/dL (13,6-17,2), PLT $281 \times 10^3/\mu\text{L}$ (156-373)
- proteina C reattiva (PCR) 1,14 mg/dL (<0,5)
- sideremia 29 mg/dL (25-156)
- pseudocolinesterasi 7307 U/L (4000-12600)
- bilirubina totale 0,4 mg/dL (0,2-1,2), bilirubina diretta 0,2 mg/dL (<0,5)
- proteine totali 7,9 g/dL (6,4-8,3)
- TSH 1,98 $\mu\text{U/mL}$ (0,3-4,9), FT₄ 1,04 ng/dL (0,7-1,5).

Caso n° 2

In un bambino di 11 anni e 6/12, in occasione di routine ematochimica (22/08/2008), viene riscontrata iper-

glicemia occasionale (102 mg/dL). Per questo motivo il pediatra consiglia di misurare la glicemia a digiuno (con refllettometro) nei giorni a seguire: (104 mg/dL e 101 mg/dL).

Anamnesi familiare

- Due zii paterni con DMT2, uno zio materno con diabete mellito tipo 1 (DMT1)
- Nega familiarità per patologie tiroidee
- Nonna paterna deceduta a 27 anni per cardiopatia imprecisata
- Nonno paterno con ictus intorno ai 40 anni, a cui sono seguiti numerosi infarti fino al decesso avvenuto all'età di 60 anni
- Genitori e due fratelli (11 e 9 anni) in apparente buona salute.

Anamnesi personale

Nato da parto operativo alla 36^a settimana, peso alla nascita di 2,8 kg, gestosi materna, primi atti della vita di relazione in epoca fisiologica.

Anamnesi patologica remota

La madre riferisce incremento ponderale progressivo dall'età di 7 anni, dieta ricca di carboidrati; attività fisica saltuaria.

Nel maggio del 2008 la pediatra, riscontrando un eccessivo aumento ponderale (64 kg x 152 cm) ha prescritto una dieta alimentare ottenendo una riduzione di peso pari a 5 kg da maggio ad agosto.

1° Controllo ambulatoriale (ottobre 2008)

Peso: 60,2 kg, altezza: 155,4 cm, età staturale: 13,2 anni, peso ideale: 43,5-48 kg (in atto superiore al 90° C)

OGTT: glicemia base 106 al 120' 78 mg/dL
insulinemia base 12 al 120' 14,8 μU/mL

TSH, FT₄: nella norma.

Caso n° 3

Bambino di 9 anni e 1/12 con glicemia a digiuno (eseguita su richiesta dell'otorino per patologia faringea) di 111 mg/dL.

Anamnesi familiare

- Uno zio materno con DM, con esordio a 30 anni, trattato con ipoglicemizzanti orali
- Una zia materna che riferisce episodi di iperglicemia

- nell'infanzia, non più ripresentatasi
- Non familiarità per obesità, patologie cardiovascolari e tireopatie
- Nonni materni deceduti per neoplasia in età adulta
- Due fratelli di 20 e 15 anni in buona salute.

Anamnesi personale

Nato a termine da parto eutocico, peso alla nascita di 3,6 kg, regolari i primi atti della vita di relazione.

Anamnesi patologica remota

Nel 2006 incidente domestico con caduta da un piano alto. Alla TAC non si sono evidenziate lesioni cerebrali, ma una infrazione del frontale sul versante dx. In quell'occasione la glicemia era 94 mg/dL.

Anamnesi patologica prossima

Da circa 6 mesi lamenta difficoltà a deglutire per cui ha effettuato visita otorino e tampone faringeo (ndr). Dal momento che indagini di laboratorio avevano evidenziato una glicemia pari a 111 mg/dL, il pediatra ha suggerito una ripetizione dell'esame dopo un mese con il seguente risultato: glicemia 114 mg/dL.

Il bambino e la madre non riferiscono disturbi, l'alimentazione è regolare.

OGTT eseguito il 04/02/2009:

glicemia basale 109 mg/dL insulinemia 2,6 μU/mL
glicemia al 120' 110 mg/dL insulinemia 11,4 μU/mL

1° Controllo ambulatoriale (gennaio 2009)

Peso: 26 kg, altezza: 128,8 cm, età staturale: 8,4, peso ideale: 26 kg.

1° Quesito

Quando si parla di iperglicemia in età pediatrica?

L'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) e l'*American Diabetes Association* (ADA) hanno definito la soglia di normalità per la glicemia a un valore <100 mg/dL, si parla di "iperglicemia in età pediatrica" quando la glicemia a digiuno risulta ≥100 mg/dL in due controlli. Questa iperglicemia può essere "occasionale" o rappresentare un segno di pre-diabete.

Un'iperglicemia occasionale si riscontra nello 0,46% dei bambini ricoverati in reparti pediatrici e nello 0,13% di quelli visti in ambulatori pediatrici.

L'iperglicemia da stress è una evenienza frequente nei

reparti di emergenza pediatrica (3,8–24%) ed è associata alla gravità delle patologie (temperatura elevata, disidratazione).

Le iperglicemie occasionali possono essere classificate in tre categorie:

1. iperglicemie transitorie secondarie
2. iperglicemie evolutive
3. iperglicemie persistenti familiari.

Le iperglicemie transitorie secondarie compaiono in occasione di stress febbrili o assunzione di determinati farmaci. Le iperglicemie che si manifestano in corso di stress febbrili si accompagnano frequentemente a crisi convulsive, grave disidratazione, sepsi, non sono accompagnate da glicosuria ma da chetonuria. La patogenesi è legata all'incrementato catabolismo e alla diminuita sensibilità all'insulina, secondari all'aumentata produzione di ormoni controregolatori (catecolamine, glucagone, cortisolo, GH) che è tipica delle condizioni di stress. Le catecolamine inibiscono la funzione β -cellulare che porta a una diminuzione relativa dei livelli di insulina e stimolano (assieme a glucagone e cortisolo) la gluconeogenesi con conseguente aumento della glicemia.

Per quel che riguarda le iperglicemie associate all'assunzione di farmaci, questa condizione è frequente dopo l'assunzione di glucocorticoidi (70%) o difenilidantoina, interferone e tiazidici. Queste iperglicemie non si accompagnano a glicosuria o chetonuria e si risolvono alla sospensione del farmaco assunto. Anche in questa condizione la patogenesi è legata alla transitoria ridotta sensibilità periferica all'insulina e a una interferenza di questi farmaci sulla sintesi e secrezione dell'ormone.

Le iperglicemie evolutive sono legate a una alterazione della funzione β -cellulare più o meno completa che si può verificare in bambini con malattie croniche che interessano anche la struttura delle isole pancreatiche (fibrosi cistica). Il deficit insulinico sarà proporzionale al numero delle isole coinvolte. Inoltre, la terapia con corticosteroidi o le infezioni ricorrenti che si possono verificare in questi soggetti possono rappresentare eventi precipitanti.

Iperglicemie evolutive si possono verificare anche in bambini sani e rappresentare la manifestazione iniziale di un diabete mellito. In questa condizione spesso sono presenti *markers* immunologici e genetici di DM e questa positività aumenta il rischio di evoluzione verso il diabete mellito.

Di fronte a un bambino con iperglicemia occasionale bisogna indagare sempre se altri familiari presentano la stessa condizione o se hanno un diabete non trattato.

L'iperglicemia occasionale, comunque, non va sottovalutata poiché potrebbe essere espressione di una condizione di pre-diabete.

2° Quesito

Come si può distinguere una iperglicemia transitoria da un pre-diabete o dal diabete?

Eseguire una accurata anamnesi personale indagando su pregresse malattie o uso di farmaci, rivalutare il compenso glicemico a distanza dall'evento scatenante. Se si confermano i valori alterati di glicemia a digiuno bisogna procedere a un approfondimento diagnostico perché quella iperglicemia potrebbe rappresentare lo stato preclinico di un diabete. In questa fase è opportuno eseguire un curva da carico di glucosio per os per escludere che il paziente non sia già diabetico o abbia una alterata tolleranza al glucosio (IGT).

3° Quesito

Una iperglicemia occasionale di quale forma di diabete può rappresentare uno stato preclinico?

L'iperglicemia occasionale può rappresentare uno stato preclinico di DMT1, di MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) o di DMT2.

Iperglicemia occasionale come manifestazione precoce di DMT1

Il modello tradizionale della storia naturale del DMT1, come elaborato da Eisenbarth, individua 4 fasi di sviluppo della malattia: ciascun individuo alla nascita possiede una massa β -cellulare definita e una predisposizione genetica a sviluppare la malattia condizionata dal sistema HLA: DR3-DRA-DQ. Eventi ambientali precipitanti possono essere responsabili della comparsa di alterazioni immunologiche con sviluppo di anticorpi contro vari componenti della β -cellula e l'insulina (ICA, GAD, IAA, IA2). Questa rappresenta la "fase iniziale di pre-diabete" durante la quale si ha una perdita progressiva della secrezione di insulina evidenziabile con un test da carico endovena di glucosio (IVGTT). Segue una "fase tardiva di pre-diabete" caratterizzata da una alterata tolleranza ai carboidrati evidenziabile

attraverso una OGTT e infine la fase manifesta della malattia nella quale si riscontra una riduzione della secrezione di C-peptide in condizione di base e dopo test al glucagone.

Tutti questi *markers* genetici, immunologici e metabolici presentano un'alta sensibilità e specificità in soggetti ad alto rischio di DMT1. Il rischio di sviluppare il DMT1 è dello 0,1% nella popolazione generale, 2-3% nei figli di madre con DMT1, 6% nei figli di padre con DMT1, 10% per i fratelli e le sorelle con DMT1. Meno del 10% dei diabetici tipo 1 ha familiarità per questa malattia. È importante, quindi, approfondire una iperglicemia rilevata in occasione di esami effettuati per altri motivi in bambini che non hanno familiarità per DM.

Quando una iperglicemia occasionale si associa a *markers* immunologici, metabolici e genetici di diabete immunomediato, pur essendo clinicamente silente, si deve temere l'evoluzione verso il DMT1. Il rischio di evoluzione è proporzionale al numero dei *markers* immunologici presenti contemporaneamente. Soggetti a rischio di sviluppare DMT1 devono eseguire un IVGTT. Il test si esegue somministrando 0,5 g di glucosio al 25% per kg di peso corporeo e dosando l'insulinemia basale e dopo 1', 3', 5', e 10'. Attraverso questi dati si calcola la FPIR (*first phase insulin response*) data dal valore di insulina al 1' + 3'.

Il risultato va rapportato alle tabelle di percentili per età: un FPIR <1° percentile rappresenta un forte predittore di DMT1 con esordio incipiente (<5 anni) (Tabella 1).

Quindi, in caso di glicemia a digiuno >100 mg/dL, le valutazioni immunologica e metabolica rappresentano test molto accurati (98%) per distinguere un pre-diabete da una iperglicemia transitoria. In assenza di malattia 1/3 dei soggetti progredisce a DMT1 in breve tempo.

Iperglicemia occasionale come manifestazione precoce di MODY

Il MODY è una forma di diabete non autoimmune, a trasmissione autosomica dominante con elevata penetranza, causato da una mutazione puntiforme o da una delezione in geni coinvolti nello sviluppo o nella funzione della β -cellula con conseguente alterazione della secrezione di insulina. Se ne conoscono attualmente 5 forme, ma il maggior numero di pazienti descritti riguarda casi di MODY 2, forma caratterizzata da un deficit di glucochinasi. In questi soggetti la secrezione di insulina basale o stimolata dal glucosio avviene per livelli di glicemia più elevati rispetto al normale.

Uno studio multicentrico Italiano ha documentato che, su 748 bambini con iperglicemia occasionale, il 30,5% presentava una diagnosi clinica di MODY (familiarità per DMT2 a eredità autosomica dominante, alta penetranza e assenza di *markers* per DMT1). Questa diagnosi veniva confermata dall'indagine genetica che documentava un 40% di pazienti affetti da MODY 2.

Il procedimento diagnostico deve quindi prevedere:

1. un'accurata anamnesi personale e familiare per DM
 - a. il riscontro di 3 generazioni per via verticale indica una eredità autosomica dominante
 - b. la presenza di molti collaterali affetti indica una alta penetranza
 - c. ricerca anche di casi di diabete gestazionale
 - d. valutazione del peso del paziente alla nascita
2. una ricerca dei *markers* immunologici di DMT1 (se questi sono assenti si pone diagnosi clinica di MODY)
3. una conferma con l'indagine genetica.

Tabella 1 **Prima fase di secrezione dell'insulina in 138 bambini e adolescenti italiani sani, divisi in tre gruppi secondo lo sviluppo puberale**

Gruppo	Soggetti n	Sesso Femmina/maschio	Stadio puberale secondo Tanner	FPIR (μ U/ml)											
				range	1°	3°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97°	99°
1	70	20/50	I	53,0-310,0	53,0	61,4	66,6	72,0	93,5	142,1	187,7	223,7	258,0	260,7	310,0
2	41	17/24	II-III	53,6-390,4	53,6	64,5	65,9	91,5	99,1	148,1	202,0	304,0	330,2	358,3	390,4
3	27	10/17	IV-V	76,6-365,1	76,6	76,6	86,0	105,0	126,6	163,5	256,4	324,6	345,2	365,1	365,1

Lorini R, Vanelli M on behalf of the Prediabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology-SIEDP. *Diabetologia*, 1996

Iperglicemia occasionale come manifestazione precoce di DMT2

Il DMT2, prima raro nei bambini e negli adolescenti (1-2%), è aumentato di 5-10 volte in pochi anni. Attualmente viene riportata una incidenza di 0,2-7 casi/100.000/anno negli Stati Uniti e di 1-7 casi/100.000/anno in Europa. L'aumentata incidenza di DMT2 nell'infanzia rispecchia l'incremento simile dell'incidenza dell'obesità. In Italia, negli ultimi 15 anni, si è triplicato il numero dei bambini obesi (prevalenza 36%) e contestualmente è aumentata la prevalenza della sindrome metabolica (25% ragazzi obesi di età 6-16 anni). Nella Tabella 2 sono riportati i parametri per fare diagnosi di sindrome metabolica nei bambini.

Tabella 2 **Criteri diagnostici per la sindrome metabolica nei bambini**

Presenza di tre o più delle seguenti alterazioni:

- obesità
- trigliceridi >95° centile
- colesterolo HDL <5° centile
- ipertensione (pressione sistolica e/o diastolica >95° centile)
- insulino-resistenza (alterata glicemia a digiuno >100 mg/dL oppure ridotta tolleranza glucidica oppure DMT2)

AACE - American Association of Clinical Endocrinologist 2001

Il riscontro di iperglicemia occasionale in bambini che presentano:

1. obesità o marcato sovrappeso inteso come indice di massa corporea (BMI) >90° percentile per età e sesso o un EP >100% per peso ideale riferito all'altezza
2. familiarità per DMT2 (45-80% almeno un genitore, 70-100% un familiare di I-II grado)
3. segni di *Acanthosis nigricans* e/o iperandrogenismo è fortemente sospetto per uno stadio preclinico di DMT2.

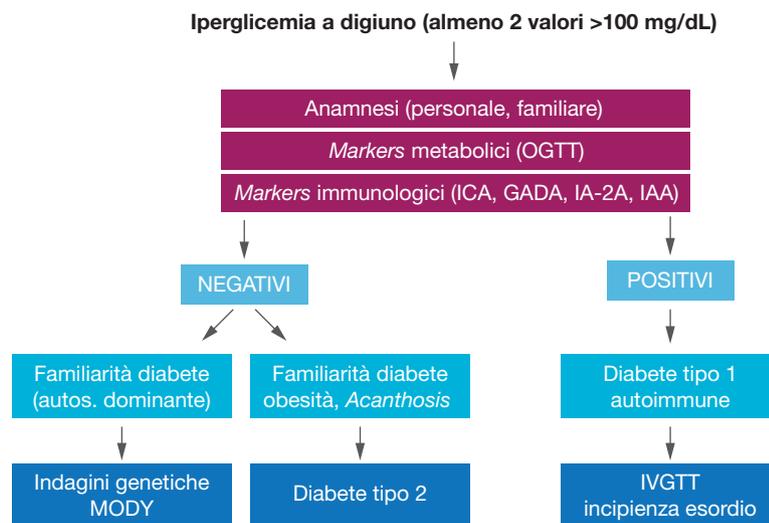
Caratteristiche minori possono essere la dislipidemia, la tendenza all'ipertensione arteriosa e l'età di esordio >10 anni.

La maggioranza dei casi di DMT2 in età pediatrica insorge verso il termine della pubertà, perché la pubertà rappresenta uno stato fisiologico di insulino-resistenza transitoria legata alla secrezione degli ormoni sessuali e della crescita. Questa insulino-resistenza inizia nel II stadio puberale, raggiunge il picco tra il III e il IV stadio e si esaurisce al V stadio. La pubertà si può considerare come una "prova da sforzo" metabolica (Figura 1).

Conclusioni

L'iperglicemia occasionale è una condizione relativamente frequente nei bambini. Il rischio di progressione al DMT1 è basso quando l'iperglicemia occasionale interviene in corso di malattia o trattamenti farmacolo-

Figura 1 **Iter diagnostico della iperglicemia occasionale**



gici. Al contrario, il rischio è alto in bambini con iperglicemia transitoria senza patologie serie. Il rischio di questi bambini di sviluppare il DMT1 è simile a quello dei familiari di primo grado di un soggetto diabetico. Questi soggetti hanno una elevata prevalenza di anticorpi anti-insulina pancreatica e una bassa secrezione di insulina al test da carico endovenoso di glucosio. Per questo motivo i bambini e i giovani con iperglicemia occasionale, al di fuori di patologie intercorrenti, devono essere scrinati per gli anticorpi anti- β -cellula e per i *markers* metabolici. In assenza di positività per questi *markers* immunologici e metabolici, una iperglicemia occasionale difficilmente evolverà verso un DMT1. Tuttavia, nel 30% dei soggetti con iperglicemia occasionale e *markers* di DMT1 negativi, ma con una storia familiare di DMT2, si riscontra una diagnosi clinica di MODY che viene poi confermata all'analisi genetica. In conclusione si può affermare che bisogna seguire con attenzione i bambini che presentano una iperglicemia

occasionale in assenza di malattie intercorrenti perché questa può essere espressione di uno stadio preclinico di varie forme di diabete.

Letture consigliate

1. Vardi P, Shehade N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: A very high risk group for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr* 117: 75-77, 1990.
2. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, Jackson RA, et al. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin dependent diabetes mellitus in childhood: A prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr* 123: 347-354, 1993.
3. Lorini R, Vanelli M; Prediabetes Study Group of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP). Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 39: 370-375, 1996.
4. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia. A multicenter Italian Study. *Diabetes Care* 24: 1210-1216, 2001.

