



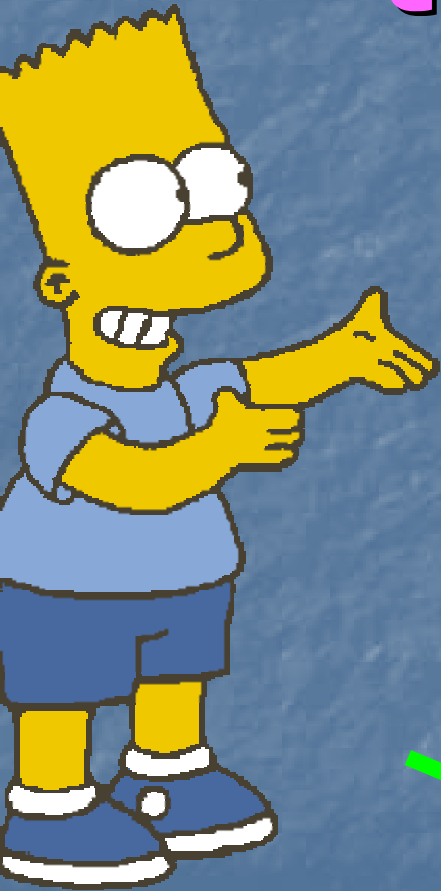
XX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Prendersi cura del bambino:
prevenzione, comunicazione, ascolto della famiglia

30 Maggio - 2 Giugno 2008 - Reggia di Caserta

*La prevenzione della malattia diabetica
nel bambino e nell'adolescente
Adriana Franzese, Federico II*

QUANTE DIAGNOSI?



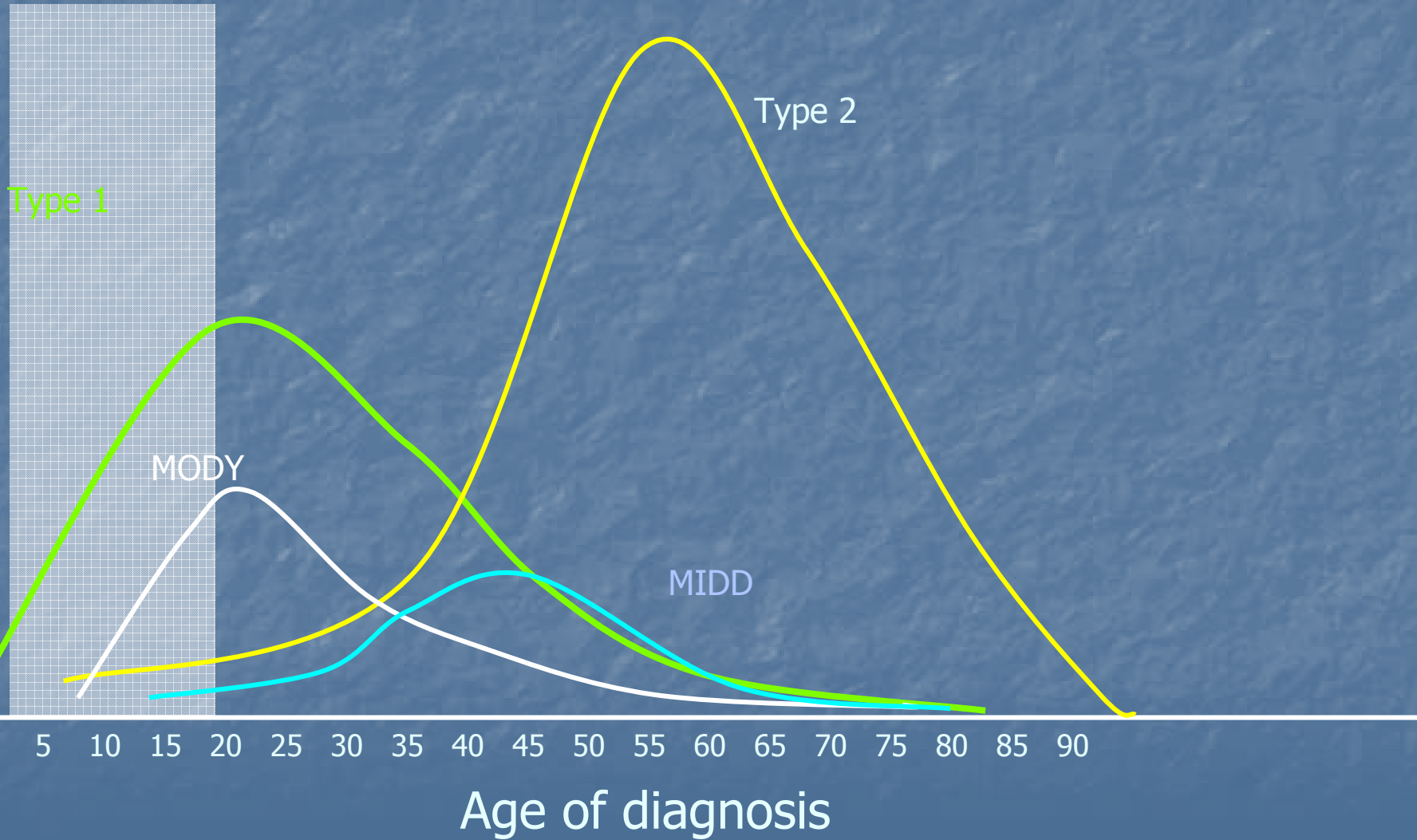
Diabete tipo I?

Diabete tipo II?

MODY?, mitocondriale?

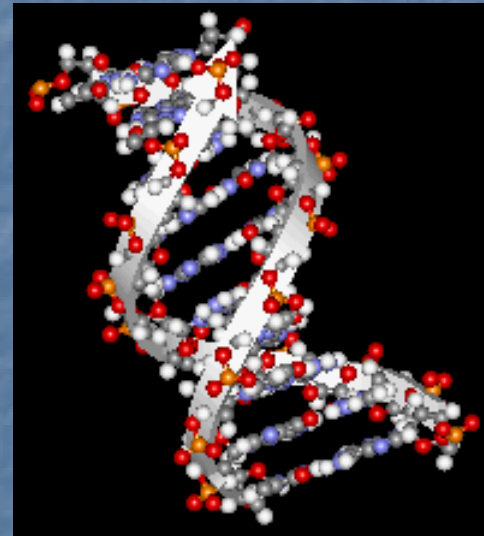
Genetico? Secondario?

Diabetes respect to age



Maturity Onset Diabetes of the Young MODY

Diabete non immunologico
Ereditarietà autosomica dominante
Forme monogeniche
Inizio anche neonatale
Gravità lieve-media (tranne MODY 3)
Spesso non insulino richiedente
Prevalenza da definire
Decorso a insorgenza recente e progressivo



Descritti 4 casi neonatali di MODY 2

MODY

GENE

LOCUS

INSULINA

1

HNF- 4 α

20q

+

2

GPK

7p

-?

3

HNF - 1 α

12q

+

4

IPF-1

13q

-

5

HNF -1 β

17q

-

6

Neuro D1

2q

+

X

?

?

-

Maturity Onset Diabetes of the Young MODY 2

Tinto N, Zagari A, Capuano M, De Simone A,
Capobianco V, Daniele G, Giugliano M, Spadaro R,
Franzese A, Sacchetti L.

—
**Glucokinase gene mutations: structural and genotype-phenotype
analyses in MODY children from South Italy.**

PLoS ONE. 2008 Apr 2;3(4):e1870.

Diagnostic criteria for MODY

Early-onset diabetes

Not insulin-dependent diabetes

Autosomal dominant inheritance

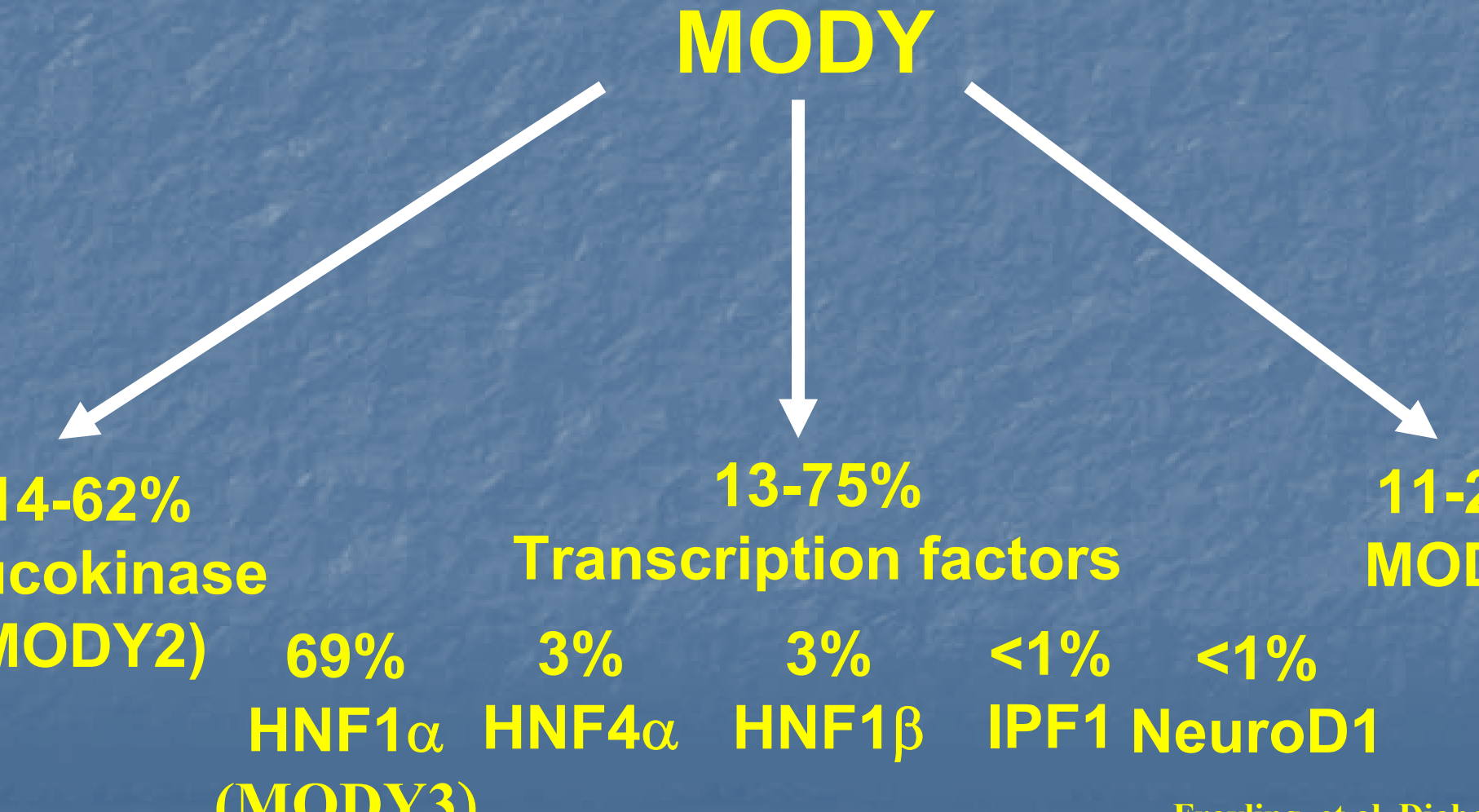
Caused by a single gene defect impairing beta-cell function, penetrance unusual

Diagnosis of diabetes before 25 years of age in at least 1 & ideally 2 family members

Off insulin treatment or measurable C-peptide at least 3 (ideally 5) years after diagnosis

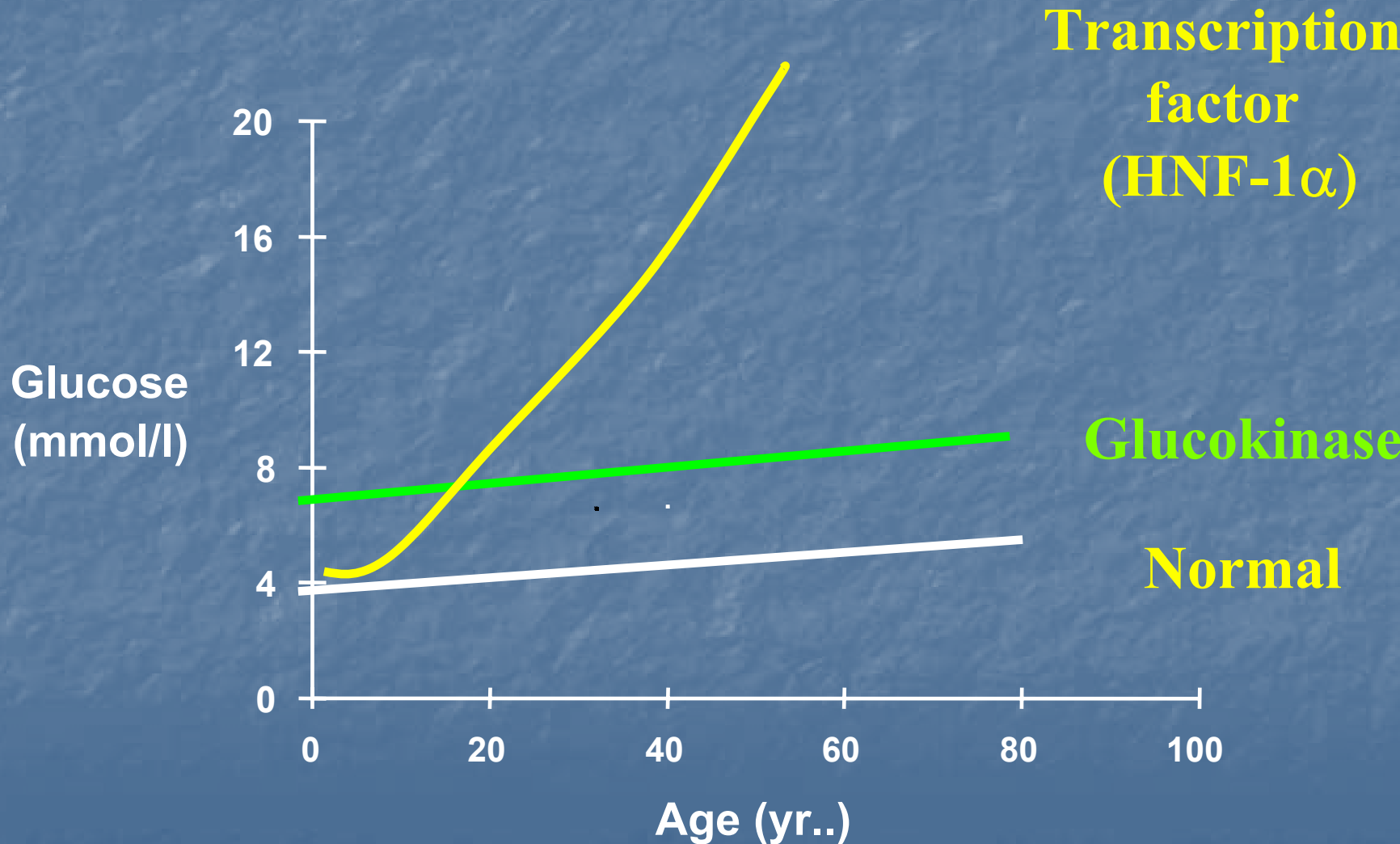
Must be diabetes in one parent (2 generations) and ideally a grandparent or child (3 generations)

The Genetic Causes of MODY



Two subtypes of MODY

Glucokinase and Transcription factor



HNF-1 β mutations: a new genetic syndrome

Renal Cysts And Diabetes (RCAD) –MODY 5

Renal cysts

- **Often seen on anti-natal scanning - variable**
- **Renal function variable - mild impairment - endstage renal failure 50% require dialysis**
- **Different renal histology**

Diabetes

- **Diagnosis 22 (10 - 47) yr., often on insulin**

Other extra-pancreatic features

**uterine abnormalities, insulin resistance and
gout**

Nishigori et al Diabetes 1998, Lindner et al 1999 Hum Mol Gen
Bingham et al 2000 Kidney Int, Bingham et al 2001 AmJ Hum Gen,
Bingham et al 2002 Kidney Int,

**È possibile prevenire le forme monogeniche
di diabete?**

**No. È solo possibile la diagnosi corretta e
precoce.**

type 2 diabetes

Obesity

Puberty

Parental history and ethnicity

Acanthosis nigricans

Evidence of hirsutism, menstrual irregularity, acne...polycystosis

Beta cell function present

Antibodies negative (ICA, GAD, IAA, IA2)

May present DKA

Hypertension and hyperlipidemia

(consensus ADA 2000)

Newsweek

July 3, 2000 : \$3.50

**LIES ABOUT
SOCIAL
SECURITY**
BY ALLAN
SLOAN

newsweek.msnbc.com

WATER ON MARS
New Hints of Life

'ME, MYSELF & IRENE'
The Wild Men of
Comedy

Fat for Life?

**Six Million Kids
Are Seriously Overweight.
What Families Can Do.**

By Geoffrey Cowley & Sharon Begley



OBESITA' E DIABETE TIPO II

L'obesità pediatrica è in aumento nell'infanzia

(+ 25% nei paesi occidentali)

L'obesità determina insulino-resistenza

In famiglie con diabete tipo II l'obesità può anticipare l'esordio del diabete all'età pediatrica.

Negli USA il Diabete tipo II nell'infanzia è stato stimato al 4% (Sinha, Caprio, N Engl J Med 2002)



INSULINORESISTENZA

Mediato dal blocco del recettore dell'insulina a livello della tirosin Kinasi

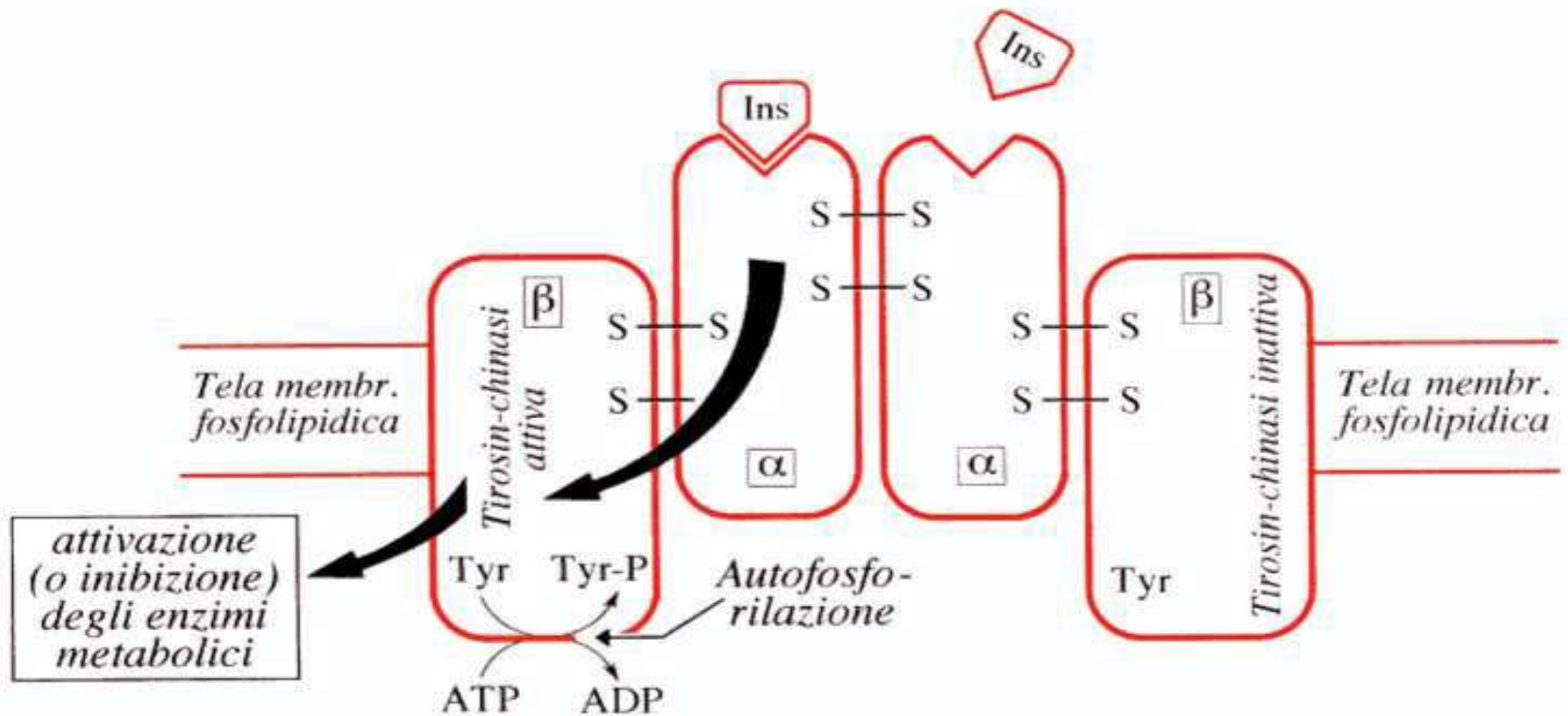
Fegato

↑
glicogenolisi
gluconeogenesi

Altri tessuti

↓
ingresso di glucosio
attraverso le membrane
cellulari

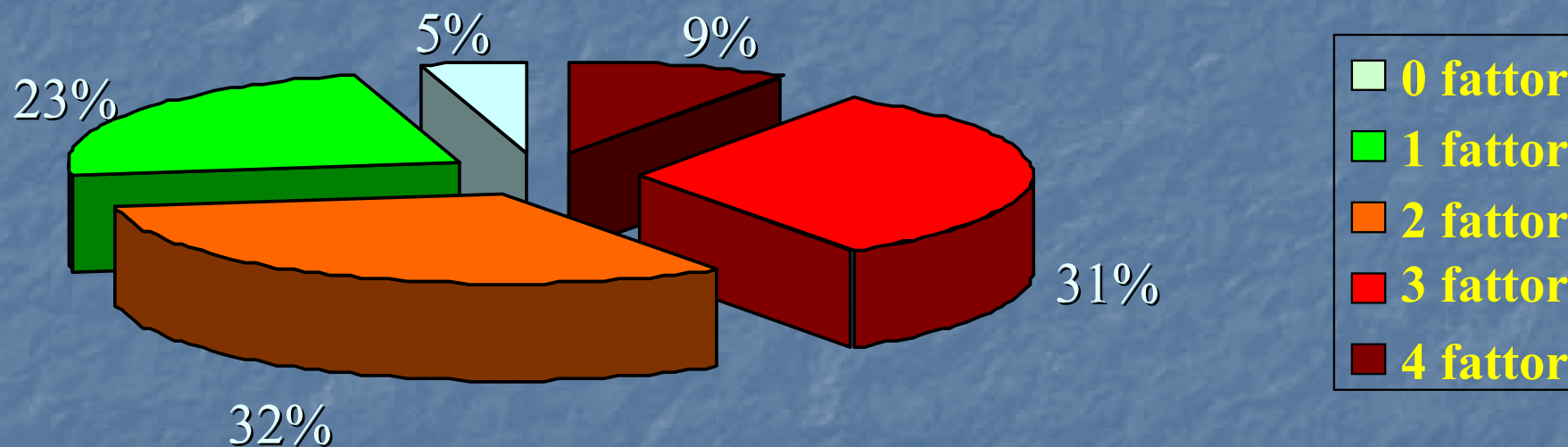
Recettore dell'insulina sulle cellule periferiche



Family history

Identificazione anamnestica familiare

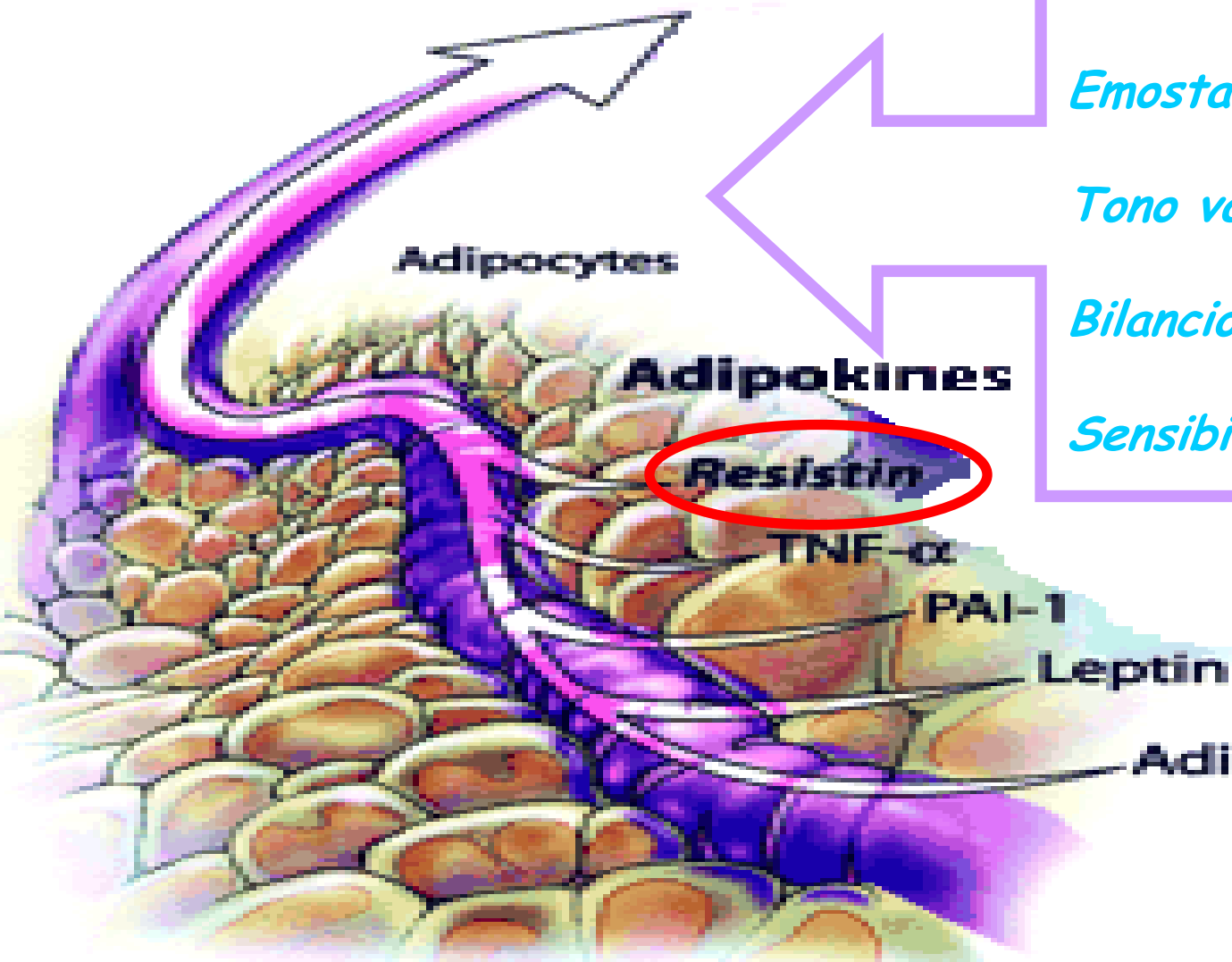
(Diabete + Obesità + Ipertensione + Accidenti cardiovascolari + Dislipidemia)



Studio italiano SIEDP 2005

tessuto adiposo come organo endocrino.

CENTRAL ADIPOSE TISSUE



Metabolismo ac. grassi

Emostasi

Tono vascolare

Bilancio energetico

Sensibilità all'insulina

Adipocytes

Adipokines

Resistin

TNF- α

PAI-1

Leptin

Adiponectin

MALATTIE CARDIO VASCOLARI

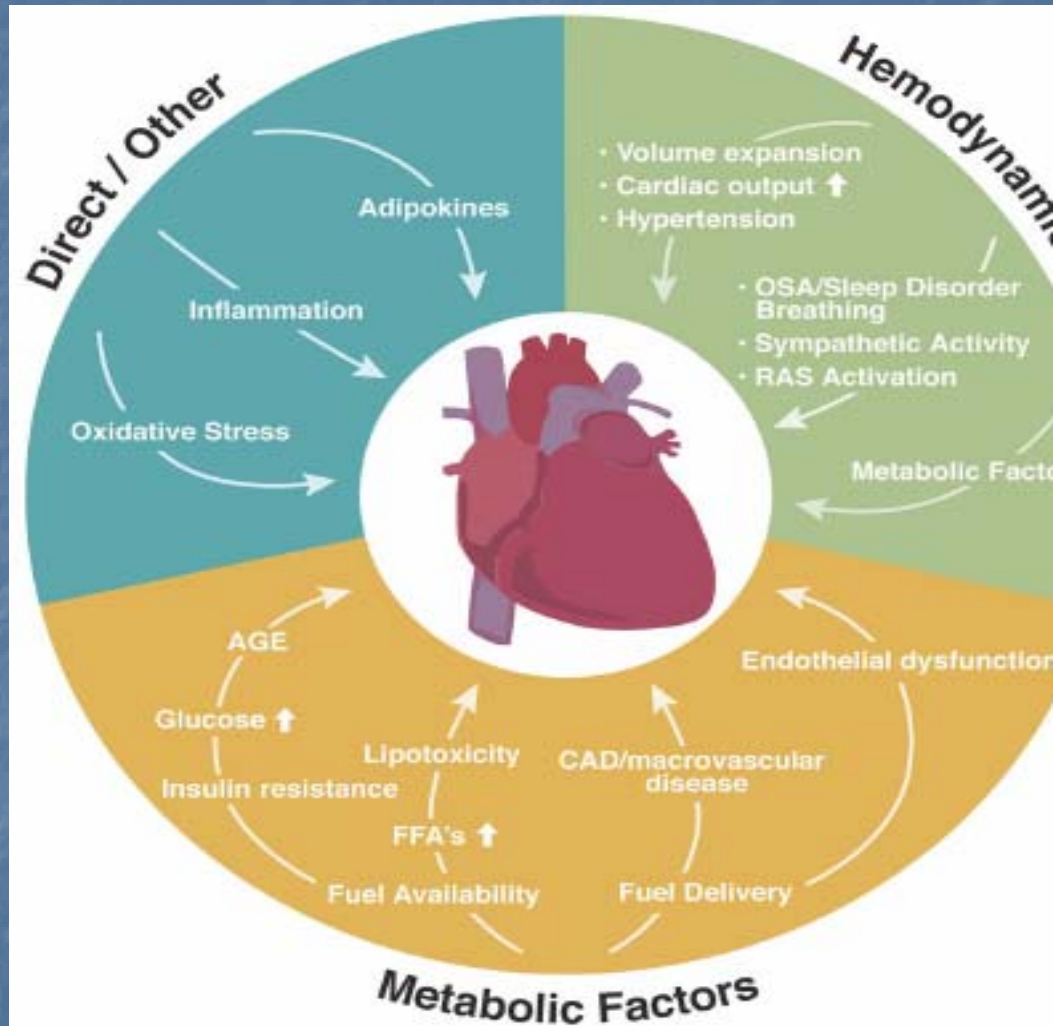
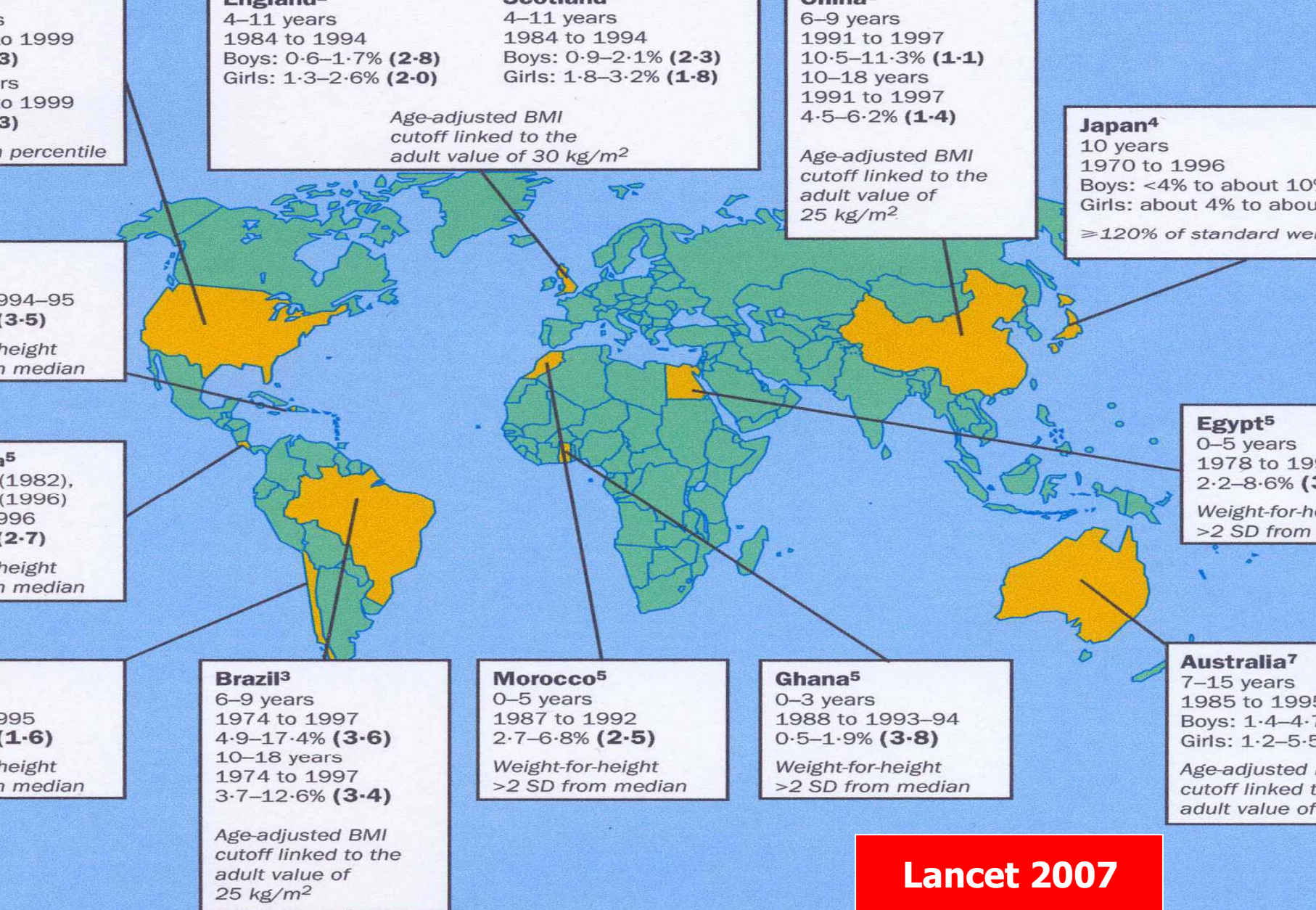


FIG. 4. Summary of potential mechanisms via which obesity influence structure and function of the heart.



Global increases in prevalence of childhood obesity

Numbers are listed in bold for increases in prevalence over specified time intervals. Definitions of overweight and obesity are in italics.



Caso clinico D.F. Vincenzo

4a 6m

diabetica dalla 1^a gravidanza (terapia ipoglicemizzanti orali, insulina)
con NIDDM

Scopre iperglicemia in corso di indagini di routine:

14 a 6 m

P 101 kg; H 178,5 cm;
BMI 32 kg/m²

15a 6 m

P 85 kg; H 182 cm;
BMI 25 kg/m²

Gli

Ins

OGTT

Gli

Ins

106

37

96

9.3

118

67

142

52

196

75

160

53

220

83

152

30

221

2.56

138

30

154

98

-

-

Diabete 2: quale prevenzione?

Mantenere o raggiungere il peso-forma.

= terapia e prevenzione dell'obesità, soprattutto nelle famiglie con eredità diabetica per il tipo 2.

due casi “respiratori”

Rosa Nugnes, Ilaria De Simone

Vincenzo

anni e 6/12

comparsa "improvvisa" di difficoltà respiratoria

ANAMNESI FAMILIARE:

familiarità per DM2 e tiroidite di Hashimoto.

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:

frequenti episodi di broncospasmo.

Anamnesi patologica prossima

Il 23 Gennaio Vincenzo inizia a "respirare male"

Il pediatra curante prescrive cortisone per os per 3 giorni, aerosolterapia e antibioticoterapia.

Dopo l'inizio di tale terapia, le condizioni del piccolo non migliorano, anzi...

Vincenzo respira sempre peggio; compaiono inoltre cianosi e torpore.

Vincenzo viene condotto in PS:

SatO₂ in aria: nella norma.

Rx torace, ECG ed ecocardiogramma: nella norma.

Tuttavia viene somministrato cortisone i.m.

Analisi urine: glicosuria!!!



Il piccolo Vincenzo viene mandato a casa ancora con terapia cortisonica!!!

Le condizioni del piccolo peggiorano
I genitori lo conducono nuovamente in P.S.
/engono praticati:
- glicemia: 600 mg/dl
- EAB:

Ph	7.04
pCO ₂	20
BE	- 22.5
HCO ₃ ⁻	5.7

ACIDOSI METABOLICA SEVERA

Iperglicemia > 13.9 mmol/L (250 mg/dl)

Acidosi (ph < 7.3)

Bicarbonatemia < 15 mEq/L



CHETOACIDOSI DIABETICA

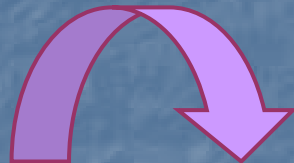
...è la più grave emergenza metabolica

puramente medica!

Vincenzo viene ricoverato in Rianimazione
in condizioni gravissime.

Viene iniziata terapia reidratante ed insulinica

Viene praticata inoltre supplementazione
bicarbonati a dosi piene !!!



Il giorno successivo, Vincenzo viene trasferito
presso il nostro Dipartimento

Ingresso:

condizioni cliniche generali compromesse
cchi alonati

orpore

EAB:

Ph	7.39
pCO ₂	33
BE	- 9.4
HCO ₃ ⁻	17.6

tica reidratazione e terapia insulinica e.v. per un giorno, prima di
endere l'alimentazione e passare a terapia insulinica sottocute.
ne dimesso dopo 1 settimana con schema insulinico a 3 dosi e in
one condizioni generali.

Cosa insegna questo caso???

Chetoacidosi diabetica(DKA)

È la più grave emergenza metabolica in età pediatrica.

Frequenza: 20-40% dei pz con DM1 all'esordio.

Mortalità: 1-2% (ritardato riconoscimento; complicanze legate al trattamento).

La mortalità potrebbe essere ridotta attraverso:

la riduzione dell'incidenza di DKA mediante una diagnosi più precoce del diabete

il trattamento ottimale della DKA

DKA: clinica

Poliuria, nicturia	88%
Polidipsia	84%
Disidratazione	78%
Dolore addominale, vomito	14%
Respiro di Kussmaul	6%
Alterazioni coscienza	6%

Diagnosi erronee (> 10%)

Basta una
glicemia e/o
un esame
delle urine!!

- Infezioni urinarie --- poliuria
- Addome acuto --- dolore addominale
- Ipertiroidismo --- perdita di peso
- Anoressia nervosa --- perdita di peso
- Disturbi dell'adolescenza --- calo ponderale
- Bronchite, polmonite --- respiro di Kussmaul**
- Meningite --- alterazione dello stato di coscienza

ritardo nel riconoscimento della DKA, e quindi nell'inizio de
terapia, è responsabile di una maggiore mortalità!!!
Inoltre può condizionare una peggiore risposta alla terapia
peggiore prognosi

1° errore: mancato riconoscimento della chetoacidosi diabetica

La dispnea di Vincenzo era dovuta al respiro di Kussmaul e non ad una crisi asmatica

La presenza di frequenti episodi asmatici nella storia di Vincenzo ha probabilmente contribuito ad una diagnosi erronea

2° errore: sottovalutazione della glicosuria

La presenza di glicosuria non è mai da sottovalutare

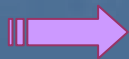
Controllare sempre la glicemia!!!

Glicemia > 150 mg/dl



Glicosuria

Poliuria



Polidipsia



Disidratazione

3° errore: bicarbonati a dosi piene

gestione della DKA: emergenze principali:

Liquidi

Reidratazione generosa con fisiologica e glucosata

Potassio

Insulina

Bicarbonato

potenziali rischi del trattamento con bicarbonato nella DKA

PEGGIORAMENTO DELL'ACIDOSI DEL SNC (↓ paradossale del pH del liquido cerebrospinale)

IPOPOTASSIEMIA (ritorno troppo rapido del K nel compartimento intracellulare) **ED ALTERATA**

IONIZZAZIONE DEL CALCIO

ECCESSIVO CARICO OSMOLARE (ipernatriemia)

IPOSSIA TISSUTALE (↓ dissociazione ossiemoglobinica → glicolisi anaerobica → ipossia tissutale ed aumento dei livelli dei lattati)

bicarbonato va evitato finché è possibile, cioè fino a valori di $\text{pH} < 7.0$.

compensazione progressiva sarà fatta dallo stesso organismo tramite l'iperventilazione e l'insulina.

se proprio si decide di dare bicarbonato, se ne dà una dose pari a metà- un quarto del calcolo normale di un deficit.

rischio di acidosi paradossa.



Antonio e il cortisone

**Antonio, 3 anni e mezzo,
fin dai primi mesi di vita ha presentato
episodi di broncostenosi ricorrenti per
infezioni delle vie aeree.**



La crescita è riferita sempre buona.

A Settembre 2007 Antonio, in concomitanza con terapia con cortisonici per os per una riacutizzazione respiratoria, urina molto e spesso.

Viene pertanto richiesto un esame urine che mostra modica glicosuria.

Si decide di ripetere l'esame che tuttavia non conferma il dato.

Passano alcuni mesi durante i quali la madre nota il ripetersi della poliuria ogni volta che il bambino assumeva cortisonici per via sistemica.



Era inoltre preoccupata perché Antonio stentava a mettere peso, infatti il bambino in quattro mesi aveva perso 500 gr.

**Febbraio Antonio torna dal pediatra con febbre alta
polipnea.**

PEO: mostra modica disidratazione e al torace
presenta broncostenosi e rumori umidi alle basi
bilateralmente. Il faringe è iperemico.



**prescrive terapia con fluticasone (Fluspiral), salbutamolo (Ventolin)
claritromicina (Macladin).**

Dopo tre giorni di terapia le condizioni di Antonio non migliorano, la polipnea aumenta e il bambino mostra un ingravescente stato soporoso.

La madre casualmente pratica al bambino una glicemia con il riflettometro del nonno che mostra un valore di 310 mg/dl.

A questo punto il pediatra di famiglia decide di praticare esami ematochimici di routine che confermano l'iperglicemia.



ingresso in ospedale:

Il bambino si presenta abbattuto ma risponde agli stimoli, presenta disidratazione di grado medio, F.R. 45 atti al minuto, 100 battiti al minuto, Pa 85/60 mmHg. Al torace costenosì e rumori umidi.

testix urine: chetoni +++

glicemia: 376 mg/dl

HbA1c : 8.8%

pH:

- Ph: 7.05

- Pco2: 20 mmHg

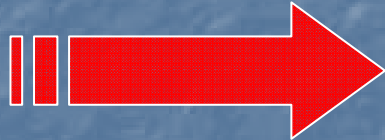
- Po2: 39 mmHg

- HCO3: 6.4 mmol/L

- Na: 126 mmol/L

- K: 4.5 mmol/L

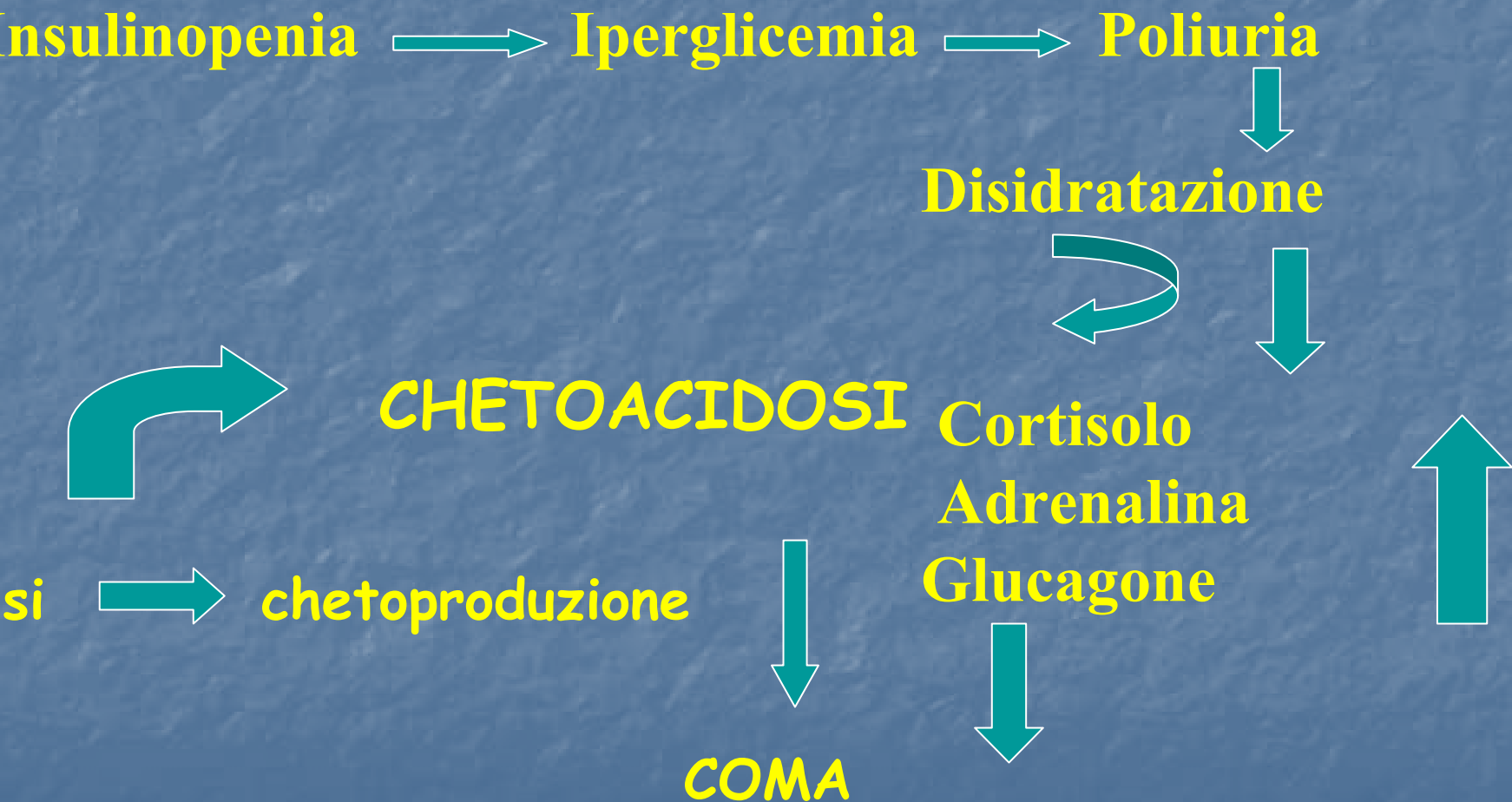
CR: 18.72



**CHETOACIDOSI
DIABETICA**

Inizia terapia

- Reidratazione
- Potassio
- Sodio
- NaHCO₃ Na
- Insulino-terapia

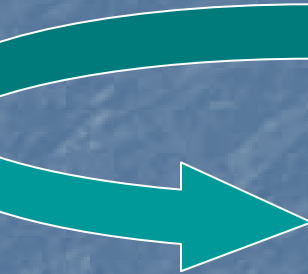


Quali messaggi ci lascia Antonio?

Non sottovalutare la presenza in anamnesi di
poliuria e polidipsia.

Accogliere sempre con attenzione la presenza di glicosuria.

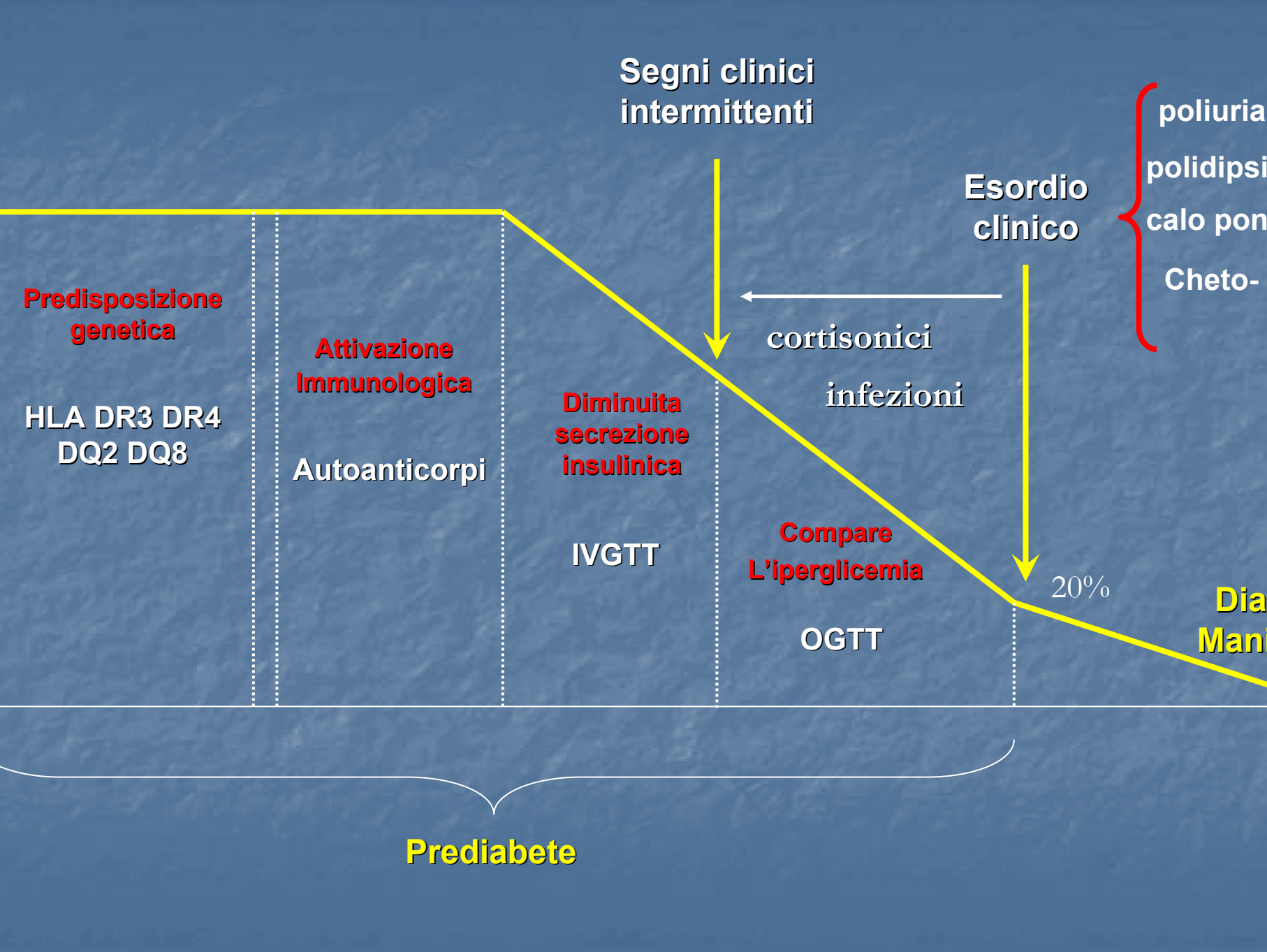
Il bambino merita una valutazione dell'equilibrio glicometabolico.



DIAGNOSI PRECOCE: meritano
indagini tutti i bambini che hanno
glicemia a digiuno confermata
superiore a 100 mg/dl.



EVITARE LA CHETOACIDOSI



) **Rischio di DM1 per parenti di I° grado:**

- figli di madre con DM1 : 2-3%
 - figli di padre con DM1 : 6% (direttamente proporzionale all'età d'insorgenza della malattia nel padre)
 - fratelli/sorelle : 10% (nei primi 20 anni di vita)
- .B. = < 10% dei soggetti affetti presenta una familiarità positiva per DM1

) **Rischio di DM1 in caso di iperglicemie / glicosurie occasionali:**

- in corso di malattie : 2,3%
 - reperti occasionali : 32%
- .B. = il 10 - 30% di questi soggetti presenta DM1 in un periodo breve (tra i 2 e i 5 anni)

IPERGLICEMIA IN CORSO SI TERAPIA STEROIDEA

-) L'iperglicemia da steroidi è indice di propensione al diabete da diminuita insulina e/o da resistenza all'insulina
-) Una terapia corticosteroidea iperglicemizzante nei soggetti predisposti può precipitare l'insorgenza del diabete 1 o 2
-) I bambini iperglicemici da cortisone sono da indagare, soprattutto se hanno familiarità per diabete

Prevenzione della malattia diabetica

Per il diabete 1 coincide con la diagnosi precoce e corretta

Per il tipo 2 coincide con la prevenzione e cura dell'obesità

Per le forme monogeniche non c'è prevenzione possibile