

# Uno, cento, mille diabeti

## I diabeti meno noti e meno frequenti - *Parte seconda*

GIANLUCA TORNESE, LAURA RUBERT, GIORGIO TONINI, ELENA FALESCHINI

SS di Endocrinologia, Auxologia e Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*In realtà, come si è già visto nella prima parte, i diabeti sono abbastanza di meno; eppure sono "innumerabili"; ma si può scommettere che quasi nessun pediatra li conosce tutti e che la maggioranza dei pediatri ne conosce a mala pena l'esistenza, e solo delle forme principali.*

La stragrande maggioranza dei casi di diabete rientra in due grandi e ben note categorie eziopatogenetiche: il diabete di tipo 1 (T1DM) e quello di tipo 2 (T2DM), i cui processi patologici sono rispettivamente la distruzione autoimmune delle  $\beta$ -cellule pancreatiche con conseguente deficit di insulina, e anomalie che si traducono in una resistenza all'azione dell'insulina e in una inadeguata risposta secretoria insulinica compensatoria. Oltre a questi due grandi capitoli, che sono stati oggetto della prima parte di questo articolo<sup>1</sup>, esistono però una serie di altre suddivisioni e classificazioni di sottogruppi con caratteristiche peculiari, più rari e pertanto meno noti (la *Tabella I* mostra la classificazione "ufficiale" dell'*American Diabetes Association*)<sup>2</sup>, che però meritano di essere conosciuti anche dal medico o dal personale non specialista in diabetologia per le implicazioni terapeutiche e prognostiche che ne derivano.

### MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)/DIABETE MONOGENICO (MoDY)

L'acronimo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) fu coniato nel 1974 da Tattersall e Fajans per indicare una "iperglicemia a digiuno diagnosticata sotto i 25 anni, che può essere trattata senza insulina per più di due anni"<sup>3</sup>. Forme lievi di diabete giovanile

### ONE, ONE HUNDRED, ONE THOUSAND DIABETES

#### Part 2- Less known and frequent diabetes

(*Medico e Bambino* 2011;30:635-643)

#### Key words

Children, MODY, Neonatal diabetes, Double diabetes, Secondary diabetes

#### Summary

The term "diabetes mellitus" does not only refer to one disease, but to a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia. Besides these two main forms (type 1 and type 2 diabetes mellitus), there are a number of less known classifications that have specific characteristics and which should be known by non-specialist staff as well, for therapeutic and prognostic implications therefrom. This article provides a review of the current information about etiopathogenesis, epidemiology and therapy of these less common types of diabetes.

erano state riconosciute già in epoca pre-insulina<sup>4,5</sup>, ma dopo l'introduzione delle sulfaniluree nel 1950, il gruppo di Fajans dell'Università del Michigan notò che la tolbutamide poteva migliorare o addirittura normalizzare la tolleranza ai carboidrati in alcuni giovani pazienti non-obesi con diabete lieve<sup>6</sup>. Nel 1973, Fajans aveva confermato questi dati con un follow up fino a 16 anni, e aveva notato che quasi tutti i soggetti avevano un parente di primo grado con il diabete<sup>7</sup>. L'anno successivo Tattersall aveva descritto tre famiglie nelle quali il diabete, anche se diagnosticato in età adolescenziale, era stato trattato con sulfaniluree per più di 40 anni e aveva un'ereditarietà di tipo dominante ("diabete familiare lieve a ereditarietà dominante")<sup>8</sup>. La collaborazione tra i due stabili che il diabete "chimico" del Michigan era anche prevalentemente ereditato e distinto dal

classico diabete a insorgenza giovanile.

La definizione di MODY intendeva, quindi, un gruppo molto eterogeneo di entità genetiche e cliniche, caratterizzate da tutte le seguenti caratteristiche<sup>9</sup>:

1. esordio precoce (9-25 aa) in almeno uno dei soggetti affetti;
2. ereditarietà di tipo autosomico dominante (in almeno 3 generazioni);
3. difetto primario nella secrezione di insulina (monogenico).

La recente Consensus dell'ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) preferisce definirli come "diabeti monogenici" (alcuni Autori hanno proposto di modificare l'acronimo in MoDY, ossia *Monogenic Diabetes of the Young*).

Nei diabeti monogenici il riscontro di iperglicemia in molti casi è fortuito per check-up di routine (scuola) o per forte familiarità (secondo alcuni studi il

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DIABETE MELLITO	
<b>Diabete di tipo 1 (T1DM)</b>	Distruzione delle $\beta$ -cellule, di solito con conseguente deficienza assoluta di insulina 1. Immunomediato 2. Idiopatico
<b>Diabete di tipo 2 (T2DM)</b>	Può variare da prevalente insulino-resistenza con deficit relativo di insulina a predominante difetto di secrezione con insulino-resistenza
<b>Altri tipi specifici</b>	<p><i>Difetti genetici della funzione delle <math>\beta</math>-cellule</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cromosoma 12, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li> <li>b. Cromosoma 7, glucocinasi (MODY2)</li> <li>c. Cromosoma 20, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li> <li>d. Cromosoma 13, fattore promotore dell'insulina 1 (IPF-1; MODY4)</li> <li>e. Cromosoma 17, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li> <li>f. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>g. DNA mitocondriale</li> <li>h. Altri</li> </ul> <p><i>Difetti genetici dell'azione insulinica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Resistenza insulinica di tipo A</li> <li>b. Leprecaunismo</li> <li>c. Sindrome di Rabson-Mendenhall</li> <li>d. Diabete lipoatrofico</li> <li>e. Altri</li> </ul> <p><i>Malattie del pancreas esocrino</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pancreatite</li> <li>b. Trauma/pancreatectomia</li> <li>c. Neoplasia</li> <li>d. Fibrosi cistica</li> <li>e. Emocromatosi</li> <li>f. Pancreatopatia fibrocalcolosa</li> <li>g. Altre</li> </ul> <p><i>Endocrinopatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Acromegalia</li> <li>b. Sindrome di Cushing</li> <li>c. Glucagoma</li> <li>d. Feocromocitoma</li> <li>e. Iperitiroidismo</li> <li>f. Somatostatinaoma</li> <li>g. Aldosteronoma</li> <li>h. Altre</li> </ul> <p><i>Indotto da farmaci o sostanze chimiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Vacor</li> <li>b. Pentamidina</li> <li>c. Acido nicotinic</li> <li>d. Glucocorticoidi</li> <li>e. Ormone tiroideo</li> <li>f. Diazoxide</li> <li>g. Agonisti <math>\beta</math>-adrenergici</li> <li>h. Tiazidici</li> <li>i. Dilantin</li> <li>j. Interferone <math>\alpha</math></li> <li>k. Altri</li> </ul> <p><i>Infezioni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Rosolia congenita</li> <li>b. Citomegalovirus</li> <li>c. Altre</li> </ul> <p><i>Forme non comuni di diabete immunomediato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sindrome dell'"uomo rigido"</li> <li>b. Anticorpi anti-recettori insulinici</li> <li>c. Altre</li> </ul> <p><i>Altre sindromi genetiche talvolta associate a diabete</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sindrome di Down</li> <li>b. Sindrome di Klinefelter</li> <li>c. Sindrome di Turner</li> <li>d. Sindrome di Wolfram</li> <li>e. Atassia di Friedreich</li> <li>f. Corea di Huntington</li> <li>g. Sindrome di Laurence-Moon-Biedl</li> <li>h. Distrofia/miotonia</li> <li>i. Porfiria</li> <li>j. Sindrome di Prader-Willi</li> <li>k. Altre</li> </ul>
<b>Diabete mellito gestazionale</b>	

Tabella 1. Classificazione eziologica del diabete mellito secondo l'American Diabetes Association (da voce bibliografica 2).

27,6% dei casi di iperglicemie occasionali si è poi rivelato essere un MODY). Possono rimanere clinicamente quiescenti fino all'età adulta (da qui il nome "Maturity Onset") o non essere mai scoperti se non ricercati. Il riconoscimento dei MODY, infatti, costituisce ancora una sfida, sia per la loro prevalenza relativamente bassa (stimata di 68-108 casi per milione per tutti i sottotipi e in tutte le età) sia per la sovrapposizione nella presentazione e nelle caratteristiche cliniche con gli altri tipi più comuni di diabete (si stima che più dell'80% dei MODY sia diagnosticato come T1DM o T2DM)<sup>10</sup>.

Può capitare che pazienti identificati come T2DM siano in realtà soggetti con MODY per molte caratteristiche in comune (forte familiarità, assenza di autoanticorpi, esordio senza chetoacidosi diabetica), sebbene l'assenza di marker clinici di insulinoresistenza (obesità centrale, acanthosis nigricans, ipertensione e dislipidemia) sia eccezionale nel T2DM dell'adolescente e dovrebbe far pensare piuttosto a un MODY<sup>11</sup>.

Rispetto al T1DM, i pazienti con MODY dimostrano di continuare a produrre insulina (persistente presenza di C-peptide), necessitano di una bassa dose di insulina (<0,5 U/kg/die) e generalmente non presentano autoanticorpi (sebbene in alcuni casi questi possano essere positivi<sup>12</sup> - in particolare gli ICA - mentre gli anticorpi più specifici - GADA e IA2 - sono generalmente assenti<sup>13,14</sup>). Comunque la presenza di autoanticorpi non dovrebbe escludere i test genetici in caso di forte sospetto clinico<sup>11</sup>.

Le caratteristiche dei vari tipi di MODY (a oggi ne sono stati identificati 11 tipi) sono indicate in *Tabella II*. Fra tutti, i tipi più frequenti sono i MODY2 e 3 che da soli ne rappresentano il 75-90%.

Il **MODY2** è il diabete monogenico più frequente nel nostro Paese (40%)<sup>15</sup>, ed è associato a mutazioni del gene della glucocinasi (GCK) nel cromosoma 7p che determinano una molecola di GCK difettosa. La GCK è un enzima che converte il glucosio in glucosio-6-fosfato, il cui metabolismo stimola, a sua volta, la secrezione di insulina da

## TIPI E CARATTERISTICHE DEI DIABETI MONOGENICI

	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6	MODY7	MODY8	MODY9	MODY X
Locus genetico	20q	7p	12q	13q	17q	2p	2p25	9q24.3	7q32	Sconosciuto
Gene	HNF-4 $\alpha$	GCK	HNF-1 $\alpha$	IPF-1 (PDX-1)	HNF-1 $\beta$	NeuroD1 o B2	KLF11	CEL	PAX4	Sconosciuto
Frequenza (% di famiglie MODY)	<5%	10-65%*	20-75%*	<1%	Circa 5%	Rara	Rara	Rara	Rara	10-20%
Iperglicemia	Progressiva	Modesta	Progressiva	Progressiva	Modesta/progressiva	Modesta	Modesta	Modesta	Modesta	Non definita
Organi interessati	Pancreas/fegato	Pancreas/fegato	Pancreas/rene/altro?	Pancreas (agenesia negli omozigoti/eterozigoti composti)/altro?	Pancreas/rene/altro?	Pancreas/rene/altro?	Pancreas/altro?	Pancreas (disfunzione esocrina)/altro?	Pancreas/altro?	Pancreas/altro?
Età minima alla diagnosi	Prepuberale	Neonatale/prima infanzia	Prima infanzia	Neonatale (omozigote)/giovane adulto (eterozigote)	Non definita	Giovane adulto	Giovane adulto	Giovane adulto	Giovane adulto	Non definita
Terapia	Dieta/insulina	Dieta	Ipoglicemizzanti orali/insulina	Insulina (omozigote)/dieta (eterozigote)	Dieta/insulina	Insulina	–	–	–	–
Complicanze microvascolari	Frequenti	Rare	Frequenti	Rare	Rare	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite	Non definite

\*Differente distribuzione nei vari Paesi, in base al reclutamento: nei Paesi in cui è comune testare la glicemia in persone asintomatiche (Italia, Francia, Spagna) è più frequente il MODY2, mentre nei Paesi dove ciò non avviene (Regno Unito) è più frequente il MODY3. Da voce bibliografica 11.

Tabella II

parte della  $\beta$ -cellula. Questo enzima funziona come “sensore del glucosio” per la  $\beta$ -cellula e un suo difetto porta all’incapacità di “sentire” la glicemia oltre i 90 mg/dl come di norma, e quindi vi è la necessità di livelli plasmatici di glucosio più alti per ottenere una normale secrezione di insulina.

In generale, pazienti affetti da MODY2 non sono obesi e hanno una leggera iperglicemia a digiuno (110-140 mg/dl) e normale o ridotta tolleranza al glucosio al carico orale, con iperglicemie occasionali (in occasione di febbre, gravidanza...); pertanto l’esordio può essere subdolo e il decorso generalmente benigno. Sono stati descritti anche casi in epoca neonatale<sup>16</sup>.

Riguardo alla familiarità, i genitori possono riferire di avere un apparente “T2DM” (maldiagnosticato) o non sapere di essere diabetici, ma facendo una curva da carico orale di glucosio (OGTT) si può rivelare anche in loro una IFG (alterata glicemia a digiuno) o una IGT (alterata tolleranza al glucosio).

I pazienti con MODY2 vengono controllati con la dieta e solo raramente so-

no trattati con antidiabetici orali o insulina, probabilmente in modo inappropriato per alcuni di essi. In questa forma di MODY le complicanze sono molto rare, probabilmente perché il livello delle iperglicemie non è mai così severo da creare danni all’organismo. Le evidenze provenienti da studi osservazionali (fra cui uno studio condotto su 95 persone con MODY2 esposte a iperglicemia per una media di 50 anni) suggeriscono che questi pazienti non sviluppano complicazioni microvascolari diabete-correlate<sup>17,18</sup>; anche rispetto agli outcome macrovascolari sembra che il rischio cardiovascolare non sia aumentato, sebbene manchino ancora forti evidenze<sup>16,19</sup>. Il monitoraggio di questi bambini prevede il controllo dell’emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) ogni 3 mesi.

Il MODY3, pur essendo riconosciuto come la forma più frequente in assoluto, in Italia raccoglie solo il 15-20% dei diabeti monogenici. Esso è dovuto a mutazioni nel cromosoma 12 di un fattore di trascrizione epatico, denominato fattore nucleare degli epatociti (HNF-1 $\alpha$ ), che causano una diminuzione del-

l’assorbimento renale di glucosio con conseguente glicosuria. Come per il MODY2, anche nel MODY3 ci può essere soltanto un minimo innalzamento della glicemia a digiuno, ma in questo tipo sono più frequenti i valori diabetici a due ore durante l’OGTT (IGT). In generale il fenotipo del MODY3 è differente e più grave rispetto a quello del MODY2: è infatti possibile l’esordio clinico con un maggior rischio di chetoacidosi (indistinguibile da quella del T1DM) e di edema cerebrale nei bambini piccoli (<5 aa), la necessità di trattamento con ipoglicemizzanti orali o con insulina (il 30-40% dei MODY3 ha bisogno di insulina) e la comparsa di complicanze microvascolari (specialmente quelle alla retina e ai reni in relazione con durata e grado di compenso glicemico)<sup>11</sup>. A causa di queste caratteristiche, l’1-2% dei pazienti diabetici non viene formalmente diagnosticato come MODY3 ma rimane diagnosticato erroneamente come T1DM.

I restanti tipi di MODY sono così rari che non vanno mai testati, se non per ricerca. Citiamo a margine solo il MODY5 da valutare in caso di malattia

renale non diabete-correlata (cisti renali, displasia renale...) o di glicosuria prima dell'iperglicemia, dovuto a un coinvolgimento diretto del rene.

### Perché diagnosticare un MODY?

La maggior parte dei pazienti con un MODY provato sono inizialmente diagnosticati erroneamente come T1DM o T2DM.

È importante diagnosticare correttamente un MODY perché si può predire il decorso clinico del paziente, spiegare le altre caratteristiche cliniche associate e scegliere il trattamento più adeguato. Inoltre, una diagnosi certa può avere implicazioni per gli altri familiari, correggendo spesso la diagnosi e il trattamento per altri membri della famiglia diabetici.

### Quando sospettare un MODY?

Esistono alcune caratteristiche che possono suggerire una possibile diagnosi di MODY in *bambini inizialmente diagnosticati come T1DM*:

- diabete neonatale o diagnosticato nei primi 6 mesi (nel T1DM < 4%);
- diabete familiare con un genitore affetto (nel T1DM 2-4%);
- evidenza di produzione endogena di insulina oltre la fase della "luna di miele" (dopo 3 anni di diabete) con presenza di C-peptide (> 0,2 nmol/l) quando la glicemia è >140 mg/dl (nel T1DM 1-5%);
- assenza di autoanticorpi, specialmente se misurati alla diagnosi (nel T1DM 3-30%).

Ovviamente nessuno di questi elementi è assoluto, e deve essere considerato nell'insieme piuttosto che come indicazione isolata.

Nei *bambini diagnosticati con T2DM* gli elementi che possono far pensare a un MoDY sono:

- obesità non marcata o familiari diabetici normopeso (nel T2DM: 20%);
- assenza di acantosis nigricans (nel T2DM: 10%);
- background etnico a bassa prevalenza di T2DM come i caucasici (nel T2DM: 0-45%);
- mancata evidenza di insulino-resistenza con C-peptide a digiuno nei range di normalità (nel T2DM: 0-20%).

## DIABETE NEONATALE

Per *diabete mellito neonatale* si intende una **iperglicemia a insorgenza entro il sesto mese di vita in bambini nati a termine**. È un disordine genetico associato a difetto delle  $\beta$ -cellule (in numero o funzione). Ha un'incidenza di 1:400.000/1:500.000 nati vivi. Può essere classificato in due forme: transitorio e permanente. Il *diabete neonatale transitorio* (TNDM) (50-60% dei casi) si risolve in genere in 12 settimane con una possibile ricaduta nel 50% dei casi<sup>20,21</sup>. Il *diabete neonatale permanente* (PNDM) richiede invece un trattamento continuo dalla diagnosi. All'esordio le due forme di diabete neonatale sono indistinguibili per quanto riguarda le caratteristiche cliniche. Il basso peso alla nascita è comune ed è legato alla scarsa produzione di insulina nella vita prenatale. L'iperglicemia dell'esordio, che comporta poliuria e polidipsia, non si accompagna a chetoacidosi nella totalità dei casi<sup>22</sup>.

In molti casi si può stabilire l'eziologia molecolare. La maggior parte dei neonati con TNDM hanno un imprinting anormale di ZAC e HYMAI sul cromosoma 6q (UPD6 paterna, 50%; duplicazione paterna in 6q24, 34%; difetto di metilazione, 16%)<sup>23</sup>. Si è infatti riscontrato che la sovraespressione dei geni ZAC (che codifica per una proteina proapoptica) e HYMAI determina una riduzione della massa  $\beta$ -cellulare nella vita fetale. Il rapido aumento della massa  $\beta$ -cellulare che avviene dopo la nascita è sufficiente a mantenere un controllo glicemico. Se però il numero di  $\beta$ -cellule non si mantiene nel tempo, la produzione di insulina si riduce e il diabete ricompare in età adolescenziale. Di solito il diabete insorge entro la prima settimana di vita e si risolve entro le prime 12 settimane. Nel 23% dei casi si riscontra una macroglossia associata, ma in genere non sono presenti coinvolgimenti di altri organi. Inizialmente la glicemia è molto elevata e necessita della terapia insulinica, anche in infusione continua. In caso di ricorrenza in età adolescenziale il diabete potrà essere trattato anche con la sola dieta. Non si conosce chiaramente il ruolo terapeutico della metformina e delle sulfaniluree<sup>24</sup>.

La mutazione più frequente nel PNDM è quella del KCNJ11 (40-64%) che codifica per il Kir 6.2, subunità del canale al potassio della  $\beta$ -cellula<sup>25,26</sup>. I canali del potassio ATP-sensibili sono essenziali per la secrezione di insulina; questa inizia con la loro chiusura e si esaurisce con la loro apertura<sup>16</sup>. Il canale K-ATP è un ottamero costituito da 4 subunità che sono dei canali per il potassio (Kir 6.2) e 4 subunità recettori per la sulfanilurea (SUR1)<sup>23</sup>. Il glucosio entra nella  $\beta$ -cellula attraverso il trasportatore GLUT2 e viene fosforilato a glucosio 6-fosfato da parte dell'enzima glucokinasi: questo comporta un aumento dell'ATP intracellulare con diminuzione del Mg-ADP intracellulare, che provoca la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti. La depolarizzazione di membrana che ne consegue fa aprire i canali del calcio voltaggio-dipendenti: il calcio entra nella cellula e, stimolando la fusione con la membrana cellulare delle vescicole contenenti insulina, ne permette la secrezione per esocitosi. La secrezione di insulina può verificarsi anche con un meccanismo ATP-indipendente in seguito al legame delle sulfaniluree con la componente SUR1 del complesso del canale del potassio, che ne determina la chiusura. La mutazione del gene del Kir 6.2 fa in modo che il canale ATP-dipendente sia sempre aperto rendendo impossibile la secrezione di insulina. Nel 10% dei casi la mutazione del KCNJ11 determina clinicamente un TNDM<sup>27</sup>. Nel 20% dei casi, al diabete si associa anche la compromissione neurologica con ritardo psicomotorio, ipotonia, epilessia e caratteristiche dismorfiche (ptosi palpebrale, rima labiale verso il basso). Nel 30% dei casi i neonati con questa mutazione esordiscono con chetoacidosi<sup>24</sup>.

Questi pazienti hanno un miglior controllo glicemico se trattati con la sulfanilurea anziché con l'insulina<sup>28</sup>. Questo farmaco si lega al canale ATP-dipendente della  $\beta$ -cellula alla subunità SUR1, determinandone la chiusura e quindi la secrezione di insulina. Il dosaggio richiesto è mediamente pari a 0,45 mg/kg/die (più alto di quello utilizzato nel T2DM, pari a 0,25 mg/kg/die).

Le mutazioni del gene ABCC8, che



codifica per il SUR1, causano il 12% dei PNDM e il 78% dei TNDM<sup>29,30</sup>. Anche in questo caso vi può essere ritardo dello sviluppo psicomotorio e anche qui funziona meglio la sulfanilurea piuttosto che l'insulina. È da ricordare che la mutazione inattivante dello stesso gene ABCC8 implicato nella genesi del diabete neonatale provoca l'ipoglicemia neonatale permanente (iperinsulinismo congenito).

Le altre forme di diabete neonatale sono dovute ad alterazioni genetiche meno comuni<sup>31,32</sup>. Tra queste, c'è la forma causata dalla mutazione del gene dell'insulina, "**diabete INS**". Una mutazione puntiforme provoca in questi casi un'alterazione del ripiegamento e la mancata secrezione della proteina dell'insulina che si accumula nel reticolo endoplasmatico cellulare e provoca l'apoptosi delle  $\beta$ -cellule<sup>33</sup>. A differenza che negli altri casi di diabete neonatale, questi bambini hanno un peso normale alla nascita, un livello alto o normale di C-peptide e clinicamente la loro forma di diabete non si distingue da quella del T1DM. Nei pazienti italiani con diabete a insorgenza entro i 6 mesi di vita, le mutazioni INS costituiscono il 20-25% dei casi (seconda causa dopo le mutazioni KCNJ11 che rappresentano circa il 50%).

Infine, l'insorgenza di diabete in un neonato con displasia delle epifisi, osteopenia, insufficienza epatica acuta e ritardo dello sviluppo deve invece far pensare alla **sindrome di Wolcott-Rallison**, rara forma autosomica recessiva legata alla mutazione del gene EIF2AK3<sup>34</sup>.

#### LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF THE YOUNG (LADY)

Nel diabete autoimmune in età pediatrica la distruzione immunomediata delle  $\beta$ -cellule è in genere rapidamente progressiva con una immediata carenza di insulina al momento della diagnosi. In una serie di 747 bambini con nuova diagnosi di T1DM<sup>35</sup>, solo il 3,4% dei bambini con autoanticorpi positivi avevano remissione clinica 18 mesi dopo la diagnosi (definita come una dose giornaliera di insulina <0,5

U/kg/die); pertanto l'indipendenza da insulina oltre l'anno dalla diagnosi iniziale di diabete è piuttosto rara.

Nell'adulto esiste invece il cosiddetto LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) o NIRAD (*Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*), caratterizzato da una manifestazione mite e da un lungo periodo di conservazione della funzionalità delle  $\beta$ -cellule in pazienti non obesi<sup>36,37</sup>. In base a queste considerazioni le forme di diabete in età pediatrica caratterizzate dagli stessi autoanticorpi del T1DM e da un'insulite analogica ma con minore aggressività della stessa ovvero da una rigenerazione  $\beta$ -cellulare efficace, sono state descritte come **LADY** (*Latent Autoimmune Diabetes of the Young*): in queste forme quindi, al contrario di quanto avviene di solito nel bambino, la progressione della distruzione delle  $\beta$ -cellule è molto lenta<sup>38</sup>. Le caratteristiche del LADY sono pertanto:

1. autoanticorpi a basso titolo (con possibile associazione di altre malattie autoimmuni);
2. basso fabbisogno di insulina (<0,5 U/kg/die) (oltre il convenzionale periodo della "luna di miele").

#### DIABETE DOPPIO (DD)

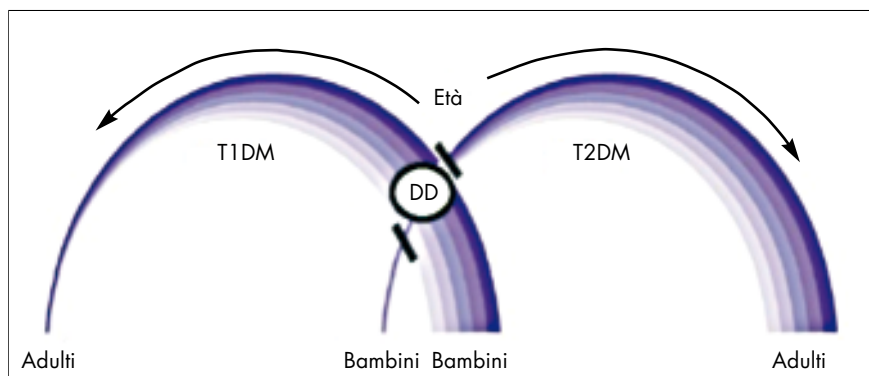
○ "UNO E MEZZO" ○ TIPO 1.5  
○ IBRIDO

Tipicamente i bambini con T1DM non sono sovrappeso mentre, al contrario, quelli con T2DM sono solitamente obesi e hanno le caratteristiche cliniche dell'insulino-resistenza. Il dilagare dell'obesità, però, ha reso molto più incerta la netta distinzione tra T1DM e T2DM (la prevalenza di bambini con T1DM sovrappeso arriva fino al 25%<sup>39,40</sup>), per cui sempre più spesso si può avere a che fare con bambini con T1DM che diventano sovrappeso/obesi, ma può anche capitare di rilevare autoanticorpi contro la  $\beta$ -cellula in bambini con T2DM. La definizione di **diabete doppio** (DD) (detto anche "diabete uno e mezzo" o "diabete tipo 1.5" o "diabete ibrido") è stata coniata proprio per indicare la compresenza alla diagnosi o la comparsa consecutiva nello stesso soggetto delle caratteristi-

che di entrambi i tipi di diabete, ossia la *presenza di autoanticorpi contro la  $\beta$ -cellula* (solitamente di un solo anticorpo, rispetto alla più alta frequenza di positività anticorpale multipla dei pazienti con T1DM classico) *in bambini con caratteristiche di insulino-resistenza* (obesità, acanthosis nigricans, livelli aumentati di insulina e C-peptide, sindrome dell'ovaio policistico nelle ragazze) e che tipicamente hanno una *anamnesi familiare positiva per T2DM*<sup>41,42</sup> (*Figura 1*). Nella diabetologia dell'adulto, DD viene utilizzato spesso come sinonimo di LADA (*vedi sopra*)<sup>43</sup>, sebbene questa equivalenza sia errata, in quanto l'insulino-resistenza e l'obesità non sono caratteristiche principali del LADA<sup>44,45</sup>. Allo stesso modo, in ambito pediatrico, il DD e il LADY non dovrebbero essere utilizzati come sinonimi, poiché indicano due classi distinte (sebbene anche queste, talvolta, sovrapponibili).

La prevalenza del DD (definito come presenza di iperglicemia, positività per autoanticorpi contro la  $\beta$ -cellula e secrezione basale di C-peptide elevata > 0,3 nmol/l in soggetti sovrappeso/obesi) in uno studio italiano condotto in pazienti diabetici di età compresa fra i 5 e i 30 anni era di circa il 5%<sup>46</sup>.

Le osservazioni fatte sui i topi NOD - i migliori modelli animali di T1DM - hanno suggerito che i processi non immunologici possono essere importanti nella cascata di eventi che portano alla distruzione della  $\beta$ -cellula, così come i processi immunomediati possono accelerare l'insufficienza delle  $\beta$ -cellule nel T2DM. Da un lato, quindi, l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) in bambini a rischio è stato proposto come un possibile fattore scatenante del T1DM non solo per aumento dell'insulino-resistenza (*ipotesi dell'acceleratore*<sup>47,48</sup>), ma anche per effetto delle proprietà immunomodulanti di alcune adipochine<sup>43,49</sup>. Dall'altro lato, il 37% dei bambini con DD mostra una risposta immunitaria cellulomediata tipica (89%) del processo di distruzione delle  $\beta$ -cellule nel T1DM<sup>50</sup>; resta da stabilire il significato della positività anticorpale nei soggetti con T2DM: è risaputo che la positività per un solo autoanticorpo contro le  $\beta$ -cellule (come avviene spesso nel DD) conferisce un



**Figura 1.** Rappresentazione schematica che mostra la collocazione del diabete doppio (DD) rispetto all'età e alla frequenza dei due tipi di diabete (T1DM e T2DM) (da voce bibliografica 45, modificata).

basso rischio di progressione verso il T1DM<sup>47</sup>, ma non è ancora noto se questo basso rischio faccia comunque progredire più rapidamente verso l'insulino-dipendenza rispetto ai soggetti con T2DM senza autoanticorpi.

Nella pratica clinica, i pazienti con DD solitamente richiedono una dose di insulina più alta, presentano ipertensione e un profilo lipidico anormale; le ragazze, inoltre, possono avere la sindrome dell'ovaio policistico. L'aggiunta di sensibilizzatori dell'insulina (metformina) deve essere considerata in circostanze cliniche appropriate<sup>51</sup> e, come in tutti i pazienti con le caratteristiche del T2DM, si devono incoraggiare i cambiamenti dello stile di vita. In generale, questi pazienti sono ad aumentato rischio di complicanze, poiché associano quelle correlate alla perdita di funzione della  $\beta$ -cellula a quelle macrovascolari tipicamente associate al T2DM.

## DIABETE MITOCONDRIALE

Sebbene raramente in età pediatrica, anche la trasmissione materna di DNA mitocondriale (mtDNA) mutato può esitare in un diabete (a ereditarietà materna). Il diabete mitocondriale è comunemente associato a sordità neurosensoriale e bassa statura ed è caratterizzato da una progressiva insufficienza  $\beta$ -cellulare non autoimmune<sup>22</sup>.

Sebbene numerose mutazioni siano implicate, l'evidenza più forte è collegata a una sostituzione puntiforme di un nucleotide in posizione 3243 (da A a G) nel gene del tRNA mitocondriale, leu-

(UUR)<sup>52,53</sup>. Questa mutazione è uguale a quella che si ritrova nella sindrome MELAS (miopatia, encefalopatia, acidosi lattica, episodi simil-ictus) di cui però il diabete non fa parte, indicando verosimilmente espressioni fenotipiche diverse della stessa mutazione.

Fra i diabete mitocondriali viene inclusa solitamente anche la **sindrome di Wolfram** (detta anche DIDMOAD: *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*), una sindrome che però è tipicamente autosomica recessiva, dovuta a mutazioni dei geni WTS1 o WTS2 (eterozigoti 1% negli USA - incidenza: 1/770.000 nel Regno Unito) ma che in una piccola percentuale può essere dovuta anche a una mutazione del mtDNA. In questa sindrome il diabete (insulino-dipendente, senza autoanticorpi) è solitamente la prima espressione, e si associa tipicamente ad atrofia del nervo ottico prima dei 16 anni di età. Le altre caratteristiche (diabete insipido, sordità...) compaiono più tardivamente fino a portare a morte intorno ai 30 anni.

## DIABETE E FIBROSI CISTICA (CFRD)

Il diabete rappresenta una delle complicanze maggiori della fibrosi cistica (FC). Inizia con un'iperglicemia postprandiale, seguita da una intolleranza al glucosio e infine dal diabete franco (CFRD, *Cystic Fibrosis-Related Diabetes*) solo inizialmente non accompagnata da iperglicemia a digiuno. La diagnosi è difficile perché spesso la tolleranza al glucosio e l'insulinoresistenza varia-

no molto nello stesso soggetto per molteplici fattori: infezioni respiratorie e infiammazioni, aumento della spesa energetica, malnutrizione, deficit di glucagone, anomalie gastrointestinali (malassorbimento, alterato svuotamento gastrico e motilità intestinale e malattia epatica)<sup>54</sup>.

Con l'avanzare dell'età, la prevalenza di CFRD tra i soggetti con FC aumenta: 9% dei bambini di 5-9 anni, 26% di quelli con 10-20 anni e 50% entro i 30 anni<sup>55</sup>. In genere sono più colpite le persone con una mutazione per FC più severa, le quali presentano un'insufficienza pancreatica per danno al pancreas esocrino<sup>55</sup>. La progressiva fibrosi e l'infiltrazione grassa di questo organo provocano lo sconvolgimento e la distruzione dell'architettura dell'insula, con perdita delle cellule  $\beta$  e delle cellule polipeptiche. Inizialmente c'è un marcato, ma non totale, deficit di insulina che si manifesta con un ritardo e abbassamento del picco di insulina durante la curva da carico di glucosio standard. In questa fase, la maggior parte dei pazienti è sensibile all'insulina in benessere, ma l'infezione e l'infiammazione possono provocare un'insulino-resistenza che può diventare anche molto severa. In questi casi, infatti, sono presenti sia un ridotto uptake di glucosio periferico sia una scarsa soppressione della produzione epatica di glucosio da parte dell'insulina<sup>57</sup>.

Il CFRD evolve molto lentamente; i sintomi d'esordio sono più frequentemente subdoli e difficilmente distinguibili dalla naturale evoluzione della malattia di base. Accanto alla poliuria e alla polidipsia, si verificano perdita di peso, scarsa velocità di crescita, ritardo nella progressione della pubertà e, infine, cronico e lento declino della funzione polmonare.

La chetoacidosi è rara perché comunque la secrezione insulinica è presente e quella di glucagone è ridotta<sup>58</sup>. L'ipoglicemia a digiuno si riscontra solo nei pazienti malnutriti e nei bambini piccoli a meno di una compromissione epatica. L'ipoglicemia reattiva ci può essere nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica; questa si riduce suddividendo l'apporto di carboidrati in piccole dosi

**MESSAGGI CHIAVE****Oltre al diabete di tipo 1 e al diabete di tipo 2 si conoscono:**

□ Il diabete MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*): un diabete a ereditarietà autosomica dominante, dovuto a deficit (primario, costituzionale) di produzione dell'insulina e curabile per anni con sulfaniluree oppure con basse dosi di insulina. L'acronimo MODY può anche essere letto come *Monogenic Diabetes of Young*.

□ In realtà, i diabeti monogenici con le caratteristiche generali del MODY sono almeno 11, dovuti a errori cromosomici diversi ma anche a meccanismi patogenetici diversi, che vanno dal difetto di glucocinasi (MODY2) al difetto di HNF-1 $\alpha$ , un fattore trascrizionale epatico (MODY3), al difetto di IPF-1, un fattore promotore della produzione di insulina.

□ Forme diverse di diabete sono associate a sindromi genetiche diverse, e presentano una diversa patogenesi: da auto-aggressione anticorpale, oppure da esaurimento precoce delle insule (per obesità con sindrome metabolica).

□ Il diabete neonatale, nelle sue due varietà cliniche (transitoria e permanente), è caratterizzato da basso peso alla nascita e da povertà di sviluppo delle insule, dovuta a differenti cause genetiche, dalla sovraespressione di alcuni geni e da alcune mutazioni, tra cui una mutazione del gene strutturale dell'insulina INS.

□ Anche il classico diabete autoimmune presenta almeno una significativa varietà clinica, o due: una per gli adulti (LADA, *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) e una per i bambini (LADY, *Latent Autoimmune Diabetes of Young*). Si tratta di una forma significativamente mite di diabete autoimmune, con lunga persistenza e funzionalità delle  $\beta$ -cellule, dovuta a una autoaggressione da autoanticorpi a basso titolo (con conservata capacità di auto-rigenerazione delle  $\beta$ -cellule).

□ Inoltre, sempre il classico diabete autoimmune (in genere con bassa autoaggressività e con un solo tipo di autoanticorpi) può associarsi (e sovrapporsi) al diabete da insulino-resistenza, in bambini obesi e con acantosis nigricans: si tratta del cosiddetto diabete doppio, o diabete di tipo 1.5.

□ La fibrosi cistica del pancreas nei lungosopravvissuti si accompagna di regola a diabete per fibrosi e sofferenza delle insule.

□ In alcuni pazienti oncologici il trattamento antitumorale, in particolare le terapie con L-asparaginasi (danno reversibile) o con tacrolimo o ciclosporina (danno permanente), ovvero se associato ad alte dosi di steroidi, possono provocare diabete.

distribuite nell'arco della giornata.

Se paragonati ai pazienti con FC non diabetici, i pazienti con CFRD hanno una ridotta funzionalità polmonare, uno stato nutrizionale più scadente e una sopravvivenza minore<sup>59</sup>.

I pazienti con CFRD possono presentare anche microangiopatia. In uno studio condotto su pazienti con FC e iperglicemia a digiuno dopo 10 anni dall'esordio del CFRD, sono stati riportati microalbuminuria (14% dei casi), retinopatia (16%), neuropatia (55%) e gastropatia (50%). Non c'è stato invece riscontro di microangiopatia nei pazienti senza iperglicemia a digiuno.

Per la diagnosi, si deve utilizzare l'OGTT, unico metodo per individuare l'iperglicemia a digiuno, e il monitoraggio glicemico continuo (CGM) in

caso di forte sospetto clinico dopo OGTT normale. L'Hb<sub>A1c</sub> è elevata solo nel 16% dei pazienti con CFRD e non è un esame affidabile<sup>60,61</sup>.

Il paziente con fibrosi cistica, anche se con il diabete, deve assumere una dieta ipercalorica e carica di grassi. La terapia che si utilizza in questi casi è l'insulina, che contribuisce a stabilizzare la funzionalità polmonare e migliora lo stato nutrizionale dei pazienti. Non ci sono dati certi sull'utilizzo dell'insulino-terapia nei pazienti con alterazione della tolleranza glucidica, anche se in alcuni casi si è dimostrata molto utile. Il bolo basale di insulina, o in alternativa l'infusione continua di insulina, contribuisce a un effetto anabolico continuo, mentre l'insulina a breve emivita permette di controllare

le glicemie postprandiali con flessibilità assecondando i diversi pattern di appetito. Per i pazienti in nutrizione enterale notturna l'insulina va somministrata prevalentemente di notte.

Da tener presente che, durante la riacutizzazione, i bambini e gli adolescenti con FC sono a maggior rischio di sviluppare iperglicemia, con un fabbisogno di insulina maggiore (fino a 4 volte), che va rapidamente scalata alla fine dell'acuzie<sup>62</sup>.

**DIABETE E SINDROMI**

Molte sindromi genetiche sono accompagnate da un aumento dell'incidenza di diabete mellito. Queste includono le anomalie cromosomiche (sindrome di Down, sindrome di Klinefelter e sindrome di Turner) e altre sindromi (vedi *Tabella D*). Il meccanismo alla base varia da caso a caso, e va dall'invecchiamento cellulare precoce all'eccessiva obesità associata a iperinsulinismo e insulino-resistenza, dal danno al recettore per l'insulina alla presenza di autoanticorpi.

**DIABETE IN ONCOLOGIA**

In oncologia, i protocolli che impiegano L-asparaginasi, alte dosi di glucocorticoidi, ciclosporina o tacrolimo (FK506) possono associarsi a diabete<sup>9</sup>. La L-asparaginasi di solito causa una forma di diabete reversibile<sup>63</sup>, mentre il tacrolimo e la ciclosporina possono causare una forma permanente di diabete, probabilmente per la distruzione delle cellule insulari<sup>64</sup>. Spesso il diabete è ciclico e associato con i cicli chemioterapici, soprattutto se associati a dosi elevate di glucocorticoidi.

In seguito ai trapianti, il diabete si verifica più frequentemente con l'uso di alte dosi di steroidi e tacrolimo; il rischio aumenta nei pazienti con obesità preesistente<sup>65,66</sup>.

**CONCLUSIONE**

Nella pratica quotidiana di un pediatra non specialista in diabetologia,



sarà infrequente venire a contatto con una delle forme di diabete esaminate in questo articolo. Nondimeno abbiamo ritenuto necessario fornire indicazioni di base su questi diabeti meno comuni, per poter avere in mente e condividere con i pazienti e le loro famiglie le informazioni chiave riguardanti la patogenesi e l'evoluzione nonché il trattamento di queste forme, e aiutarli a distinguerle dalle forme più comuni e più note di diabete.

## Indirizzo per corrispondenza:

Gianluca Tornese  
e-mail: [tornese@burlo.trieste.it](mailto:tornese@burlo.trieste.it)

## Bibliografia

- Tornese G, Rubert L, Tonini G, Faleschini E. Uno, cento, mille diabeti - Parte prima. Diabete mellito di tipo 1 e 2. Medico e Bambino 2011;30(6):360-6.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011;34:S62-S69.
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975;24(1):44-53.
- Reisman D. Mild diabetes in children. Am J Med Sci 1916;151:40-5.
- Graham G. Two cases of diabetes mellitus of an unusual type. Proc R Soc Med 1921;14:18-20.
- Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. Diabetes 1960;9:83-88.
- Fajans SS. Treatment of chemical diabetes mellitus with sulfonylurea compounds. Metabolism 1973;22(2):373-6.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. Q J Med 1974;43(170):339-57.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009;10(Suppl 12):3-12.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia 2010;53:2504-8.
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ 2011;343:d6044.
- Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypic aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. Diabet Med 2009;26:466-73.
- Chiarelli F, Trotta D, Stoffers DA. MODY (maturity onset diabetes of the young): una nuova sfida per il medico. Agg Med 2001;25:351-8.
- McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. Diabet Med 2011;28:1028-33.
- Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et al. 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.
- Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? Diabetologia 2000;43(10):1331-2.
- Steele A, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Colclough K, Hattersley AT. Microvascular complication risk in patients with 50 years of moderate hyperglycaemia: are target ranges for glycaemic control appropriate? Diabet Med 2011;28:28.
- Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. Diabetologia 1997;40:217-24.
- Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypic aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. Diabet Med 2009;26:466-73.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes 2000;49(8):1359-66.
- Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. Hum Mol Genet 2000;9(4):589-96.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009;10(Suppl. 12):33-42.
- Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol 2004;9(1):59-65.
- Greeley SAW, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17:13-9.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med 2004;350(18):1838-49.
- Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. Diabetes 2005;54(9):2503-13.
- Gloyn AL, Reimann F, Girard C, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. Hum Mol Genet 2005;14(7):925-34.
- Tonini G, Bizzarri C, 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(9):2210-3.
- Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. Hum Mol Genet 2006;15(11):1793-800.
- Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 2006;355(5):456-66.
- Nocerino V, Colombo C, Bonfanti R, et al. Mutations in IAPP and NEUROG3 genes are not a common cause of permanent neonatal/infancy/childhood-onset diabetes. Diabet Med 2009;26(6):660-1.
- Russo L, Iafusco D, Bresciniani S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. Diabetologia 2011;54(7):1693-701.
- Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. J Clin Invest 2008;118(6):2148-56.
- Senée V, Vattem KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. Diabetes 2004;53(7):1876-83.
- Sabbah E, Savola K, Kulmala P, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed Type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1534-9.
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42(2):359-62.
- Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care 1995;18(7):1050-64.
- Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? Diabetes Care 2000;23(11):1707-8.
- Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism. Implications for the development of new therapies. Diabet Med 1997;14(Suppl. 3):S32-S37.
- Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. Pediatric Diabetes 2010;11:4-11.
- Becker DJ, Libman IM, Pietropaolo M. Changing phenotype of IDDM: is it type 1 or type 2? Pediatr Res 2001;49:93A.
- Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? Pediatr Diabetes 2003;4(2):110-3.
- Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name. Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26(2):536-8.
- Vadacca M, et al. Gender differences and the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes with or without autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD). American Diabetes Association 67th Annual Scientific Sessions, 9-13 June 2006, Washington, DC, USA (Abstract Number: 1204-P).
- Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. Trends Endocrinol Metab 2007;18(2):52-7.
- Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, Autoimmunity, and Double Diabetes in Youth. Diabetes Care 2011;34(S2):S166-S170.
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis:



- weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(7):914-22.
48. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:716-26.
49. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005;48(6):1038-50.
50. Broosk-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2222-7.
51. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finnegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26(1):138-43.
52. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-9.
53. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.
54. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl 12):43-50.
55. Lanngs S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr Scand* 1993;82(2):150-4.
56. O'Riordan SGA, Ennis S, George S, et al. Genetics of cystic fibrosis related diabetes and non diabetes. *Horm Res* 2007;68(Suppl.1):44-69.
57. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1022-8.
58. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008;152:540-5.
59. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146:681-7.
60. O'Riordan SM, George S, Hoey H, Costigan C. Continuous glucose monitoring enhances the detection of cystic fibrosis related diabetes in children with cystic fibrosis. *Diabetologia* 2007;50(Suppl. 1):S1-S538.
61. Marchetti F, Tornese G, Faleschini E, Poli F. Diagnosis of diabetes. What about cystic fibrosis? *BMJ* 2009;339:b5644.
62. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
63. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68:396-402.
64. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
65. Al Urzi A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001;72:1020-4.
66. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-61.

