

Dalla pediatria “disciplina scientifica” nasce l’endocrinologia pediatrica

Salvatore Di Maio

Primario ospedaliero emerito AORN Pediatrica “Santobono - Pausilipon”, Napoli

Il presente lavoro è stato in parte presentato sotto forma di Lettura al Convegno di Endocrinologia Pediatrica: “APPRENDO. Approcci endocrinologici in Pediatria” svoltosi a Napoli presso il “Centro Congressi Federico II” il 19 ottobre 2024

Le subspecialità pediatriche nacquero dalla pediatria, disciplina scientifica, dopo gli studi di Gamble sul metabolismo delle basi fisse durante il digiuno, fondamentali per la comprensione dei meccanismi che regolano l’omeostasi idroelettrolitica e acido-base. Edwards Park, capo del dipartimento di pediatria di Baltimora, creò ambulatori distinti per problema clinico e affidò quello sui “disturbi della crescita” a Lawson Wilkins, fiducioso che la nascente endocrinologia avrebbe contribuito alla comprensione dei problemi di crescita e pubertà. Wilkins curiosamente non si occupò mai di diabete infantile il cui trattamento fu per decenni patrimonio degli internisti e lo sviluppo della diabetologia fu indipendente e parallelo a quello dell’endocrinologia. Il primo a interessarsi di endocrinologia pediatrica a Napoli fu un auxologo dell’Ospedale Santobono, Enrico Tatafiore, la cui indagine clinica precedette di anni l’interesse universitario per questa subspecialità pediatrica.

The pediatric sub-specialties were born from Paediatrics, a scientific discipline following Gamble’s studies on the metabolism of fixed bases during fasting, fundamental for understanding the mechanisms that regulate hydro-electrolyte and acid-base homeostasis. Edwards Park, head of the Department of Pediatrics in Baltimore, created separate clinics by clinical problem and entrusted the one on “growth disorders” to Lawson Wilkins, confident that the nascent endocrinology would contribute to the understanding of growth problems and puberty. Wilkins curiously never dealt with childhood diabetes, the treatment of which was the heritage of Internists for decades and the development of diabetology was independent and parallel to that of endocrinology. Finally, the first to be interested in pediatric endocrinology in Naples was an auxologist from the Santobono Hospital, Enrico Tatafiore, whose clinical investigation preceded the University interest in this pediatric sub-specialty by years.

Le principali sfide che la pediatria di fine Ottocento e inizio Novecento dovette affrontare furono le malattie infettive, i disturbi nutrizionali e i problemi di igiene. In particolare in quegli anni i più importanti problemi clinici e di sanità pubblica erano la “questione del latte” e la diarrea [1].

Può sorprendere che si stia partendo da problematiche nutrizionali e infettivologiche in una storia della endocrinologia pediatrica, ma vedremo subito che fu proprio dalla ricer-

ca sulle condizioni che alterano l’omeostasi idroelettrolitica e acido-base nella diarrea e nel digiuno che nacque la pediatria “scientifica” che fu il fondamento delle future subspecialità. La prospettiva di questa riflessione sulla storia dell’endocrinologia pediatrica ha privilegiato le origini perché esse furono strettamente legate al raggiungimento di dignità scientifica della pediatria, avvenuto praticamente un secolo fa.

I fattori determinanti le fondamentali acquisizioni scientifiche furono due: l’applicazione della chimica alla clinica e l’evoluzione dell’organizzazione sanitaria [2-4].

Nei primi anni del Novecento, infatti, era ormai maturata l’idea che si potevano fare progressi nella conoscenza e nella cura delle malattie solo introducendo nella clinica la metodologia chimica già in uso in fisiologia grazie allo sviluppo della chimica biologica poi detta “biochimica”: ben noto è l’aforisma “from bench to bed and back again”, diffuso in quegli anni nel mondo scientifico e caro poi a Füller Albright, uno dei più grandi ricercatori clinici della storia della medicina.

Parallelemente allo sviluppo della biochimica in clinica, si era sviluppato il concetto di “dipartimento” nell’organizzazione dell’assistenza in quanto esso permetteva il concorso di più competenze che disponevano di opportune risorse edilizie e strumentali nell’affrontare determinati problemi, e di dipartimento “a tempo pieno”, ritenuto a livello universitario, in particolare da John Howland, direttore a Baltimora del primo dipartimento pediatrico nordamericano, necessario per svolgere serenamente l’assistenza, la didattica e la ricerca, senza preoccupazioni derivanti da uno stipendio insufficiente. L’istituzione di Baltimora [4] si presentava dal 1911 ben organizzata e comprendente un laboratorio all’avanguardia che richiamò molti ricercatori. In esso uno degli interessi maggiori era lo studio della diarrea che, come si è accennato, costituiva una piaga sociale, oltre al rachitismo e all’epilessia. Tra i medici assunti da Howland c’era James Lawder Gamble il quale, ricco soprattutto dell’esperienza maturata nel laboratorio di Henderson dove questi aveva studiato in modo quantitativo l’equilibrio acido-base e convinto della utilità dei bilanci per lo studio dei meccanismi che regolano la costanza dell’ambiente interno, intuì che lo studio mediante bilanci dei bambini in digiuno chetogeno per la cura dell’epilessia nello stesso dipartimento poteva essere un ideale modello sperimentale per studiare le risposte dell’organismo al digiuno. Lo studio fu intenso dal 1919 al 1923, anno in cui Gamble ne pubblicò i risultati [5], che chiarivano i meccanismi di regolazione della omeostasi dell’equilibrio acido-base e degli elettroliti durante il digiuno. Presentati in un modo tanto innovativo e logico, tali dati hanno costituito un modello di lavoro scientifico per i ricercatori fino ai giorni nostri.

Questo lavoro del 1923 portò al riconoscimento di dignità scientifica alla ricerca pediatrica [6,7]. Gamble con i suoi studi infatti iniziò a svelare l’allora misterioso adattamento dei reni, dei polmoni e del volume extracellulare ai cambiamenti indotti dalla disidratazione e dalla perdita di elettroliti. Le acquisizioni scientifiche dello studio sul digiuno, insieme con quelle ottenute con un altro lavoro sulla stenosi ipertrofica del piloro in un modello sperimentale nel coniglio i cui risultati furono pubblicati nel 1925 [8], posero le basi del trattamento razionale della disidratazione e della perdita di sali, alterazioni di interesse per tutta la patologia medica e chirurgica, non limitate alla diarrea e al digiuno e certamente non soltanto all’età pediatrica.

La nascita delle subspecialità si realizzò qualche anno più tardi quando il direttore del dipartimento di Baltimora era Edwards Park, succeduto a John Howland dal 1927 [7]. Convinto che i progressi della ricerca per la cura delle malattie croniche potessero venire solo dall’impegno di ricercatori concentrati su un particolare problema, Park organizzò il dipartimento in ambulatori e reparti di degenza. L’aspetto innovativo, e solo apparentemente semplice, consisteva nel fatto che ogni ambulatorio era dedicato a un definito problema clinico.

L'origine dell'endocrinologia pediatrica

Nel 1935 Park propose a Lawson Wilkins l'ambulatorio dei "disturbi della crescita", argomento all'epoca "misterioso", ma Park era convinto che la nascente endocrinologia avrebbe certamente contribuito a risolvere i problemi di crescita e di pubertà [7]. Wilkins, che già aveva rinunciato alla proposta di un ambulatorio di epilessia perché per lui "deprimente" dopo l'esperienza di alcuni anni maturata nel decennio precedente sempre a Baltimora, accettò solo dopo le insistenze di Park.

Per comprendere la iniziale resistenza di Wilkins è sufficiente la lettura della classificazione delle malattie che poi saranno riconosciute endocrinopatie nei trattati di pediatria più diffusi tra fine Ottocento e gli anni '20 del Novecento, cioè i due trattati nordamericani di Starr [9], Holt e Howland [10], e quello tedesco di Pfaundler e Schlossmann [11]. In essi il cretinismo sporadico o mixedema era classificato tra le malattie del sistema nervoso centrale; gozzo, palpitazioni e esoftalmo, cioè la malattia di Graves-Basedow, erano descritti nel capitolo sul cuore, anche se non mancava chi la considerava nell'adulto una forma di isteria...; laringospasmo, spasmofilia e tetania, ora noti segni di ipocalcemia, erano discussi ancora nel capitolo del SNC, mentre il diabete mellito o era incluso tra le "malattie generali non infettive" oppure tra le "malattie dell'apparato uro-genitale".

Tra il 1935 e la fine degli anni quaranta Wilkins registrò i dati clinici raccolti nell'ambulatorio di endocrinologia pediatrica e i risultati furono da lui elaborati e rappresentati sotto forma di schemi, disegni e fotografie che esemplificavano i processi patologici sia a scopo didattico che scientifico [12]. Wilkins li presentava e discuteva alle riunioni dell'American Academy of Pediatrics e, più tardi, li portò al Primo Congresso Internazionale di Pediatria di Zurigo nel 1950 [6,12], discutendoli nella sessione Poster. Si trattò di un'ampia presentazione che forniva esempi di ciascuna delle patologie endocrine pediatriche corredati dai criteri diagnostici e da informazioni fisiopatologiche; essa fece conoscere Wilkins alla comunità scientifica pediatrica internazionale e rappresentò il nucleo su cui egli sviluppò la prima edizione del suo classico libro di testo *La diagnosi e il trattamento dei disturbi endocrini nell'infanzia e nell'adolescenza* pubblicata nel 1950. Questo testo ebbe il pregio di includere l'adolescenza, ma curiosamente ignorò del tutto il diabete mellito di cui egli mai si occupò. Le malattie di cui Wilkins si occupò nei primi anni, invece, furono l'ipotiroidismo, l'iperplasia congenita del surrene o SAG e l'agenesia gonadica. Non disponendo all'epoca delle curve dei percentili, elaborò un grafico su cui riportava in ascisse l'età cronologica e sulle ordinate l'età di sviluppo (età in altezza, età mentale e età ossea) e con questo metodo descrisse, tra l'altro, le varianti normali della bassa statura, l'importanza dell'età ossea nel monitorare la crescita degli ipotiroidici trattati con l'estratto di tiroide (all'epoca non erano disponibili i dosaggi degli ormoni periferici e del TSH), la crescita, la diagnosi e successivamente il monitoraggio della crescita nella SAG una volta introdotto il cortisone in terapia.

Nel 1942 Allan Butler, direttore del dipartimento di pediatria di Boston, sollecitato dall'entusiasmo di Fuller Albright per la creazione di una endocrinologia pediatrica, affidò a Nathan Talbot l'ambulatorio di endocrinologia pediatrica del dipartimento creando così il secondo centro di endocrinologia pediatrica negli Stati Uniti [12]. Già dieci anni dopo, nel 1952, Talbot, con Sobel, McArthur e Crawford, pubblicò quello che allora rappresentava il secondo libro di testo di endocrinologia pediatrica, dopo quello di Wilkins (*L'endocrinologia funzionale dalla nascita all'adolescenza*), con una impostazione più metabolica di quello di Wilkins per i più stretti legami di ricerca che Talbot e collaboratori avevano avuto con Gamble.

In Europa l'endocrinologia pediatrica nacque formalmente nel corso di una riunione di trentadue pediatri ed endocrinologi, provenienti dai Paesi europei e da Israele, alcuni dei quali con

esperienza a Boston e a Baltimora. La riunione fu convocata dal professor Andrea Prader al Kinderspital di Zurigo nel luglio 1962. Tutti espressero la volontà di condividere esperienze cliniche e di ricerca su un terreno intellettuale comune riunendosi periodicamente ogni anno come Paediatric Endocrinology Club. L'entusiasmo fu grande e di lì a poco nacque la Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE) [13].

In Italia la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) fu costituita nel 1977 per volontà di pediatri che ormai da anni si stavano dedicando all'endocrinologia e al diabete [14,15]. Nel volume *I primi 40 anni SIEDP del 2017* (coordinato da Mohamad Maghnie e Dario Iafusco con la revisione di Graziano Cesaretti e la redazione della CCI Srl) viene ricostruita "la storia e il funzionamento della Società nei suoi primi 40 anni". A esso si rimanda anche per la storia della endocrinologia napoletana dagli anni '70 ai giorni nostri.

In questa sede si ricorda un aspetto singolare e forse poco noto delle origini della endocrinologia pediatrica a Napoli e cioè che essa fu preceduta dall'attività dell'"auxologia", nata presso l'Ospedale Santobono dove nel 1948 fu istituito un Centro di Auxologia diretto dal pediatra Enrico Tatafiore, secondo centro di auxologia in Italia dopo il primo di Genova fondato da Giovanni De Toni.

Poiché lo studio della crescita e della pubertà sono "istituzionali" dell'auxologia, era inevitabile che Enrico Tatafiore, studiandone la fisiopatologia, "incontrasse" gli ormoni che sono gli "effettori della crescita" [17-20]. Va tenuto presente che almeno fino agli anni '60 le possibilità di dosare gli ormoni nel sangue periferico erano limitate e di questo soffrì anche l'esperienza di Tatafiore. Questi con i suoi allievi Posteraro, Klain, Perrotta e Caruso si occupò di molti aspetti della crescita e della pubertà, in fisiologia e in patologia, coinvolgendo tra l'altro anche un radiologo, Ciro Sandomenico, per lo studio dell'età ossea e delle deformità ossee secondarie alla obesità: l'interesse per quest'ultima fu originale e innovativa in un periodo in cui ancora non era esplosa l'"epidemia di obesità" che permane un problema anche ai nostri giorni.

Oltre allo studio della crescita in pubertà e delle sue relazioni con l'età ossea, Enrico Tatafiore fu anche interessato alla cura del diabete mellito infantile e, insieme con l'allievo Pasquale Perrotta, preparò un volumetto dal titolo *Elementi di terapia del diabete mellito nel bambino e nell'adolescente* già negli anni '60 del secolo scorso [20]. In continuità con questa esperienza Pasquale Perrotta, lasciato il Santobono e divenuto primario di pediatria prima a Vallo di Diano e poi a Torre Annunziata, mantenne l'interesse per il diabete mellito raggiungendo negli anni '80 il brillante risultato di essere tra i primi in Italia, e certamente il primo assoluto in Campania, a organizzare campi scuola per bambini e adolescenti diabetici. Nel 1973 al Santobono Ulderico Klain successe a Tatafiore e continuò con l'interesse alla obesità, oltre a coltivare lo studio della bassa statura il cui trattamento si era arricchito negli anni, prima con il GH estrattivo e poi con quello biosintetico da DNA ricombinante nella cura del deficit di ormone della crescita [21-23].

Ripercorrendo le origini e lo sviluppo dell'endocrinologia pediatrica risulta evidente che essa è solo apparentemente omogenea perché due delle sue componenti, l'auxologia e la diabetologia, rappresentano sostanzialmente due discipline autonome. Questa sostanziale differenza in fondo rispecchia quanto avvenuto in medicina interna nel cui ambito esistono tre società scientifiche, la Società Italiana di Endocrinologia (SIE), la Società Italiana di Diabetologia (SID) e, più recentemente, la Società Italiana dell'Obesità (SIO).

Pertanto si ritiene utile riflettere su queste due discipline.

L'auxologia

In Europa l'auxologia era una disciplina già autonoma a inizio Novecento, nata nella seconda metà dell'Ottocento dall'antro-

pologia da cui aveva ereditato la metodologia antropometrica, e così nominata nel 1911 da Paolo Godin. Misurazioni delle altezze dei coscritti sono documentate già a fine Settecento quando erano raccolte soprattutto per motivi militari. Furono gli antropologi a fare i primi studi sul fenomeno della “crescita” e ad applicare la metodologia auxometrica ancor prima che i pediatri ne comprendessero l'importanza e la usassero: è appena il caso di ricordare che nel *Trattato americano di Malattie dei bambini* di Louis Starr, pubblicato nel 1898 a Philadelphia da W.B. Saunders, non esiste un capitolo sulla crescita dei bambini. E ancora, nell'edizione 1925 del volume *LAROUSSE Médical illustré diretto da Galtier – Boissière della Librairie LAROUSSE – Paris*, sotto la voce “croissance” sono riportati solo dati medi sulla crescita con le semplici affermazioni che “il peso alla nascita triplica all'età di un anno e la crescita risente dell'azione di anomalie e/o malattie”. Nella Clinica Medica di Padova invece a fine Ottocento la metodologia auxometrica era già una istituzione della medicina costituzionale, la cui visione olistica permise di accogliere immediatamente la nascente “dottrina degli ormoni” che né la teoria organicista di Morgagni/Virchow, né quella infettivologica di Pasteur/Koch riuscivano a comprendere.

L'ingresso formale dell'auxologia come disciplina autonoma nei trattati di pediatria fu tardivo: nell'edizione del 1908 del trattato tedesco di pediatria di Pfaundler e Schlossmann si trova solo un paragrafo sulla crescita in peso e in altezza nel capitolo “Nutrizione”, così come nel 1927 nel trattato di pediatria degli statunitensi Howland e Holt.

Peraltro anche in trattati di pediatria più recenti, come quello tedesco di Keller e Wiscott, tradotto in italiano da Rolando Bulgarelli per la casa editrice SEU di Rom nel 1969, non sono descritti i percentili e c'è solo un accenno al somatogramma secondo De Rudder, costruito su età e altezza in cui un bambino è definito “piccolo” se l'altezza è compresa tra -1 e -3 DS, “nano” se maggiore di -3 DS.

In Italia va ricordata la classificazione proposta da Giovanni De Toni, professore di pediatria a Genova, il quale elaborò un nuovo “metodo auxologico” nell'articolo *Proposta di una semplice griglia auxometrica per la valutazione dell'accrescimento umano durante l'età evolutiva* nel 1951 [16]. La classificazione comprendeva una quantificazione delle turbe dell'accrescimento staturale e ponderale da inserire in una vera e propria griglia recante al centro l'area della normalità e, intorno a questa, le variazioni per difetto e per eccesso di statura e peso riferite all'età espressa in anni e basata sugli scarti dalla media e sul prevalere relativo di peso e altezza: ebbe un successo soprattutto nazionale per l'autorevolezza dello studioso fino agli anni '70 quando si imposero le più pratiche curve della distribuzione di frequenza espressa in percentili. Il loro principale vantaggio più immediato e pratico, tra gli altri, è la possibilità della rappresentazione nel tempo della crescita individuale.

Finalmente nel 1973 l'ottimo trattato scozzese di Forfar e Arneil, *Textbook of Paediatrics della Churchill Livingstone* (Edinburg-London 1973), includeva un magistrale capitolo sull'accrescimento e lo sviluppo scritto da Tanner, e similmente nel trattato di Fanconi e Wallgren, terza edizione italiana sulla nona tedesca, tradotto in italiano da Roberto Burchio e pubblicato nel 1976-1977 dalla casa editrice Vallardi di Milano, si trova un capitolo sulla crescita scritto da Andrea Prader: in entrambi i trattati è ormai presente un capitolo dedicato all'accrescimento e allo sviluppo puberale e sono offerti al lettore, tra l'altro, le curve di distanza e quelle di velocità di crescita in percentili.

Fino agli anni '80 la ricerca auxologica aveva documentato i cambiamenti secolari nel peso alla nascita, nella crescita e nella maturazione puberale, e le differenze di crescita in base alla classe sociale, alla dimensione della famiglia e all'ascendenza della popolazione, determinando il riconoscimento della pla-

sticità della crescita umana. Gli studi longitudinali sono stati determinanti nel rivelare i processi di crescita, come lo “scatto di crescita”, un'accelerazione della crescita in altezza di breve durata tra la seconda e terza infanzia, che probabilmente corrisponde alla *proceritas prima* degli antropologi/auxologi di inizio Novecento, Godin e Stratz. Un altro processo di crescita descritto è stata la discussa natura saltatoria della crescita umana, o crescita a scatti (*saltation and stasis*) [24,25].

Successivamente ampi studi di coorte hanno ampliato le nostre conoscenze sulla crescita intrauterina, in prima infanzia e sulla loro associazione con gli esiti nell'adulto e con gli effetti intergenerazionali. Infine è stato elaborato lo standard per la crescita ottimale dei neonati e dei lattanti da parte del Multicentre Growth Study dell'OMS [26,27].

Un altro campo di studio dell'auxologia è stata la costruzione di curve di crescita “tempo dipendenti”. La prima pubblicazione di curve di crescita per l'altezza e per la velocità di crescita in altezza distinte per bambini a maturazione precoce o tardiva fu quella di Tanner e Davies nel 1985 [28]. Più recentemente c'è stato il tentativo di migliorare l'integrazione del tempo di crescita nelle curve di crescita da parte di Tim Cole con il SITAR, il metodo che modella le curve integrando velocità di crescita, la crescita e il “tempo” con una Simultanea Traslazione e (And) Rotazione [29].

È stato inoltre meglio definito il concetto di “minipubertà” quale fase fisiologica di sviluppo nei due sessi, e sono state stabilite significative correlazioni tra la “crescita nei primi anni”, il “tempo della pubertà” e “il peso in pubertà”, quest'ultimo determinante per l'obesità negli anni successivi [30,31].

Infine è doveroso un cenno all'auxologia universitaria a Napoli. Alla futura università “Vanvitelli” si occuparono di auxologia a scopo didattico Ferdinando Iafusco e Rosario di Toro, i quali pubblicarono nel 1972 un *Compendio di auxologia normale e patologica* [32]. A conferma che la auxologia è una disciplina propedeutica non solo alla endocrinologia ma alla pediatria generale e a tutte le subspecialità pediatriche, vanno ricordati gli studi auxologici: Luigi di Greco, già professore ordinario di pediatria alla Federico II, il quale, dopo aver studiato alla scuola di Tanner a Londra, ha tra l'altro applicato, a scopo prognostico, le metodologie auxologiche (strumentali e matematiche) a coorti di pazienti affetti da patologie croniche, in particolare pazienti affetti da celiachia o da fibrosi cistica oppure da insufficienza renale cronica [33].

La diabetologia

È sorprendente che, nonostante la pubblicazione dei lavori di Gamble sulla disidratazione fosse avvenuta nel 1923, fu solo alla fine degli anni '40 che Butler applicò queste acquisizioni al trattamento del coma diabetico, richiamando per primo l'attenzione della comunità scientifica sulla necessità della reidratazione e della correzione elettrolitica di sodio, cloro e potassio per una sicura ed efficace correzione della chetoacidosi [34-36]. La verità è che, sebbene il diabete mellito, in modo paradigmatico il tipo 1 che dipende dalla carenza di insulina, rappresenti una tipica malattia endocrina, le origini e l'evoluzione sia della diabetologia clinica che della ricerca diabetologica sono state specifiche per cui lo sviluppo della diabetologia è stato parallelo a quello della endocrinologia, sia in medicina interna che in pediatria. Questa indipendente evoluzione spiega l'esistenza di società scientifiche di diabetologia distinte da quelle di endocrinologia sia per l'adulto che per il bambino. Infatti, sebbene l'ESPE abbia tra i suoi obiettivi anche la ricerca sul diabete e l'educazione dei diabetici, è un fatto che, come negli Stati Uniti d'America, l'unione tra le due discipline sia avvenuta sostanzialmente per motivi economici e di opportunità politica in quanto i percorsi sono stati e restano in pratica distinti [12]. Una riprova è l'esistenza dell'International Society for Pediatric and Adolescent

Diabetes (ISPAD), società pediatrica dedicata esclusivamente a questa malattia. Ed è così anche in Italia dove è vero che la società pediatrica è intitolata ad entrambe, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), tuttavia è significativo che alla presidenza di essa si alternino con regolarità un diabetologo e un endocrinologo.

La complessità del trattamento del diabete fu evidente sin dai primi anni dell'uso dell'insulina, iniziato nel 1922, e le difficoltà pratiche oltre quelle concettuali potrebbero da sole giustificare da una parte il precoce impegno a tempo pieno dei medici dedicati all'assistenza del malato diabetico e, dall'altra, l'organizzazione di strutture dedicate alla malattia diabetica e alle sue complicanze, come era successo in precedenza per esempio per la cura della tubercolosi.

Dopo la fondamentale dimostrazione dei fisiologi Oskar Minkowski e Joseph von Mering nel 1886 che il pancreas è una ghiandola importante per il mantenimento dell'omeostasi del glucosio [36], e dopo gli studi nel 1916 del fisiologo rumeno Nicolae Constantin Paulescu che isolò una sostanza chiamata pancreaticina, un estratto di pancreas bovino che, iniettato nei cani, gli permise di dimostrare dettagliatamente l'effetto antidiabetico e antichetogeno dell'estratto di pancreas [37] (risultati sfortunatamente conosciuti troppo tardi per la sua partecipazione alla prima guerra mondiale), furono appunto gli studi di Frederick Banting che portarono alla purificazione dell'insulina e alla sua somministrazione all'uomo. Banting era un giovane chirurgo canadese che fu accolto nel laboratorio di John Macleod, eminente biochimico interessato al diabete presso l'università di Toronto. Dal 16 maggio 1921 Banting iniziò i suoi esperimenti, assistito dal giovane studente di medicina Charles Best. Dalla fine del 1921, James Collip, esperto biochimico, si unì a Banting e Best e sviluppò una migliore tecnica di estrazione e purificazione del principio attivo. La sostanza così ottenuta, inizialmente chiamata da loro "insletin", ebbe successivamente il nome di "insulina" dal capo del laboratorio MacLeod. Il passo successivo del gruppo di studio, quello veramente originale, fu testare l'insulina negli esseri umani. Così l'11 gennaio 1922 venne somministrata insulina a Leonard Thompson, un ragazzo di 14 anni in cura per diabete all'ospedale di Toronto. Leonard stava seguendo la terapia standard per l'epoca, cioè una dieta di poche calorie e con ridottissima quantità di carboidrati per cui, come altri pazienti così trattati, era in uno stato critico di malnutrizione. Purtroppo, dopo l'iniezione di 15 ml di insulina nel gluteo l'11 gennaio, Leonard sviluppò un ascesso in questa sede e le sue condizioni peggiorarono. Fortunatamente Collip migliorò ulteriormente la qualità di insulina estratta e il 23 gennaio Leonard Thompson ricevette una seconda iniezione. I risultati furono eccellenti. Il suo glucosio nel sangue da 520 mg/dl scese a 120 mg/dl in 24 ore e i chetoni urinari scomparvero. Questo adolescente continuò il trattamento con insulina e visse altri 13 anni, morendo purtroppo di polmonite a 27 anni [38].

Nella pratica clinica le nuove conoscenze sulla produzione e sull'uso dell'insulina diventarono patrimonio dei soli internisti e restarono quasi esclusivamente nelle loro mani fino a diversi decenni dopo l'introduzione dell'insulina in terapia umana. Infatti, uno dei primi medici a concentrarsi sul diabete infantile negli Stati Uniti non fu un pediatra ma un internista, Priscilla White, assistente e collaboratrice di Elliot Joslin a Boston, famoso diabetologo già prima della scoperta dell'insulina perché all'epoca fautore della terapia dietetica del diabete mellito. Dopo la scoperta dell'insulina, cui peraltro non aveva partecipato, e la sua introduzione in terapia umana, Joslin divenne il leader mondiale della terapia del diabete, indicando per primo l'importanza dell'educazione del paziente per un efficace uso dell'insulina nel singolo soggetto. Nel 1932 Priscilla White pubblicò quello che molto probabilmente fu il primo libro di testo per curare il diabete infantile e dell'adolescente: *Il diabete nell'infanzia e nell'adolescenza*. La White si interessò non solo a bambini e adolescenti ma, collaborando con gli ostetrici, si dedicò con successo anche all'assistenza alle donne diabetiche desiderose di diventare madri [39].

Fino agli anni '60 del secolo scorso erano sempre gli internisti a dirigere i reparti di ricovero dei bambini diabetici, anche quando aumentò il numero di pediatri dediti al diabete la cui formazione in diabetologia avveniva comunque sempre presso gli internisti. Una decisiva accelerazione dell'interesse pediatrico per il diabete mellito venne solo dalla pubblicazione dei risultati dell'ampio studio finanziario dal NIH su *Controllo e Complicanze del Diabete mellito (DCCT)*, eseguito dal 1982 al 1993 [40]. Da allora è stata rivoluzionata la cura del diabete sia dei bambini che degli adolescenti e anche il lavoro dei gruppi di endocrinologia pediatrica è stato riorganizzato in tutti i paesi. Basti ricordare la crescente introduzione di presidi tecnologici per il controllo intensivo della glicemia che ha ulteriormente incrementato l'intensità dell'impegno culturale e assistenziale del medico nonché quello educativo richiesto necessariamente anche al paziente e alla sua famiglia.

In Europa fu soltanto nel 1972 che Zvi Laron (Tel Aviv), Henri Lestrade (Parigi) e Helmut Loeb (Bruxelles) [41] decisero che era necessaria un'associazione pediatrica separata dalla medicina interna per la cura e l'educazione dei bambini e degli adolescenti affetti da diabete. Nacque così il Gruppo Internazionale di Studio sul Diabete nei Bambini e negli Adolescenti (ISGD) il cui nome nel 1993 fu cambiato in Società Internazionale per il Diabete Pediatrico e dell'Adolescenza (ISPAD). In Italia in modo simile il trattamento del diabete mellito infantile fu prevalentemente patrimonio dei clinici medici e degli internisti. A Napoli, oltre alla attività dei clinici medici universitari e dei primari internisti ospedalieri, va ricordata quella di Andrea D'Agostino che fondò e presiedette a lungo l'Associazione Medici Diabetologi e organizzò l'AID, una rete di 12 ambulatori specializzati in convenzione, che proponeva un modello assistenziale *ante litteram* di gestione integrata dei percorsi e cartella clinica unificata [42].

Ci furono, comunque, eccezioni al predominio degli internisti. Di seguito sono ricordati i pediatri italiani impegnati, già negli anni '50, specificamente nel follow-up di una popolazione diabetica infantile.

Nel Lazio nacque il Diabetarium della Pontificia Opera Assistenza, a via della Torre di Palidoro (Fiumicino), ora padiglione dell'Ospedale Bambino Gesù, la cui attività fu affidata a Massimo Orsini da Gino Frontali, direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Roma dal 1943 al 1959. Orsini seguiva i casi di diabete mellito infantile assistito dagli allora giovanissimi Antonino Presti e Brunetto Boscherini [14].

In Lombardia, all'Università di Milano, già negli anni '60 Giuseppe Chiumello, con la direzione di Eugenio Schwarz-Tiene, iniziò a interessarsi di diabete mellito.

Nel 1970 al Congresso Nazionale della SIP di Sassari, Massimo Orsini, Brunetto Boscherini e Giuseppe Chiumello presentarono e discussero la terapia del diabete tipo 1, inclusa quella della chetoacidosi diabetica [14].

In Campania abbiamo già visto l'impegno di Pasquale Perrotta per il diabete mellito infantile già negli anni '60 quando era assistente di Enrico Tatafiore [20]. Più tardi fondò a Torre Annunziata un centro di diabetologia che ebbe, tra l'altro, il merito di organizzare negli anni '80 per la prima volta in Campania i "campi scuola" per i bambini diabetici, precedendo di alcuni anni l'attività che poi sarebbe stata dei centri regionali universitari della "Federico II" e della "Seconda Università di Napoli", poi "Università della Campania Luigi Vanvitelli". ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online

Bibliografia

1. Eknoyan G. On the Evolution of Pediatrics and the Emergence of Pediatric Nephrology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12: 406-11
2. Friis-Hansen B. Salt and water therapy in: History of Pediatrics 1850-1950. Edited by BL Nichols, A. Ballabriga, and N. Kretchmer. Nestlè Nutrition Workshop Series, Vol. 22. Nestec Ltd. Vevey/Raven Press Ltd. New York 1991, pages 257-66
3. Jack Metcalf. Salt and water disorders in: History of Pediatrics 1850-1950. Edited by BL Nichols, A. Ballabriga, and N. Kretchmer. Nestlè Nutrition Workshop Series, Vol. 22. Nestec Ltd. Vevey/Raven Press Ltd. New York 1991, pages 189 - 201
4. National Academy of Sciences. James Lawder Gamble 1883—1959. A Biographical Memoir by Robert F. Loeb. Biographical Memoir. Copyright 1962 of National Academy of Sciences. Washington D.C.
5. Gamble JL, Ross GS, Tisdall FF. The metabolism of fixed base during fasting. *J Biol Chem* 1923; 58:633-95
6. Andrea Prader. Pediatric Endocrinology in: History of Pediatrics 1850-1950. Edited by BL Nichols, A. Ballabriga, and N. Kretchmer. Nestlè Nutrition Workshop Series, Vol. 22. Nestec Ltd. Vevey/Raven Press Ltd. New York 1991, pages 97-103
7. Childs B. Profiles in Pediatrics II: Edwards Park. *J Pediatr* 1994;125:1009-13
8. Gamble JL, Ross LG. The Factors in Dehydration Following Pyloric Obstruction. *J Clin Invest* 1925;1:403; Gamble JL, McIver LA. A Study of the Effects of Pyloric Obstruction in Rabbits. *J Clin Invest* 1925;1:531
9. Starr L, Editor. An American Textbook of the Diseases of Children. W.B. Saunders, 1898
10. Pfaundler M e Schlossmann A, Editors. The diseases of Children. English Translation edited by Shaw and La Fetra. Lippincott Philadelphia & London, 1908
11. Holt LE and Howland J, Editors. The Diseases of Infancy and Childhood: for the Use of Students and Practitioners of Medicine. D. Appleton and Company, 8[^] Ed, 1922
12. Fisher DA. A short history of pediatric endocrinology in North America. *Pediatr Res.* 2004;55:716-26
13. Illig R, Laron Z, Visser HKA. From the Paediatric Endocrinology Club to the European Society for Paediatric Endocrinology: the early years of ESPE. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9:417-21
14. Brunetto Boscherini, comunicazione personale, giugno 2024
15. SIEDP. I primi 40 anni SIEDP, 2017.
16. De Toni Giovanni. Proposta di una semplice griglia auxometrica per la valutazione dell'accrescimento umano durante l'età evolutiva". *Minerva Pediatrica* III 1951;2:83-8
17. Mazzeo A, Tatafiore E. Auxology. XIII. Relation between endocrinology and auxology. *Pediatrics (Napoli)* 1952;60:15-33)
18. Tatafiore E. Endocrinology and auxology; need for simplified methods for studying infantile endocrinology. *Minerva Med* 1955; 46:523-7
19. Tatafiore E. Importance of the recognition of endocrine diseases in young children. *Athena* 1958;24:121-5
20. Caruso Francesco. Storia dell'Ospedale Santobono. Reminiscenze. Napoli 2015, opuscolo inedito; comunicazione personale
21. Klain U. Etiopathogenesis & therapy of obesity in the developmental period. *Athena* 1957;23:154-7
22. Klain U. Social damage in children due to excessive sedentaryness and lack of auxologic gymnastics in schools today. *Riv Clin Pediatr* 1968;81:1095-6
23. Klain U. Frequency and importance of skeletal changes in infantile obesity. *Minerva Pediatr* 1970;22:898-900
24. Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML. Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 1992;258:801-3
25. Hermanussen M, Geiger-Benoit K. No evidence for saltation in human growth. *Ann Hum Biol* 1995;22:341-5
26. de Onis M, Garza C, Victora CG. The WHO Multicentre Growth Reference Study: strategy for developing a new international growth reference. *Forum Nutr* 2003;56:238-40
27. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF. Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr* 2009;16:47-53
28. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317-29
29. Cole TJ, Donaldson MDC, Ben-Shlomo Y. SITAR-- a useful instrument for growth curve analysis. *Int J Epidemiol* 2010;39:1558-66
30. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:73-80
31. Ljubicic ML, Busch AS, Upners EN et al. A Biphasic Pattern of Reproductive Hormones in Healthy Female Infants: The COPENHAGEN Minipuberty Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2598-605
32. Iafusco Ferdinando e Rosario Di Toro. Compendio di Auxologia normale e patologica. Liguori Editore 1972, 1983
33. Greco L, Santamaria F, Salvatore D, de Ritis G. Growth dynamics in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82: 254-60
34. Butler AM. Parenteral therapy in diabetic coma. *Pediatrics* 1948;2:701
35. Butler AM Diabetic coma. *Bull Chic Med Soc* 1949;51:1054-7
36. Butler AM. Diabetic coma. *New Engl J Med* 1950;243:648-59
37. Angelescu C. Nicolae C. Paulescu: Omul și opera sa medicală. Bucuresti: Vremea, 2009
38. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 2016;7:1-7
39. Dunn PM. Dr Priscilla White (1900-1989) of Boston and pregnancy diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F276-F278
40. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
41. Laron Z. The development of international pediatric diabetes organizations. *Rev Med Brux* 2010;31(2 Suppl): S25-28
42. Diabete.it; accesso del 28.11.2024