

Uno, cento, mille diabeti

Diabete mellito di tipo 1 e 2 - Parte prima

GIANLUCA TORNESE, LAURA RUBERT, GIORGIO TONINI, ELENA FALESCHINI

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

Forse il numero dei diabeti suggerito dal titolo è un po' esagerato. Ma, se ogni malato, nella realtà operativa, è realmente, personalmente, esistenzialmente, biologicamente "unico", ecco che ci arriviamo. Per ora, comunque, si parla delle due forme classiche di diabete, il diabete 1 e il diabete 2 (in realtà, già nel diabete 1 si possono distinguere, oggi, due forme, con e senza anticorpi); per gli altri, vedremo al prossimo numero, dopo l'estate.

Con il termine di "diabete mellito" si intende, più che una sola malattia, un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate da iperglicemia cronica conseguente a difetti della secrezione o dell'azione insulinica, o da entrambe le cause¹.

Le anomalie nel metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine che si ritrovano nel diabete sono dovute a un'azione deficitaria dell'insulina nei tessuti bersaglio. Se sono presenti chetoni nel sangue o nelle urine, il trattamento diventa un'urgenza perché la chetoacidosi può evolvere rapidamente.

I criteri diagnostici per il diabete (Tabella I) sono basati fondamentalmente sul rilevamento della glicemia e sulla presenza o assenza di sintomi (Tabella II): esistono tre modi per diagnosticare il diabete, e ciascuno di questi, in assenza di una iperglicemia inequivocabile, va confermato ripetendo uno dei tre metodi in un altro giorno. Segnaliamo che anche il riscontro di una emoglobina glicosilata (Hb_{A1c}) \geq 6,5%, finora non raccomandato per la diagnosi di diabete (in parte a causa della mancata standardizzazione di questo esame), è stato inserito fra questi criteri nella recentissima *position statement* dell'American Diabetes Association¹ e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità² nel gennaio 2011. A tal proposito è stato di recente introdotto l'utilizzo di una nuova unità di misura per l'Hb_{A1c} (mmol/mol), per cui il

ONE, ONE HUNDRED, ONE THOUSAND DIABETES
Part 1 - Type 1 and type 2 diabetes mellitus
(Medico e Bambino 2011;30:360-366)

Key words

Children, T1DM, T2DM, Hyperglycemia, HbA1c

Summary

The term "diabetes mellitus" does not only refer to one disease, but to a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, action, or both. The vast majority of cases of diabetes falls into two broad etiopathogenetic categories, type 1 diabetes (T1DM) and type 2 (T2DM), whose pathological processes are respectively the autoimmune destruction of pancreatic β -cells, resulting in insulin deficit, and abnormalities that result in resistance to insulin as well as in an inadequate compensatory insulin secretory response. This article provides a review of the current information about etiopathogenesis (autoimmunity, genetics, environmental factors), epidemiology and therapy.

nuovo *cut-off* sarà di 48 mmol/mol (Box I)^{3,8}.

La stragrande maggioranza dei casi di diabete rientra in due grandi categorie eziopatogenetiche, il diabete di tipo 1 (T1DM) e quello di tipo 2 (T2DM), i cui processi patologici sono rispettivamente la distruzione autoimmune delle β -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. Queste due forme di diabete saranno l'oggetto della prima parte di questo articolo (in Tabella III le principali differenze fra le due forme), mentre i diabeti meno noti e meno frequenti saranno l'oggetto della seconda parte.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1 (T1DM)

Il T1DM veniva un tempo definito "diabete mellito insulino-dipendente" (IDDM) o "diabete giovanile". Entrambe le denominazioni sono state modificate perché non corrette: anche in altri tipi di diabete ci può essere la necessità di un trattamento insulinico in qualche stadio della malattia (e pertanto l'uso dell'insulina non classifica per se stesso un tipo di diabete specifico) e questa forma non è l'unico diabete che si può esprimere in età pediatrica (sebbene rappresenti il 90% delle forme pediatriche contro un 5-10% di prevalenza del T1DM in tutte le età).

T1DM e autoanticorpi

Il T1DM deriva da una distruzione

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DIABETE

Emoglobina glicosilata (Hb_{A1c}) ≥ 6,5% °

oppure

Glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)^{°°}

oppure

Glicemia plasmatica a 2 ore ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante un test di carico orale di glucosio (OGTT)*

oppure

Sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia e calo ponderale inspiegabile) e rilievo casuale di una glicemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)**

Per le prime tre voci, in assenza di sintomi inequivocabili di iperglicemia, i criteri devono essere confermati ripetendo il test in un altro giorno

[°]Riferiti a metodiche allineate al National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

^{°°}Il digiuno è definito come mancata assunzione di cibo per almeno 8 ore.

*Il test deve essere effettuato, come descritto dall'OMS, utilizzando un carico orale di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro sciolto in acqua.

**Per casuale si intende in qualsiasi momento della giornata indipendentemente dal tempo trascorso dall'ultimo pasto.

Da voce bibliografica 1

Tabella I

Box 1 - L'EMOGLOBINA GLICOSILATA: DALLA PERCENTUALE ALLE mmol/mol

Già negli anni '90 il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)³ e l'*UK Prospective Study* (UKPDS)⁴ avevano dimostrato l'associazione tra aumento del rischio di complicazioni micro- e macro-vascolari e aumento della Hb_{A1c} nel diabete di tipo 1 e 2 rispettivamente. Nel luglio 2009 un comitato di esperti ha suggerito che l'Hb_{A1c} è più affidabile della glicemia per la diagnosi di diabete (a condizione che la misurazione sia eseguita con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS e che non sussistano condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di Hb_{A1c} misurato)⁵, perché è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento, non ha necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno, non soffre di alcuna influenza da parte di variazioni acute ecc.

Recentemente è stato preparato un nuovo standard specifico per l'Hb_{A1c} dall'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) per rendere più confrontabili i risultati ottenuti nei diversi laboratori nel mondo. Pertanto i nuovi strumenti forniscono valori standardizzati secondo tale standard IFCC nella nuova unità di misura di millimoli di Hb_{A1c} su moli di Hb (mmol/mol), che diventerà l'unica valida a partire dal 1° gennaio 2012. L'equazione che descrive la relazione tra Hb_{A1c}, espressa in percentuale e allineata al sistema NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*), e quella IFCC, espressa in mmol/mol è:

$$Hb_{A1c} \text{ (mmol/mol)} = [Hb_{A1c} \text{ (\%)} - 2,15] \times 10,929$$

Bisogna però ricordare che la determinazione della Hb_{A1c} risulta meno affidabile in alcune condizioni: diabete tipo 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, emorragia recente, trasfusione recente, splenectomia, uremia, iperbilirubinemia severa, ipertrigliceridemia severa, leucocitosi severa, fibrosi cistica.

autoimmune cellulo-mediata delle β-cellule pancreatiche, i cui marker sono gli autoanticorpi, presenti nell'85-90% dei casi al momento della prima osservazione dell'iperglicemia a digiuno. Gli autoanticorpi finora scoperti e associati al T1DM sono 5 e sono descritti nella *Tabella IV*⁹⁻¹³.

Se si misurano 4 autoanticorpi (GADA, IA-2, IAA, e ICA o ZnT8) solo il 2-

4% dei pazienti sono autoanticorpo-negativi (vedi dopo, *diabete idiopatico o tipo 1B*), meno del 10% hanno solo 1 marker, e circa il 70% ne hanno 3 o 4^{13,14}.

All'esordio l'uso combinato di GADA, IA-2 e IAA offre >85% di sensibilità e il 98% di specificità¹⁵: la sensibilità all'esordio del T1DM è del 70-90% per gli ICA, 70-80% per i GADA, 50-70% per gli IA-2, e 30-50% per gli IAA¹⁶. È opportu-

SINTOMI DI ESORDIO DEL DIABETE

Classici

- Poliuria
- Polidipsia
- Offuscamento della visione
- Perdita di peso

Non classici

- Recente insorgenza di enuresi in un bambino che ha acquisito la continenza
- Candidiasi vaginale (ragazze prepuberi)
- Vomito e dolore addominale
- Irritabilità e peggioramento delle performance scolastiche
- Perdita di peso cronica
- Infezioni cutanee ricorrenti
- Iperventilazione

Tabella II

no ricordare che gli IAA si possono sviluppare entro qualche settimana dall'inizio della somministrazione sottocutanea di insulina, per cui la misurazione di questi anticorpi dopo l'inizio della terapia non è utile.

Gli ICA e gli altri autoanticorpi sono presenti nel periodo di "prediabete" e possono prevedere la comparsa di T1DM¹⁷: quando sono presenti anticorpi multipli, la capacità predittiva aumenta. Per parenti con 2 o più autoanticorpi tra IAA, GAD e ICA, il rischio di sviluppare diabete entro i 3 anni è del 39%, e del 68% entro 5 anni; se tutti e 3 gli autoanticorpi sono presenti, il rischio stimato è del 100%¹⁸. Tuttavia, nella pratica clinica, questo dato è privo di utilità in quanto non può ancora tradursi in una vera e propria prevenzione primaria.

Esistono inoltre alcune forme di T1DM senza un'etiologia nota: i pazienti hanno una insulinopenia permanente e presentano una tendenza alla chetoacidosi, ma non presentano evidenze di autoimmunità¹⁹; queste forme vengono chiamate "**diabete idiopatico**" o "**tipo 1B**". Anche se solo una piccola minoranza dei pazienti affetti da T1DM rientra in questa categoria, la maggior parte di questi è di origine africana o asiatica, ed è caratterizzata da una forte ereditarietà, assenza di autoimmunità e assenza di associazione

PRINCIPALI CARATTERISTICHE E DIFFERENZE FRA T1DM E T2DM

Caratteristiche	T1DM	T2DM
Età	Tutte	Pubertà
Esordio	Acuto, rapido, grave	Variabile
Insulino-dipendenza	Permanente	Variabile
Secrezione di insulina	Assente	Variabile
Genetica	Poligenica	Poligenica
Distribuzione	Tutti	Gruppi etnici a rischio
Frequenza in età pediatrica	> 90%	< 10%
Associazioni	Autoimmunità - Chetosi	Obesità - Acanthosis nigricans

Tabella III

HLA. La necessità assoluta di una terapia sostitutiva insulinica nei pazienti affetti da questa forma di diabete a volte è presente e altre no. È possibile che in questa categoria si nascondano in realtà altre forme di diabete non diagnosticate correttamente (ad esempio MODY3, che sarà trattato nella seconda parte dell'articolo).

Epidemiologia

L'incidenza del T1DM è estremamente variabile nei diversi gruppi etnici, da 0,1 nuovi casi/100.000/anno delle isole Fiji fino a 40/100.000/anno della Finlandia, ed è più alta nei Paesi europei e nelle popolazioni di origine europea (USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda)²⁰. Esistono ampie variazioni anche all'interno dello stesso Paese: in Italia si ha un'incidenza media di 12,26 nuovi casi/100.000/anno; fa eccezione la Sardegna che ha la seconda incidenza più alta registrata nel mondo (33,2/100.000/anno)²¹. Inoltre l'incidenza del T1DM sta rapidamente aumentando (+3-4%/anno), soprattutto in alcuni Paesi (es. Ungheria, Romania, Polonia), e fra i bambini più piccoli (0-4 anni: +5,4%/anno; 5-9 anni: +4,3%/anno; 10-14 anni: +2,9%)²², per cui si parla di un raddoppio dei casi nei prossimi 15 anni²³. Attualmente, si hanno due picchi di età di presentazione, uno a 5-7 anni e l'altro alla pubertà (verosimilmente corrispondenti rispettivamente all'aumentata esposizione ad agenti infettivi coincidente con l'inizio della scuola e allo spurt puberale con secrezione di GH che antagonizza l'insulina); tuttavia si osserva ormai un trend verso un'età più precoce di esordio, che nei prossimi anni si stima sarà al di sotto dei 4 anni²³.

Eziopatogenesi

Riguardo all'eziologia, già nel 1761 il medico italiano Giovan Battista Morgagni, descrivendo la diagnosi, la terapia e la patogenesi della malattia diabetica nelle sue varie manifestazioni, scrisse con grande intuito scientifico: "La causa [del diabete] non può essere una". Attualmente si pensa che l'elemento fondamentale per la comparsa della malattia sia una interazione tra suscettibilità genetica (poligenica) e fattori ambientali scatenanti²⁴.

Nonostante l'aggregazione familiare (che giustifica circa il 10% dei casi di T1DM), non esiste un chiaro modello di ereditarietà. È stato descritto che avere il rischio di sviluppare il T1DM è del 7% se il padre è affetto, del 3-4% se lo è la madre, 35-45% se si ha un gemello affetto, 2% se un fratello con esordio dopo i 10 anni e 6% se prima dei 10 anni²⁵. Più di 40 genotipi distinti sono stati associati con il T1DM²⁶, ma i geni più importanti sono localizzati nel complesso maggiore di istocompatibilità HLA classe II sul cromosoma 6p21, formalmente chiamato IDDM1, che dà ragione per circa il 45% della suscettibilità per la malattia²⁷. Esistono in particolare dei genotipi (HLA DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 e HLA DR4-DQA1*0301-DQB1*0302) che conferiscono un aumentato rischio di sviluppare T1DM, mentre al contrario altri (HLA DR2-DQA1*0102-DQB1*0602) vengono considerati protettivi.

Rispetto ai fattori ambientali che possono dare inizio alla distruzione della β-cellula pancreatica, questi rimangono in gran parte sconosciuti, ma il processo solitamente inizia mesi o anni prima della manifestazione dei sintomi clinici, e quindi è difficile iden-

AUTOANTICORPI ASSOCIATI AL T1DM E ANNO DI SCOPERTA

ICA	anti-isola pancreatica (1974) ⁹
IAA	anti-insulina (1983) ¹⁰
GADA	anti-acido glutammico decarbossilasi (1990) ¹¹
IA-2	anti-tirosina fosfatasi insulare (1994) ¹²
ZnT8	anti-trasportatore dello zinco (2007) ¹³

Tabella IV

tificarne l'origine²⁸. Sono state investigate principalmente tre classi di determinanti: le infezioni virali (es. virus coxsackie e citomegalovirus), gli alimenti (es. latte vaccino, glutine) e le tossine (es. derivati dell'N-nitroso). Secondo alcuni Autori gli agenti ambientali dovrebbero essere visti come modificatori della patogenesi della malattia (*modello moderno*) più che come "trigger" (*modello tradizionale*): la penetranza e l'espressione di anomalie immuni ereditabili (es. disregolazione immune), in combinazione con difetti di organi target connessi, dovrebbero essere considerati parte di un'influenza che dura per tutta la vita, così come i fattori ambientali succitati e come anche nuove classi di variabili influenzanti (es. vaccinazioni, sanificazione)²⁹. Un esempio che supporta questo modello include l'osservazione che infezioni multiple durante i primissimi anni di vita sono associate a un minor rischio di sviluppare T1DM. D'altra parte sono stati studiati una serie di fattori perinatali che possono aumentare il rischio di sviluppare T1DM (età materna avanzata, preeclampsia, malattia respiratoria neonatale, ittero per incompatibilità AB0) o, al contrario, diminuirlo (primogeniti, basso peso o bassa lunghezza alla nascita)³⁰.

Pertanto, secondo il modello moderno, questi fattori possono agire in qualsiasi momento della storia naturale del T1DM (*Figura 1*) che include 4 stadi distinti: 1) autoimmunità delle β-cellule preclinica con progressivo deficit di secrezione insulinica; 2) insorgenza del diabete clinico (solitamente quando il 90% delle β-cellule è distrutto); 3) remissione transitoria ("luna di miele"); 4) diabete *consolidato*, asso-

ciato a complicazioni acute e croniche e diminuzione dell'aspettativa di vita²⁹.

Riguardo alla terza fase, quella della remissione parziale o "luna di miele", questa si verifica in circa l'80% di bambini e adolescenti diabetici, e consiste in una diminuzione transitoria (settimane o mesi) del fabbisogno di insulina (la definizione prevede un fabbisogno inferiore a 0,5 U/kg/die con $Hb_{A1c} < 7\%$ ³¹, ma alcuni bambini possono addirittura sospendere l'insulinoterapia temporaneamente). È importante avvisare le famiglie della natura transitoria di questa fase, evitando la falsa speranza che il diabete stia scomparendo spontaneamente.

A margine segnaliamo che, sebbene i pazienti risultino raramente obesi quando manifestano questo tipo di diabete, la presenza di obesità non è incompatibile con la diagnosi. Un discorso a parte deve essere fatto per i bambini con obesità e autoanticorpi a basso titolo e basso fabbisogno di insulina (vedi *diabete 1,5* che sarà trattato nella seconda parte dell'articolo).

Terapia

Una trattazione specifica della terapia del T1DM esula dalle finalità del

presente articolo. Tuttavia, non si può non accennare almeno a grandi linee alla triade terapeutica del T1DM, ossia:

- **Insulina:** un trattamento insulinico di tipo intensivo, ottenuto mediante somministrazioni multiple giornaliere o infusione continua di insulina per via sottocutanea, è in grado di determinare una riduzione del rischio dello sviluppo e della progressione delle complicanze sia micro che macroangiopatiche del diabete³². Negli ultimi anni c'è una rapida ed efficace evoluzione in questo ambito, e la modifica dei vecchi schemi terapeutici è stata favorita dall'introduzione degli analoghi dell'insulina (insuline modificate nella formula di struttura), dal miglioramento dei sistemi di somministrazione (penne per insulina, aghi più corti e sottili, microinfusori sottocutanei ecc.) e dalla maggiore consapevolezza dell'importanza di adottare schemi insulinici personalizzati, impostati sullo stile di vita del paziente. Fra tutti gli schemi utilizzati, il cosiddetto "basal-bolus" (con analoghi lenti come basali e analoghi rapidi come boli) è sicuramente uno degli schemi più utilizzati, vantaggiosi e comodi, nel quale può esserci una maggiore flessi-

bilità negli orari dei pasti. I *microinfusori* (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) permettono l'erogazione di insulina ad azione ultrarapida in maniera continua e modulata 24 ore su 24, con la possibilità di agguingere ai pasti - ma anche in caso di eventuali iperglicemie - dei boli di insulina³³.

- **Alimentazione:** la dieta di un paziente con T1DM deve essere adeguatamente bilanciata in termini di carboidrati (55-60%), proteine (15-20%) e grassi (15-20%), oltre che normocalorica per l'età³⁴. Il connubio tra insulina e alimentazione raggiunge la massima espressione nell'applicazione del "calcolo dei carboidrati", un metodo mediante il quale si calcola l'ampiezza di un bolo insulinico sulla base dell'ammontare dei carboidrati di un pasto. Tale strategia consente al paziente con diabete di ottenere un migliore controllo della glicemia post-prandiale. Il calcolo dei carboidrati, applicato soprattutto con il microinfusore, può essere utilmente applicato anche nella terapia multi-iniettiva³⁵.

- **Esercizio fisico:** nel trattamento del

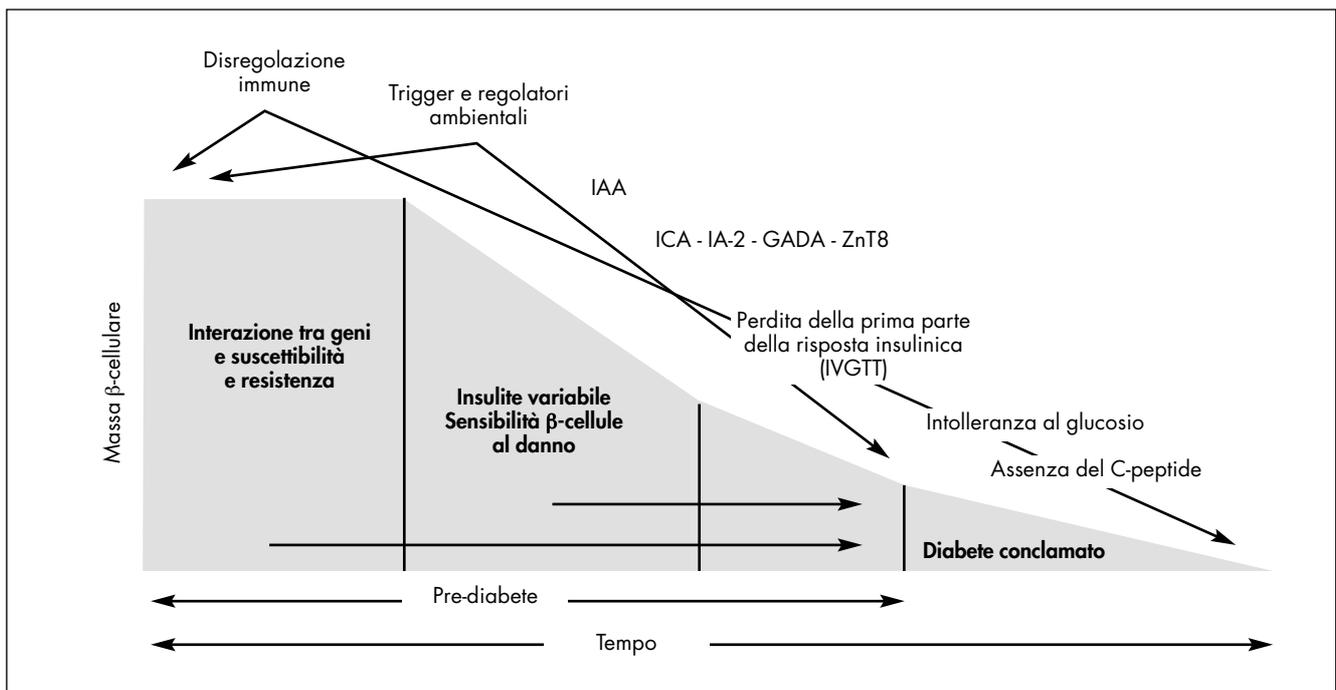


Figura 1. Modello della patogenesi e della storia naturale del T1DM. Da voce bibliografica 29, modificata.

T1DM l'attività fisica svolge un ruolo importante, accanto alla somministrazione di insulina e a un'adeguata alimentazione. È quindi fondamentale che, al pari dei coetanei non diabetici, i bambini e i ragazzi con T1DM siano fisicamente attivi (almeno 60 minuti al giorno di attività moderata/intensa) e riducano i loro comportamenti sedentari nel tempo libero. Il T1DM non deve rappresentare una barriera alla pratica di attività fisica regolare, pertanto è compito dei diabetologi e dei professionisti nel campo delle attività motorie e sportive cercare di abbattere le barriere che limitano la pratica motoria nei soggetti affetti da T1DM, spiegando loro gli accorgimenti da seguire per evitare di incorrere in crisi ipoglicemiche o iperglicemiche durante e/o dopo l'esercizio fisico³⁶⁻³⁸.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (T2DM)

Il T2DM sta diventando sempre più frequente anche nella popolazione pediatrica. Tra i bambini e i ragazzi con indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) superiore al 97° percentile per età, la prevalenza registrata negli USA è del 4%. L'incidenza del T2DM in Europa è di 1-7 casi ogni 100.000 soggetti in età pediatrica/anno³⁹⁻⁴¹. Sono ancora poche decine i casi segnalati in Italia⁴².

Il T2DM si manifesta quando la secrezione di insulina è inadeguata rispetto al suo fabbisogno crescente, dovuto prevalentemente all'insulino-resistenza periferica (da parte di fegato, muscolo e tessuto adiposo), alla risposta insulinica ridotta o ritardata rispetto allo stimolo glucidico e alla iperproduzione epatica. Inizialmente c'è un aumento compensatorio della secrezione di insulina da parte delle β -cellule; queste, però, tendono negli anni a ridurre di molto la loro capacità produttiva (per glucotossicità e lipotossicità)⁴³.

Il T2DM compare in genere nella seconda decade di vita (l'età media all'esordio è di 13,5 anni), in corrispondenza del picco di insulino-resistenza correlato alla pubertà. È una malattia poligenica, anche se la genetica è poco chiarita e complessa, e pesa molto di

più che nel T1DM. Tra gemelli identici la concordanza arriva al 100%; è invece del 30-50% nel T1DM. Il 75% dei bambini ha almeno un genitore affetto. Alcune etnie sono a maggior rischio di altre; in USA, il T2DM è più frequente tra gli asiatici (soprattutto tra i nativi delle isole del Pacifico), gli americani nativi (come gli indiani Pima) e gli afroamericani⁴⁴. I bambini più a rischio sono quelli con un BMI maggiore del 95° percentile oppure quelli con un sovrappeso minore (BMI 85-95°) ma con familiarità per T2DM o malattia cardiovascolare precoce, o che presentano segni clinici di insulino-resistenza come acanthosis nigricans, dislipidemia, ipertensione e sindrome dell'ovaio policistico (*PolyCystic Ovary Syndrome*, PCOS). Anche i nati di basso peso hanno un aumentato rischio di sviluppare T2DM verosimilmente per l'insulino-resistenza dovuta alla scarsa crescita intrauterina⁴⁵. Le femmine sono in genere più colpite dei maschi (M:F=1:4-6).

Il T2DM può essere diagnosticato per caso in seguito al riscontro di iperglicemia e/o glicosuria (*Tabella 1*) ma fino a un terzo dei pazienti può esordire con chetosi/chetoacidosi⁴⁶⁻⁴⁸ e severa disidratazione (coma iperglicemico e iperosmolare, ipokaliemia anche fatale^{48,49}). Ovviamente, il trattamento medico iniziale è determinato dai sintomi, dalla severità dell'iperglicemia e dalla presenza o assenza di chetosi/chetoacidosi. In quest'ultimo caso, in un primo momento, si può usare l'insulina come nel T1DM all'esordio. Invece, se il paziente presenta parametri vitali stabili, la terapia prevede il cambiamento dello stile di vita con perdita di peso, aumento dell'esercizio fisico, normalizzazione della glicemia e controllo delle comorbilità associate. Per essere efficaci, bisognerebbe in primo luogo conoscere le convinzioni della famiglia sulla salute e sull'alimentazione, quindi chiarire i danni provocati dall'obesità e spiegare i cambiamenti da introdurre gradualmente e permanentemente. Sarebbe opportuno coinvolgere un nutrizionista, uno psicologo e un educatore⁵⁰. Le indicazioni sulla dieta (come, ad esempio, riduzione dell'introito di grassi saturi e

aumento dell'introduzione di fibre) e sull'attività fisica dovrebbero essere comunicate a tutta la famiglia in modo esauriente. In particolare, andrebbe individuato chi potrebbe dedicarsi a fare esercizio fisico con il paziente.

Alcune semplici indicazioni possono inizialmente bastare: ridurre il tempo passato davanti alla televisione o al computer; eliminare le bevande zuccherate; limitare il cibo ipercalorico; controllare le porzioni; dedicare del tempo esclusivo al pasto; tenere i diari di assunzione del cibo e dell'attività fisica. Nel tempo, è importante sottolineare ogni minima conquista e non marcare un eventuale fallimento della dieta.

In alcuni casi può essere necessaria una terapia farmacologica per diminuire l'insulinoresistenza, aumentare la secrezione di insulina e rallentare l'assorbimento del glucosio post-prandiale. Il farmaco più usato è la metformina, perché non provoca ipoglicemia e aumento del peso e determina, inoltre, la riduzione del colesterolo LDL e dei trigliceridi.

La metformina, un biguanide, agisce sui recettori dell'insulina epatici, muscolari e del tessuto adiposo con un'azione predominante sui primi. Provoca la riduzione della gluconeogenesi epatica, ha un'iniziale azione anoressizzante e, a lungo termine, produce una riduzione di 1-2% dell'Hb_{A1c}. Può provocare transitori effetti collaterali intestinali come diarrea, nausea e dolore addominale, che possono essere controllati aumentando la dose del farmaco progressivamente in 3-4 settimane e raccomandando di assumerlo sempre con il cibo. Si inizia, in genere, con 250 mg al giorno per 3-4 giorni; se ben tollerata, la dose si può raddoppiare (250 mg x 2/die) e aumentare progressivamente in 3-4 settimane fino a un massimo di 1000 mg al giorno. Il farmaco dovrebbe essere sospeso durante le malattie acute gastrointestinali. Infine, se la metformina non dovesse funzionare entro 3 mesi dall'inizio della terapia, sarebbe opportuno aggiungere una piccola dose di insulina a lunga durata d'azione (non ha picco e non è correlata ai pasti). In caso di esordio con chetosi/chetoacidosi in cui sia stata ne-

MESSAGGI CHIAVE

□ Il diabete 1 da difetto di insulina è di regola una malattia autoimmune; ma in una piccola minoranza di casi, per lo più africani o asiatici, è non immune, idiopatico. La sua incidenza in Italia è di 12 casi all'anno su 100.000, ma in Sardegna (la seconda incidenza più alta nel mondo) è quasi tre volte superiore. Tale incidenza è in aumento, specie in alcuni Paesi (Europa Centrale).

□ Il diabete 1 ha un substrato genetico complesso: gli sono stati associati 40 loci; i principali sono quelli del sistema maggiore di istocompatibilità HLA classe II. Concordanza tra gemelli identici 30-50%.

□ Gli autoanticorpi associati al diabete 1 sono di 5 tipi: il più classico è quello degli ICA, autoanticorpi anti-insulina; seguono, per lo più compresenti, gli autoanticorpi anti-insulina IAA e poi gli altri.

□ La distruzione delle insule è graduale e ne sono espressione un lungo periodo di compenso (insulite, prediabete), la crisi di insufficienza insulare (intolleranza al glucosio, scomparsa del C-peptide) con le manifestazioni cliniche conclamate, la fase dell'autoproduzione minimale ("luna di miele", con fabbisogno di insulina <0,5 UI/kg) e infine la fase ultima, con fabbisogno medio di 1 UI/kg.

□ Il diabete 2, da difetto di utilizzo dell'insulina (insulino-resistenza), si verifica di solito in coincidenza con il picco puberale di massima insulino-resistenza. La sua comparsa in questa età, un tempo risparmiata per la diffusa carenza di cibo, è in rapidissimo aumento, diversamente nelle varie etnie, per ora 1-7 casi/100.000/anno in Europa, ma con una prevalenza che negli USA raggiunge il 4% nei soggetti con BMI > 97° centile.

□ Qui l'ereditarietà è molto più definita che per il diabete tipo 1: la concordanza tra gemelli identici è 100%; il 75% dei bambini ha un genitore affetto.

□ L'esordio è di solito meno drammatico che nel diabete tipo 1, ma anche qui, pur raramente, può essere con cheto-acidosi, disidratazione, coma; il trattamento, almeno all'inizio, nella maggior parte dei casi non richiede l'insulina, ma l'assunzione di abitudini di salute, e, come farmaco, la metformina, che riduce la resistenza all'insulina.

cessaria l'insulina per iniziare la terapia del diabete, il passaggio alla metformina si può fare in 2-6 settimane.

Inizialmente, la glicemia si misura due volte al giorno (a digiuno e dopo 2-3 ore dal pasto maggiore); una volta raggiunto il controllo glicemico, alcune determinazioni alla settimana sono sufficienti. Dopo la diagnosi, l'Hb_{A1c} si controlla almeno 2 volte all'anno (4 volte se il paziente è in terapia farmacologica)³⁹.

All'esordio sono spesso presenti anche altri segni e sintomi come iperlipidemia, ipertensione, nefropatia, acanthosis nigricans, iperandrogenismo ovarico e steatosi epatica⁵¹. Gli autoanticorpi non sono in genere positivi. A differenza del T1DM, la presenza delle comorbilità si deve valutare alla diagnosi e poi annualmente: micro o macroalbuminuria (per 2-3 campioni di seguito se elevata nel primo), dislipidemia, steatosi e retinopatia. L'ipertensione arteriosa (elevata se > 95° percentile per sesso, età e altezza) va valutata a ogni controllo.

Complessivamente, il trattamento del T2DM è in genere difficile per una maggiore prevalenza della patologia tra persone di basso livello socio-economico, per l'età tipica (adolescenza) di esordio e per la frequente vicinanza del paziente a familiari affetti da T2DM che spesso non sono in grado di controllare la propria alimentazione, il peso e la glicemia.

La prevenzione del T2DM si associa a quella dell'obesità e al suo trattamento nei bambini che hanno un peso > 85° percentile^{52,53}; essenzialmente ci dovrebbe essere un'inversione dell'attuale tendenza al consumo di cibo ipercalorico pur in condizioni di minore spesa calorica. Una perdita di peso, anche minima, riduce infatti il rischio di sviluppare T2DM^{1,54}.

Indirizzo per corrispondenza:

Gianluca Tornese

e-mail: tornese@burlo.trieste.it**Bibliografia**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-9.

2. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation, Jan 14, 2011.

3. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

5. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.

6. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZI, Zimmet PZ. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* 2009;339:b4432.

7. Marchetti F, Tornese G, Faleschini E, Poli F. Diagnosis of diabetes. What about cystic fibrosis? *BMJ* 2009;339:b5644.

8. Misra S, Hancock M, Meeran K, Dornhost A, Oliver NS. HbA1c: an old friend in new clothes. *Lancet* 2011;377:1476-7.

9. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2:1279-83.

10. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983;222:1337-9.

11. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-6.

12. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol* 1994;152:3183.

13. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17040-5.

14. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997;46:1701-10.

15. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998;47:1857-66.

16. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:398.

17. Achenbach P, Ziegler AG. Diabetes-related antibodies in euglycemic subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:101-17.

18. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-33.

19. Wang J, Miao D, Babu S, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:88-92.

20. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide

- de 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
21. Bruno G, Maule M, Merletti F, et al; RIDI Study Group. Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. *Diabetologia* 2010;59:2281-7.
 22. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
 23. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777-82.
 24. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994;33:1428-36.
 25. Bartolozzi G, Guglielminelli M. *Pediatria. Principi e pratica clinica*. Elsevier Masson, 2008:389.
 26. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703-7.
 27. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:111-28.
 28. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965;14:619-33.
 29. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-9.
 30. Dahlquist GG, Patterson C, Soltész G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
 31. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:246-51.
 32. The Diabetes Control Complication Trial (DCCT) 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.
 33. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:705.
 34. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1):S51-S61.
 35. Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477-9.
 36. Zinman B, Ruderman N, Campagne BN, Devlin JT, Schneider SH, the American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl. 1):S58-S62.
 37. Robertson K, Adolfsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (Suppl. 12):154-68.
 38. Berger M, Assai JP, Jorgens V. Physical exercise in the diabetic. The importance of understanding endocrine and metabolic responses. *Diabetes Metab* 1998;6:59-69.
 39. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith G. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2009;10:17-32.
 40. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;146:693-700.
 41. Kiess W, Böttner A, Blüher S, Raile K, Galler A, Kapellen TM. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents-the beginning of a renal catastrophe? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2693-6.
 42. Cerutti F, Iughetti L. *Sindrome metabolica e diabete di tipo 2 nell'età evolutiva*. Roche Diagnostic 2005;38-39.
 43. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:401-4.
 44. The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716-24.
 45. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
 46. Morales A, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004;144:270-3.
 47. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:1823-31.
 48. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2954-6.
 49. Turner R, Stratton I, Horton V, et al; for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: Autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997;350:1288-93.
 50. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. *Pediatr Diabetes* 2007;8:323-39.
 51. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, 5th edition, Volume 1. New York: Marcel Dekker, 2007:169-88.
 52. Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26:343-8.
 53. Jeffery RW. Community programs for obesity prevention: The Minnesota Heart Health Program. *Obes Res* 1995;3 (Suppl. 2):283s-288s.
 54. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. *Pediatr Diabetes* 2006;7:343-51.

