

Per Consultazione

Diabete tipo 2 e obesità pediatrica: rassegna a cura dei Gruppi di Studio Obesità Infantile e Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Type 2 diabetes and pediatric obesity: a review by the Childhood Obesity and Diabetes Study Groups of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology

RIASSUNTO

L'obesità pediatrica è una condizione a elevato rischio di alterazioni del metabolismo glicidico, che con il tempo possono evolvere in diabete tipo 2 (T2D). Tali condizioni, prevalentemente caratterizzate in età pediatrica da alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza al glucosio, sono definite come "prediabete". Un panel di esperti dei gruppi di studio Obesità Infantile e Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia pediatrica ha condotto una revisione delle più recenti evidenze scientifiche sulla condizione di prediabete e di diabete tipo 2 nell'obesità pediatrica. In questa rassegna sono descritti i fattori di rischio del prediabete e del T2D, l'epidemiologia, la diagnosi, il trattamento, le complicanze associate e la prevenzione. La prevenzione e la cura dell'obesità pediatrica rappresentano obiettivi di fondamentale importanza al fine di ridurre le alterazioni del metabolismo glicidico associate. Studi futuri dovranno identificare marcatori predittivi di T2D, in aggiunta al dato anamnestico della familiarità, che rimane di grande supporto per tale diagnosi.

SUMMARY

Pediatric obesity is a high-risk condition for disorders of glucose metabolism, known as "prediabetes" (mainly high fasting glucose and/or glucose intolerance) which may progress to type 2 diabetes (T2D). A panel of experts from the Childhood Obesity and Diabetes study groups of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology conducted an updated review of prediabetes and T2D in pediatric obesity. The review describes the risk factors for prediabetes and T2D, its epidemiology, diagnosis, treatment, complications and prevention. Prevention and care of pediatric obesity are key goals to reduce the associated disorders of glucose metabolism. Future studies should identify predictors of T2D, including a positive family history, which remains highly supportive for the diagnosis.

Corrispondenza: Giuliana Valerio, Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope, via Medina 40, 80133 Napoli – Tel.: +39 081 5474663 - E-mail: giuliana.valerio@uniparthenope.it

Parole chiave: obesità, prediabete, diabete mellito tipo 2 • **Key words:** obesity, prediabetes, type 2 diabetes

Pervenuto il 15-06-2017 • **Accettato** il 15-09-2017

G. Valerio¹, M.R. Licenziati²,
F. Barbetti³, A. Blasetti⁴,
M. Bruzzese⁵, P. Buono^{6,7},
F. Cardella⁸, F. Cerutti⁹,
G. D'Annunzio¹⁰, P. Di Bonito¹¹,
D. Iafusco¹², L. Iughetti¹³,
C. Maffei¹⁴, M. Manco¹⁵,
E. Miraglia del Giudice¹²,
A. Morandi¹⁶, E. Mozzillo⁶,
B. Predieri¹³, R. Schiaffini¹⁷,
M.E. Street¹⁸, F. Lombardo¹⁹,
I. Rabbone²⁰,
Società Italiana di Endocrinologia
e Diabetologia Pediatrica*

* I partecipanti ai gruppi di studio Obesità Infantile e Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica sono elencati in Appendice

¹ Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università di Napoli Parthenope; ² UOSD "Centro Obesità e Patologie Endocrine correlate", Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN Santobono Pausilipon, Napoli; ³ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma "Tor Vergata", Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴ Clinica Pediatrica, Università di Chieti; ⁵ ASP di Reggio Calabria, Centro di Diabetologia Pediatrica Ospedale di Locri (RC); ⁶ Centro regionale di Diabetologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli; ⁷ UOSD Diabetologia pediatrica ASL NA2 Nord, Pozzuoli (NA); ⁸ Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Palermo; ⁹ Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ¹¹ UOD Diabetologia PO "S. Maria delle Grazie", Pozzuoli, Napoli; ¹² Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli; ¹³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; ¹⁴ UOC di Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Ginecologiche e Pediatriche, Università di Verona; ¹⁵ Unità di Ricerca per Malattie Multifattoriali, Obesità e Diabete, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹⁶ UOC di Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ¹⁷ Unità di Endocrinologia e Diabete, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹⁸ SC Pediatria, Arcispedale S. Maria Nuova, IRCSS, Reggio Emilia; ¹⁹ UOC di Clinica Pediatrica, AOU G. Martino, Policlinico Universitario, Messina; ²⁰ SSD Endocrinologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza, Torino

Introduzione

Il sovrappeso e l'obesità in età pediatrica sono un fattore di rischio per la comparsa di alterazioni precliniche del metabolismo glicidico, anche definite come "prediabete" e rappresentate prevalentemente da alterata glicemia a digiuno (IFG) e/o ridotta tolleranza al glucosio (IGT), che possono con il tempo evolvere in diabete tipo 2 (T2D) ¹. Il T2D, nel quale l'obesità è un elemento costante in età pediatrica, è caratterizzato da uno stato di insulino-resistenza (IR), associato a una disfunzione β -cellulare e relativo deficit insulinico, in assenza di auto-anticorpi ². Le alterazioni del metabolismo glicidico possono essere reversibili, con la modifica sostanziale della dieta e dello stile di vita.

Lo scopo di questa rassegna è quello di descrivere, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, i fattori di rischio associati alla comparsa di prediabete e T2D, l'epidemiologia, la diagnosi, il trattamento, le complicanze e la prevenzione del T2D in età pediatrica.

Fattori di rischio per lo sviluppo di T2D

Fattori di rischio sociali, comportamentali e ambientali, già presenti nella prima infanzia, interagiscono tra di loro e con i fattori genetici e si accumulano nel corso della vita, aumentando la probabilità di T2D. I fattori di rischio si dividono in non modificabili (genetici/epigenetici, etnia e familiarità) e modificabili (influenze intra-uterine, obesità, stile di vita) ³.

Genetica

Sono stati identificati molti geni di suscettibilità che possono interagire con fattori ambientali, durante la gestazione, la prima infanzia e successivamente nella vita. Tuttavia, solo il 10% della familiarità per T2D può essere spiegato dai loci di suscettibilità identificati finora e ogni locus esercita un effetto basso. Il primo "gene del diabete comune" identificato è stato il *CAPN10* ⁴, le cui varianti potrebbero influenzare la sensibilità insulinica, la secrezione di insulina o il rapporto tra le due. La più robusta e prevalente variante di un unico gene candidato è il polimorfismo *Pro12Ala* nel *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) ⁵. Tra i molti geni candidati per la disfunzione nella secrezione insulinica, ci sono prove sufficienti per quanto concerne l'associazione tra specifici polimorfismi di *SUR1* (esone *16-3t/c*, esone *18 T759T*) e di *Kir6.2* (variante *E23K*) sul rischio di T2D ⁶. Tramite studi di associazione *genome-wide* molti polimorfismi di un singolo nucleotide sono stati univocamente associati ad aumentato rischio di T2D. Tra i più

studiati, il *transcription factor-7-like 2* (TCF7L2) e le sue varianti sono stati associati a T2D e a disfunzione β -cellulare. Inoltre, nei soggetti con T2D la sovra-espressione di TCF7L2 nelle isole pancreatiche, risultata 5 volte maggiore, soprattutto nei portatori del genotipo TT, riduce la secrezione insulinica stimolata dal glucosio ⁷.

Etnia

Il T2D si riscontra in tutte le etnie, ma ha una maggiore prevalenza nei non-bianchi, come evidenziato dal *SEARCH for Diabetes in Youth Study Group* negli Stati Uniti ⁸. Poiché anche la relazione tra composizione corporea e fattori di rischio per il T2D è influenzata da fattori etnici, è importante utilizzare definizioni di adiposità specifiche per gruppo etnico per l'identificazione delle comorbidità obesità-correlate ⁹.

Familiarità

Il riscontro di una storia familiare di T2D conferisce un rischio più elevato di sviluppare la malattia. Il 15-25% dei parenti di primo grado di soggetti con T2D sviluppa IGT o diabete. Se un genitore ha il T2D il rischio per diabete nella prole è del 45-80%; se entrambi ne sono affetti, il rischio è 74-100% ¹⁰.

Ambiente intrauterino

La programmazione fetale e neonatale rappresenta un'importante area di ricerca, che verte sul ruolo dell'epigenetica e sulla comprensione delle origini fetali delle malattie degli adulti. L'insufficienza placentare e l'inadeguato apporto energetico e/o di nutrienti possono impedire di raggiungere l'intrinseco potenziale di crescita fetale, condizione associata al rischio di sviluppare IR (*thrifty phenotype*) ¹¹. Il feto sviluppa adattamenti fisiologici e metabolici atti ad aumentare la disponibilità di glucosio per il cervello in via di sviluppo, mentre la crescita fetale complessiva rallenta. Anche elevati livelli di glucocorticoidi sembrano giocare un ruolo nella patogenesi dell'IR nei neonati piccoli per età gestazionale (SGA) ¹². È probabile che un ambiente post-natale ricco in calorie predisponga successivamente questi bambini a sovrappeso o obesità.

Il diabete e il sovrappeso materno, associati a un ambiente intrauterino iperglicemico, sono implicati nella patogenesi del T2D ¹³. Di particolare rilievo è l'associazione fra indice di massa corporea (BMI), peso gestazionale materno e neonati di peso elevato per età gestazionale che sono a maggior rischio di IR ¹⁴. Numerose evidenze indicano l'importanza della dieta materna per la crescita e lo sviluppo fetale. È stato dimostrato un ri-

schio ridotto di partorire neonati SGA e una minor incidenza di IR alla nascita se la dieta materna comprendeva carboidrati a basso indice glicemico¹⁵. Un alto intake lipidico, invece, correla con un diminuito sviluppo delle isole pancreatiche, risultante in disfunzione del metabolismo glucidico¹⁶. D'altro canto, una dieta materna a basso contenuto lipidico è stata efficace nel prevenire la sindrome metabolica e il T2D nella prole di topi obesi e diabetici¹⁷. Infine, grande importanza rivestono i micronutrienti. Aumentati livelli di omocisteina in gestanti indiane correlavano con un basso peso alla nascita, mentre alti livelli di folati e bassi livelli di B12 correlavano con un aumento dell'HOMA-IR. Bassi livelli di B12 e alti livelli di folati materni possono contribuire allo sviluppo di obesità e influenzare il rischio di diabete tipo 2 nella prole, aumentando la sintesi lipidica e inibendo la β ossidazione degli acidi grassi liberi¹⁸.

Obesità e stile di vita

Sovrappeso/obesità, inattività fisica e diete ad alto contenuto in grassi saturi aumentano il rischio di sviluppare T2D, ipertensione e malattie cardiovascolari. Al momento della diagnosi di T2D circa l'85% dei pazienti è in sovrappeso. In soggetti con IGT o con T2D, la perdita di peso migliora la sensibilità insulinica e il controllo glicemico; se alla perdita di peso si associano la riduzione di grassi saturi, l'aumentata assunzione di fibra alimentare e l'aumento dell'attività fisica, si può ottenere una riduzione dell'incidenza del T2D¹⁹. Uno studio multicentrico europeo ha evidenziato una correlazione fra consumo di zuccheri semplici, intake lipidico e HOMA-IR²⁰. Il consumo della prima colazione è di cruciale importanza: livelli più elevati di insulinemia, glicemia, HbA_{1c}, HOMA-

IR sono stati dimostrati nei soggetti *breakfast skippers* rispetto ai *consumers*²¹.

Nuovi fattori di rischio

Recenti evidenze suggeriscono che l'esposizione agli inquinanti organici sintetici coinvolge anche le cellule endocrine e aumenta il rischio di sviluppare il T2D. Il bisfenolo A agisce come interferente metabolico, interrompendo la funzione delle β -cellule pancreatiche e promuovendo l'obesità^{22,23}. Inoltre, modifiche ambientali possono influenzare la composizione e la funzione del microbioma intestinale con modifiche del sistema immunitario e metabolico, aumentando il rischio di sviluppare obesità e T2D²⁴.

Fisiopatologia dell'IR

La sensibilità insulinica è mediata da due organi metabolicamente attivi, il muscolo e il fegato. Anche il tessuto adiposo è un tessuto insulino-sensibile, nel quale l'insulina stimola il deposito dei trigliceridi (TG), attraverso molteplici meccanismi (differenziazione dei pre-adipociti in adipociti, inibizione della lipolisi, aumento dell'uptake di glucosio e degli acidi grassi derivanti dalle lipoproteine circolanti). Gli effetti metabolici dell'insulina sono mediati dal complesso network del segnale insulinico²⁵. Si definisce range di normalità della sensibilità insulinica una condizione in cui tutti i pathways metabolici funzionano normalmente; pertanto una risposta adattativa a un challenge metabolico con l'obiettivo di mantenere l'euglicemia rappresenta una condizione fuori dal range di normalità²⁶. L'IR viene quindi definita come una diminuita capacità dei tes-

Tabella I. Condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di IR (da Street et al. 2009, mod.)²⁷.

Condizioni che determinano IR	Condizioni associate a IR
<ul style="list-style-type: none">• Sindrome da IR tipo 1• Sindrome di Rabson Mendenhall• Sindrome di Donohoue o Leprecaunismo• Sindrome da IR tipo 2• Anticorpi anti recettore insulina• Obesità• Acromegalia• Malattia di Cushing• Infezioni• Traumi severi• Assunzione di farmaci come:<ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoidi, GH, inibitori della transcriptasi inversa HIV, inibitori delle proteasi HIV, clozapina olanzepina, risperidone, tacrolimus, ciclosporina A, sirolimus, tiazidici, valproato, glucosamina	<ul style="list-style-type: none">• Sindrome metabolica• Dislipidemia• Ipertensione• Sindrome dell'ovaio policistico• Steatosi epatica• Pubarca o pubertà precoce• Distrofia miotonica• Fibrosi cistica• Diabete lipoatrofico

suti di rispondere all'insulina. Essa è uno dei principali fattori predittivi per lo sviluppo di T2D.

Numerose condizioni si associano con l'IR o ne rappresentano la causa (Tab. I) ²⁷. La condizione più frequentemente associata all'IR è l'obesità. Il tessuto adiposo in eccesso determina un aumento di citochine, adipochine, acidi grassi liberi circolanti ecc., che hanno azione pro-infiammatoria ²⁸ e causano modifiche molecolari nel segnale insulinico. Sul piano metabolico, l'infiammazione e le citochine circolanti aumentano la lipolisi e l'ossidazione dei lipidi, la proteolisi muscolare e la lipogenesi epatica ²⁹. La cascata del segnale insulinico e i diversi meccanismi che inducono IR ³⁰ sono sintetizzati nella Figura 1. Un'ulteriore alterazione è la diminuzione dell'adiponectina, importante regolatore della spesa energetica a livello del sistema nervoso centrale e del metabolismo muscolare, epatico e adiposo ³¹.

L'obesità si associa spesso ad aumento dell'uricemia che determina a sua volta IR, ipertensione, obesità e steatosi epatica. L'incremento dell'acido urico è verosimilmente dovuto a un'eccessiva assunzione di fruttosio che, a differenza del glucosio, non è in grado di stimolare la produzione di leptina ³². Sono stati dimostrati diversi meccanismi molecolari di IR indotti dall'eccesso di acido urico, tra cui un incremento dei *reactive oxygen species* ³³.

Infine, un nuovo capitolo nella regolazione metabolica è

rappresentato dai microRNA, piccoli RNA endogeni non codificanti ^{34 35}, la cui disfunzione può influenzare il processo di adipogenesi o l'attivazione di molecole chiave nella cascata del segnale insulinico ³⁶.

Test diagnostici e classificazione dei fenotipi

Diabete

Il riscontro casuale di glicemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) in presenza di segni o sintomi riconducibili al diabete (poliuria, polidipsia e perdita di peso), consente di formulare con certezza la diagnosi di diabete ³⁷. Tale criterio non necessita di un test di conferma.

In assenza di segni/sintomi, invece, la diagnosi richiede la conferma entro pochi giorni di un secondo test tra i seguenti ³⁷:

1. glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (6,9 mmol/l) dopo 8 ore di digiuno;
2. glicemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (OGTT) (1,75 gr/kg di peso corporeo di glucosio anidro, fino a un massimo di 75 g in 150 ml di soluzione acquosa);
3. emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ o ≥ 48 mmol/l.

In considerazione della variabilità analitica di ciascun test e della modesta riproducibilità dell'OGTT, se vi è discordanza tra i due test e il risultato del test negativo rientra nei limiti alti dell'intervallo di normalità, si raccomanda di ripetere entrambi i test entro 3-6 mesi ³⁷. Si raccomanda inoltre di dosare i marcatori autoimmuni (ICA, GAD, IA2, IAA, ZnT8) per escludere il diabete tipo 1 (T1D) ³⁸, mentre deve essere intrapreso lo screening genetico per il diabete monogenico se è presente familiarità per diabete a trasmissione autosomica dominante e iperglicemia moderata e non progressiva ³⁹. L'assenza di positività degli autoanticorpi accomuna il T2D e il diabete monogenico, che è di gran lunga più frequente del T2D, ma le due condizioni differiscono sia per meccanismo di malattia che per fenotipo clinico: i soggetti con diabete monogenico hanno un deficit della β -cellula pancreatica e sono per la maggior parte dei casi magri. Tuttavia, l'obesità può essere presente anche in portatori di mutazioni eterozigoti inattivanti del gene *HNF1A* (MODY 3) e *HNF4A* (MODY 1) e un albero familiare compatibile con ereditarietà di tipo autosomico dominante per il diabete in un soggetto obeso e negativo per autoanticorpi associati al DM1 deve guidare verso la richiesta di un test genetico.

Un atteggiamento di cautela va posto nell'uso dell' HbA_{1c} per la diagnosi di T2D. In età pediatrica i livelli di HbA_{1c} variano con l'età e non esistono tabelle normative per classi di età.

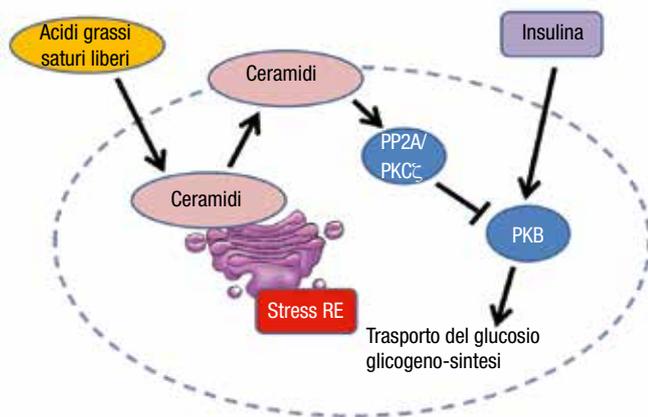


Figura 1. Modello relativo al meccanismo di azione degli acidi grassi in grado di indurre insulino-resistenza all'interno delle cellule muscolari (da Flamment et al., 2012, mod.) ³⁰. Gli acidi grassi saturi inducono la biosintesi di ceramidi a livello del reticolo endoplasmatico (RE). Questi inattivano la *protein chinasi B* (PKB) e la *protein fosfatasi 2A* (PP2A) alterando il trasporto del glucosio e la glicogenosintesi. Inoltre, i ceramidi inducono anche uno stress del RE stesso.

Prediabete

Lo stato di prediabete, che non va considerato un'entità clinica a se stante, ma solo una condizione di rischio di T2D, è definito dalla presenza di IFG e/o IGT e/o livelli di HbA_{1c} non ottimali, secondo i seguenti criteri ^{37 39}:

1. IFG: glicemia a digiuno (8 ore di digiuno) tra 100 (5,6 mmol/l) e 125 mg/dl (6,9 mmol/l);
2. IGT: glicemia due ore dopo OGTT tra 140 e 199 mg/dl (7,8 e 11,0 mmol/l);
3. HbA_{1c} compresa tra 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) (anche in questo caso cautela in età pediatrica).

La presenza di queste condizioni pone l'esigenza di uno stretto controllo nel tempo.

Epidemiologia della condizione di prediabete e di T2D

La prevalenza del prediabete e del T2D in bambini e adolescenti con obesità in Italia e in Europa è sintetizzata nella Tabella II ⁴⁰⁻⁵¹, di gran lunga inferiore alla preva-

lenza riportata in diversi studi americani ^{8 52 53}. Secondo un'indagine del Gruppo di Studio di Diabetologia della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ⁵⁴ finalizzata a censire i casi di T2D seguiti presso i centri di Diabetologia pediatrica tra gennaio 2008-ottobre 2011, sono stati riportati solo 124 casi con T2D diagnosticato all'età media di 12,4 ± 2,8 anni (BMI > 2DS in 106/124 pazienti). L'età alla diagnosi era tanto più precoce quanto maggiore era il numero dei fattori di rischio anamnestici (familiarità padre e/o madre e/o almeno due nonni per T2D, obesità, ipertensione, accidenti cardiovascolari).

Indicazioni per lo screening del prediabete e del T2D

Secondo l'*American Diabetes Association* (ADA) ³⁷ lo screening per il T2D in età pediatrica è raccomandato dopo l'età di 10 anni in soggetti con sovrappeso/obesità e altri fattori addizionali di rischio per T2D, utilizzando uno dei seguenti test: glicemia a digiuno, OGTT o HbA_{1c}.

Tabella II. Prevalenza del prediabete (IGT e IFG) e del T2D in bambini e adolescenti con obesità in Italia e in Europa.

Autore	n	IFG (%)	IGT (%)	T2D (%)
Italia				
Invitti et al. ⁴⁰	710	0,14	4,2	0,14
Valerio et al. ⁴¹	100	0	4,0	0
Grandone et al. ⁴²	323	1,5	5,0	0
Cambuli et al. ⁴³	535	7,7	3,2	0,18
Maffeis et al. ⁴⁴	563	6,3	4,5	0
Brufani et al. ⁴⁵	510	0,8	11,2 Bambini 4,1 Adolescenti 14,8	0,4
Valerio et al. ⁴⁶	3340	3,4	ND	ND
Manco et al. ⁴⁷ *	679	ND	11,0 Bambini 6,0 Adolescenti 12,0	ND
Europa				
Tresaco et al. ⁴⁸	95	ND	7,4	0
Wabitsch et al. ⁴⁹	520	3,7	2,1	1,5
Körner et al. ⁵⁰	11156	6,0	5,5	1,1
Eka V ⁵¹	134	35,8	14,2	0

ND: non determinato; * in questo studio sono stati reclutati solo soggetti con IGT.

Tabella III. Criteri per l'esecuzione dell'OGTT nel bambino e adolescente con sovrappeso e obesità.

Raccomandazioni ADA ³⁷	Raccomandazioni SIEDP * (integrazione delle raccomandazioni ADA)
<ul style="list-style-type: none"> • Adolescenti (> 10 anni di età) o comunque in pubertà, che presentino eccesso di peso (BMI > 85° percentile) e almeno due delle condizioni di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - familiarità per T2D nei parenti di 1° e 2° grado; - etnia (nativi americani, africani, ispanici, asiatici, originari di isole del Pacifico); - segni di IR o condizioni associate con IR (acanthosis nigricans, ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, o nato SGA); - storia materna di diabete gestazionale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bambini con prediabete in base a: glicemia a digiuno tra 100 mg/dl (5,6 mmol/l) e 125 mg/dl (6,9 mmol/l) o HbA_{1c} tra 5,7 e 6,4% (39-47 mmol/mol). • Adolescenti di etnia caucasica che presentino almeno una delle condizioni di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - steatosi epatica; - glicemia a digiuno ≥ 86 mg/dl (4,8 mmol/l); - combinazione di TG > 100 mg/dl e glicemia a digiuno > 90 mg/dl (4,4 mmol/l); - rapporto TG/HDL ≥ 2,2.

* Raccomandazioni derivate da consenso di esperti sulla base di casistiche nazionali ^{47 55 56}.

(Tab. III). In caso di negatività, lo screening va ripetuto dopo tre anni. Alcuni studi italiani indicano però che i casi di prediabete sono già presenti in bambini obesi < 10 anni e prepuberi ⁴⁰⁻⁴⁷, la prevalenza di IGT (unica condizione di prediabete diagnosticabile solo con l'OGTT) è generalmente bassa ⁴¹⁻⁴⁴; alcune condizioni, come steatosi epatica non alcolica ⁵⁵; elevati livelli di trigliceridi (TG) associati a iperglicemia a digiuno ⁵⁶, o elevato rapporto tra TG e colesterolo-HDL (TG/HDL) ⁴⁷ sono associate ad aumentato rischio di IGT. Pertanto, considerata la semplicità del dosaggio della glicemia e la bassa resa diagnostica e discreta invasività dell'OGTT, gli esperti della SIEDP raccomandando di utilizzare quale test di screening la glicemia a digiuno in tutti i bambini e adolescenti con sovrappeso e obesità a partire dall'età di 6 anni, riservando l'esecuzione dell'OGTT alle condizioni di rischio aggiuntivo indicate dall'ADA o dalle evidenze provenienti da studi nazionali (Tab. III).

Storia naturale del prediabete e del T2D

A differenza dell'adulto, in cui diverse evidenze dimostrano che il passaggio dalla normale tolleranza glicemica all'IGT e infine al T2D è legato al progressivo incremento di peso, alla riduzione della sensibilità insulinica e alla compromissione della secrezione β-cellulare ⁵⁷, pochi sono gli studi longitudinali nei bambini obesi. In uno studio su circa 1000 bambini obesi rivalutati a 2 anni, è stata riportata una risoluzione dell'IGT nel 70% dei pazienti affetti ⁵⁰. Solo il 9% del campione presentava un peggioramento significativo della glicemia basale. Le variazioni dei livelli di glicemia erano associate a riduzioni significative, seppur modeste, del BMI z-score, indicando che la stabilizzazione del peso era già sufficiente nel migliorare il metabolismo glucidico. Tale studio

non prevedeva alcun intervento farmacologico, perciò si può ipotizzare che questa sia la naturale evoluzione della patologia nella popolazione in esame. Risultati simili pubblicati da Kleber et al. ⁵⁸ indicavano la regressione dell'IGT a distanza di un anno nel 66% dei casi in un gruppo di bambini e adolescenti obesi, mentre solo un paziente aveva sviluppato il T2D. Dati contrastanti sono stati invece riportati da Weiss et al. ⁵⁹ che avevano rilevato il passaggio da IGT a T2D nel 14% dei pazienti; il BMI, l'IGT e l'etnia afro-americana erano i principali fattori predittivi. In uno studio prospettico è stata riportata la comparsa di T2D in 4 su 41 adolescenti obesi ⁶⁰. I controlli effettuati fino a 4 anni hanno rilevato una progressiva compromissione della secrezione insulinica nei 4 pazienti affetti, con una riduzione della risposta acuta dell'insulina al glucosio in corso di clamp iperglicemico e del *disposition index*, indice di sensibilità insulinica nelle fasi immediatamente precedenti la comparsa del T2D. Allo stato attuale è difficile pronunciarsi sull'evoluzione clinica di un adolescente obeso normoglicemico o con alterazione del metabolismo glucidico. Numerosi sono i fattori chiamati in causa, tra cui l'aumento ponderale rapido e progressivo e la predisposizione genetica. Nel caso di appartenenza a etnie predisposte o di familiarità positiva per prediabete e/o T2D è particolarmente importante ottenere il calo ponderale e promuovere l'attività fisica.

Strategie terapeutiche del prediabete e del T2D

La gestione del prediabete e del T2D si basa sulla modifica dello stile di vita ed eventualmente sull'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina nei casi particolari con T2D ⁶¹.

In tutti i bambini e adolescenti con sovrappeso e obesità devono essere promossi interventi incentrati su:

1. controllo del peso;
2. alimentazione bilanciata per sesso, età, peso ideale per la statura;
3. aumento dell'attività fisica quotidiana.

In coloro che hanno già mostrato una condizione di prediabete o T2D, gli interventi basati sullo stile di vita dovrebbero essere più intensivi, realizzati attraverso una regolare e periodica valutazione clinica. Il trattamento ideale è di tipo multidisciplinare, che integri efficacemente la nutrizione con l'attività fisica e con le indispensabili modifiche del comportamento globale del paziente e di tutta la famiglia.

L'approccio dietetico

La corretta gestione dell'alimentazione è un elemento chiave nel garantire, da un lato un normale accrescimento e dall'altro la prevenzione e la cura dell'obesità e delle complicanze correlate⁶². Tutte le modifiche apportate alla dieta devono essere compatibili con la crescita e con i principi della corretta alimentazione. Pertanto, non sono raccomandate le diete fortemente ipocaloriche e/o quelle ad alto contenuto proteico^{61 63}.

I bambini e i giovani sovrappeso o obesi con prediabete o T2D hanno le stesse esigenze nutrizionali dei loro coetanei senza alterazioni glicometaboliche, pertanto le raccomandazioni nutrizionali sono le stesse di quelle fornite ai bambini e adolescenti obesi di pari età e normale tolleranza glicemica. L'obiettivo è fornire la giusta quantità di calorie, con una ripartizione corretta tra carboidrati, grassi, proteine e fibre, secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana⁶⁴, favorendo la varietà nella scelta degli alimenti. Va data attenzione anche alla qualità dei nutrienti, in modo tale che gli zuccheri semplici siano < 10% dell'energia totale, i grassi saturi < 10%, che siano eliminati i grassi trans e che siano preferite le proteine di origine vegetale. Tra le proteine di origine animale si consiglia il consumo di carni magre, pesce, uova, latte e latticini a basso contenuto di grassi. Per rispettare le raccomandazioni sull'assunzione di fibre è necessario assicurare l'assunzione di almeno 5 porzioni di frutta e vegetali al giorno e di 4 porzioni di legumi a settimana. Le calorie vanno suddivise in 5 pasti al giorno (tre pasti principali e due merende). Vanno evitati alimenti ad alta densità energetica e poveri di nutrienti (ad es. bevande zuccherate, bevande energetiche, succhi di frutta, alimenti "fast food", snack).

Composizione del pasto e secrezione insulinica

La produzione β -cellulare di insulina ha un andamento bifasico, con una fase precoce di stimolazione diretta da parte del glucosio e una fase tardiva stimolata da carboidrati complessi, aminoacidi e acidi grassi⁶⁵. La riduzione del picco iper-insulinemico precoce si ottiene riducendo il consumo di cibi con elevato indice glicemico⁶⁶. Adottando una dieta a medio-basso indice glicemico, a prevalente contenuto di alimenti integrali e ricca di fibre, si ha la riduzione dell'iper-insulinismo post-prandiale e la stimolazione del sistema incretino-GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) (stimolazione da contatto) e del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), che comporta un precoce senso di sazietà⁶⁷. La glicemia e l'insulinemia post-prandiale sono influenzate, oltre che dall'assunzione di carboidrati, anche dal contenuto di proteine e grassi del pasto. Il volume della curva insulinemica post-prandiale è tanto più ampio quanto più elevata è la quantità di proteine e grassi associati a un consumo di carboidrati predefinito⁶⁸. Pertanto, per ridurre anche il picco iper-insulinemico tardivo, è indispensabile ridurre l'apporto di lipidi e di proteine animali, favorendo l'utilizzo di proteine vegetali (legumi) e grassi di origine vegetale (olio d'oliva).

Riduzione della sedentarietà e promozione dell'attività fisica

Il contrasto alla sedentarietà e la promozione dell'attività fisica rappresentano una strategia fondamentale per ridurre l'IR e curare sia il prediabete che il T2D. Infatti sedentarietà, scarsa attività fisica e bassi livelli di efficienza fisica sono importanti determinanti dell'IR, interagendo con fattori genetici, etnico-sociali, genere ed età⁶⁹. Inoltre, la riduzione dei livelli di attività fisica e l'aumento dell'adiposità (soprattutto nelle ragazze) che avvengono durante e dopo la pubertà, si aggiungono alla fisiologica riduzione della sensibilità all'insulina, che si verifica in pubertà.

La riduzione dell'IR legata all'esercizio fisico è da ricondurre ai complessi meccanismi di plasticità e adattamento del muscolo scheletrico⁷⁰. Gli esercizi aerobici e di resistenza rappresentano i due estremi di un continuum di stimoli legati alla contrazione muscolare. L'esercizio aerobico favorisce prevalentemente la capillarizzazione muscolare, la biogenesi e la funzione mitocondriale, e il metabolismo ossidativo degli acidi grassi e del glucosio, aumentando la soglia anaerobica e la capacità di resistenza aerobica. L'esercizio di resistenza favorisce prevalentemente la sintesi di nuove proteine miofibrillari, l'ipertrofia delle fibre muscolari, aumentando forza e re-

sistenza muscolare. La contrazione muscolare determina inoltre l'aumento del trasporto di glucosio nel muscolo con meccanismo non insulino-dipendente, e attiva la fosforilazione ossidativa mitocondriale, rimuovendo il blocco sul segnale insulinico causato dall'eccesso di grassi non ossidati ⁷¹. Questi adattamenti si traducono nel miglioramento dell'azione insulinica, a cui si aggiunge l'effetto sulla riduzione della massa grassa corporea e sull'aumento della spesa energetica a riposo per l'aumento della massa muscolare. Gli effetti dell'esercizio fisico sulla riduzione dell'IR e di altre componenti a essa associate (TG e massa grassa) sono rilevabili nel giro di pochi mesi e si perdono in un tempo altrettanto breve, se il programma di allenamento viene interrotto ⁷².

Sulla base di chiare evidenze scientifiche, l'*American College of Sports Medicine* e l'ADA ⁷³ sostengono l'inserimento dell'AF e in particolare dell'esercizio fisico sia aerobico che di resistenza, nel trattamento del T2D nell'adulto. Anche in età pediatrica l'aumento dell'AF e l'intervento dietetico costituiscono i pilastri nella prevenzione del T2D, mentre le modifiche dello stile di vita vanno associate ai farmaci solo quando la malattia è progredita verso il diabete conclamato ^{74 75}. L'efficacia dell'esercizio fisico sulla riduzione dell'IR è stata confermata in età giovanile in una recente meta-analisi ⁷⁶.

Le raccomandazioni sull'attività fisica nel prediabete e nel T2D non si discostano dalle raccomandazioni sulla promozione dell'attività fisica nei bambini e nei giovani tra 5 e 17 anni, che dovrebbero accumulare almeno 60 minuti di attività fisica di moderata-vigorosa intensità al giorno ⁷⁷. La maggior parte dell'attività fisica dovrebbe essere di tipo aerobico, mentre attività di intensità vigorosa, incluse quelle che rafforzano i muscoli e lo scheletro, dovrebbero essere incorporate almeno 3 volte alla settimana (per almeno 20-30 minuti). L'allenamento di resistenza, basato su esercizi a carico naturale o con pesi adeguati alle capacità fisiche e allo stadio di sviluppo dei soggetti ⁷⁸, potrebbe essere maggiormente accettato dai bambini e adolescenti obesi, perché non richiede agilità e capacità aerobica, spesso compromessa nei soggetti con obesità grave.

Purtroppo i dati sull'efficacia dell'esercizio fisico nella terapia del T2D dell'adolescente non sono incoraggianti, in quanto solo il 10% di pazienti con T2D in età pediatrica riesce a raggiungere un buon controllo glicemico con le sole modifiche dello stile di vita. È stato riportato inoltre un maggiore drop out nei soggetti trattati con lo stile di vita, rispetto ai soggetti trattati con i farmaci ^{79 80}. È necessario aumentare la consapevolezza nei medici, dietisti, allenatori e famiglie di bambini e adolescenti obesi che l'esercizio fisico va considerato un farmaco, con il vantaggio di essere, a differenza della dieta, un'at-

tività propositiva e inclusiva e di non presentare gli effetti collaterali di un farmaco.

Terapia farmacologica

Nei bambini la comparsa del T2D è più veloce rispetto all'adulto ed è caratterizzata da un'alta percentuale di fallimento degli ipoglicemizzanti orali, in particolare della metformina. La fenotipizzazione iniziale e la conseguente scelta terapeutica sono fondamentali non solo per ottenere in breve tempo un adeguato controllo glicemico, ma soprattutto per istituire una terapia che contrasti gli effetti deleteri della glucotossicità e possa mantenere o recuperare buona parte della secrezione insulinica residua.

Le attuali linee guida sulla terapia del T2D in età adolescenziale sono carenti per la scarsa disponibilità di studi di intervento ¹⁰. In età adolescenziale solo due farmaci sono al momento disponibili: metformina e insulina. Di fatto le linee guida dell'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) ¹⁰ articolano l'algoritmo terapeutico in base a tre modalità di presentazione della malattia:

- iperglicemia asintomatica senza chetosi e $HbA_{1c} < 9\%$ ($< 74,9$ mmol);
- iperglicemia sintomatica senza chetosi e $HbA_{1c} \geq 9\%$ ($> 74,9$ mmol);
- iperglicemia sintomatica con chetosi (assimilabile al DM1).

Nel primo gruppo è raccomandata la terapia con metformina alla dose di 500 mg tre volte al dì, titolando il dosaggio ogni settimana fino a un massimo di 1000 mg due volte al dì. Nel secondo gruppo è raccomandata la somministrazione combinata di insulina basale (fino a un massimo di 1,2 UI/kg) e metformina. Nel terzo gruppo è raccomandata la terapia insulinica fino al raggiungimento del controllo glicemico. L'assenza di autoanticorpi potrà consentire lo switch dalla terapia insulinica a quella con insulina basale + metformina.

Le linee guida dell'ISPAD presentano, però, alcune importanti limitazioni, poiché non sono indicati né gli obiettivi glicemici, né la tempistica per raggiungere i goals terapeutici ⁸¹. L'impressione che ne deriva è quella di un atteggiamento di estrema prudenza, che contrasta con le evidenze accumulate negli adulti, ove tutti gli studi di intervento hanno dimostrato che un atteggiamento terapeutico "intensivo" all'esordio della malattia offre notevoli vantaggi in termini di controllo glicemico rispetto alla terapia convenzionale ^{82 83}. Peraltro i risultati dello studio TODAY, che ha valutato in bambini e adolescenti con T2D l'efficacia della terapia con metformina associata o meno a rosigliptazone o a cambiamenti nello

stile di vita, non sono incoraggianti. L'utilizzo della metformina da sola è associato al fallimento nel 51% dei casi trattati dopo circa 48 mesi, mentre l'associazione metformina/rosiglitazone ha mostrato una percentuale di fallimento inferiore (39%)⁸⁴. È dunque intuitivo che nella maggior parte dei casi la terapia con farmaci ipoglicemizzanti è poco efficace, poiché non è in grado di indurre modifiche sulla secrezione insulinica. Ciò induce a ipotizzare che un intervento terapeutico più deciso all'esordio del T2D sia raccomandabile. Tale ipotesi è sostenuta da un recente trial del gruppo della Yale University⁸⁵ condotto in bambini obesi a rischio di sviluppare T2D, che ha dimostrato che un programma educativo, motorio e comportamentale "intensivo" ha ottenuto notevoli miglioramenti in termini di glicemia, IR, trigliceridi e pressione arteriosa, rispetto a un trattamento non intensivo. Sulla scorta di tale studio sono attesi fra qualche anno i risultati di un trial⁸⁶ articolato in quattro bracci che sperimenterà gli effetti sulla secrezione insulinica di un trattamento "intensivo" (insulina glargine seguita da metformina; liraglutide (analogo del GLP-1) più metformina (metformina da sola; placebo).

Mancano evidenze pediatriche sull'approccio iniziale al trattamento del T2D attraverso la terapia insulinica intensiva. Questo approccio non è di secondaria importanza perché nell'adulto è stato chiaramente dimostrato che all'esordio della malattia la terapia insulinica intensiva (sia con microinfusore che con terapia multi-iniettiva) induce la remissione del T2D nel 50% dei soggetti rispetto a quelli trattati con terapia ipoglicemizzante convenzionale (sulfanilurea e/o metformina)⁸³. Nonostante la traslazione in età pediatrica di studi condotti negli adulti debba essere sempre verificata, è ragionevole ipotizzare che la terapia iniziale del T2D in adolescenti necessiti di un approccio "intensivo", strutturato in diversi livelli e condotto da un team specializzato composto da: diabetologo, nutrizionista, psicologo, specialista in Scienze Motorie, allo scopo di ridurre in breve tempo gli effetti negativi della glucotossicità sulla secrezione insulinica residua.

A tal riguardo si potrebbero ipotizzare i seguenti livelli di intervento:

1. tutti i pazienti con T2D neo-diagnosticati dovrebbero essere inseriti in un programma intensivo e strutturato di cambiamento dello stile di vita. Tale programma dovrebbe essere inizialmente caratterizzato da incontri settimanali con il team multidisciplinare;
2. gli obiettivi glicemici dovrebbero essere chiaramente definiti fin dall'inizio;
3. la terapia farmacologica dovrebbe essere guidata dai livelli iniziali di glicemia e HbA_{1c} secondo il seguente schema:

- a. metformina nei pazienti con iperglicemia lieve (< 140-160 mg/dl) e HbA_{1c} < 8% (< 64 mmol);
- b. terapia insulinica basale (fino a 1 UI/kg) più metformina (500 mg x3) nei pazienti con HbA_{1c} compresa tra ≥ 8,0 e < 9,0% (64-75 mmol). In alternativa, nei pazienti più motivati dal team diabetologico e determinati a ottenere un più rapido raggiungimento di livelli glicemici ottimali, potrebbe essere utile adottare la terapia insulinica multi-iniettiva;
- c. terapia insulinica intensiva multi-iniettiva *basal-bolus* (cioè insulina a breve durata di azione ai pasti più insulina basale *bed-time*) nei soggetti con severa iperglicemia (> 200 mg/dl) e HbA_{1c} ≥ 9,0% (75 mmol). Identico trattamento dovrebbe essere riservato a quelli che manifestano iperglicemia e chetosi.

I soggetti indicati nei punti 3b) e 3c) potranno essere indirizzati dopo 3 mesi di terapia alla sola terapia con metformina, se gli obiettivi glicemici sono stati raggiunti e mantenuti per almeno 4 settimane.

Trial clinici potrebbero dimostrare se l'approccio iniziale con la terapia insulinica multi-iniettiva rappresenti uno strumento utile per mantenere nel tempo la secrezione insulinica residua. Ulteriori novità potranno venire da diversi trials attualmente in corso che stanno testando l'efficacia dei farmaci che agiscono sul sistema incretinico come gli inibitori della DPP-IV (dipeptidil-peptidasi IV) o gli agonisti recettoriali del GLP-1. In particolare, sono oggetto di trial clinici per l'approvazione in età pediatrica i tiazolidinedioni che agiscono favorendo la insulino-sensibilità periferica, le meglitinidi (repaglinide e nateglinide) che stimolano la secrezione pancreatica di insulina, gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbiosio), che riducono l'assorbimento dei carboidrati e le nuove formulazioni insuliniche (degludec, glargine 300)⁸⁷.

Resta ancora discussa l'efficacia della chirurgia bariatrica nel trattamento del T2D in adolescenti con obesità grave. Di fatto negli ultimi anni è stato crescente l'interesse verso tale approccio anche in età adolescenziale, confortati dai risultati ottenuti negli adulti. Una recente review⁸⁸ ne ha valutato rischi e benefici e auspica futuri trial clinici.

Autocontrollo e obiettivi terapeutici nel T2D

Poiché il T2D in età pediatrica è una patologia ancora relativamente rara, scarsi sono gli studi sull'autocontrollo e sugli obiettivi terapeutici da raggiungere in questa specifica età. Le linee guida e/o le raccomandazioni cliniche riguardanti il T2D sono state generalmente basate su studi condotti nell'adulto e in adolescenti con DM1.

Tabella IV. Indicazioni sul monitoraggio glicemico nel T2D (da Copeland et al., 2011, mod.)⁹¹.

Controlli glicemici giornalieri	
Alla diagnosi e in caso di modifica di terapia	Quattro (prima dei pasti principali, bed-time)
Successivamente (se raggiunti gli obiettivi glicemici)	
Terapia insulinica intensiva	Quattro (prima dei pasti principali, bed-time)
Terapia insulinica non intensiva (ad es. monodose di insulina basale) o farmacologica non insulinica	Uno (preferibile la mattina a digiuno)
Elevati picchi glicemici post-prandiali (ad es. pazienti con glicemia a digiuno normale ma con HbA _{1c} non a target)	Controllo post-prandiale
Terapia dietetica	Secondo la condizione clinica

Anche nel T2D l'autocontrollo glicemico domiciliare dovrebbe rivestire importanza chiave ai fini di un miglioramento del controllo glico-metabolico⁸⁹, ma non sembra che sia significativo l'impatto dell'aderenza alle misure di *self-care* sull'HbA_{1c}, come avviene invece per il DM1. Anche altri autori⁹⁰ sottolineano la rilevanza dell'autocontrollo glicemico domiciliare nel miglioramento del compenso glicemico, identificando un approccio intensivo e non intensivo in relazione ad alcune variabili (qualità del controllo glico-metabolico, tipo di trattamento farmacologico, rischio di ipoglicemie, aderenza al programma nutrizionale e di attività fisica, equilibrio tra costi ed efficacia). Secondo l'*American Academy of Pediatrics*, riprendendo le raccomandazioni dell'ADA⁹¹, l'autocontrollo di bambini e adolescenti con T2D è indicato nei seguenti casi:

- 1) al momento della diagnosi di T2D;
- 2) nei casi in cui la terapia con insulina e/o metformina viene aggiunta alle modifiche dello stile di vita;
- 3) nei casi in cui si inizia o si cambia un regime di trattamento del diabete;
- 4) nei casi in cui i pazienti non raggiungono gli obiettivi terapeutici;
- 5) in corso di malattie intercorrenti.

Nello stesso documento sono fornite indicazioni sul monitoraggio glicemico, che variano in relazione al tipo di terapia, all'intensità della stessa e al livello di controllo glico-metabolico (Tab. IV). L'HbA_{1c} dovrebbe essere monitorata ogni 3 mesi, aumentando la frequenza dell'autocontrollo se non sono stati raggiunti gli obiettivi terapeutici⁹². Secondo l'ISPAD l'obiettivo iniziale della terapia del T2D è quello di riportare l'HbA_{1c} < 6,5% (48 mmol/mol) e l'autocontrollo deve essere individualizzato sulla base dei livelli glicemici del paziente⁹². Di recente l'ADA ha suggerito la necessità di abbassare gli obiettivi glicemici, indicando gli stessi obiettivi del DM1⁹³. La Tabella V indica i livelli di glicemia e di HbA_{1c} suggeriti per l'età pediatrica.

Screening e follow-up delle complicanze vascolari

Pochi sono gli studi che hanno analizzato la frequenza delle complicanze micro e macroangiopatiche in adolescenti con T2D con una relativamente breve durata di malattia e in giovani adulti diagnosticati in età ado-

Tabella V. Obiettivi glicemici e valori di HbA_{1c} consigliati nei pazienti con DM1 in età pediatrica (da American Diabetes Association, 2016, mod.)⁹³.

Obiettivi Glicemici			
Prima dei pasti	Bed-time o di notte	HbA _{1c}	Razionale
90-130 mg/dL#	90-150 mg/dL#	< 7,5%	Un valore < 7,0% di HbA _{1c} è ragionevole solo se può essere raggiunto senza eccessivo rischio di ipoglicemia.

- Gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati, più bassi livelli glicemici sono raggiungibili solo dopo attenta valutazione del rischio-beneficio.
- Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere modificati in bambini a rischio di ipoglicemia o ipoglicemia *unawareness*.
- Le glicemie post-prandiali sono utili quando c'è discrepanza tra i valori glicemici preprandiali e il valore dell'HbA_{1c} e per valutare le dosi insuliniche in uno schema *basal-bolus*.

lescenziale⁹⁴⁻⁹⁶. Complicanze sia micro- che macrovascolari sono già documentabili negli adolescenti con durata relativamente breve del T2D, persino al momento della diagnosi⁹⁷ e la loro presenza non solo compromette la qualità di vita, in quanto causa di morbidità e di patologie invalidanti anche in età giovanile, ma riduce l'aspettativa di vita⁹⁸. Lo studio TODAY ha valutato la presenza e la progressione delle complicanze micro- e macro-angiopatiche e i fattori di rischio a esse correlati⁸² (Tab. VI). Questo studio ha anche documentato che la tipologia di complicanze vascolari e di co-morbidità del T2D sono simili nei pazienti giovani e adulti, ma progrediscono più rapidamente nei primi.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo delle complicanze vascolari nel T2D sono insufficiente controllo glico-metabolico, ipertensione, dislipidemia, IR, elevato BMI, sedentarietà, fumo e alcol.

L'eziopatogenesi della microangiopatia diabetica è multifattoriale: oltre ai fattori di rischio sopramenzionati, entrano in causa meccanismi su base endocrinologica, modificazioni a livello dell'endotelio vascolare e della membrana basale, turbe reologiche e dei parametri emostatico/coagulativi. L'iperglicemia persistente causa danno tissutale attraverso diversi meccanismi (glicazione, attivazione della via dei polioli, stimolo alla proliferazione cellulare, fattori emodinamici, modificazioni endoteliali, accumulo di radicali liberi, meccanismi immunitari). Un aspetto patogenetico fondamentale per lo sviluppo e la progressione della macroangiopatia diabetica è rappresentato dall'infiammazione cronica indotta e favorita dall'IR, come documentato dagli elevati livelli di proteina C ultrasensibile, di omocisteina, di inibitore dell'attivatore del plasminogeno I e del *Tumor Necrosis Factor 1α*. Altrettanto importante è il ruolo svolto dalla dislipidemia, soprattutto se associata a uno stile di vita sedentario⁹⁶.

Tipologia e frequenza delle complicanze microangiopatiche

Nefropatia

La microalbuminuria è stata documentata alla diagnosi del T2D, contrariamente a quanto riportato nel giovane con DM1⁹⁷; può essere conseguenza di un'iperglicemia modesta ma perdurante da tempo e, comunque, costituisce un fattore di rischio per insufficienza renale terminale e mortalità in età adulta. La nefropatia diabetica compare e progredisce più rapidamente nel giovane con T2D rispetto al coetaneo con DM1, nonostante la minore esposizione ai fattori di rischio, mentre il ruolo del compenso metabolico è fondamentale in entrambi i

Tabella VI. Prevalenza delle complicanze vascolari nel diabete mellito tipo 2 nei giovani obesi descritti nello studio TODAY (da Hannon, Arslanian, 2015, mod.)³.

Complicanza	Prevalenza (%)
Ipertensione	
Basale	11,6
Fine dello studio	33,8
Microalbuminuria	
Basale	6,3
Fine dello studio	16,6
LDL ≥ 130 mg/dL o LLM	
Basale	4,5
Fine dello studio	10,7
Trigliceridi ≥ 150 mg/dL o LLM	
Basale	21,0
Fine dello studio	23,3
hsCRP > 0,3 mg/dL	
Basale	41,2
36 mesi	46,3
Retinopatia	
Durata del diabete 4,9 ± 1,5 anni	13,7

LLM: terapia ipolipemizzante.

casi⁹⁹. La microalbuminuria è documentabile dopo 10 anni dalla diagnosi del T2D in una percentuale tra 18-72% dei giovani pazienti. È indispensabile lo screening periodico della nefropatia già al momento della diagnosi di T2D, per instaurare precocemente un trattamento farmacologico con ACE inibitori e stretto controllo dell'alimentazione e della pressione arteriosa.

Retinopatia

La prevalenza di retinopatia nei giovani con T2D è del 42-53%^{94 100}. Analogamente alla nefropatia, la retinopatia può essere presente già al momento della diagnosi di T2D¹⁰¹. La durata di malattia, i valori di pressione diastolica, di HbA_{1c} e la ridotta riserva di peptide C sono i principali fattori associati. Nei pazienti con T2D è stata documentata una retinopatia grave con compromissione della visione anche in pazienti con relativamente breve durata di T2D, a dimostrazione che la gravità di questa complicanza è maggiore nei pazienti più giovani e sembra favo-

rita da un lungo periodo di seppur modesta iperglicemia che può precedere la diagnosi clinica del T2D.

Neuropatia

La neuropatia clinicamente evidente è una complicanza rara sia nell'adolescente con DM1 che con T2D, sebbene alcuni studi sostengano che nel T2D possa svilupparsi più rapidamente ¹⁰².

Tipologia e frequenza delle complicanze macroangiopatiche

La malattia cardiovascolare rappresenta la più importante causa di decesso nei pazienti con T2D e può essere già presente in età adolescenziale. È stata documentata una prevalenza significativamente aumentata di lesioni aterosclerotiche in giovani con T2D già all'età di 15-19 anni ¹⁰³. La compromissione vascolare deve essere ricercata e monitorata periodicamente già alla diagnosi di T2D. A tal fine la determinazione della velocità dell'onda sfigmica rappresenta un valido indicatore di perdita dell'elasticità vascolare quale primo segno di malattia vascolare, già documentato nei giovani con T2D ¹⁰⁴. Analogamente la misurazione dell'ispessimento della intima-media carotidea quale marker di aterosclerosi precoce è risultata alterata già nell'adolescente con T2D, e il suo livello prognostico sfavorevole in relazione al rischio di eventi cardiovascolari aumenta con l'incremento dei valori di HbA_{1c} e con la maggior durata di malattia ¹⁰⁵. Il trattamento intensivo del T2D, ma soprattutto la sua prevenzione, rappresentano un obiettivo da perseguire per prevenire la mortalità in età giovanile ¹⁰⁶.

Prevenzione del T2D in età pediatrica

Numerosi studi confermano l'importanza della prevenzione dell'obesità nei bambini e negli adolescenti normopeso e la riduzione dell'eccesso ponderale in quelli già sovrappeso o obesi per ridurre il rischio di prediabete e di T2D ¹⁰⁷. Rimane irrisolto come ottenere il mantenimento del calo ponderale, condizione fondamentale per l'efficacia a lungo termine. Le strategie di prevenzione dell'obesità vanno indirizzate alla famiglia e alla scuola, prima di considerare terapie farmacologiche o chirurgiche ¹⁰⁸. Già nell'infanzia è possibile quantificare il rischio di sviluppare T2D. Secondo il *Cardiovascular Risk in Young Finn Study* l'aumento dell'insulinemia a digiuno comporta un aumentato rischio di T2D nell'età adulta, indipendentemente dal BMI ¹⁰⁹. Interventi preventivi e intensivi sullo stile di vita in adolescenti obesi nor-

moglicemici migliorano l'IR del 20-25% repentinamente, ma questo risultato difficilmente persiste nel lungo termine ⁷⁶. Gli interventi sono tanto più efficaci quanto più precocemente attuati, sebbene i risultati di numerosi studi siano spesso discordanti. Inequivocabile è l'effetto positivo dell'attività fisica sull'adiposità e sui principali fattori di rischio per il T2D ¹¹⁰.

Le strategie di prevenzione del T2D rivolte al singolo individuo sono spesso inefficaci, soprattutto a lungo termine, mentre sono promettenti campagne informative di prevenzione con un indirizzo socio-ecologico che impiegano metodologie di social marketing e di *entertainment education* rivolte alla famiglia e agli ambienti frequentati dai giovani a rischio. Il progetto "The Bigger Picture" ad esempio è una campagna di prevenzione del T2D basata su messaggi creati dai giovani e trasmessi mediante i social media più utilizzati e un sito web (www.thebiggerpicture.org) ¹¹¹. L'*EPIC Kids Study*, mutuato da un analogo progetto condotto negli adulti, è un intervento di prevenzione del T2D attraverso la modifica dello stile di vita e dell'alimentazione rivolto a bambini ad alto rischio di T2D, alle loro famiglie e alla comunità mediante messaggi e informazioni *face to face* alternate a messaggi e informazioni trasmesse mediante tecnologia informatica ¹¹². L'impiego sempre più esteso della tecnologia informatica, soprattutto fra i giovani, rende tale mezzo di comunicazione uno strumento valido, *user-friendly*, facilmente utilizzabile e di veloce diffusione, mentre metodi di comunicazione più tradizionali e statici sono considerati obsoleti e inefficaci. È stato ad esempio dimostrato che le cosiddette *Fat Letters* contenenti i risultati dello screening del BMI effettuato nelle scuole e inviate ai genitori degli allievi hanno suscitato da un lato perplessità sul reale significato del BMI quale unico fattore di rischio, essendo note le variazioni fisiologiche della composizione corporea nell'infanzia e nell'adolescenza e, dall'altro polemiche sulla relativa indelicatezza di un simile mezzo di comunicazione, col rischio di esporre gli scolari a fenomeni di bullismo e a disturbi del comportamento alimentare ¹¹³.

Da queste osservazioni emerge la necessità di sviluppare programmi di prevenzione strutturati e in linea con l'evoluzione tecnologica, per stimolare la compliance familiare, scolastica, ambientale e in ultimo del singolo bambino e adolescente.

Tenendo conto dei periodi della vita in cui è maggiore il rischio di sviluppare obesità e IR (Fig. 2), i programmi di prevenzione dovrebbero essere mirati alla dieta della gestante, all'alimentazione nel primo anno di vita, e alle abitudini alimentari e comportamentali in epoca puberale.

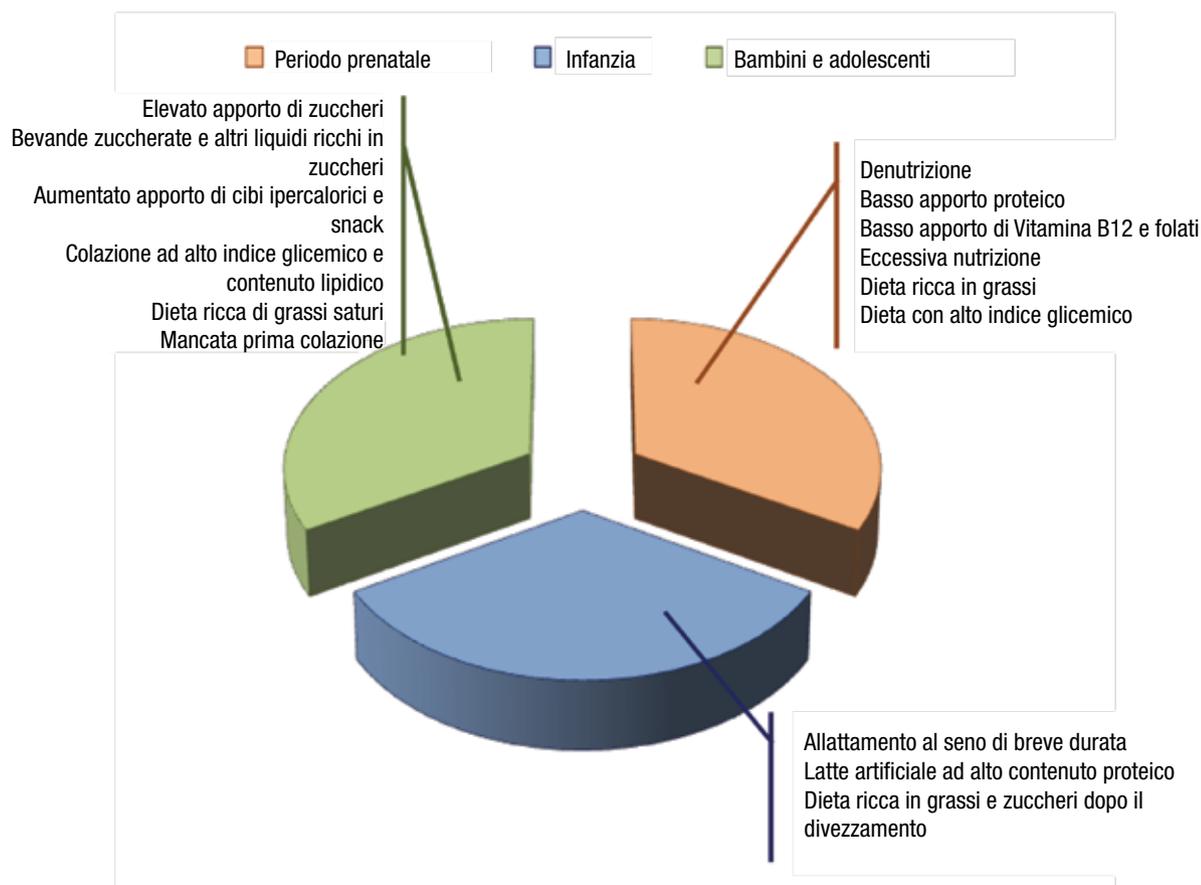


Figura 2. Abitudini alimentari come fattori di rischio di IR in diversi periodi della vita.

Il progetto europeo *Early Nutrition Programming Project*, nato allo scopo di analizzare fattori di rischio per lo sviluppo di patologie metaboliche e cardiovascolari attraverso la progettazione di studi prospettici epidemiologici su larghe coorti, sta mettendo a punto strategie preventive riguardanti le prime età della vita ¹¹⁴.

Conclusioni

Fattori di rischio sociali, comportamentali e ambientali, già presenti nel periodo pre-natale e successivamente nella prima infanzia interagiscono tra di loro e con i fattori genetici e si accumulano nel corso della vita, aumentando la probabilità di T2D. Per meglio comprendere e identificare quali soggetti in età evolutiva sono a rischio di sviluppare il T2D, è utile considerare non solo i fattori di rischio attuali, ma anche quelli presenti nei periodi precedenti di vita. Una quota non trascurabile di bambini e adolescenti italiani con obesità si colloca in una delle categorie a rischio di sviluppare T2D, soprattutto IGT,

anche se i casi di T2D pur in probabile aumento, non sembrano essere così numerosi. Uno dei temi della ricerca futura dovrebbe rivolgersi a identificare marcatori che possano aiutare a predire l'eventuale progressione dal prediabete al T2D, in aggiunta al puro dato anamnestico della familiarità, che rimane tuttavia di grande supporto. Tutto ciò è fondamentale per poter instaurare un efficace programma di prevenzione mirato in particolare alla dieta della gestante, all'alimentazione nel primo anno di vita e alle abitudini alimentari e comportamentali in epoca puberale.

Per quanto riguarda la terapia del T2D in bambini e adolescenti le linee guida attuali necessitano di essere implementate da ulteriori studi improntati soprattutto a una strategia che valuti fattibilità, efficacia e durata di un trattamento intensivo multifattoriale (dietetico, comportamentale, motorio e farmacologico). Infine, parte integrante dell'assistenza diabetologica, è quella di prevenire le complicanze micro-e macrovascolari del giovane con T2D e di effettuare una diagnosi precoce volta a ritardarne la progressione.

Appendice

Partecipanti ai Gruppi di Studio Obesità Infantile e Diabete della SIEDP

C. Arnaldi, Viterbo; A. Balsamo, Bologna; P. Banin, Ferrara; L. Beccaria, Lecco; S. Bellone, Novara; M. Benelli, Lecce; R. Berardi, Siena; M.G. Berioli, Perugia; S. Bernasconi, Parma; M. Biagioni, Pesaro; G. Bianchi, Varese; V. Bianchi, Pisa; A. Bobbio, Aosta; O. Bologna, Palermo; R. Bonfanti, Milano; F. Bontempi, Mantova; C. Bonura, Milano; C. Brufani, Acquapendente (Roma); P. Bruzzi, Modena; C. Buongiovanni, Monteforte Irpino (AV); F. Cadario, Novara; A. Calcagno, Genova; V. Calcaterra, Pavia; T. Canali, Roma; S. Cantoni, Novellara (RE); M. Cappa, Roma; R. Cardani, Varese; G. M. Cardinale, Casarano (LE); V. Castaldo, Caserta; V. Cauvin, Trento; V. Cherubini, Ancona; F. Chiarelli, Chieti; G. Chiari, Parma; D. Cirillo, Magenta (MI); F. Citriniti, Catanzaro; M.S. Coccioli, Francavilla Fontana (BR); S. Confetto, Napoli; G. Contreas, Verona; N. Corciulo, Gallipoli (LE); D. Corica, Messina; F. Cotugno, Salerno; N. Cresta (Avellino); A. Crinò, Roma; G. Cuccarolo, Venezia; O. D'Amico, Nocera Inferiore (SA); F. De Berardinis, Fuscaldo (CS); V. De Donno, Cuneo; G. De Filippo, Benevento; G. De Giorgi, Perugia; F. De Luca, Messina; R. De Marco, Cosenza; E. De Nitto, Napoli; M. Del Vecchio, San Giovanni Rotondo (FG); S. Di Candia, Milano; V. Di Pietrantonio, Palermo; M. Di Pietro, Atri (TE); A. Di Sessa, Napoli; S. Purromuto, Ragusa; E. Faleschini, Trieste; G. Federico, Pisa; B. Felappi, Brescia; G. Fichera, Savona; G. Filannino, Brindisi; D. Fintini, Roma; F. Fontana, Tortona (AL); E. Fornari, Verona; R. Franceschi, Trento; F. Franco, Udine; A. Franzese, Napoli; E. Frezza, Bari; A.P. Frongia, Cagliari; G. Frontino, Milano; A. Gaiero, Savona; D. Galeazzi, Narni (TR); F. Gallo, Brindisi; L. Gargantini, Treviso (BG); G. Tuli, Torino; S. Ghione, Varese; C. Giorgetti, Ancona; L.F. Giusti, Lucca; V. Graziani, Ravenna; G. Grugni, Piancavallo (VB); A. Gualtieri, Avezzano (AQ); M. Guasti, Firenze; L. Guerraggio, Tradate (VA); G. Iannicelli, Salerno; A. Iannilli, Ancona; M.L. Iezzi, L'Aquila; G. Ignaccolo, Torino; D. Ingletto, Tricase (LE); S. Innaurato, Rovigo; C. Iossa, Caserta; B. Iovane, Parma; P. Kaufmann, Bolzano; A. La Loggia, Caltanissetta; R. Lapolla, Foggia;

N. Lazzaro, Crotone; L. Lenzi, Firenze; R. Lera, Alessandria; G. Levantini, Chieti; R. Limauro, Napoli; D. Lo Presti, Catania; A. Lonerò, Bari; S. Longhi, Bolzano; R. Lorini, Genova; S. Lucchesi, Livorno; S. Lucieri, Castrovillari (CS); A. Macchiaroli, Campobasso; R. Maccioni, Iglesias; P. Macellaro, Legnano (MI); S.F. Madeo, Modena; B. Mainetti, Forlì; G. Maltoni, Bologna; F. Mammì, Locri (RC); M.L. Manca Bitti, Roma; M. Marigliano, Verona; A. Marsciani, Rimini; C. Mastrangelo, Foggia; M.C. Matteoli, Roma; E. Mazzali, Mantova; F. Meschi, Milano; A. Migliaccio, Viterbo; N. Minuto, Genova; E. Modestini, Atri (TE); C. Monciotti, Padova; G. Morganti, Busto Arsizio (VA); G. Morino, Roma; B. Moro, Vicenza; L. Nanni, Pistoia; R. Nugnes, Napoli; F. Ortolani, Bari; D. Pardi, Massa Carrara; B. Pasquino, Bolzano; S. Passanisi, Messina; I. P. Patera, Roma; A. Pedini, Rimini; M.C. Pellegrin, Trieste; C. Pennati, Treviso (BG); L. Perrone, Napoli; S. Peruzzi, Lecce; P. Peverelli, Belluno; G. Pezzino, Catania; B. Piccini, Firenze; E. Piccinno, Bari; L. Pinelli, Verona; G. Piredda, Olbia; M. Pocecco, Cesena; G. Ponzi, Casarano (LE); E. Prandi, Brescia; F. Prisco, Napoli; A. Pulcina, Firenze; M. Quinci, Mazara del Vallo (TP); P. Reinstadler, Bolzano; A. Rigamonti, Milano; C. Ripoli, Cagliari; R. Ropolo, Palermo; T. Rosato, Pescara; I. Rutigliano, S. Giovanni Rotondo (FG); A. Sabbion, Verona; S. Salardi, Bologna; M.C. Salerno, Napoli; A. Salvatoni, Varese; C. Salvo, Palermo; G. Salzano, Messina; A. Saporiti, Varese; R. Sardi, Lucca; C. Sartori, Reggio Emilia; S. Savastio, Novara; A. Scaramuzza, Milano; E. Schieven, Vicenza; M. Scipione, Bologna; S. Sordelli, Mantova; L. Spallino, Como; S. Stagi, Firenze; F. A. Stamati, Castrovillari (CS); M. Sticco, San Prisco (CE); T. Suprani, Cesena; R.A. Taccardi, Matera; R. Tanas, Ferrara; D. Tinti, Torino; A. Tirendi, Mantova; L. Tomaselli, Catania; S. Toni, Firenze; G. Tonini, Trieste; C. Torelli, Bari; G. Tornese, Trieste; M. Trada, Vercelli; G. Trifirò, Rho (MI); S. Tumini, Chieti; M. Tumminelli, Verona; G. Umano, Napoli; M. Vanelli, Parma; C. Ventrici, Messina; P. Vianelli, Jesi (AN); M. Viscardi, Milano; M.G. Wasniewska, Messina; P. Yiannakou, Albano Laziale (Roma); S. Zaffani, Verona; M. Zampolli, Como; M. Zanatta, Udine; G. Zanette, Pordenone; A. Zanfardino, Napoli; C. Zecchino, Bari; E. Zito, Napoli; S. Zucchini, Bologna.

Bibliografia

- 1 Jones KL. *Role of obesity in complicating and confusing the diagnosis and treatment of diabetes in children.* Pediatrics 2008;121:361-8.
- 2 Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy.* Lancet 2005;365:1333-46.
- 3 Hannon TS, Arslanian SA. *The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies on type 2 diabetes.* Ann NY Acad Sci 2015;1353:113-37.
- 4 Cox NJ. *Challenges in identifying genetic variation affecting susceptibility to type 2 diabetes: examples from studies of the calpain-10 gene.* Hum Mol Genet 2001;10:2301-5.
- 5 Muller YL, Bogardus C, Beamer BA, et al. *A functional variant in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima Indians.* Diabetes 2003;52:1864-71.
- 6 Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. *Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes.* Diabetes 2003;52:568-72.
- 7 Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. *Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes.* J Clin Invest 2007;117:2155-63.
- 8 Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009.* JAMA 2014;311:1778-86.
- 9 Rosenbaum M, Fennoy I, Accacha S, et al. *Racial/ethnic differences in clinical and biochemical type 2 diabetes mellitus risk factors in children.* Obesity 2013;21:2081-90.
- 10 Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent.* Pediatr Diabetes 2014;15:26-46.
- 11 Hales CN, Barker DJ. *Type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis.* Int J Epidemiol 2013;42:1215-22.
- 12 Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. *Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations.* Hypertension 2000;35:1301-6.
- 13 Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. *High prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia.* Diabetes Care 2008;31:340-6.
- 14 Walsh JM, McAuliffe FM. *Prediction and prevention of the macrosomic fetus.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;162:125-30.
- 15 Tzanetakou IP, Mikhailidis DP, Perrea DN. *Nutrition during pregnancy and the effect of carbohydrates on the offspring's metabolic profile: in search of the "Perfect Maternal Diet".* Open Cardiovasc Med J 2011;5:103-9.
- 16 Volpato AM, Schultz A, Megalhães-da-Costa E, et al. *Maternal high-fat diets programs for metabolic disturbances in offspring despite leptin sensitivity.* Neuroendocrinology 2012;96:272-84.
- 17 Gniuli D, Calcagno A, Caristo ME, et al. *Effects of high-fat diet exposure during fetal life on type 2 diabetes development in the progeny.* J Lipid Res 2008;49:1936-45.
- 18 Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. *Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study.* Diabetologia 2008;51:29-38.
- 19 Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. *Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies.* Diabetes Obes Metab 2014;16:719-27.
- 20 Vyncke K, Cruz Fernandez E, Fajó Pascual M, et al. *Validation of the diet quality index for adolescents by comparison with biomarkers, nutrient and food intakes: the HELENA study.* Br J Nutr 2013;109:2067-78.
- 21 Donin AS, Nightingale CM, Owen CG, et al. *Regular breakfast consumption and type 2 diabetes risk markers in 9- to 10-year-old children in the child heart and health study in England (CHASE): a cross-sectional analysis.* PLoS Med 2014;11:e1001703.
- 22 Bi Y, Wang T, Xu M, et al. *Advanced research on risk factors of type 2 diabetes.* Diabetes Metab Res Rev 2012;28:32-9.
- 23 Predieri B, Iughetti L, Guerranti C, et al. *High levels of perfluorooctane sulfonate in children at the onset of diabetes.* Int J Endocrinol 2015;2015:2343582015.
- 24 Musso G, Gambino R, Cassader M. *Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded?* Diabetes Care 2010;33:2277-84.
- 25 Jung UJ, Choi MS. *Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and non alcoholic fatty liver disease.* Int J of Mol Sci 2014;15:6184-223.
- 26 Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. *Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions.; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5189-98.
- 27 Street ME, Smerieri A, Petraroli M, et al. *The discovery and meaning of "partial or non-classical insulin-resistance". Invited commentary in New Challenges in Insulin-resistance.* New York: Nova Science Publishers Inc. 2009.
- 28 Trayhurn P, Wood IS. *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.* Br J Nutr 2004;92:347-55.

- 29 Samuel VT, Shulman GI. *Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links*. Cell 2012;148:852-70.
- 30 Flamment M, Hajduc E, Ferré P, et al. *New Insights into ER stress-induced insulin resistance*. Trends Endocrinol Metab 2012;23:381-90.
- 31 Balsan GA, Da Costa Vieira JL, de Oliveira AM, et al. *Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance*. Rev Assoc Med Brass 2015;61:72-80.
- 32 Stanhope KL. *Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy*. Crit Rev Clin Lab Sci 2015;17:1-16.
- 33 D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. *Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure*. J Clin Invest 2010;120:203-13.
- 34 Bartel DP. *MicroRNAs: target recognition and regulatory functions*. Cell 2009;136:215.
- 35 Krützfeldt J, Stoffel M. *MicroRNAs: a new class of regulatory genes affecting metabolism*. Cell Metab 2006;4:9-12.
- 36 Chakraborty C, Doss CG, Bandyopadhyay S, et al. *Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes*. Wiley Interdiscip Rev RNA 2014;5:697-712.
- 37 American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S13-22.
- 38 Springer SC, Silverstein J, Copeland K, et al. *Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. Pediatrics 2013;131:e648-64.
- 39 Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. *Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes 2014;15 (Suppl 20):4-17.
- 40 Invitti C, Guazzalono G, Gilardini L, et al. *Prevalence and concomitant glucose intolerance in European obese children and adolescents*. Diabetes Care 2003;26:118-24.
- 41 Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, et al. *Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:279-84.
- 42 Grandone A, Amato A, Luongo C, et al. *High-normal fasting glucose levels are associated with increased prevalence of impaired glucose tolerance in obese children*. J Endocrinol Invest 2008;31:1098-102.
- 43 Cambuli VM, Incani M, Pilia S, et al. *Oral glucose tolerance test in Italian overweight/obese children and adolescents results in a very high prevalence of impaired fasting glycaemia, but not of diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:528-34.
- 44 Maffei C, Pinelli L, Brambilla P, et al. *Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents*. Obesity (Silver Spring) 2010;18:1437-42.
- 45 Brufani C, Ciampalini P, Grossi A, et al. *Glucose tolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy*. Pediatr Diabetes 2010;11:47-54.
- 46 Valerio G, Maffei C, Balsamo A, et al. *Severe obesity and cardiometabolic risk in children: comparison from two international classification systems*. PLoS One 2013;8:e83793.
- 47 Manco M, Grugni G, Di Pietro M, et al. *Triglycerides-to-HDL cholesterol ratio as screening tool for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents*. Acta Diabetol 2016;53:493-8.
- 48 Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, et al. *Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents*. J Physiol Biochem 2003;59:217-24.
- 49 Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M. *Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children living in Germany*. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:307-13.
- 50 Körner A, Wiegand S, Hungele A, et al. *Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children*. Int J Obes (Lond) 2013;37:931-6.
- 51 Eka AE, Rössner SM, Hagman E, et al. *High prevalence of prediabetes in a Swedish cohort of severely obese children*. Pediatric Diabetes 2015;16:117-28.
- 52 Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med 2002;346:802-10.
- 53 Goran MI, Bergman RN, Avila Q, et al. *Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:207-12.
- 54 Iafusco D, Cardella F, Prisco F. *Dieci domande su: sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente*. G It Diabetol Metab 2014;34:117-23.
- 55 Bedogni G, Gastaldelli A, Manco M, et al. *Relationship between fatty liver and glucose metabolism: a cross-sectional study in 571 obese children*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22:120-6.
- 56 Morandi A, Maschio M, Marigliano M, et al. *Screening for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents: a validation and implementation study*. Pediatr Obes 2014;9:17-25.
- 57 Tfayli H, Arslanian S. *Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon*. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:165-74.
- 58 Kleber M, Lass N, Papcke S, et al. *One-year follow-up of untreated obese white children and adolescents with impaired glucose tolerance: high conversion rate to normal glucose tolerance*. Diabet Med 2010;27:516-21.
- 59 Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, et al. *Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth*. Diabetes Care 2005;28:902-9.

- ⁶⁰ Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, et al. *Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes.* J Pediatr 2015;166:672-8.
- ⁶¹ American Diabetes Association. *Type 2 diabetes in children and adolescents.* Diabetes Care 2000;23:381-9.
- ⁶² Smart CE, Annan F, Bruno LPC, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Nutritional management in children and adolescents with diabetes.* Pediatric Diabetes 2014;15(Suppl 20):135-53.
- ⁶³ American Diabetes Association 6. *Obesity Management for the treatment of type 2 diabetes.* Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S47-51.
- ⁶⁴ *Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana.* IV Revisione 2014. Milano: SICS Editore 2014.
- ⁶⁵ Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, et al. *Nutrient regulation of insulin secretion and action.* J Endocrinol 2014;221:R105-20.
- ⁶⁶ Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.* Am J Clin Nutr 1981;34:362-6.
- ⁶⁷ Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. *Glycemic index, glycemic load and glycemic response: an International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC).* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:795-815.
- ⁶⁸ Smart CE, Evans M, O'Connell SM, et al. *Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive.* Diabetes Care 2013;36:3897-902.
- ⁶⁹ Shaibi GQ, Roberts CK, Goran MI. *Exercise and insulin resistance in youth.* Exerc Sport Sci Rev 2008;36:5-11.
- ⁷⁰ Egan B, Zierath JR. *Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation.* Cell Metab 2013;17:162-84.
- ⁷¹ Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. *Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review.* Diabetes Metab Res Rev 2009;25:13-40.
- ⁷² Ferguson MA, Gutin B, Le NA, et al. *Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children.* Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:889-95.
- ⁷³ Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary.* Diabetes Care 2010;33:2692-6.
- ⁷⁴ Rosenbloom A, Silverstein J, Amemiya S, et al. *Type 2 diabetes in children and adolescents.* Pediatric Diabetes 2009;10:17-32.
- ⁷⁵ Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. *Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes.* Pediatr Diabetes 2015;16:242-55.
- ⁷⁶ Fedewa, MV, Gist NH, Evans EM, et al. *Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis.* Pediatrics 2014;133:e163-74.
- ⁷⁷ *World Health Organization Global recommendations on physical activity for health.* Geneva: World Health Organization 2010.
- ⁷⁸ American Academy of Pediatrics, Council on Sports Medicine and Fitness, McCambridge TM, Stricker PR. *Strength training by children and adolescents.* Pediatrics 2008;121:835-40.
- ⁷⁹ Reinehr T, Schober E, Roth CL, et al. *Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers.* Horm Res 2008;69:107-13.
- ⁸⁰ Onge ES, Miller SA, Motycka C, et al. *A review of the treatment of type 2 diabetes in children.* J Pediatr Pharmacol Ther 2015;20:4V16.
- ⁸¹ Cameron FJ, Wherrett DK. *Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus.* Lancet 2015;385:2096-106.
- ⁸² TODAY Study Group. *A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2012;366:2247-56.
- ⁸³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- ⁸⁴ Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial.* Lancet 2008;371:1753-60.
- ⁸⁵ Savoye M, Caprio S, Dziura J, et al. *Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial.* Diabetes Care 2014;37:317-24.
- ⁸⁶ RISE Consortium. *Restoring Insulin Secretion (RISE): design of studies of β -cell preservation in prediabetes and early type 2 diabetes across the life span.* Diabetes Care 2014;37:780-8.
- ⁸⁷ Smith JD, Mills E, Carlisle SE. *Treatment of pediatric type 2 diabetes.* Ann Pharmacother 2016;50:768-77.
- ⁸⁸ Shah AS, D'Alessio D, Ford-Adams ME, et al. *Bariatric surgery: a potential treatment for type 2 diabetes in youth.* Diabetes Care 2016;39:934-40.
- ⁸⁹ Rodriguez LM, Hassan KV, Rhodes J, et al. *The relationship between self-management and glycemic control in a cohort of children with type 1 and type 2 diabetes.* J Diabetes Metab 2013;4:1000319.
- ⁹⁰ Schnell O, Alawi H, Battelino T, et al. *Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation.* Diab Technol Ther 2011;13:959-65.
- ⁹¹ Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. *Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.*

- tus (T2DM) in children and adolescents.* Pediatrics 2013;131:364-82.
- ⁹² ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Type 2 diabetes in the child and adolescent.* Pediatr Diabetes 2015;16:392.
- ⁹³ American Diabetes Association 11. *Children and adolescents.* Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S86-93.
- ⁹⁴ Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani HA, et al. *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes.* J Diabetes Complications 2014;28:291-7.
- ⁹⁵ Tryggstad JB, Willi SM. *Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial.* J Diabetes Complications 2015;29:307-12.
- ⁹⁶ Amutha A, Mohan V. *Diabetes complications in childhood and adolescent onset type 2 diabetes—a review.* J Diabetes Complications 2016;30:951-7.
- ⁹⁷ Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. *Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1300-6.
- ⁹⁸ Narasimhan S, Weinstock RS. *Youth-onset type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY study.* Mayo Clin Proc 2014;89:806-16.
- ⁹⁹ Bogdanović R. *Diabetic nephropathy in children and adolescents.* Pediatr Nephrol 2008;23:507-25.
- ¹⁰⁰ Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. *The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions.* Diabetes Care 2014;37:3336-44.
- ¹⁰¹ Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. *Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.* Lancet 2007;369:1823-31.
- ¹⁰² Karabouta Z, Barnett S, Shield JP, et al. *Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence.* Pediatr Diabetes 2008;9:110-4.
- ¹⁰³ Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. *Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study.* Pediatr Pathol Mol Med 2002;21:213-37.
- ¹⁰⁴ Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrell K, et al. *Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:1219-21.
- ¹⁰⁵ Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, et al. *Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3740-5.
- ¹⁰⁶ Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. *Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials.* Am Heart J 2006;152:27-38.
- ¹⁰⁷ Xu S, Xue Y. *Pediatric obesity: causes, symptoms, prevention and treatment.* Exp Ther Med 2016;11:15-20.
- ¹⁰⁸ Barlow SE, Dietz WH. *Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services.* Pediatrics 1998;102:E29.
- ¹⁰⁹ Sabin MA, Magnussen CG, Juonala M, et al. *Insulin and BMI as predictors of adult type 2 diabetes mellitus.* Pediatrics 2015;135:e144-51.
- ¹¹⁰ Senechal M, Rempel M, Duhamel TA, et al. *Fitness is a determinant of the metabolic response to endurance training in adolescents at risk of type 2 diabetes mellitus.* Obesity 2015;23:823-32.
- ¹¹¹ Rogers E, Fine S, Handley MA, et al. *Development and early implementation of The Bigger Picture, a youth-targeted public health literacy campaign to prevent type 2 diabetes.* J Health Commun 2014;S2,19:144-60.
- ¹¹² Hingle MD, Turner T, Kutob R, et al. *The EPIC Kids Study: a randomized family-focused YMCA-based intervention to prevent type 2 diabetes in at-risk youth.* BMC Public Health 2015;15:1253.
- ¹¹³ Flaherty MR. *"Fat Letters" in public schools: public health versus pride.* Pediatrics 2013;132:403-5.
- ¹¹⁴ Koletzko B, Brands B, Demmelmair H; the Early Nutrition Programming Project (EARNEST): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research 1-5. Am J Clin Nutr 2011;94(Suppl):1749S-53S.