

Il diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente

Dario Iafusco¹, Francesca Cardella², Ivana Rabbone³

¹Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Dip. di Pediatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ²Centro Regionale di Riferimento di Diabetologia Pediatrica, Pediatria Generale, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Palermo; ³SCDU Pediatria, Centro Hub regionale Diabetologia Pediatrica, Dip. di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, AO Universitaria Maggiore della Carità, Novara

DEFINIZIONE

Secondo l'ISPAD (International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes) il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) si manifesta in età pediatrica adolescenziale quando la produzione di insulina diventa inadeguata a fronteggiare l'aumentata richiesta dovuta all'insulino resistenza (deficit insulinico relativo). Si associa, in genere, ad altre anomalie metaboliche caratteristiche dell'insulino resistenza: dislipidemia, ipertensione, sindrome dell'ovaio policistico, steatosi epatica; tutti elementi che rendono possibile, se persistenti, l'inquadramento nell'ambito della Sindrome Metabolica (SM), cluster di rischio importante per eventuali patologie cardiovascolari future. La secrezione insulinica è variabile e dipende dallo stato e dalla durata della malattia (1).

I Criteri diagnostici sono quelli definiti dall'ADA (American Diabetes Association) (2):

- Glicemia a digiuno >125 mg/dl (7 mmol/l).
- Glicemia >200 mg/dl (11,1 mmol/l) in qualsiasi momento della giornata associata ai sintomi caratteristici della patologia (poliuria, polidipsia, polifagia, dimagrimento).
- In soggetti asintomatici, risposta all'OGTT >200 mg/dl (11,1 mmol/l) dopo due ore dall'inizio del test da carico eseguito in soggetti a rischio.
- HbA1c% >6,5%; >47 mmol/mol.

PATOGENESI

Il T2DM è una patologia complessa, multifattoriale, determinata dall'interazione tra fattori di rischio ambientali, genetici ed epigenetici (1). La predisposizione genetica, su base poligenica, gioca un ruolo importante nell'insorgenza della malattia. Numerosi geni, soprattutto implicati nella regolazione dell'omeostasi glicidica, sono stati proposti come candidati per lo sviluppo del T2DM (CAPN10, PPARγ, polimorfismi del TCF7L2 etc.) (3). Variazioni nella suscettibilità genetica, tuttavia, non

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

possono spiegare da sole l'aumento così rapido dei nuovi casi riscontrati negli ultimi decenni. Pertanto, è senza dubbio rilevante l'influenza di fattori ambientali, gli unici che possono aver subito variazioni rapide nel corso del tempo.

Molti fattori di rischio sono associati allo sviluppo di T2DM: l'obesità, una storia familiare di T2DM, l'appartenenza a specifiche minoranze etniche caratterizzate da spiccata insulino resistenza, il sesso femminile, la presenza di segni di insulino resistenza, la pubertà, alcuni fattori perinatali (Fig. 1). Tuttavia, mentre nell'adulto occorrono decenni perché si passi da uno stato di prediabete al diabete conclamato, è indubbio che nei soggetti più giovani l'evoluzione sembra essere molto più rapida (4).

FATTORI DI RISCHIO

Obesità

L'incremento rapido dell'obesità infantile nel mondo: dal 1975 al 2016 si è passati da 11 milioni a 124 milioni di bambini obesi tra i 5 e i 19 anni (5); ha comportato la comparsa dei primi casi di diabete di tipo 2 insulino resistente in età adolescenziale dapprima solo in popolazioni appartenenti a minoranze etniche (indiani pima, aborigeni australiani, messicani e afro-americani), successivamente anche in popolazioni di razza gialla (i primi casi di adolescenti giapponesi con diabete di tipo 2 si sono avuti a partire dal 2000) e, solo più recentemente, sono state riportate segnalazioni anche nelle popolazioni caucasiche.

L'obesità, soprattutto l'obesità viscerale, associata a uno stile di vita sedentario, è uno tra i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di T2DM, la cui incidenza sembra, inoltre, aumentare linearmente in funzione della sua durata (1). L'85% dei bambini con T2DM è in sovrappeso o obeso alla diagnosi (1) con un'obesità prevalentemente di tipo centrale (il cosiddetto: "apple phenotype").

La principale alterazione associata all'obesità è la presenza di insulino resistenza (1). Infatti, il tessuto adiposo, oltre a svolgere il classico ruolo di tessuto di deposito, rappresenta un vero e proprio organo endocrino in grado di rilasciare in circolo un gran numero di adipochine e fattori metabolici che influenzano la sensibilità e la secrezione insulinica (1). Bambini obesi presentano iperinsulinemia e resistenza periferica all'azione dell'insulina con una riduzione di circa il 40% della sensibilità insulinica (4)

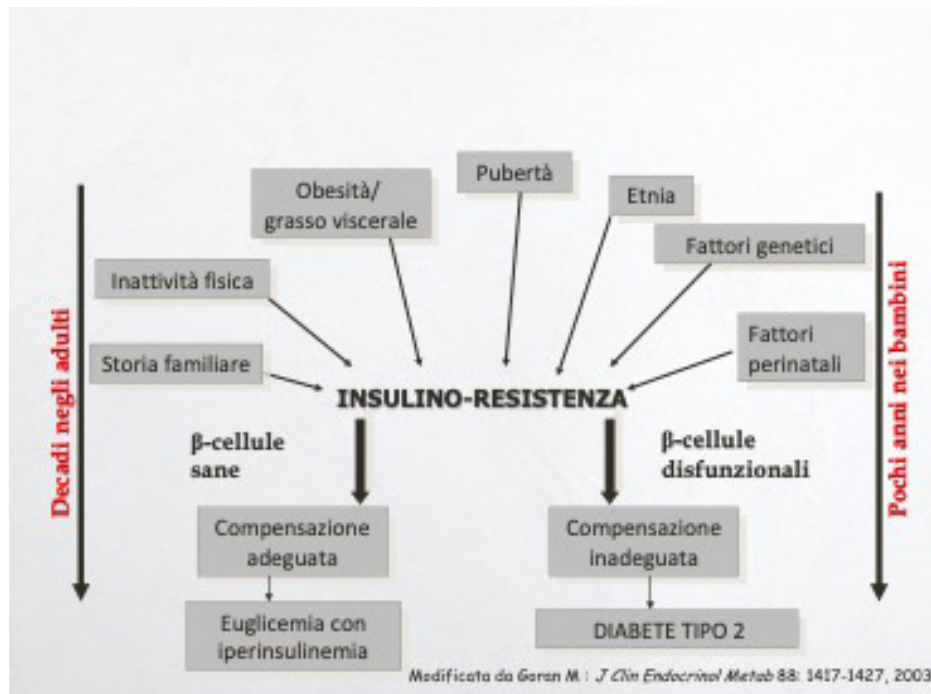
Nel bambino, come nell'adulto, ha grande importanza la distribuzione del tessuto adiposo. Il maggiore impatto metabolico del grasso viscerale è stato correlato con la sua maggiore attività lipolitica (5). L'obesità viscerale, infatti, si accompagna ad aumento della concentrazione degli acidi grassi liberi (FFA), sia a digiuno sia dopo i pasti. Ciò si spiega considerando che il rilascio di FFA dal tessuto adiposo è proporzionale alla massa grassa del soggetto e che il tessuto adiposo viscerale ha un'aumentata sensibilità all'effetto lipolitico delle catecolamine e una ridotta sensibilità all'effetto anti-lipolitico dell'insulina. L'enzima lipoprotein-lipasi insulino-dipendente, che limita la clearance dei trigliceridi e la fuoriuscita di FFA dall'adipocita, nei soggetti obesi ha una scarsa attività e quindi l'obesità viscerale provoca riduzione del grado di esterificazione insulino-dipendente di FFA nel tessuto adiposo (adiposopatia) (6).

L'eccesso di FFA nel plasma viene dirottato verso i tessuti non adiposi (lipotossicità), tra cui fegato, muscolo scheletrico, cuore e beta cellule pancreatiche. L'accumulo di FFA negli epatociti provoca un aumento dei trigliceridi (con steatosi epatica), una ridotta sintesi di HDL e un aumento delle VLDL (che rappresentano, a loro volta, una continua sorgente di FFA); inoltre provoca ridotto assorbimento di glucosio e aumento della sua produzione. L'uptake di FFA nei muscoli scheletrici e nel miocardio causa deposito di lipidi, con conseguente insulino resistenza. Gli alti livelli plasmatici di FFA hanno anche un effetto deleterio sulla funzione della beta-cellula che si rende responsabile, insieme alla glucotossicità, del progressivo emergere della disfunzione β -cellulare nei soggetti obesi a rischio di diabete (6).

Di notevole importanza, nel quadro dell'obesità viscerale, è anche il ruolo di alcune citochine (come l'IL-6 ed il TNF- α , che sono over-esprese nel tessuto adiposo dei soggetti obesi e dei pazienti con diabete di tipo 2), e di ormoni correlati al tessuto adiposo, quali la leptina, l'adiponectina e la resistina.

Attraverso l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, in particolare IL-6 e TNF- α , si determina uno stato pro-infiammatorio che, oltre a determinare insulino resistenza, può avere effetti pro-apoptotici sulla cellula beta (6). Le adipochine hanno un ruolo nel modificare la sensibilità all'insulina attraverso la modulazione del segnale insulinico (8). L'adiponectina, in particolare, media l'azione insulinica migliorando l'insulino-sensi-

Figura 1 ♦ Fattori di rischio coinvolti nella patogenesi del T2DM



bilità periferica ed è inversamente correlata all'insulino resistenza (8). Studi del 2003 di Goran et al. (5) hanno dimostrato che i livelli di adiponectina nella popolazione pediatrica messicana affetta da T2DM, soprattutto se obesa, erano significativamente più bassi rispetto ai controlli.

Nei soggetti obesi sono stati riscontrati anche elevati livelli di leptina, come conseguenza della leptino-resistenza indotta dall'obesità, che si ritiene possa portare a insulino resistenza (6), ed elevati livelli di resistina che riducono l'uptake di glucosio e la sensibilità all'insulina (6).

Occorre sottolineare che l'attuale stile di vita, caratterizzato da una dieta a contenuto calorico sempre più elevato e da una scarsa attività fisica, può influenzare notevolmente lo sviluppo di obesità e le complicanze a essa associate (6).

L'esercizio fisico è in grado di migliorare la sensibilità insulinica incrementando l'espressione del GLUT-4 sulle cellule muscolari e riducendo lo stato pro-infiammatorio.

Pubertà

La pubertà rappresenta, di per sé, uno stato di fisiologica insulino resistenza con un aumento sia della secrezione basale che stimolata dell'insulina (7). In particolare, la

captazione del glucosio stimolata dall'insulina è ridotta di circa il 30% durante gli stadi 2-4 di Tanner rispetto allo stadio 1 nel corso di valutazione con il clamp iperinsulinemico-euglicemico (7). Tali modificazioni metaboliche sono accentuate dall'eventuale presenza di obesità. Generalmente la ridotta sensibilità insulinica è compensata, in presenza di una normale funzionalità β -cellulare, da un incremento della secrezione insulinica, ma in un individuo che ha una predisposizione genetica all'insulino resistenza, nel quale c'è anche l'esposizione ai fattori di rischio ambientali, l'effetto addizionale dell'insulino resistenza durante la pubertà può determinare il passaggio da una condizione di iperinsulinemia compensatoria con normale tolleranza ai carboidrati, a una situazione di inadeguata secrezione insulinica (per disfunzione β -cellulare) con intolleranza ai carboidrati ed, eventualmente, anche a un vero e proprio diabete di tipo 2 (7). Le variazioni puberali nella sensibilità insulinica sono state correlate soprattutto con variazioni nell'attività dell'asse GH/IGF-1 che si hanno nello stesso periodo. Si è visto come la somministrazione di GH ad adolescenti non GH-deficienti comporti una notevole alterazione della secrezione insulinica (7). Tale effetto non consegue, invece, alla somministrazione di testosterone o di diidrotestosterone (7). Con il completamento dello sviluppo pubera-

le, sia la secrezione del GH che l'insulino resistenza subiscono un declino. Questi dati ben si correlano con quella che è l'età media alla diagnosi di T2DM nei giovani che è di circa 13,5 anni, proprio quindi in epoca puberale. L'esordio del diabete di tipo 2 in età prepuberale deve essere considerato una rarità.

Etnia

L'etnia è ampiamente riconosciuta come importante fattore di rischio nello sviluppo del T2DM. La maggior parte dei bambini e adolescenti con T2DM appartiene a minoranze etniche, includendo nativi americani, ispanico-americani, afro-americani e asiatico-americani. L'insulino-sensibilità è ridotta del 35-40% negli adolescenti afro-americani e nativi americani rispetto ad adolescenti caucasici paragonabili per età, sesso e peso (9). Il Bogalusa Heart Study ha dimostrato che, tra i gruppi etnici, gli afro-americani sono quelli più insulino resistenti. (12).

Anche i sud-est asiatici hanno un rischio relativo di T2DM molto più elevato (13,7 volte) rispetto, per esempio, ai bimbi bianchi inglesi (11). Il cosiddetto "*thrifty genotype*" ha cercato di spiegare la predisposizione genetica sulla base di un corredo genotipico che avrebbe conferito alle minoranze etniche un vantaggio selettivo in presenza di scarse riserve di cibo, ma che è divenuto deleterio in presenza della abbondante disponibilità di nutrienti dell'attuale società con conseguente incremento del rischio di sviluppare obesità e T2DM (10).

Storia familiare

Una storia familiare di T2DM è considerata un fattore di rischio molto elevato per il T2DM nei giovani con una ricorrenza fino al 74-100% in parenti di primo o secondo grado (4). Tra gli indiani prima il T2DM al di sotto dei 25 anni lo si riscontra esclusivamente in soggetti con almeno un parente affetto (4). La storia familiare di T2DM si associa, infatti, a una riduzione di circa il 25% nella insulino-sensibilità in bambini afro-americani non diabetici rispetto a coetanei senza storia familiare di T2DM. Un recente studio ha evidenziato dati simili anche in bambini di origine caucasica (4).

Nei soggetti caucasici, però la prevalenza di T2DM è notevolmente inferiore, rappresentando circa il 5,5% degli adolescenti con diabete negli Stati Uniti (9), l'1,5% in Europa (10) e circa l'1% in Italia (3).

Sesso

Il sesso femminile incrementa di circa 1,7 volte lo sviluppo del T2DM (9). Ciò è stato correlato alla insulino resistenza secondaria alla policistosi ovarica (PCOS), ad anomalie della first-phase della secrezione insulinica e alla conseguente perdita della capacità compensatoria della β -cellula che risulta più frequente nelle femmine rispetto ai maschi (4).

Fattori perinatali

La predisposizione al T2DM può essere programmata in utero attraverso meccanismi epigenetici. Infatti, il rischio di T2DM è aumentato in presenza sia di un basso peso alla nascita (LBW, birth weight <2500 g), che nella maggior parte dei casi rappresenta l'esito di un ritardo di crescita intra-uterino (IUGR) sia, al contrario, di un elevato peso alla nascita (LGA, birth weight >4000 g). Ciò accade, probabilmente, perché sia una ridotta sia una eccessiva disponibilità di nutrienti in utero causano alterazioni metaboliche e ormonali permanenti che predispongono allo sviluppo di obesità, insulino resistenza e disfunzione della β -cellula più tardi nel corso della vita (9, 11).

La composizione corporea dei feti con IUGR è caratterizzata da deficit dei tessuti muscolari e viscerali, mentre il tessuto adiposo, specialmente quello centrale, è preservato, come hanno ampiamente dimostrato Harrington et al. (9) che hanno osservato nei neonati con IUGR una percentuale di tessuto adiposo totale alla nascita inferiore rispetto ai neonati adeguati per l'età gestazionale (AGA), ma hanno notato che tale riduzione interessava soltanto il tessuto adiposo sottocutaneo e non quello viscerale. Tale osservazione suggerisce che, durante la vita fetale, ci siano delle differenze nel controllo regolatorio dei depositi di tessuto adiposo nelle differenti sedi corporee, con possibili ripercussioni sul successivo sviluppo di obesità. Nella crescita fetale, lo sviluppo encefalico è un target fondamentale, perciò si verifica la diversione dei nutrienti dai tessuti periferici al SNC, mediante una riduzione della sensibilità tissutale all'azione dell'insulina e degli altri ormoni a essa correlati. L'accumulo di tessuto adiposo ha lo scopo di fornire una sorgente di lipidi per lo sviluppo cerebrale durante la vita intrauterina e nell'immediato post-partum, ma lo stesso tessuto adiposo, a sua volta, può essere responsabile, più tardi, dell'insulino resistenza.

La presenza di diabete gestazionale, causa spesso di macrosomia ed elevato peso alla nascita, è un importante fattore di rischio sia per lo sviluppo di obesità che di T2DM. I bambini a maggior rischio di diabete sono quelli nati da madri con uno scarso controllo metabolico della malattia (9). In uno studio prospettico, anche se ormai un po' datato, Silverman et al. hanno seguito una coorte di figli di madri con diabete ed hanno dimostrato che, sebbene la macrosomia scompaia dopo il primo anno di vita, a partire dagli 8 anni di età, quasi la metà della progenie aveva un peso maggiore del 90° percentile. Sono state anche misurate le concentrazioni di glucosio e insulina a digiuno e dopo 2 ore dal carico orale di glucosio ogni anno a partire dall'età di 1,5 anni. I figli di madri diabetiche avevano una prevalenza significativamente più alta di IGT rispetto al gruppo di controllo di pari sesso ed età (19,3 % vs 2,5%) (12).

Recentemente, invece, si è dimostrato che un ruolo significativo ha anche il fumo in gravidanza (13) che può essere responsabile di scarsa ossigenazione feto placentare (con elevato rischio di IUGR), e alterare il sistema di neurotrasmissione colinergico e catecolaminergico del cervello fetale predisponendo all'obesità infantile.

Un altro fattore perinatale materno che è stato, di contro, considerato un elemento di prevenzione sia nei confronti dell'obesità sia del diabete di tipo 2 nell'età evolutiva, è l'allattamento al seno. Il latte materno, rispetto alle formule, sembra infatti determinare minori livelli plasmatici di glucosio nel lattante, incrementando la sensibilità insulinica mediante il suo elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi (14).

Pcos e Acanthosis Nigricans

PCOS e acanthosis nigricans determinano un aumentato rischio di sviluppare intolleranza glicidica e diabete conclamato.

L'acanthosis nigricans è una lesione cutanea caratterizzata da aree iperpigmentate e ruvide localizzate soprattutto a livello del cavo ascellare, delle pieghe inguinali e della base del collo. Spesso si associa a insulino resistenza e iperinsulinemia e si riscontra quasi nel 90% di giovani con T2DM (9).

La PCOS è un comune disordine endocrino-ginecologico, che colpisce le donne in età riproduttiva, caratterizzato da anovulazione cronica, riscontro ecografico di ovaio policistico e iperandrogenismo clinico e biochimico. Le

adolescenti obese con PCOS hanno una riduzione del 50% della sensibilità insulinica nei tessuti periferici, e mostrano resistenza epatica all'insulina e aumentati livelli di insulinemia (9).

Uno screening di adolescenti con PCOS ha evidenziato la presenza di un 30% di IGT (intolleranza agli idrati di carbonio) e un 4% di T2DM. È stato anche dimostrato che adolescenti con PCOS e IGT hanno una riduzione del 40% della *first-phase* della secrezione insulinica rispetto a quelle con PCOS e normale tolleranza glicidica (9).

FENOTIPI CLINICI

Secondo l'ISPAD e l'ADA il T2DM in età evolutiva si manifesta:

- Nei giovani adolescenti (2^a decade): età media 13,5 anni.
- In tutte le razze ma con maggior prevalenza in popolazioni a rischio (neri africani, nativi nord-americani, ispanici, asiatici, nativi delle isole del Pacifico), più raramente nei caucasici.
- Nei giovani con rischio familiare (1^a e 2^a generazione) >75% per T2DM.
- Nei giovani con BMI >85° C per età e sesso:
- a) fino ad 1/3 dei casi esordio in CAD (chetoacidosi: maggior prevalenza nelle etnie a rischio; in media nel 5-10%);
- b) possibile grave disidratazione esordio (iperosmolarità);
- c) M/F variabile da 1/4-6 nord-americani; 1/1 arabi.
- Senza associazione HLA per tipo 1.
- Senza o con lievissima associazione con autoanticorpi (1-2).

Nella diagnosi differenziale rispetto agli altri tipi di diabete non autoimmune in età evolutiva si deve tener conto sia del diabete monogenico nelle sue varie espressioni cliniche, che del sindromico o del secondario ad altre patologie. A complicare le cose si deve anche considerare il fatto che l'aumento del sovrappeso/obesità negli ultimi decenni nella popolazione mondiale, costituisce un ulteriore fenomeno confondente anche con il DM1.

L'ISPAD nel 2018 proponeva una tabella (Tab. 1) con le principali forme di diabete in età pediatrico-adolescenziale che ne individuava la rispettiva prevalenza (1).

Tabella 1 ◆ **Principali forme di diabete mellito in età pediatrica secondo l'ISPAD 2018**

CARATTERISTICHE	T1D	T2D	DIABETE MONOGENICO
Età della diagnosi	6 mesi→età adulta	Pubertà (o più tardi)	Spesso post-pubertà (eccetto deficit di glucochinasi e diabete neonatale)
Presentazione clinica	Acuta, rapida	Variabile: presentazione con sintomi da lievi a gravi	Variabile (può essere incidentale in deficit glucochinasi)
Associazioni			
Autoimmunità	Sì	No	No
Chetosi	Comune	Non comune	Comune nel diabete neonatale, rara in altre forme
Obesità	Stessa frequenza della popolazione	Aumentata frequenza	Stessa frequenza della popolazione
Acanthosis nigricans	No	Sì	No
Frequenza (% di tutti i casi di diabete)	90%	> 10% (60-80% in Giappone)	1-3%
Genitore con diabete	2-4%	80%	90%

Lo studio SEARCH del 2014 individuava una prevalenza di T2DM in età evolutiva negli Stati Uniti variabile dal 5,5% dei bianchi non ispanici, fino all'80% nei nativi americani fra tutti i casi di diabete di nuovo esordio. In Italia una survey condotta dal Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP (3-4) ne collocava la prevalenza fino ad ottobre 2011 attorno all'1% degli esordi di diabete in età pediatrico-adolescenziale. In questa survey sono stati identificati 124 casi. Le modalità di esordio erano diversificate come descritto in tabella 2 (4). Il 70% era asintomatico e la diagnosi era stata posta o per un casuale riscontro di iperglicemia (sintomatica nel 20% dei casi) o per l'esecuzione di OGTT in soggetti sovrappeso obesi con Impairing Fasting Glucose (IFG) (glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dl a digiuno) secondo i criteri di screening dei soggetti a rischio proposti dall'ADA (2). Undici soggetti avevano esordito in chetoacidosi, anche grave. L'età media alla diagnosi era di 12,4 anni, il 65% dei casi era di sesso femminile. Tutti erano sovrappeso/obesi (45%/55%) ed avevano una circonferenza addominale >90° centile per sesso ed età e un rapporto circonferenza addominale/altezza >0,6. Nel 22,5% era segnalata presenza di acantosis nigricans, tutti presentavano pressione arteriosa >90° centile (45% pressione arteriosa diastolica e 55% pressione arteriosa sistolica). La familiarità per diabete era presente nel 75% dei casi. I dati di laboratorio mostravano oltre ad iperglicemia, dislipi-

demia, iperinsulinemia, peptide C elevato, iperuricemia, HbA1c >6,5%; >47 mmol/mol, negatività dei markers autoimmuni per DMT1. Il 50% presentava steatosi epatica già all'esordio del diabete o, meglio, al momento della prima osservazione (3-4).

Come dimostrato anche dalla casistica italiana, l'esordio del DMT2 giovanile varia da forme asintomatiche, con glicemie di media entità, a forme severe con presenza di chetoacidosi. Il 42% degli afro-americani con DMT2 presentava chetoacidosi (10). La malattia è asintomatica in circa un terzo dei casi per cui la diagnosi viene effettuata per il riscontro casuale, durante indagini di routine, di iperglicemie e/o glicosuria e/o in occasione di uno stress intercorrente. Nel 20% dei casi sono presenti sintomi quali poliuria, polidipsia e calo ponderale. Nel 25% delle ragazze con DMT2 la principale problematica al momento della diagnosi è la presenza di infezioni micotiche a livello dei genitali indicativa di glicosuria di lunga durata. Gli adolescenti generalmente provengono da famiglie in cui i genitori sono obesi e tendono ad avere insulino-resistenza o DMT2 manifesto. Il 60-80% dei bambini con DMT2 ha storia familiare positiva in almeno un parente di primo o secondo grado (10).

Nonostante le altre forme di diabete non autoimmune in età pediatrico-adolescenziale come il MODY o il diabete mitocondriale siano caratterizzate da insulinopenia e

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche clinico metaboliche T2DM all'esordio in Italia (2008-2011)**

Asintomatici	87/124 (70%)
Poliuria/polidipsia	26/124 (20%)
Chetoacidosi all'esordio	11/124 (9%)
Età media (anni)	12,4±2
Familiarità per DMT2	81/124 (75%)
BMI >85°C	124/124 (75%)
Femmine	65%
Steatosi epatica	50%
Peptide C medio (ng/ml)	3,6
HOMA-IR (medio)	15,1

quindi, per definizione, dovrebbero essere considerate “forme magre”, tuttavia l'aumento dell'obesità in età pediatrica sta coinvolgendo anche i bambini con tali forme di diabete per cui, dinanzi ad una spiccata ereditarietà, talvolta si può rendere necessario praticare lo screening genetico di tali forme in adolescenti con diabete in sovrappeso o obesi per distinguerle dalle forme di diabete di tipo 2 (1).

A proposito della diagnosi patogenetica differenziale delle varie forme di diabete in età pediatrica, negli ultimi anni numerosi dati presenti in letteratura suggeriscono la possibilità di considerare una nuova categoria diagnostica, oltre al diabete di tipo 1 e 2, per pazienti che condividono caratteristiche di entrambi i tipi. Il termine “diabete doppio” (DD) in pediatria, è stato per la prima volta introdotto da Libman e da Becker (16-17) facendo riferimento a soggetti affetti da una forma atipica di diabete denominata diabete ibrido, diabete tipo 1,5 o diabete autoimmunitario latente giovanile (LADY) in cui sono presenti, contemporaneamente, caratteristiche del DMT1 e del DMT2. La presenza dei markers di autoimmunità del diabete tipo 1: anticorpi anti-GAD, IA-2 e IAA, a titolo anche elevato, definiscono tipicamente i casi di diabete doppio nei pazienti affetti da caratteristiche fenotipiche di T2DM (17). Seguendo l'attuale classificazione del diabete, è difficile definire il tipo di diabete a cui i soggetti affetti da DD possono essere ricondotti dal momento che possono essere considerati sia T2DM, in quanto obesi e insulino resistenti, ma anche T1DM perché presenta-

no anticorpi rivolti verso le β -cellule o l'insulina. Non c'è dubbio che i soggetti con DD presentino un fenotipo misto T2DM/T1DM. Malgrado l'obesità e la sindrome metabolica siano in aumento, in particolare fra gli ispanici e gli afro-americani ma anche nei giovani caucasici, sappiamo poco della prevalenza del diabete di tipo 2. Ciò appare di grande rilevanza in quanto questi giovani possono presentare un rischio maggiore per complicanze associate alla perdita di funzionalità β -cellulare (chetoacidosi), al difficile management della malattia, alle complicanze macro-vascolari correlate con il T2DM (17-18). I parametri clinici e biochimici diagnostici di “diabete doppio” sono:

- Presenza di caratteristiche cliniche del T2DM.
- Ipertensione arteriosa.
- Dislipidemia.
- BMI elevato con rischio aumentato per complicanze macro-vascolari rispetto ai bambini con T1DM classico.
- Storia familiare per T2DM e/o T1DM.
- Ridotto numero di caratteristiche cliniche tipiche del T1DM quali perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoacidosi.
- La terapia insulinica è spesso necessaria in associazione alla metformina ed al corretto stile di vita.
- Presenza di autoanticorpi rivolti verso antigeni β -cellulari o insulina ma a titolo ridotto rispetto ai soggetti affetti da T1DM.

Mentre il rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 è stato definito in calo, il rischio relativo di malattia cardiovascolare, malattia coronarica, ictus e mortalità è elevato per questa popolazione di pazienti e potrebbe richiedere pertanto un diverso monitoraggio clinico con interventi educativi differenziati e finalizzati a impedire la comparsa o a ridurre la progressione delle complicanze vascolari (16-17).

TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2 IN ETÀ PEDIATRICA

L'approccio terapeutico all'adolescente con diabete di tipo 2 (T2DM) è stato definito dalle Linee Guida di consenso collaborativo fra Società Scientifiche Internazionali quali American Academy of Pediatrics (AAP), Paediatric Endocrine Society (PES), Academy of Nutrition and Dietetics (AND) e American Academy of Family Physicians (AAFP) nel 2012 e pubblicate nel 2013 (19). Successivamente sono

stati pubblicati aggiornamenti nel 2018 dalla International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (1, 27) e nel 2019 dall'American Diabetes Association (ADA) (21). I "clinical trials" che supportano queste raccomandazioni sono rappresentati dal "TODAY Study" (15, 18, 21-23) e dal più recente studio "Ellipse" che ha definito l'efficacia e la sicurezza dell'uso di liraglutide nel T2DM in età pediatrica (24).

I principali obiettivi del trattamento del bambino e adolescente con T2DM sono i seguenti:

- Raggiungere e mantenere un buon controllo glicemico.
- Migliorare la sensibilità e la secrezione dell'insulina endogena che determinano a loro volta un buon controllo glicemico.
- Identificare e trattare se necessario complicanze e comorbilità quali ipertensione, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica.
- Prevenire le complicanze vascolari del T2DM.
- Evitare gravidanze non programmate nelle giovani adolescenti con T2DM per l'elevato rischio di complicanze.

Alla base del raggiungimento di questi obiettivi emerge il ruolo dell'educazione terapeutica che, come sottolineato dalle linee guida internazionali, è fondamentale nella gestione del bambino e adolescente con diabete e quindi anche con diabete di tipo 2. Per questo motivo, idealmente, l'assistenza di un adolescente con T2DM dovrebbe essere gestita da un team multidisciplinare formato da almeno un diabetologo pediatra, un infermiere dedicato alla diabetologia, un nutrizionista/dietista, uno psicologo ed anche, se possibile, un laureato in scienze motorie. Innanzitutto, tutti i bambini con diabete mellito di tipo 2 dovrebbero ricevere un'istruzione completa sull'auto-gestione che include l'insegnamento all'autocontrollo glicemico che dovrebbe essere eseguito secondo necessità e durante periodi di malattia acuta quando si verificano più spesso sintomi di iper- o ipoglicemia. Il monitoraggio glicemico o eventualmente anche monitoraggio del glucosio interstiziale con sensore diventa imprescindibile nei pazienti che praticano terapia insulinica. Così come per i pazienti con diabete di tipo 1, la misurazione dell'HbA1c dovrebbe essere fatta periodicamente per monitorare il controllo metabolico (1, 19).

L'educazione terapeutica del paziente con T2DM e della famiglia deve, inoltre, essere soprattutto incentrata

sulla adozione di uno stile di vita corretto, sulla corretta alimentazione e sulla gestione dell'attività fisica, e deve rapportarsi all'età e alle abitudini socioculturali del paziente e della sua famiglia. La perdita di peso migliora immediatamente il controllo glicemico ed è quindi il primo obiettivo della gestione del diabete di tipo 2 anche nel giovane. Un programma di cambiamento che includa la corretta alimentazione e la gestione dell'attività fisica deve iniziare fin dall'esordio del T2DM (20).

Obiettivi di peso

Nei bambini e adolescenti con T2DM, l'obiettivo ottimale è una riduzione del 7-10% del peso corporeo o il raggiungimento, in tempi relativamente brevi, di un indice di massa corporea (BMI) <85° percentile per età e sesso (26). Un peso eccessivo provoca, infatti, insulino resistenza periferica e diminuisce l'up-take di glucosio mediato dall'insulina il che, a sua volta, pone maggiori richieste di produzione di insulina per le beta-cellule già sottoposte a stress metabolico. Negli adulti con T2DM, la perdita di peso riduce la resistenza all'insulina e migliora la secrezione dell'ormone. Benefici simili, conseguenti soprattutto alla riduzione del peso, si riscontrano anche in età adolescenziale.

Nei bambini, la eventuale decisione di raccomandare la riduzione del peso rispetto ad ottenere almeno il suo mantenimento dipende dall'età del paziente (cioè dal potenziale di crescita staturale), dal grado di obesità e dalla presenza di comorbilità (27). Nei pazienti che sono ancora in piena crescita ("spurt" di crescita adolescenziale), il solo mantenimento del peso porterà a una riduzione del BMI man mano che la crescita staturale avanza. Tuttavia, per la maggior parte dei giovani con T2DM, è indicata la riduzione del peso piuttosto che il suo mantenimento perché la maggior parte dei pazienti hanno almeno 12 anni e una grave obesità con necessità quindi di un approccio intensivo nella gestione del peso corporeo fin da subito.

Corretta alimentazione

La corretta alimentazione è un elemento chiave nel garantire, da un lato, il normale accrescimento e, dall'altro, la cura dell'obesità e delle complicanze correlate (27). Tutte le modifiche apportate alla dieta devono essere compatibili con la crescita e con i principi della dieta mediterranea. Pertanto, non sono raccomandate le diete fortemente ipocaloriche e/o quelle ad alto contenuto

proteico (27). I bambini e i giovani sovrappeso o obesi con T2DM hanno le stesse esigenze nutrizionali dei loro coetanei senza alterazioni glico-metaboliche, pertanto le raccomandazioni nutrizionali sono le stesse di quelle fornite ai bambini e adolescenti obesi di pari età e normale tolleranza glicemica. L'obiettivo finale deve essere quello di fornire la giusta quantità di calorie, con una ripartizione corretta dei nutrienti secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione generale (29), favorendo la varietà nella scelta degli alimenti. Va posta 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 esempio ricotta, soprattutto se di pecora o di capra, o formaggi light). 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 almeno 5 pasti al giorno (tre pasti principali e due o tre tra spuntini e 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) (1- 29).

Attività fisica

L'aumento dell'attività fisica, indipendentemente dal suo effetto sul peso corporeo, migliora la sensibilità insulinica (29). I giovani con T2DM dovrebbero essere incoraggiati a impegnarsi in attività fisica da moderata a vigorosa per almeno un'ora al giorno e a ridurre i comportamenti sedentari, ad esempio, limitando il tempo passato davanti allo schermo (ad es. televisione, video giochi, smartphone e computer) a meno di due ore al giorno (1, 20).

Altre indicazioni

Lo screening e la consulenza in merito a comportamenti ad alto rischio, incluso il fumo e l'uso di alcol, dovrebbero essere eseguiti alla diagnosi e nel follow-up (1-26). Pur essendo questi comportamenti dannosi per qualsiasi individuo, i soggetti con T2DM sono particolarmente vulnerabili e quindi a maggior rischio.

La chirurgia bariatrica per ottenere una rapida perdita di peso può essere presa in considerazione, per adolescenti selezionati con T2DM e obesità moderata o grave, in particolare se si dimostra che il diabete non è adeguatamente controllato con l'intervento dietetico e farmacologico. I criteri di selezione per questa fascia d'età si basano sulla considerazione dei rischi e dei benefici della chirurgia in età infanto-giovanile e su un'attenta valutazione e gestione da parte di un team multidisciplinare del quale è imprescindibile che faccia parte anche lo psicologo (31).

Terapia farmacologica

La metformina e l'insulina erano in passato gli unici farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per il trattamento del T2DM in bambini e adolescenti, fino a quando anche la liraglutide ha ricevuto l'approvazione della FDA recentemente, nel giugno 2019. Pertanto, ad oggi, metformina, insulina e liraglutide sono gli unici agenti farmacologici approvati per il trattamento del T2DM nei bambini e adolescenti in associazione alla dieta e all'esercizio fisico.

- La metformina è la terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti pediatrici con T2DM, in combinazione con la terapia non farmacologica. È una biguanide che migliora la risposta all'insulina aumentando l'assorbimento di glucosio insulino-mediato nei tessuti periferici e diminuendone la produzione epatica. La metformina ha l'ulteriore vantaggio di causare una modesta perdita di peso. I risultati dello studio "TODAY" indicano che la maggior parte dei pazienti ottengono una buona risposta iniziale al farmaco, ma solo circa il 50% di loro mantiene una risposta efficace persistente nel tempo (21).

Le linee guida suggeriscono che il regime iniziale dovrebbe dipendere dal grado di compenso glico-metabolico (1, 15, 19-20):

- Metformina in monoterapia: per pazienti con HbA_{1c} <8,5%; <69 mmol/mol e nessun sintomo.
- Terapia combinata con metformina e insulina basale: per pazienti con HbA_{1c} ≥8,5%; ≥69 mmol/mol e sintomi iperglicemici (poliuria, polidipsia, nicturia o perdita di peso), senza chetoacidosi.
- Insulina da sola: per pazienti che presentano chetosi o chetoacidosi e che devono inizialmente essere trattati con insulina e non con metformina. La metfor-

mina deve essere aggiunta al regime solo dopo che la chetoacidosi è stata superata e i valori della glicemia siano tornati in un range accettabile con la terapia insulinica.

Nei pazienti pediatrici, la metformina viene iniziata con una dose orale di 500 mg somministrata una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente con incrementi di 500 mg ad intervalli di una settimana fino a raggiungere la dose massima giornaliera di 2000 mg dopo quattro settimane. Questo dosaggio è generalmente somministrato come 1000 mg due volte al giorno. Alcuni diabetologi pediatri preferiscono iniziare con la dose più alta di 1000 mg al giorno, ma la pratica clinica suggerisce che una titolazione più lenta può ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali. Il farmaco deve essere assunto con i pasti per ridurre proprio i sintomi gastrointestinali. La metformina è controindicata, a causa del rischio di acidosi lattica, nei pazienti con epatite, compromissione della funzionalità renale, cirrosi, alcolismo o insufficienza cardiopolmonare, condizioni, peraltro, estremamente rare in età pediatrica. Pertanto, si consiglia di misurare gli enzimi epatici basali (alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]) e la creatinina prima di iniziare la terapia con metformina. Se i livelli di enzimi epatici sono superiori a 2,5 volte il limite superiore della norma o se la creatinina sierica è marcatamente anormale, si consiglia di non iniziare la metformina. In questa situazione, la terapia insulinica deve essere considerata di prima scelta.

- La terapia insulinica viene inizialmente utilizzata per i pazienti che presentano chetoacidosi o iperglicemia grave o per i pazienti che presentano caratteristiche miste di diabete di tipo 1 e di tipo 2 (forme miste o il cosiddetto diabete 1,5). La terapia insulinica è utile per questi pazienti perché hanno una produzione di insulina inadeguata (a causa della ridotta funzionalità delle cellule beta, conseguenza anche dell'effetto gluco tossico), oltre alla resistenza all'insulina stessa. Le linee guida raccomandano di usare l'insulina quando la glicemia misurata random è ≥ 250 mg/dl o l'emoglobina HbA_{1c} è $>9\%$; >75 mmol/mol (19). Alcuni soggetti con T2DM richiedono infine una terapia insulinica multiniettiva sovrapponibile alla terapia del T1DM. Poiché i pazienti con T2DM sono insulino resistenti, sono necessarie dosi

relativamente alte di insulina per ripristinare il controllo glico-metabolico. Una dose iniziale tipica per l'insulina è di 0,75-1,25 UI/kg/die ma può arrivare a 2 UI/kg/die. Il controllo glicemico deve essere valutato mediante automonitoraggio della glicemia capillare con relativa regolazione del dosaggio insulinico. Una volta che la chetosi si è risolta e il glucosio plasmatico è tornato a concentrazioni prossime alla normalità, è possibile aggiungere metformina. Alcuni pazienti possono quindi passare gradualmente dalla terapia insulinica alla monoterapia con metformina. Per i pazienti svezzati che assumono solo insulina basale, la dose di insulina viene generalmente ridotta gradualmente entro 2-6 settimane, a condizione che la glicemia a digiuno possa essere mantenuta nell'intervallo target (<130 mg/dl e, idealmente <100 mg/dl). I pazienti che non sono in grado di raggiungere questo intervallo target con la sola metformina richiedono una terapia in associazione con insulina basale. I pazienti che inizialmente richiedono un regime di multiple iniezioni giornaliere di insulina con analoghi dell'insulina ad azione sia rapida che lenta possono gradualmente passare a una singola dose giornaliera di insulina basale. Se gli obiettivi glicemici vengono mantenuti in modo persistente, la dose di insulina può essere ridotta ed eventualmente interrotta. I pazienti che non raggiungono o non fanno progressi verso il raggiungimento degli obiettivi per il controllo glicemico (idealmente HbA_{1c} $<7\%$; <53 mmol/mol glicemia basale <130 mg/dl) richiedono un'intensificazione della terapia (19).

- Liraglutide, un analogo GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), è stato approvato dalla FDA nel 2019 per l'uso in pazienti pediatrici con T2DM, nella gestione terapeutica in aggiunta alla dieta e dell'esercizio fisico per ottenere un buon controllo glicemico, sulla base di un singolo trial clinico (26). Gli analoghi GLP-1 (ad es. exenatide, liraglutide) sono mimetici dell'incertina che agiscono per aumentare la secrezione di insulina glucosio-dipendente e aiutano a garantire un'adeguata risposta insulinica post-prandiale. Questi agenti vengono somministrati per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Liraglutide può avere l'ulteriore vantaggio di promuovere una modesta perdita di peso, probabilmente a causa di uno

svuotamento gastrico ritardato e attraverso effetti centrali sull'appetito. La dose iniziale suggerita di liraglutide è di 0,6 mg per via sottocutanea una volta al giorno (tramite iniettore a penna) per almeno una settimana. La dose di liraglutide può essere aumentata con incrementi di 0,6 mg fino a un massimo di 1,8 mg/die per raggiungere gli obiettivi di glicemia a digiuno di 130 mg/dl. Per ridurre al minimo gli effetti collaterali, la dose va aumentata lentamente. Se il paziente è in trattamento associato con insulina, la dose insulinica deve essere, contemporaneamente, ridotta del 20% all'avvio di liraglutide. Dopo aver completato la titolazione della dose per liraglutide, l'insulina può essere aumentata o ridotta se necessario. Fra gli effetti collaterali di questo trattamento, i sintomi gastrointestinali (nausea o vomito) sono i più comuni (25-30% dei pazienti) e si verificano in genere durante i primi due mesi di terapia. Rari i casi riportati di pancreatite acuta grave e di carcinoma tiroideo in pazienti in trattamento con liraglutide. Per questo, tuttavia, liraglutide è sconsigliata in pazienti con anamnesi personale o familiare positiva di carcinoma tiroideo midollare, neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o pancreatite.

Nessun altro farmaco ipoglicemizzante è stato approvato o generalmente utilizzato nei pazienti pediatrici con T2DM a causa della mancanza di dati di studi clinici e quindi per problemi di sicurezza. Nello studio "TODAY" era stato utilizzato il rosiglitazone come farmaco alternativo alla metformina con buoni risultati di efficacia (22). Tuttavia, il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio per eccesso di effetti collaterali.

Segnaliamo, infine, che sono in corso numerosi studi clinici per valutare l'efficacia in età adolescenziale di altri farmaci quali gli inibitori di dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e gli inibitori del trasporto di glucosio dipendenti dal sodio (SGLT2) in pazienti affetti da T2DM (31-32).

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano il Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) coordinato dal Dr Riccardo Schiaffini (Roma) e, in particolare, il Prof Fabrizio Barbetti (Roma) che sta coordinando lo Studio Adia2. Si ringraziano, inol-

tre, Angela Zanfardino, Alessia Piscopo, Francesca Casaburo, (Napoli-Università della Campania), Nadia Tinto, Fernanda Iafusco, Serena Meola (Napoli-CEINGE) e Rosalia Roppolo (Palermo) per aver rivisto l'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl) 27: 28-46, 2018.
2. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43: S163, 2020.
3. Valerio G, Licenziati MR, Barbetti F, et al. Diabete tipo 2 ed obesità pediatrica: rassegna a cura del gruppo di studio Obesità infantile e Diabete della SIEDP. *GIDM* 37: 213-230, 2017.
4. Iafusco D, Cardella F, Prisco F. Dieci domande su Sindrome Metabolica e Diabete Mellito Tipo 2 dell'adolescente. *Giornale Italiano Diabetologia e Metabolismo* 34: 117-123, 2014.
5. Goran M, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in Children and Adolescents *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1417-1427, 2003.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390(10113): 2627-2642, 2017.
7. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC; Committee on Nutrition; Section on Endocrinology; Section on Obesity. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*, Aug 140(2); 1603, 2017.
8. Deckelmann RJ, Williams CL: Childhood obesity: the health issue. *Obes Res* 9(Suppl 4): 239-243, 2001.
9. Frankenberg ADV, Reis AF, Gerchman F. Rapporti tra livelli di adiponectina, sindrome metabolica e diabete di tipo 2: una revisione della letteratura. *Arch Endocrinol Metab* 61: 614-22, 2017.
10. Jensen ET, Dabelea D Type 2 Diabetes in Youth: New Lessons from the SEARCH Study. *Curr Diab Rep*, May 8; 18(6): 36, 2018.
11. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH Continuing rise of Type 2 diabetes inci-

- dence in children and young people in the UK. *Diabet Med*, Jun; 35(6): 737-744, 2018.
12. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 18: 611-617, 1995.
 13. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. Dec 2: e194498, 2019.
 14. Harville EW et al Feasibility of Linking Long-Term Cardiovascular Cohort Data to Offspring Birth Records: The Bogalusa Heart Study. *Matern Child Health J*, Jun; 22(6): 858-865, 2018.
 15. Kaar JL, Schmiede SJ, Drews K, Higgins J, Walders-Abramson N, Isganaitis E, Willi SM, Marcus MD, Zeitler PS, Kelsey MM. Evaluation of the longitudinal change in health behavior profiles across treatment groups in the TODAY clinical trial. *Pediatr Diabetes*, Mar; 21(2): 224-232, 2020.
 16. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 4: 110-113, 2003.
 17. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: Double Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 18: 52-57, 2007.
 18. Petter Bjornstad, Lori Laffel, Jane Lync et al: Elevated Serum Uric Acid Is Associated With Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*, Jun; 42(6): 1120-1128, 2019.
 19. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 131: 364-82, 2013.
 20. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 366: 2247-35, 2012.
 21. TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 8: 74, 2007.
 22. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 159, 2011.
 23. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, Aug 15; 381(7): 637-646, 2019.
 24. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 41: 2648-68, 2018.
 25. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 120(Suppl 4) :S164, 2007.
 26. Smart CE, Annan F, Higgins LA et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 19(Suppl 27): 136-154, 2018.
 27. American Diabetes Association. Obesity Management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39(Suppl 1): S47-51, 2016.
 28. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione 2014. Milano: SICS Editore, 2014.
 29. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. *Pediatrics* 133: e163, 2014.
 30. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. *JAMA Pediatr* 172: 452, 2018.
 31. Tamborlane WV, Laffel LM, Weill J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19: 640, 2018.
 32. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med* 35: 1096, 2018.