

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

Il diabete di Tipo 1 nei bambini e negli adolescenti: il position statement della American Diabetes Association del 2018

Commento a cura di Alberto Marsciani

Pediatria

Annualmente l'American Diabetes Association (ADA) pubblica un Position Statement sul diabete: per le peculiarità che il giovane con diabete presenta in ambito epidemiologico, di fisiopatologia e di trattamento rispetto all'adulto, dal 2005 una sezione di esso è interamente dedicata alla gestione del diabete in ambito pediatrico e adolescenziale. L'ultima sua revisione, pubblicata recentemente (*Diabetes Care*; 41: 2026-2044) e oggetto di questo commento, è interamente dedicato al diabete di tipo 1: non vengono infatti presi in considerazione, se non nella diagnosi differenziale, gli altri tipi di diabete che possono interessare l'età giovanile, quali il diabete monogenico (MODY) e il diabete di tipo 2, problema emergente e di grande attualità soprattutto nei paesi anglosassoni e su cui è stato pubblicato recentemente uno specifico Position Statement sempre da parte dell'ADA (*Diabetes Care* 2018; 41: 2648-2668). Quale preambolo viene innanzitutto rimarcato che, tra gli studi riguardanti il diabete di tipo 1 in età pediatrica, sono ancora scarsi i trials clinici randomizzati rispetto a quanto accade nel diabete dell'adulto: per tale motivo il grading delle raccomandazioni espresse nel documento si basa prevalentemente su evidenze deboli, derivate prevalentemente da studi di coorte, consensus ed esperienze cliniche. Nella prima parte del testo si sottolinea quanto siano migliorate in questo ultimo decennio le strategie di diagnosi e di gestione del diabete in ambito pediatrico: contemporaneamente si rimarca come, di fronte ad un costante aumento della sua prevalenza e incidenza, non vi siano stati ancora reali progressi in campo preventivo. Per quanto attiene alla diagnosi, viene riportata la nuova classificazione inerente gli stadi di progressione della malattia: dallo stadio 1, in cui sono unicamente presenti due o più autoanticorpi con normoglicemia e assenza di sintomatologia, si passa allo stadio 2, in cui iniziano a presentarsi alterazioni della glicemia asintomatiche, e quindi allo stadio finale 3, in cui si manifesta la classica sintomatologia secondaria al deficit di insulina. Si conferma che, per porre diagnosi di diabete, è sufficiente la presenza di glicemia ≥ 200 mg/dl in qualsiasi momento della giornata, associata alla recente comparsa di sintomi suggestivi (poliuria, polidipsia, perdita di peso, polifagia, astenia e annebbiamento visivo...): in alternativa la diagnosi è confermata in presenza di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o da un valore di HbA1C $\geq 6.5\%$. Solo raramente, in presenza di casi atipici o in cui il sospetto diagnostico è molto precoce, con glicemia a digiuno normale o solo lievemente alterata, può essere indicato eseguire un test da carico orale di glucosio. Viene rimarcato che, nonostante la sempre maggiore conoscenza della malattia e del suo decorso clinico, circa un terzo dei casi viene a tutt'oggi diagnosticato tardivamente, in condizione di chetoacidosi. In ogni caso, una volta confermata la diagnosi, si sottolinea l'importanza di iniziare tempesti-


vamente il trattamento, pena il rapido deteriorarsi delle condizioni cliniche. È riportato che anche nei giovani con diabete di tipo 1, analogamente alla popolazione generale, è aumentata in questi anni il numero di soggetti in sovrappeso o obesi: questo dato, unitamente al fatto che nel 10% dei giovani adolescenti diagnosticati con diabete di tipo 2 sono presenti autoanticorpi specifici, può rendere a volte problematico distinguere con precisione i due tipi di diabete potendo convivere, nel medesimo soggetto, una ridotta secrezione insulinica e una aumentata insulino resistenza. Un ultimo aspetto diagnostico preso in considerazione è la possibilità di trovarsi di fronte a un diabete monogenico (MODY), spesso misconosciuto o erroneamente inquadrato e trattato come diabete di tipo 1: un'accurata indagine familiare, soprattutto nei soggetti a esordio nei primi 6 mesi di vita e anticorpi negativi, può favorire un corretto inquadramento diagnostico. In merito ai test di screening immunologici e genetici in soggetti asintomatici, ne viene consigliata l'esecuzione solo in familiari di primo grado di un paziente con diabete. Viene sottolineata l'importanza di distinguere l'iperglicemia sintomatica, quadro di esordio del diabete, da una iperglicemia occasionale, priva dei sintomi caratteristici e comparsa in corso di patologia intercorrente e/o di eventi stressanti: tale condizione, non assimilabile al diabete all'esordio, non va comunque sottovalutata in quanto potrebbe indicare in alcuni casi un rischio aumentato di sviluppare il diabete in futuro. In merito al trattamento e monitoraggio del diabete, è confermata l'importanza di un regime insulinico intensivo tramite terapia multi-iniettiva o infusione continua tramite microinfusore, schemi terapeutici che permettono di riprodurre più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica: tra i vari tipi di insulina attualmente in commercio sono nella maggior parte dei casi utilizzati gli analoghi, rapidi e lenti. L'utilizzo del microinfusore, soprattutto se integrato con il monitoraggio continuo della glicemia tramite sensore, sembra migliorare in maniera significativa il controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia nei giovani con precedente controllo glicemico non ottimale. Al fine di monitorare il grado di controllo metabolico raggiunto, il documento conferma l'utilità del dosaggio, ogni tre mesi, dell'emoglobina glicata (HbA1C): si considera ideale, per questa fascia di età, un livello di HbA1C $< 7.5\%$. Il controllo dei valori glicemici può essere eseguito tramite il tradizionale prelievo capillare: in questo caso la glicemia va controllata frequentemente, fino a 6 - 10 volte al dì, in quanto è documentata una correlazione diretta tra il numero delle glicemie eseguite e il miglioramento del controllo metabolico. In alternativa è andato aumentando in questi ultimi anni l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio continuo glicemico tramite sensore, strumento che permette una riduzione dell'HbA1C e della variabilità

glicemica, a condizione di un suo uso non saltuario e soprattutto se integrato dall'uso del microinfusore (sensor-augmented pump therapy). In quest'ultimo caso l'automatica e preventiva sospensione della erogazione di insulina in caso di riscontro di ipoglicemia potenziale ha permesso di minimizzare il rischio di ipoglicemia severa: promettenti e tutt'ora in corso sono invece gli studi sulla gestione automatica della somministrazione della dose di insulina in base ai valori glicemici rilevati dal sensore in condizioni basali (hybrid closed-loop) o durante tutto l'arco della giornata (closed-loop). Importanza viene data al monitoraggio dei chetoni, urinari o meglio ancora plasmatici, in caso di iperglicemia severa o malattie acute intercorrenti, al fine di poter meglio gestire il trattamento insulinico e limitare il rischio di scompenso metabolico. Invece non sono ancora stati documentati reali vantaggi nella gestione del diabete di tipo 1 in età pediatrica dalle integrazioni terapeutiche con altri farmaci, quali la metformina, gli analoghi dell'amilina pancreatica, l'exenatide, la liraglutide. Ampio spazio il documento riserva all'educazione del giovane con diabete e dei suoi familiari a un corretto stile di vita, in cui alla terapia insulinica si affianchi una sana alimentazione e un adeguato esercizio fisico. In merito alla dieta si raccomanda un approccio che tenga conto delle esigenze di un adeguato sviluppo accrescitivo e delle caratteristiche culturali, etniche e familiari di ogni paziente, con ripartizione dei macronutrienti del tutto simile a quella consigliata nella popolazione generale. Grande importanza viene data al calcolo dei carboidrati, basata sul conteggio della loro quantità nel singolo pasto, quale strategia per ottimizzare il controllo glicemico post-prandiale. L'esercizio fisico è ritenuto un altro aspetto fondamentale nella gestione del diabete e va pertanto incoraggiato, sia esso di tipo agonistico o ricreativo, con l'obiettivo di almeno 60' al giorno di attività aerobica e almeno 3 volte alla settimana a ritmo sostenuto. Accanto ad indubbi effetti positivi sul controllo del diabete e sullo stato di benessere generale, occorre non dimenticare che durante l'esercizio fisico e nelle ore successive può aumentare il rischio di ipo o iperglicemie: tale rischio può essere minimizzato intensificando il controllo glicemico, eventualmente con l'ausilio del sensore, incrementando l'apporto di carboidrati, prima e durante lo sforzo fisico, e modificando le dosi di insulina previste. Si sottolinea quindi l'importanza che sia un team diabetologico multidisciplinare, esperto di diabete in età pediatrica, ad educare il ragazzo e la famiglia ad un approccio terapeutico integrato tra insulina, dieta ed attività fisica. Periodicamente vanno discussi tutti gli aspetti inerenti la gestione del diabete, garantendo un adeguato supporto non solo tecnico ma anche psicologico e sociale, incluse eventuali problematiche in merito all'inserimento scolastico o nel gruppo dei pari. Progressivamente va incoraggiata una sempre maggiore autonomia nella gestione del diabete da parte del ragazzo, con momenti di confronto autonomo, senza la presenza dei genitori. In epoca adolescenziale viene sottolineata la possibilità, di fronte a cali ponderali o sbalzi glicemici immotivati, di un disturbo del comportamento alimentare, da riconoscere e su cui intervenire tempestivamente: ugualmente importante è sapere interpretare possibili peggioramenti del controllo metabolico secondari al rifiuto della malattia da parte del giovane adolescente e alla non accettazione della propria condizione, configurabili talvolta in veri e propri disturbi ansioso-depressivi. Sinteticamente una tabella, ben strutturata e revisionata rispetto al passato, riassume e suddivide in base alle varie età le tipiche fasi di sviluppo cognitivo e comportamentale, le esigenze assistenziali

inerenti il diabete e il grado di coinvolgimento familiare nella gestione del diabete. Nella parte finale del documento ampio spazio è riservato al controllo delle complicanze acute e croniche. In merito alle prime si focalizza l'attenzione sulla chetoacidosi e le ipoglicemie severe: viene raccomandata un'adeguata educazione del giovane e della famiglia alla loro prevenzione e corretta gestione, essendo entrambe potenzialmente pericolose in termine di possibili sequele, specialmente nel bambino piccolo. Per quanto attiene alle complicanze croniche, vengono enumerate le migliori strategie di screening per le patologie da danno microvascolare, quali la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia. Rare in epoca pre-pubere, possono manifestarsi con l'inizio della pubertà o dopo 5-10 anni di malattia: per tale motivo è fondamentale sensibilizzare la famiglia e il giovane con diabete sull'importanza di una loro adeguata prevenzione e di un tempestivo intervento. Le patologie da danno macrovascolare, quali le malattie cardiovascolari, cerebrovascolari o da vasculopatia periferica sono frequente causa di morbilità e mortalità nell'adulto con diabete di tipo 1 ed hanno nell'aterosclerosi la loro causa principale. E' confermato da tempo che il processo aterosclerotico inizia in età pediatrica, con riscontro di anomalie cardiovascolari subcliniche in soggetti con diabete già nella prima decade di vita. Il documento riserva pertanto ampio spazio alla diagnosi e trattamento precoce dei possibili fattori di rischio per l'instaurarsi di una vasculopatia aterosclerotica, quali l'ipertensione, le dislipidemie, il fumo di sigaretta. Tra le possibili patologie associate al diabete di tipo 1 occorre considerare il maggior rischio di insorgenza di altre patologie autoimmuni, quali la celiachia e le tireopatie autoimmuni. Per tale motivo il documento sottolinea l'importanza di uno periodico screening di queste patologie anche in soggetti asintomatici. Pur con molto minore frequenza rispetto alla celiachia e alle tireopatie, altre patologie autoimmuni, quali il morbo di Addison, l'epatite autoimmune, la gastrite autoimmune, la dermatomiosite e la miastenia gravis ricorrono più spesso nei soggetti con diabete di tipo 1 rispetto alla popolazione generale: ne consegue il consiglio di un loro attento monitoraggio clinico. Infine il documento sottolinea l'importanza di preparare adeguatamente il giovane adolescente con diabete di tipo 1 al passaggio al Centro di Diabetologia dell'adulto, ritenuto un momento critico e delicato per il rischio di peggioramento del controllo metabolico o di drop out in seguito al cambiamento del punto di riferimento clinico-assistenziale consolidato negli anni e delle modalità organizzative, spesso diverse, tra il Centro Pediatrico e quello dell'adulto. Per tali motivi viene rimarcata l'importanza di una adeguata preparazione del giovane a questo passaggio, affrontando l'argomento fin dalla prima adolescenza e comunque almeno un anno prima della transizione, mettendo a tema le modalità del passaggio e il suo significato positivo in un percorso di maturazione consapevole. Concludendo ritengo che si debba sottolineare l'importanza di questo periodico Position Statement dell'ADA che puntualmente riporta i progressi e le criticità nell'assistenza e la cura del giovane con diabete, risultando un prezioso appuntamento di aggiornamento per chi si interessa di questo argomento. Rispetto al recente passato non sono emerse differenze o novità sostanziali: è comunque evidente, e questo credo che sia elemento di grande valore, la linearità di un percorso di conoscenza che nel tempo precisa, corregge, rimarca alcuni elementi e ne ridimensiona altri. In tale contesto, quest'ultima revisione valorizza alcuni importanti aspetti, quali i nuovi criteri di diagnosi dei vari tipi di

diabete in età pediatrica, l'importanza del supporto delle nuove tecnologie per il monitoraggio glicemico e il trattamento insulinico, l'utilità validata del conteggio dei carboidrati per ottimizzare il controllo glicemico post-prandiale, il ruolo preventivo dello screening per le complicanze croniche, le strategie indispensabili da metter in atto per ridurre l'impatto potenzialmente devastante dei comportamenti adolescenziali a rischio e per ottimizzare la transizione del giovane al Centro dell'adulto. Nel contempo vengono segnalate alcune zone d'ombra: in particolare vengono rimarcate la perdurante impossibilità di prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia e/o di interrompere il suo progressivo incremento nella popolazione, l'impegno e la vigilanza ancora richiesti nella sua gestione quotidiana da parte dei caregivers, soprattutto nei primi anni di vita e nonostante i recenti progressi tecnologici, le problematiche legate alle dinamiche di rifiuto della malattia e il conseguente peggioramento del controllo glicemico nell'adolescenza, e da ultimo lo scarso numero di trials clinici randomizzati in campo pediatrico, elemento che non permette a tutt'oggi di affrontare spesso questo complesso argomento con un livello sufficientemente adeguato di evidenze.

2026
Diabetes Care Volume 41, September 2018



Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association

Diabetes Care 2018;41:2026–2044 | <https://doi.org/10.2337/di18-0023>

Since the American Diabetes Association (ADA) published the Position Statement “Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes” (1) in 2005, innovations have transformed the landscape and management of type 1 diabetes: novel autoantibodies, sophisticated devices for delivering insulin and measuring glucose, and diabetes registries. However, strategies to prevent or delay type 1 diabetes in youth remain elusive, and meanwhile the number of affected children continues to grow. The SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study found a 21.1% rise in the prevalence of type 1 diabetes from 2002 to 2009 in youth aged 0 through 19 years, with increases observed in all sex, age, and race/ethnic subgroups except those with the lowest prevalence (0–4 years old and American Indians) (2). Incidence has also increased; the adjusted risk for developing type 1 diabetes increased 1.4% annually between 2002 and 2012, with significant increases in all age-groups except those 0–4 years old (3).

One theme of this Position Statement is that “children are not little adults”—pediatric-onset diabetes is different from adult diabetes because of its distinct epidemiology, pathophysiology, developmental considerations, and response to therapy (4,5). Diabetes management for children must not be extrapolated from adult diabetes care. In caring for children and adolescents, clinicians need to be mindful of the child’s evolving developmental stages and must adapt care to the child’s needs and circumstances. Timely anticipatory guidance and care coordination will enable a seamless child/adolescent/young adult transition for both the developing patient and his or her family.

Although the ADA stopped developing new position statements in 2018 (6), this Position Statement was developed under the 2017 criteria (7) and provides recommendations for current standards of care for youth (children and adolescents) with type 1 diabetes. It is not intended to be an exhaustive compendium on all aspects of disease management, nor does it discuss type 2 diabetes in youth, which is the subject of an ADA Position Statement currently under review. While adult clinical trials produce robust evidence that has advanced care and improved outcomes (8), pediatric clinical trials remain scarce. Therefore, the majority of pediatric recommendations are not based on large, randomized clinical trials (evidence level A) but rely on supportive evidence from cohort/registry studies (B or C) or expert consensus/clinical experience (E) (Table 1). Please refer to the ADA’s “Standards of Medical Care in Diabetes” for updates to these recommendations (professional.diabetes.org/SOC).

Jane L. Chiang,¹ David M. Maahs,² Katharine C. Garvey,¹ Korey K. Hood,² Lori M. Laffel,³ Stuart A. Weinzimer,⁴ Joseph I. Wolfsdorf,⁵ and Desmond Schatz⁶

¹McKinsey & Company and Diasome Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA
²Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA
³Division of Endocrinology, Boston Children’s Hospital, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA
⁴Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA
⁵Pediatric Endocrinology & Diabetes, Yale School of Medicine, New Haven, CT
⁶Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, FL

Corresponding author: Desmond Schatz, schatz@ufl.edu

This position statement was reviewed and approved by the American Diabetes Association Professional Practice Committee in February 2018 and ratified by the American Diabetes Association Board of Directors in April 2018. © 2018 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <http://www.diabetesjournals.org/content/1c/issue>.

DIAGNOSIS

Recommendations

- Diagnosis of type 1 diabetes should be pursued expeditiously. **E**
- A pediatric endocrinologist should be consulted before making a diagnosis of type 1 diabetes when isolated glycosuria or hyperglycemia is discovered in the setting of acute illness and in the absence of classic symptoms. **C**
- Distinguishing between type 1 diabetes, type 2 diabetes, monogenic diabetes, and other forms of diabetes is based on history, patient characteristics, and laboratory tests, including an islet autoantibody panel. **B**