



# SEZIONE 1

## Definizione e classificazione

### 1.1. Definizione e diagnosi del diabete mellito

*Marina Sandu, Luca Zagaroli, Maurizio Delvecchio*

### 1.2. Classificazione del diabete mellito

*Maria Margherita Massaro, Maurizio Delvecchio, Luca Zagaroli*

## Capitolo 1.1

# Definizione e diagnosi del diabete mellito

Marina Sandu, Luca Zagaroli, Maurizio Delvecchio

Con la definizione «diabete mellito» si intende un complesso disturbo metabolico caratterizzato da iperglicemia cronica derivante da una difettosa secrezione e/o azione dell'insulina. L'inadeguata secrezione e/o la ridotta risposta all'insulina determina una carenza dell'azione di questo ormone nei tessuti bersaglio, con conseguenti anomalie del metabolismo dei carboidrati in primis, ma anche dei grassi e delle proteine.

### Cenni storici

Il primo documento storico in cui si fa riferimento al «diabete» è il papiro di Ebers, pubblicato dall'archeologo tedesco Georg Moritz Ebers nel 1875. Si tratta di un manoscritto di medicina di 20 metri redatto nell'antico Egitto nel 1552 a.C. e scoperto a Luxor in cui vi era la descrizione di persone con disturbi attribuibili al diabete (polidipsia e poliuria). Il termine «diabete» deriva dal termine greco «diabaino» che significa «passare attraverso». Nasce dall'osservazione compiuta dai medici greci di poliuria e calo ponderale progressivo come sintomi prevalenti di esordio. Questa osservazione li spinse ad immaginare che il corpo «si sciogliesse in acqua» e che questo meccanismo provocasse la poliuria. Successivamente, venne associato l'aggettivo «mellito» in riferimento al sapore dolce delle urine. Anche nella medicina antica Indiana esistono descrizioni di persone che urinavano molto e la cui urina attraeva le mosche ed era di sapore dolce, per cui venivano definite «urine di miele». Anche la medicina cinese, che definiva il diabete come «malattia della sete», aveva notato che le urine di questi pazienti erano così zuccherine da attirare gli animali. Nel corso dei secoli si scoprì poi la presenza di zucchero a livello del sangue e delle urine e il ruolo dell'insulina e del pancreas nel metabolismo dei glucidi. Si è passati quindi dalla definizione di diabete come «malattia della sete», «malattia che scioglie il corpo, malattia caratterizzata da urine abbondanti in grado di attirare insetti e animali» a una definizione di disordine del metabolismo.

### Definizione

Il diabete ad esordio in età giovanile è una malattia eterogenea, la cui presentazione clinica e progressione possono variare considerevolmente. Sebbene l'eziologia di questa patologia sia eterogenea, la maggior parte dei casi può essere classificata in due ampie categorie eziopatogenetiche:

1. diabete mellito di tipo 1 (DMT1), caratterizzato dalla distruzione immunomediata delle cellule  $\beta$  pancreatiche, mediante processo autoimmune che porta alla perdita della produzione endogena di insulina;
2. diabete mellito di tipo 2 (DMT2), caratterizzato da una inadeguata risposta all'insulina in genere dovuta all'aumentata resistenza all'insulina.

Mentre il DMT1 rimane la forma più comune di diabete giovanile in molte popolazioni, soprattutto in quelle europee, il DMT2 è un importante problema di salute pubblica globale, in aumento tra i giovani e in particolare tra gli adolescenti, soprattutto in quelle etnie ad alto rischio (indiani del Nord America e dell'Australia e afroamericani) e in quelle con alta prevalenza di obesità. Negli ultimi vent'anni, oltre ad un aumento di casi di DMT1 e DMT2, sta aumentando il numero di diagnosi di Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) per una maggior conoscenza nella comunità medica e scientifica di questa forma di diabete monogenico. I diversi lavori scientifici riportano una prevalenza di questo sottotipo di diabete mellito fino al 6% dei soggetti con diabete mellito in età pediatrica nella casistica italiana.

Il DMT1 presenta un'insorgenza entro le prime tre decadi di vita, con una triade sintomatologica classica caratterizzata da poliuria, polidipsia e polifagia. Il calo ponderale, nonostante la polifagia, è il risultato della disidratazione secondaria alla poliuria e del catabolismo causato dalla mancanza dell'ormone insulina. Possono essere presenti astenia, addominalgia e alito acetone. È frequente l'esordio in chetoacidosi diabetica.

Il DMT2 insorge più tardivamente rispetto al DMT1, si presenta anch'esso con poliuria e polidipsia ma in genere non c'è perdita di peso. Questa forma di diabete si manifesta in soggetti obesi e generalmente in epoca adolescenziale, quando fisiologicamente aumenta l'insulino-resistenza, mentre sono rari sia l'esordio in chetoacidosi diabetica che la presentazione in epoca prepuberale.

Il diabete monogenico si manifesta invece con un quadro clinico che condivide sia caratteristiche del DMT1 che del DMT2. A seconda del gene mutato, può comparire già nei primi giorni di vita o presentarsi con iperglicemia ingravescente dalla seconda decade di vita. Nel diabete monogenico la chetoacidosi diabetica è infrequente, così come la presenza di obesità, ma è costante la familiarità di primo grado. In alcune forme, possono esserci caratteristiche cliniche extra-pancreatiche quali cisti renali, ipoacusia, disturbi visivi, lipodistrofia. La presenza di manifestazioni extra-pancreatiche, soprattutto a carico del sistema nervoso centrale, deve indurre il sospetto di una forma di diabete associato a sindrome genetica. La **Tabella 1.1.I** riporta una sinossi delle principali manifestazioni cliniche di queste tre forme di diabete.

**Tabella 1.1.I.** Caratteristiche per la diagnosi differenziale tra diabete mellito tipo 1, il diabete mellito tipo 2 e il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY).

	Diabete mellito tipo 1	MODY	Diabete mellito tipo 2
Età di insorgenza entro i 25 anni	Molto frequente		Infrequente
Anamnesi familiare di diabete	Infrequente	Molto frequente	Frequente
Cheto-acidosi	Frequente	Rara	
Prevalenza di sovrappeso/obesità	Simile a quella della popolazione generale		Molto frequente
Anticorpi anti-beta cellula	Presenti	Assenti	
C-peptide circolante	<0,6 ng/ml	>0,6 ng/ml	>>0,6 ng/ml
Alterazione di trigliceridi e colesterolo HDL	Infrequente		Frequente
Manifestazioni extra-pancreatiche	Assenti	Possibili	Assenti

Modificato dal documento SID di Orientamento sul Diabete Monogenico.

## Criteri diagnostici

I criteri diagnostici si basano sui parametri biochimici di seguito elencati:

1. sintomi classici del diabete mellito e glicemia  $\geq 200$  mg/dl in qualunque momento della giornata;  
*oppure*
2. glicemia plasmatica a digiuno, ossia assenza di apporto calorico per almeno 8 ore,  $\geq 126$  mg/dl;  
*oppure*
3. glicemia a 2 ore dal carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dl durante un test di tolleranza orale al carico di glucosio (OGTT). L'OGTT deve essere eseguito utilizzando un carico di glucosio disciolto in acqua di 1,75 g/kg fino ad un massimo di 75 g o di 40 g/m<sup>2</sup>;  
*oppure*
4. emoglobina glicata (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

In caso di iperglicemia dubbia, la diagnosi di diabete richiede due risultati anomali provenienti dallo stesso campione o in due campioni separati. Inoltre, un valore di HbA1c  $< 6,5\%$  non esclude una diagnosi di diabete mellito eseguita con i criteri ai punti 1, 2 e 3. Infatti, il ruolo dell'HbA1c nella diagnosi di DMT1 nei bambini è poco chiaro, ma è fondamentale che il dosaggio dell'HbA1c sia eseguito in laboratori standardizzati secondo il *National Glycohemoglobin Standardized Program* (NGSP) e il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) si esegue effettuando un prelievo iniziale per dosare la glicemia a digiuno e somministrando successivamente un quantitativo di glucosio pari a 40 g/m<sup>2</sup> oppure 1,75 g/kg fino a un massimo di 75 g.

Dopo l'assunzione si esegue un ulteriore prelievo per la glicemia esclusivamente dopo 120 minuti (tempo 120'). La misurazione dei valori glicemici in momenti diversi non sono considerate diagnostiche in soggetti non gravidi. Analogamente, la misurazione dell'insulina non è diagnostica per il diabete mellito, tuttavia, se correttamente interpretata fornisce una stima dell'insulino-resistenza fornendo indicazioni sulla secrezione basale e dopo stimolo.

Il diabete mellito in età pediatrica di solito si presenta con sintomi caratteristici quali poliuria, polidipsia, nicturia, enuresi e calo ponderale, che possono essere accompagnati da polifagia, affaticamento e disturbi comportamentali compreso il ridotto rendimento scolastico e offuscamento della vista. Anche la compromissione della crescita e la predisposizione alla candidosi perineale possono essere manifestazioni all'esordio di diabete. Il diabete all'esordio può manifestarsi anche come chetoacidosi diabetica (DKA), che interessa il 35-40% dei nuovi casi di DMT1 nei bambini italiani, o come sindrome iperosmolare non chetotica, di cui non è riportata la frequenza ma che è abbastanza rara nella popolazione pediatrica, portando allo stupor, al coma e, in assenza di cure efficaci, alla morte. Se sono presenti sintomi, la misurazione della glicemia e dei chetoni fornisce uno strumento di screening semplice e sensibile. Se la glicemia è elevata, è essenziale il tempestivo invio ad un centro o struttura con esperienza nella gestione dei bambini con diabete. Aspettare anche un solo giorno in più per confermare l'iperglicemia non è necessario e se i chetoni sono presenti nel sangue o nelle urine il trattamento deve essere iniziato con urgenza perché la malattia può evolvere rapidamente in DKA. Gli scenari in cui la diagnosi di diabete può non essere chiara includono:

- assenza di sintomi, come ad esempio iperglicemia rilevata incidentalmente in bambini che eseguono esami ematochimici di routine;
- presenza di sintomi lievi o atipici di diabete mellito.

L'iperglicemia rilevata in condizioni di stress acuto infettivo, traumatico, circolatorio o di altro tipo, può essere transitoria e non deve essere considerata diagnostica del diabete. In queste situazioni, la diagnosi di diabete non deve basarsi su una singola misurazione della concentrazione di glucosio, ma potrebbe essere necessaria l'osservazione con misurazione della glicemia a digiuno o postprandiale e/o un OGTT per confermare la diagnosi in condizioni di benessere. Se il diabete può essere diagnosticato utilizzando il criterio della glicemia a digiuno, della misurazione casuale durante la giornata o postprandiale, l'OGTT solitamente non è richiesto e non dovrebbe essere eseguito in modo da evitare al paziente il disagio di un test da carico.

È raramente indicato per la diagnosi di DMT1 nell'infanzia e nell'adolescenza, ma può essere utile per diagnosticare altre forme come il DMT2, il diabete monogenico o il diabete correlato alla fibrosi cistica (CFRD). Se permangono dubbi è opportuno rivalutare il paziente nel tempo, valutando anche la ripetizione dell'OGTT. È utile ricordare che in caso di OGTT, i soggetti da testare dovrebbero consumare una dieta mista con almeno 150 g di carboidrati nei tre giorni precedenti il test. Il digiuno e la restrizione dei carboidrati possono causare aumento della glicemia in caso di curva da carico orale di glucosio.

Come detto, l'HbA1c può essere utilizzata come test diagnostico per il diabete, anche per valutare eventuali condizioni come il prediabete o il DMT2 nei giovani. È però importante che rispetti rigorosi test di qualità e che la metodica sia standardizzata secondo criteri di riferimento internazionali e che non siano presenti condizioni che ne impediscano una misurazione accurata o una affidabilità del valore. Soprattutto in caso di emoglobinopatie, a causa della presenza di emoglobine anomale o in presenza di alcune forme di anemia o qualsiasi altra condizione che influenzi il normale turnover dei globuli rossi, e nel primo semestre vita, quando sono presenti in maggiori percentuali isoforme dell'emoglobina diverse dall'HbA1, la misurazione dell'HbA1c è poco attendibile.

Le patologie del globulo rosso possono seguire distribuzioni etniche e geografiche e quindi vanno prese in considerazione nelle aree con carenza di ferro e presenza di anemia. Nei casi di anormale turnover dei globuli rossi come, ad esempio, le anemie da emolisi e carenza di ferro, nonché la talassemia, la diagnosi di diabete deve utilizzare esclusivamente criteri della glicemia.

## Pre-diabete

La condizione di pre-diabete è caratterizzata dall'alterata tolleranza al glucosio (IGT) e/o dall'alterata glicemia a digiuno (IFG), che rappresentano stadi della storia naturale dell'alterata omeostasi del glucosio e sono intermedi tra la condizione di normalità e il diabete.

L'IGT e l'IFG non sono intercambiabili e non sono mutuamente esclusivi, rappresentano anomalie differenti della regolazione del glucosio o diversi stadi nella progressione della disglucemia. L'IFG è una misura dell'alterato metabolismo basale dei carboidrati, mentre l'IGT è una misura dinamica dell'intolleranza ai carboidrati dopo OGTT.

IFG e IGT non sono entità cliniche a sé stanti: i soggetti che presentano una e/o l'altra condizione vengono definiti «prediabetici», ad indicare il rischio relativamente aumentato per lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari, soprattutto in caso di obesità. I criteri diagnostici di prediabete e diabete nei bambini sono gli stessi per la popolazione pediatrica e adulta. Questi criteri sono estrapolati dagli adulti e gli studi epidemiologici che hanno costituito la base per queste definizioni non includevano popolazioni pediatriche. Pertanto, l'esatta rilevanza di queste definizioni per le popolazioni pediatriche rimane poco chiara finché non saranno disponibili ulteriori dati.

**Tabella 1.1.II.** Criteri di prediabete in soggetti non gravidi.

HbA1c compresa fra 5,7% e 6,4% (39-47 mmol/mol)
<i>oppure</i>
Glicemia a digiuno compresa fra 100 mg/dl e 125 mg/dl (IGT)
<i>oppure</i>
Glicemia al tempo 120' dell'OGTT compresa fra 140 mg/dl e 199 mg/dl (IFG)

I soggetti che soddisfano i criteri per l'alterata tolleranza al glucosio o l'alterata glicemia a digiuno possono essere euglicemici nella loro vita quotidiana, come dimostrato da livelli di HbA1c normali o quasi normali, e quelli con alterata tolleranza al glucosio possono manifestare iperglicemia solo quando messi alla prova con un OGTT. Lo screening con glicemia a digiuno, OGTT oppure HbA1c è un approccio accettabile ma l'interpretazione dei risultati dovrebbe basarsi su un solido giudizio clinico, sul riconoscimento dei punti di forza e di debolezza di ciascun test e sulle risorse disponibili.

Ciascuno dei test menzionati presenta una certa variabilità, quindi è possibile che un test che dia un risultato anomalo (ovvero al di sopra della soglia diagnostica), quando ripetuto, produca un valore al di sotto del cut-off diagnostico. Una delle possibilità potrebbe essere che i campioni di sangue siano conservati a temperatura ambiente e non centrifugati tempestivamente. A causa della potenziale variabilità preanalitica, è fondamentale che i campioni vengano centrifugati e separati immediatamente dopo il prelievo. Se i soggetti hanno risultati vicini ai margini della soglia diagnostica, l'operatore sanitario dovrebbe discutere con loro segni e sintomi e ripetere il test dopo 3-6 mesi.

La **Tabella 1.1.II** riassume i criteri di pre-diabete basati sulla misurazione della glicemia a digiuno, dopo carico orale di glucosio e sull'HbA1c.

**CASO CLINICO**  
Capitolo 1.1  
*Scansiona il QR-code*



**TEST DI AUTOVALUTAZIONE**  
Capitolo 1.1  
*Scansiona il QR-code*



## Bibliografia

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(suppl 1):S17–S38.
- 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* 2018;41:2648–68.
- Dabelea D, Sauder K, Jensen E, *et al.* Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1495:99–120.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, *et al.* Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:40–5.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T, *et al.* HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes* 2015;64:1719–27.
- Klein KR, Walker CP, McFerren AL, *et al.* Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc* 2021;29:bvab049.
- Libman I, Barinas–Mitchell E, Bartucci A, *et al.* Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4231–7.
- Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ, *et al.* Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatr Diabetes* 2021;22:974–81.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, *et al.* Chapter 1: definition, epidemiology, diagnosis and classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):7–19.

- Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H, *et al.* Monogenic diabetes in Youth with presumed type 2 diabetes: results from the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care* 2021;44:2312–9.
- Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY) *J Diabetes Investig* 2022;13:1465–71.
- Vehik K, Boulware D, Killian M, *et al.* Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2022;45:2342–9.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Switzerland; 2006.



## Capitolo 1.2

# Classificazione del diabete mellito

Maria Margherita Massaro, Maurizio Delvecchio, Luca Zagaroli

Nel corso degli ultimi anni, la classificazione del diabete mellito è stata modificata, passando da una classificazione basata sulla terapia ad una classificazione basata sull'eziologia. La prima fu introdotta nel 1976 dal National Diabetes Data Group e approvata dal Comitato di esperti sul Diabete Mellito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e si basava sulla necessità o meno di una terapia insulinica. Il diabete mellito ad insorgenza giovanile veniva quindi definito «diabete mellito insulino-dipendente (IDDM)», mentre quello ad insorgenza nell'adulto «diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM)». Nel 1997 questa classificazione è stata rivalutata sulla base della fisiopatologia piuttosto che sull'indicazione alla terapia insulinica, anche grazie alle acquisizioni in materia di autoimmunità che determina carenza insulinica. Il diabete mellito dovuto alla carenza di insulina da progressiva distruzione delle  $\beta$ -cellule da processo autoimmune è stata quindi ridefinita come diabete mellito tipo 1 (DMT1), mentre il NIDDM, solitamente associato a insulino-resistenza, è stato ridefinito come diabete mellito tipo 2 (DMT2).

### Classificazione

L'attuale classificazione, universalmente utilizzata e prodotta dall'American Diabetes Association, si basa quindi sull'eziologia, prevede 4 differenti gruppi eziologici, ed è riportata in **Tabella 1.2.1**. La **Figura 1.2.1** mostra invece una possibile flow-chart per la diagnosi eziologica di diabete mellito in età pediatrica. Oggi la classificazione del diabete mellito prevede quattro diverse diagnosi:

- DMT1;
- DMT2;
- altri tipi di diabete;
- diabete mellito gestazionale.

#### *DMT1*

Il DMT1 tipo a è caratterizzato dalla progressiva distruzione delle  $\beta$ -cellule a causa di un processo autoimmune con conseguente perdita della produzione endogena di insulina. Rappresenta il 5-10% dei casi di diabete ed è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  pancreatiche. I marcatori autoimmuni includono autoanticorpi anti-insulina pancreatica e autoanticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD65), l'insulina, l'antigene 2 della tirosin-fosfatasi dell'isola beta pancreatica (IA-2) e IA-2b e il trasportatore dello zinco 8 (ZnT8).