



Roma, 9-12 novembre 2017

Strategie di Trattamento



ITALIAN CHAPTER



Melania Manco

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS. Roma

melania.manco@opbg.net





Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Dichiaro nessun conflitto di interesse negli ultimi
2 anni ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di
interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo
Stato-Regioni del 5/11/2009.



Roma, 9-12 novembre 2017

Adolescente con T2D



ITALIAN CHAPTER



Paziente obeso IR, 13,5 anni, nel mezzo della pubertà.

La diagnosi è formulata durante screening e controlli periodici oppure per poliuria/polidipsia (con o senza calo ponderale), visione sfocata, vaginite o per DKA (5-25%) o HHNK (33%).



Roma, 9-12 novembre 2017

Ketoacidosi alla diagnosi



ITALIAN CHAPTER



In 1.425 pazienti con DT2, l'incidenza di DKA* alla diagnosi è diminuita da 11.7% nel 2002-2003 al 5.7% in 2008-2010 (P for trend = .005).

Una più alta prevalenza di DKA era associate con età maggiore (P = .001), appartenenza ad etnie minori (P = .013) e sesso maschile (P = .001).

*DKA= concentrazione di bicarbonati < 15 mmol/L e/o pH venoso < 7.25 o < 7.30 quando arteriolare o capillare o menzione di DKA in cartella clinica



Roma, 9-12 novembre 2017

Le complicanze (TODAY)



ITALIAN CHAPTER



Nei bambini con T2D, la malattia progredisce più rapidamente che nell'adulto, con alta percentuale di fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina) in relazione al deterioramento della β -cellula e non di BMI & IR.

Le complicanze (ipertensione, microalbuminuria, dislipidemia), spesso già presenti alla diagnosi, progrediscono più rapidamente che in T1D pz.



β CGS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

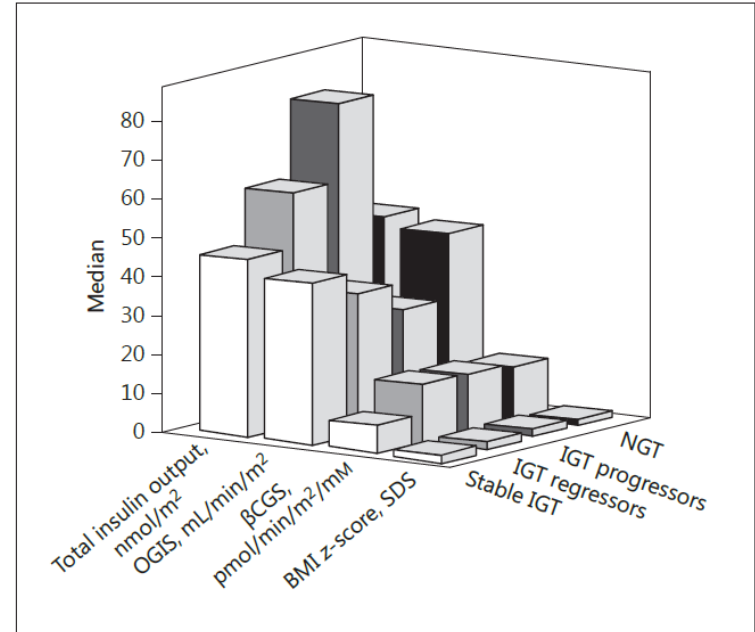
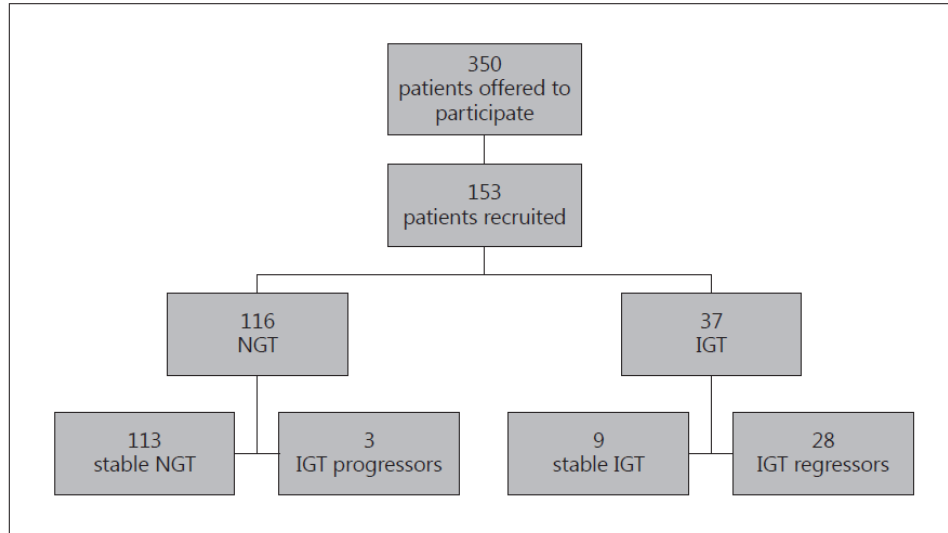


Fig. 2. Median values of total insulin output, oral glucose insulin sensitivity (OGIS), β CGS (β -cell glucose sensitivity), and body mass index (BMI) z-score at follow-up in patients with normal glucose tolerance (NGT), patients with stable impaired glucose tolerance (IGT), IGT regressors, and IGT progressors.



T2D in Italia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

• Napoli (SUN)	Pirisco-Iafusco	14 casi
• Napoli (Federico II)	Franzese-Buono	6 casi
• Milano (HSR)	Meschi-Bonfanti	10 casi
• Milano (Ist. Auxol.)	Grugni	8 casi
• Torino	Cerutti-Rabbone	12 casi
• Messina	Lombardo	11 casi
• Palermo	Cardella	11 casi
• Pavia	Calcaterra	6 casi
• Firenze	Toni	6 casi
• Genova	Lorini-D'Annunzio	4 casi
• Cagliari	Frongia	3 casi
• Ferrara	Banin	3 casi
• Chieti	Chiarelli-Tumini	5 casi
• Bari	Cavallo-Del Vecchio	8 casi
• Catania	Caruso Nicoletti-Lo Presti	2 casi
• Cosenza	De Marco	2 casi
• Catanzaro	Citriniti	2 casi
• Locri	Lazzaro	4 casi
• Novara	Bona-Cadario	2 casi
• Padova	Monciotti	1 caso
• Roma	Bambin Gesù	3 casi
• Bologna	Zucchini	4 casi
• Caltanissetta	La Loggia	3 casi



Dati aggiornati al 30/10/2011

Totale 124 casi

Figura 1 Casi di diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente inseriti nel database nazionale della SIEDP.



T2D in Italia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Tabella 1 *Caratteristiche cliniche alla diagnosi dei pazienti immessi nel database nazionale della SIEDP.*

Gruppo di studio sul diabete - SIEDP	
Il diabete di tipo 2 in età pediatrico-adolescenziale in Italia	
Principali caratteristiche cliniche alla diagnosi	
BMI	45% > fra 85° e 97° centile (sovrappeso) 55% > 97° centile (obesi)
Circ. add/Stat.	> 0,6 in tutti i pazienti
PAS	> 97° centile nel 45% dei casi
PAD	> 97° centile nel 55% dei casi > 97° centile entrambe nel 45% dei casi

Tabella 2 *Dati di laboratorio alla diagnosi dei pazienti inseriti nel database della SIEDP.*

Gruppo di studio sul diabete - SIEDP		
Il diabete di tipo 2 in età pediatrico-adolescenziale in Italia		
Principali caratteristiche cliniche alla diagnosi		
	m	DS
Glicemia mg/dl	242,9	59
C-peptide ng/dl	3,6	2,1
Colesterolo tot. mg/dl	173,7	45
Colesterolo HDL mg/dl	38	10,8
Colesterolo LDL mg/dl	84	29,8
Trigliceridi mg/dl	167,3	15,2
HBA _{1c} %	9,5	2,8
Homa R	15,1	2,8

In 74/124 (59.6%) casi la diagnosi è stata posta per riscontro di iperglicemia (FG > 125 mg/dl).

All'esordio 26 (21%) casi con poliuria/polidipsia, 11 (8,9%) casi con iperglicemia e chetoacidosi (pH ≤ 7,2). HbA1c compresa tra 5,3% e 14% e in 90/124 (72.6%) superiore a 6,5%.

All'esordio 38/124 pz. (30.6%) sono stati trattati con insulina; 6/124 (4.8%) con metformina e 80 (64.5% con dieta).



La terapia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Intervento multidisciplinare, intensivo, con target familiare:

- Controllo del peso (riduzione del 7-10% nel TODAY).
Dieta iso/ipo calorica (55% CHO, < 10% RS, < 10% SFA; no TF, 5 servings/d).
- Attività fisica: 60 min/d di PA aerobica moderata/vigorosa + 30 min PA vigorosa 3 volte/sett.



Roma, 9-12 novembre 2017

La terapia farmacologica



ITALIAN CHAPTER



Solo il 10% controlla la glicemia con dieta ed esercizio fisico

Quando la terapia farmacologica?



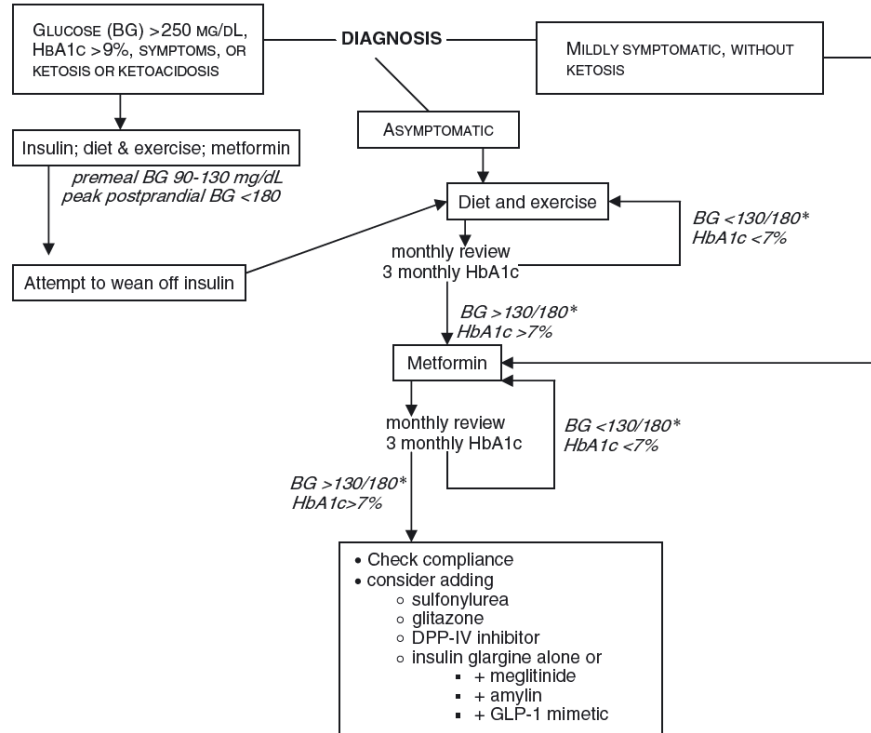


Linee guida ISPAD



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



*blood glucose values < or >130/180 (7.2/10 mmol/L) refer to self-monitoring plasma BG values of 90-130 mg/dL (5-7.2 mmol/L) fasting or preprandial and peak postprandial values of <180 mg/dL (10 mmol/L).

Rosebloom A, Pediatric Diabetes 2009

- Iperglicemia asintomatica senza chetosi e HbA1c < 9% (< 74,9 mmol): metformina 500 mg 3 volte al dì fino a 2000 mg/d.
- Iperglicemia sintomatica senza chetosi e/o HbA1c ≥9% (≥74,9 mmol): Metformina 500 mg 3 volte al dì fino a 2000 mg + insulina basale fino 1,2 UI/kg.
- Iperglicemia sintomatica con chetosi: terapia insulinica multi-iniettiva, poi basale e metformina come al punto b.



Linee Guida SIEDP



- Iperglicemia lieve ($< 140-160$ mg/dl) e HbA1c $< 8\%$ (< 64 mmol): metformina.
- HbA1c 8-9% (64-75 mmol): insulina basale 1 UI/kg, poi metformina dopo 4 settimane.
- Glicemia a digiuno > 200 mg/dl e/o HbA1c $\geq 9,0\%$ (75 mmol): terapia intensiva multi-iniettiva (basal-bolus), poi metformina dopo 4 settimane.



Predictors and effects of treatment modality of youth with type 2 diabetes who were DA negative (n = 428) by diabetes treatment regimen: SEARCH, 2001–2005.



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

	Total (N = 428)	Lifestyle	Metformin only	Insulin only	Other OHA**/ multiple OHAs***	Insulin and OHA	P†
A1C							<0.001
%	7.9 (2.5)	7.0 (2.3)	7.0 (2.0)	9.2 (2.7)	9.0 (2.7)	8.6 (2.6)	
mmol/mol	63 (27)	53 (25)	53 (22)	77 (30)	75 (30)	70 (28)	
A1C adjusted for duration, FCP, and socioeconomic variables, mean (SE)^							<0.001
%	8.3 (0.24)	6.8 (0.4)	7.5 (0.3)	9.1 (0.4)	9.0 (0.4)	8.6 (0.4)	
mmol/mol	67 (3)	51 (4)	58 (3)	76 (4)	75 (4)	70 (4)	
FCP (ng/mL)	3.6 (2.1)	3.9 (2.1)	3.9 (2.1)	2.4 (1.8)	3.4 (2.1)	3.3 (2.3)	<0.001
Fasting serum glucose (mg/dL)	160.5 (80.9)	138.4 (77.6)	138.8 (60.8)	188.0 (89.1)	195.5 (100.1)	182.1 (85.0)	<0.001
Frequency of SMBG, N (%)							<0.001
<Once a day	91 (24.3)	21 (23.1)	39 (42.9)	7 (7.7)	18 (19.8)	6 (6.6)	
1–3 times daily	200 (53.3)	15 (7.5)	98 (49.0)	16 (8.0)	27 (13.5)	44 (22.0)	
≥4 times daily	84 (22.4)	4 (4.8)	15 (17.9)	24 (28.6)	5 (6)	36 (42.9)	
Insulin dose (units/kg/day)	0.60 (0.46)	—	—	0.52 (0.28)		0.57 (0.43)	0.47

Data are means (SD) unless otherwise indicated. **OHA = yes to any of the following: sulfonylureas (n = 39), thiazolidinedione (n = 18), acarbose (n = 0), other (n = 6). In the other OHA/multiple OHAs category, 23 participants were taking a single OHA only (not metformin) and 36 reported multiple OHAs. ***Multiple OHAs = two or more OHAs of metformin, sulfonylureas, thiazolidinedione, acarbose, or other. †P value for association between the variable and the 5 treatment groups. Comparisons of continuous outcomes, ANOVA; comparisons of categorical outcomes, χ^2 tests. ^Socioeconomic variables include age at initial patient visit, health insurance status, sex, parental education, household income, and household composition.

Angela Badaru et al. *Dia Care* 2014;37:64-72

In pazienti con DT2 anticorpo negativi, lo stile di vita e la metformina erano consigliati nel 50% dei casi ed associati con un migliore controllo glicemico. Altri agenti ipoglicemizzanti orali erano utilizzati nei pazienti con elevati livelli di A1C e storia più lunga di malattia.



Roma, 9-12 novembre 2017

Quali altri farmaci?



ITALIAN CHAPTER

1. AGENTS THAT INCREASE INSULIN SENSITIVITY

Thiazolidinediones: PPAR γ activators

rosiglitazone, pioglitazone

α -Glucosidase inhibitors: Inhibit carbohydrate absorption

acarbose, miglitol

2. AGENTS THAT INCREASE INSULIN SECRETION

Sulfonylureas: Stimulate SUR receptor

glyburide, glipizide, gliclazide, glimepiride

Meglitinides

repaglinide, nateglinide

3. AGENTS THAT MIMIC INCRETIN PEPTIDES

GLP-1 agonists

Exenatide, liraglutide, dulaglutide

DPP-4 inhibitors

Sitagliptin...

4. SGLT2 INHIBITORS

Canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin ...





Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY)



Scopo dello studio: comparare l'efficacia di tre diversi trattamenti farmacologici sul declino nel tempo dell'omeostasi glucidica in adolescenti con DT2.

(Intervento completato Feb. 2011)

Metformina e intervento intensivo sullo stile di vita (TODAY Lifestyle Program; TLP).

Metformina (500-1000 mg bid)

Metformina (500-1000 mg bid) e Rosiglitazone (4 mg bid)



La popolazione al baseline



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

TABLE 2. Baseline clinical and biochemical abnormalities and measurements, overall and by race/ethnicity^a

Biochemical measurements	Overall (n = 704)	Race/ethnicity ^b				P value
		NHW (n = 138)	NHB (n = 222)	Hispanic (n = 289)	AI (n = 43)	
A1C (%)	5.9 (5.5, 6.5)	5.7 (5.3, 6.3)	6.2 (5.7, 6.5)	5.8 (5.4, 6.4)	5.7 (5.3, 6.2)	<0.01
Total cholesterol (mg/dl)	144 (126, 165)	146 (125, 169)	143 (124, 165)	144 (127, 164)	144 (124, 156)	0.89
LDL (mg/dl)	83 (68, 101)	82 (68, 103)	87 (70, 107)	80 (66, 98)	79 (67, 96)	0.05
HDL (mg/dl)	38 (33, 43)	36 (33, 42)	40 (34, 45)	37 (32, 43)	37 (34, 44)	<0.01
TGs (mg/dl)	94 (66, 136)	110 (70, 147)	72 (54, 98)	110 (78, 160)	104 (75, 155)	<0.01
AST (U/liter)	22 (17, 27.5)	21 (18, 27)	21 (17, 25)	22 (18, 29)	24 (19, 34)	<0.01
ALT (U/liter)	24 (17, 38)	26 (18, 40)	20 (15, 28)	27 (18, 44)	34 (20, 55)	<0.01
Urine albumin/creatinine (mg/g)	7 (5, 14)	7 (4, 14)	6 (4, 11)	7 (5, 15)	8 (5, 15)	0.01
Fasting glucose (mg/dl)	103 (93, 123)	109 (94, 126)	103 (94, 122)	103 (92, 124)	102 (94, 115)	0.57
Fasting insulin (μU/ml)	25.7 (16.7, 37.8)	21.5 (14.8, 34.0)	28.1 (18.2, 44.1)	25.8 (17.3, 36.7)	26.0 (16.4, 35.6)	<0.01
Fasting C-peptide (ng/ml)	3.6 (2.7, 4.7)	3.5 (2.7, 4.8)	3.4 (2.6, 4.6)	3.8 (2.9, 4.7)	3.8 (2.9, 5.4)	0.13
Proinsulin (pm)	25.6 (14.1, 46.3)	22.7 (13.5, 41.2)	28.2 (16.6, 51.1)	24.6 (13.6, 45.6)	27.5 (11.2, 52.0)	0.11



Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY)

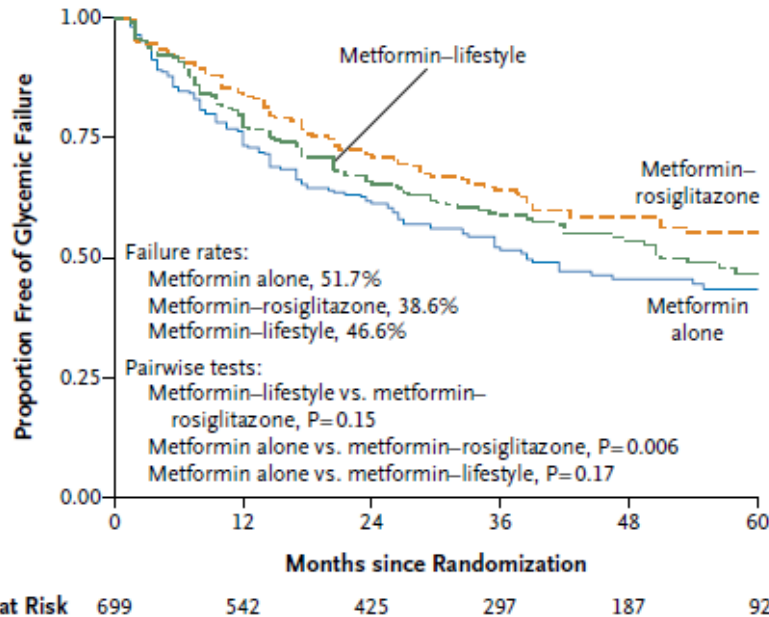


Figure 2. Overall Primary Outcome Results.

Survival curves for freedom from glycemic failure are shown. Data are shown for up to 60 months of follow-up (accounting for 98.4% of cases of glycemic failure), although the rates and analysis are based on the complete data set.



Roma, 9-12 novembre 2017

Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY)



ITALIAN CHAPTER



Lo studio ha dimostrato che la metformina da sola non era efficace nel prevenire la progressione verso il trattamento insulinico nella metà dei pazienti.

L'aggiunta di RGTZ, ma non dello stile di vita, migliorava, l'efficacia.

Dopo 6 mesi di terapia la funzione β -cellulare migliorava solo nel gruppo trattato con Metformina e RGTZ.



Restoring Insulin SEcretion



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Lo studio RISE (2014) valuta l'efficacia di un intervento precoce con glargine (0,2-0,3 UI/kg per i primi 3 mesi; poi metformina nei 9 mesi successivi) vs. metformina (12 mesi) nel preservare la funzione β -cellulare di pazienti con prediabete e T2D.

Presupposto: il declino della funzione β -cellulare può essere prevenuto/attenuato riducendo l'effetto della glucolipotossicità.

I GLP1-RA esercitano un effetto positivo sulla funzione α - e β -cellulare. Lo studio non prevede TZD e/o GLP1RA nel braccio pediatrico.

La funzione β -cellulare è valutata utilizzando il clamp iperglicemico (deconvoluzione del C-pep nei primi 10 minuti del clamp, poi a stato stazionario con glicemia pari a circa 200 mg/dl dopo bolo di arginina) e durante OGTT.

Diabetes Care 2014;37:780-788 | DOI: 10.2337/dc13-1879

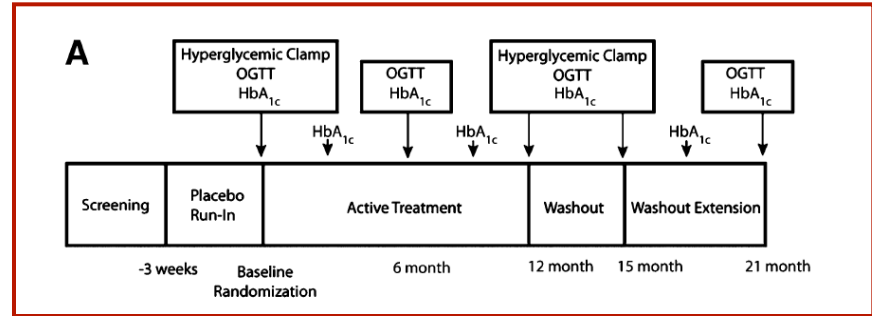


Restoring Insulin SEcretion



Table 1—Main inclusion criteria for participants in RISE

Criteria	Pediatric medication
Fasting plasma glucose	≥90 mg/dL (5.0 mmol/L)
2-h OGTT	≥140 mg/dL (7.8 mmol/L)
HbA _{1c}	≤8% (64 mmol/mol) drug naïve ≤7.5% (58 mmol/mol) if on metformin for <3 months ≤7% (53 mmol/mol) if on metformin 3–6 months
Age	10–19 years
Tanner stage	>1
BMI	≥85% percentile but ≤50 kg/m ²
Diabetes duration	<6 months
Diabetes drug status	Treatment with metformin <6 months, insulin <2 weeks



Enrollment completed July 2017



La chirurgia bariatrica



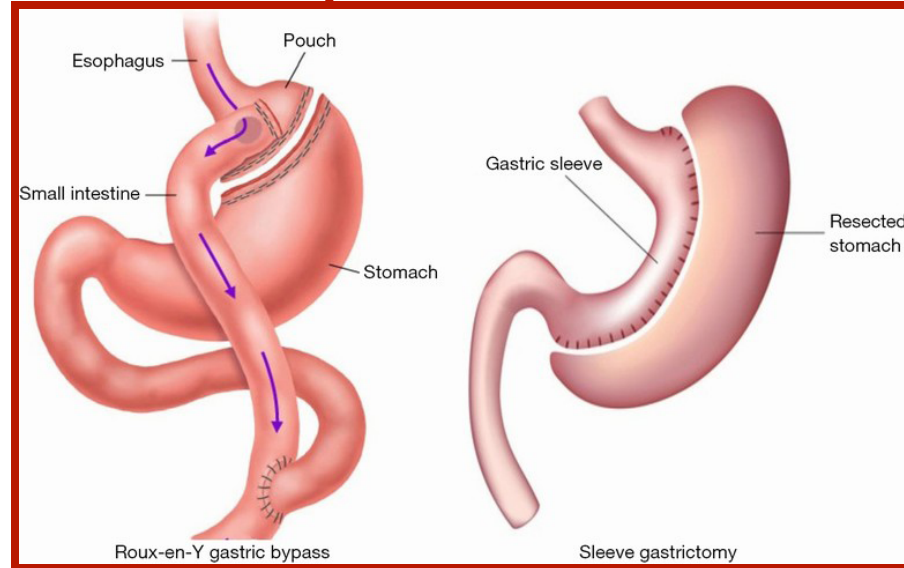
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Table 1 Resolution of T2D and related comorbidities in adolescents 3 and 5+ years after bariatric surgery

3-Year follow-up (Teen-LABS study)

	Baseline prevalence of condition ^a —% (95% CI)	3-Year follow-up prevalence of remission ^a —% (95% CI)
Type 2 diabetes^c		
Total	13 (8–20)	90 (65–98)
Gastric bypass	14 (9–23)	94 (66–99)
Sleeve gastrectomy	9 (3–22)	68 (7–99)
Prediabetes^d		
Total	10 (6–17)	77 (48–92)
Gastric bypass	13 (7–22)	94 (66–99)
Sleeve gastrectomy	^b	^b
Dyslipidemia^a		
Total	76 (69–81)	66 (56–74)
Gastric bypass	79 (71–85)	70 (59–79)
Sleeve gastrectomy	69 (55–80)	55 (36–73)
Elevated blood pressure^f		
Total	43 (35–51)	73 (60–83)
Gastric bypass	46 (37–55)	78 (64–88)
Sleeve gastrectomy	35 (23–50)	53 (27–78)
Abnormal kidney function^g		
Total	17 (12–23)	86 (63–90)
Gastric bypass	19 (13–27)	84 (59–95)
Sleeve gastrectomy	12 (6–24)	^b



5–12-Year follow-up (FABS-5+ study; RYGB only)

	Baseline	Long-term follow-up		
	Prevalence of condition ^a —% (95% CI)	Prevalence of condition ^a —% (95% CI)	Prevalence of remission (observed)	Incidence (observed)
Diabetes ^c	16.1 (8.5–28.3)	1.8 (0.2–12.0)	7/8 (88%)	0/45 (0%)
Dyslipidemia ^a	85.7 (73.8–92.8)	38.2 (26.3–51.7)	29/45 (64%)	4/8 (50.0%)
Elevated blood pressure ^f	47.4 (34.7–60.4)	16.4 (8.4–28.7)	19/25 (76%)	3/29 (10.3%)



Roma, 9-12 novembre 2017

Remarks



ITALIAN CHAPTER

Il DT2 del giovane ha caratteristiche peculiari che lo contraddistinguono dalla patologia con esordio in età adulta.





Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Il DT2 in età pediatrica è una patologia rara ma con una progressione molto rapida verso il deficit insulinico e lo sviluppo di complicanze micro e macroangiopatiche.

Le linee guida e le raccomandazioni sono basate su evidenze limitate o ottenute in pazienti adulti.

Gli studi Today e Search dimostrano che il cambiamento dello stile di vita e la metformina hanno efficacia limitata.



Roma, 9-12 novembre 2017

Questioni non risolte



ITALIAN CHAPTER



Studi sono necessari per comprendere la patogenesi della malattia e per identificare strategie terapeutiche personalizzate efficaci (studi RCT e longitudinali).





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Per la vostra attenzione!