

Franco Cerutti, Lorenzo Iughetti

Sindrome metabolica e diabete di tipo 2 nell'età evolutiva



Indicazioni per i pediatri, le famiglie
e tutti coloro che hanno cura
di bambini e ragazzi in sovrappeso.



ACCU-CHEK®
Vivi la vita. Come vuoi.

Franco Cerutti, Lorenzo Iughetti

Sindrome metabolica e diabete di tipo 2 nell'età evolutiva

Indicazioni per i pediatri, le famiglie
e tutti coloro che hanno cura
di bambini e ragazzi in sovrappeso.

Roche Diagnostics S.p.A.

Editing: In Pagina - Milano

Grafica: www.ideogramma.it

Stampa: Phasar Book

In copertina: disegno di Sergio Bellotto

INDICE

	Presentazione	pag. 7
	Prefazione	pag. 9
	Introduzione	pag. 11
<i>capitolo 1</i>	Epidemiologia: più grassi, più malati	pag. 16
	Sovrappeso e obesità in età pediatrica	18
	Che cos'è l'obesità?	20
	L'obesità persiste?	24
<i>capitolo 2</i>	Insulinoresistenza e diabete in età pediatrica	pag. 26
	Insulinoresistenza, iperinsulinemia e obesità	28
	Quanti sono i bambini e gli adolescenti con T2DM?	36
	Transizione puberale e insorgenza del T2DM	42
	L'aspetto etnico e familiare	44
<i>capitolo 3</i>	Screening e terapia del T2DM in età pediatrica	pag. 48
	Sindrome metabolica e T2DM: identificare i soggetti a rischio	50
	Trattamento farmacologico orale del T2DM	52
	La terapia insulinica nel T2DM in età pediatrica	56
	Le complicanze del diabete	60

<i>capitolo 4</i>	Obesità, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare	pag. 64
	Sindrome metabolica e obesità	66
	Ipertensione e rischio cardiovascolare	72
	Conseguenze epatiche	74
	Conseguenze endocrine: la PCOS	76
<i>capitolo 5</i>	La prevenzione: gravidanza, alimentazione, esercizio fisico	pag. 80
	La prevenzione dell'obesità	82
	L'ambiente intrauterino e i primi anni di vita	84
	Le abitudini alimentari	88
	L'attività fisica	93
<i>capitolo 6</i>	Il ruolo della famiglia, del Pediatra, della Scuola e del legislatore	pag. 100
	Cosa può fare la famiglia	102
	Cosa può fare il Pediatra di famiglia	106
	Il ruolo della Scuola	108
	Il ruolo dello Stato e delle Regioni	110
	Indicazioni bibliografiche	pag. 115

PRESENTAZIONE

Quando abbiamo impostato questo libro, sollecitando la collaborazione di due fra i maggiori esperti italiani sull'argomento, non ci eravamo resi conto fino in fondo dell'attualità del tema scelto.

I giovani con diabete di tipo 2 (o T2DM secondo la definizione inglese adottata in questo libro) sono per fortuna pochi, ma uno squilibrio grave come il diabete è la classica punta di un iceberg, il problema dell'obesità e dell'insulinoresistenza invece, assume proporzioni crescenti e rilevanti anche al di sotto dei 16-18 anni.

Questo è un problema serio, intorno al quale si assiste proprio in questi mesi a una presa di coscienza collettiva da parte non solo dei Pediatri ma dell'intera società civile.

All'estero come in Italia, associazioni scientifiche e dei consumatori, enti governativi, centri studi, scuola e famiglie sono passati dalla sensibilizzazione alla proposta di iniziative concrete, alcune delle quali citate in queste pagine.

Si profila una presa di responsabilità collettiva in grado di incidere significativamente sulle abitudini della popolazione: una 'campagna' di informazione prima e di intervento poi sulla falsariga di quella che ha permesso in pochi anni di ridurre drasticamente un'abitudine radicata come quella del fumo.

Ci piace segnalare come anche alcune aziende del settore alimentare abbiano deciso di giocare un ruolo attivo sul tema della corretta nutrizione dei bambini.

In questi mesi si stanno proponendo iniziative di informazione, ci si rende coscienti dell'importanza di lanciare messaggi corretti e validi soprattutto a un pubblico di minori e di operare in stretto contatto con i Medici. L'autoregolamentazione, e trovo questo assai significativo, è già scattata prima che venissero anche solo ipotizzate leggi o interventi 'dall'alto'.

Questi concetti e modi di agire che sono moneta corrente tra le aziende che operano nell'ambito della salute, si trasferiscono oggi anche al settore alimentare. Ciò dimostra come nutrizione e terapia (o diagnostica) siano nella realtà dei fatti strettamente collegate, quasi due facce – perlomeno nelle malattie metaboliche – della stessa medaglia. Questo libro ha un pubblico ampio. I Pediatri sono il target principale, ma a loro si aggiungono le famiglie, Dietisti, Infermieri professionali e altre figure specialistiche nel mondo della Sanità, dell'Assistenza e della Scuola.

Abbiamo quindi previsto dei riquadri e numerosi sommari e riassunti per facilitare la lettura ai non addetti ai lavori, mentre alcuni concetti di interesse esclusivo degli specialisti sono stati stampati in carattere corsivo.

Queste soluzioni si sono rese necessarie in quanto certe problematiche possono trovare una soluzione solo quando si è creata un'informazione scientificamente solida e condivisa sulla base della quale possono riflettere e lavorare tutte le figure che, a vario titolo, hanno a cuore la salute delle nuove generazioni e la loro felicità attuale e futura.

Massimo Balestri
Roche Diagnostics

PREFAZIONE

In un passato che risale agli inizi della mia attività di pediatra, quindi oltre trent'anni fa, la più grande gioia per una mamma era costituita da un bambino sovrappeso. 'Grasso è bello' si diceva allora, in un'epoca pervasa dalla vertiginosa diffusione del latte artificiale, in grado di consentire un incremento ponderale formidabile a partire dai primi mesi di vita, seguita da un altrettanto rapido e ipercalorico svezzamento che conduceva a triplicare il peso neonatale entro il terzo trimestre di vita. Una sensazione collettiva di benessere raggiunto che faceva classificare come 'a rischio' quei lattanti che non fossero in evidente sovrappeso. L'aumentata tendenza alla sedentarietà, associata a un crescente apporto calorico spesso mal distribuito nel corso della giornata, hanno giocato poi un ulteriore ruolo nel peggiorare questo quadro in età adolescenziale.

Tutto ciò ha sicuramente contribuito ad avviare un processo le cui conseguenze drammatiche si sono cominciate ad apprezzare solo negli ultimi anni: l'incremento vertiginoso dei casi di sovrappeso e obesità che interessa la popolazione pediatrica in particolare dei Paesi industrializzati. Anche nel nostro Paese la prevalenza di obesità in età evolutiva ha raggiunto livelli ormai non lontani da quelli osservati nel Regno Unito o negli Stati Uniti. È ormai un problema di salute pubblica, considerato anche il fatto che il 70-80% dei casi di obesità in età pediatrica evolve verso un'obesità in età adulta.

Solo da poco tempo si è cominciato a prendere coscienza della gravità del problema: 'grasso non è più bello', ci si

è accorti che già in età evolutiva hanno cominciato a farsi strada patologie di esclusiva pertinenza dell'età adulta quali il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica, conseguenze drammatiche del sovrappeso e dell'obesità, con la loro scia di complicanze cardio e cerebrovascolari, peraltro ampiamente evitabili con un miglior controllo del peso e con un incremento dell'attività fisica.

È facile comprendere come questa vera e propria 'epidemia' di obesità costituisca non solo per i Pediatri ma per l'intero sistema sanitario una emergenza senza precedenti, che richiede una forte azione preventiva, da attuare a partire dalle prime epoche della vita con precisi tempi, luoghi e modalità, ma soprattutto con uno sforzo globale di cambiamento dello stile di vita della popolazione.

Uno dei temi centrali delle complicanze del sovrappeso e dell'obesità è costituito dalla resistenza insulinica, snodo fondamentale che conduce, a lungo andare, al diabete di tipo 2 e alla sindrome metabolica. Dove la prevenzione, come spesso accade, ha fallito e ci si trova davanti a un soggetto con BMI elevato, saranno prioritari un accurato screening e un attento follow-up dell'assetto glicoregulatorio, accompagnati da un'azione forte e condivisa di educazione alimentare e di guerra alla sedentarietà.

L'Homo Sapiens è stato programmato per difendersi dal digiuno, come dimostra un ormone antichissimo, ma solo di recente scoperto, la Ghrelina, secreta dallo stomaco in grande quantità in condizioni di digiuno, che ha il precipuo scopo di attivare il senso di fame e invitare l'uomo ad alimentarsi. In attesa che si sviluppino nelle prossime migliaia di anni un sistema altrettanto valido che ci segnali il rischio di un eccessivo intake calorico, cerchiamo di trarre indicazioni da questo volumetto per una corretta prevenzione e un adeguato trattamento delle complicanze del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva.

Gianni Bona
Presidente SIEDP

INTRODUZIONE

La percentuale di adulti obesi e in sovrappeso aumenta in tutto il mondo. Lo stesso avviene fra i giovani, anche fra i bambini.

Nei bambini e adolescenti con grave obesità sono frequenti alterazioni quali: eccesso di trigliceridi e di colesterolo totale, bassi livelli di HDL, ipertensione, steatosi epatica, iperinsulinemia e alterata tolleranza al glucosio.

Ciascuno di questi fattori è indipendentemente associato, come del resto l'obesità, a un maggiore rischio di eventi cardiovascolari. Negli ultimi anni si è definita 'sindrome metabolica' la presenza contemporanea e la interrelazione di due o più di questi fattori di rischio. I Pediatri constatano che, con grave obesità, il 20-40% dei soggetti sviluppa entro i 18 anni la sindrome metabolica.

Pur essendo costituita da condizioni e patologie assai diverse fra loro, la sindrome metabolica ha un denominatore comune nella diminuita sensibilità all'insulina (insulinoresistenza).

Il diabete di tipo 2 (T2DM) è il più noto e il più grave elemento della sindrome metabolica. In età pediatrica questa patologia (un tempo molto rara) sta aumentando, tanto da essere riscontrabile circa in un decimo degli adolescenti con sindrome metabolica. Purtroppo non è facile capire cosa avviene dopo l'adolescenza. È lecito temere che la prevalenza aumenti ulteriormente nel terzo decennio di vita.

Il diabete di tipo 2 in età pediatrica non rappresenta attual-

mente una emergenza sanitaria in sé (parliamo di 1-10 casi per ogni milione di abitanti), ma la classica punta dell'iceberg. Questo iceberg, che possiamo definire un 'avvelenamento collettivo' da eccesso di cibo, interessa potenzialmente decine di milioni di persone nel mondo che oggi sono bambini e adolescenti gravemente obesi pressoché asintomatici. Domani essi rischiano di essere i più giovani e problematici pazienti dei Reparti di Cardiologia delle Unità intensive e delle Epatologie. La minaccia per la salute delle future generazioni, per i Servizi Sanitari Nazionali e per il comune benessere è grave.

Far fronte a questa minaccia è difficile. Nella maggior parte dei casi, la persona in sovrappeso tende ad aumentare anno per anno il suo indice di massa corporea. Alcuni soggetti obesi in età pediatrica riacquistano un peso adeguato, ma è più frequente, soprattutto fra i gravemente obesi, un'evoluzione peggiorativa.

'Curare' la grande obesità è assai difficile, verrebbe da dire quasi impossibile.

L'unica difesa è quindi la prevenzione: prevenzione primaria (evitare che i bambini e i ragazzi divengano obesi), secondaria (evitare che i bambini e i ragazzi obesi aumentino di peso e che sviluppino dismetabolismi), e terziaria (rendere più efficiente e riportare in equilibrio le alterazioni rilevate nel metabolismo).

Per tutti e tre i livelli, strumenti e obiettivi di prevenzione sono simili: ridurre l'introito di grassi e carboidrati e aumentare il dispendio delle calorie assunte. Una dieta sana (non necessariamente ipocalorica) e soprattutto l'abbandono della sedentarietà possono da sole impedire che un bambino o ragazzo passi dal sovrappeso all'obesità, aumentare la sensibilità all'insulina, ridurre l'entità della sindrome metabolica, prevenire o rallentare l'evoluzione verso il diabete di una alterata tolleranza agli zuccheri e perfino ridurre i rischi legati al diabete stesso.

Non sono consigli 'di buon senso'. L'esercizio fisico si è

mostrato più efficace o altrettanto efficace del miglior intervento farmacologico nella prevenzione e nella gestione dell'obesità e di ogni elemento della sindrome metabolica. La bacchetta magica esiste e sembrerebbe anche piuttosto semplice da usare.

E allora dove sta il problema? Il problema consiste nella estrema difficoltà di modificare le abitudini e gli stili di vita delle persone obese o diabetiche o a rischio di sindrome metabolica. Non si tratta solo dell'inerzia o dell'accidia del singolo paziente, dell'impatto del contesto familiare, dell'insufficienza degli sforzi profusi.

Viviamo in un contesto di regole e abitudini che stimolano l'assunzione di grassi e zuccheri e disincentivano il dispendio di energia. Siamo in un mondo 'obesiogeno' e prevenire l'obesità (o fra gli obesi la sindrome metabolica e il diabete) significa remare contro corrente.

Occorrono quindi non solo il massimo sforzo degli specialisti, la vigilanza dei pediatri di base, l'educazione nutrizionale e fisica da parte della Scuola. Bisogna probabilmente cambiare anche alcune regole del gioco assegnando a certi cibi l'immagine di 'pericolo per la salute' che si meritano e riportando l'esercizio fisico alle sue radici, quando era lo svago di tutti, non la missione di pochi.

Impossibile? Non è detto. Chi avrebbe mai pensato, ancora nei primi anni '80, che nel giro di venti anni saremmo riusciti anche in Italia a superare antiche abitudini e trasformare il fumo in un comportamento marginale, sanzionato amministrativamente e socialmente?

La famiglia può fare molto. Nei bambini il contesto familiare è in grado d'impostare abitudini salutari o di correggere quelle che hanno portato a una condizione di grave rischio. La famiglia però deve essere aiutata, deve ricevere indicazioni chiare dal Pediatra di famiglia, dallo specialista e dalle varie agenzie educative. Anche alla famiglia si pone la sfida di percepire il sovrappeso come un rischio grave a breve e a medio termine.

La sfida implica un cambio di mentalità: nel nostro immaginario collettivo, che si manifesta anche attraverso i modi di dire, il ruolo precipuo dei genitori non è forse 'dare da mangiare ai figli'? Non 'nutriamo' forse aspettative e desideri? Non sono forse 'grasse' le risate e 'magre' le brutte figure?

Il nostro organismo e il nostro modo di vedere le cose esprimono ancora meccanismi e valori che avevano senso nel passato. L'emergenza del diabete di tipo 2 e della sindrome metabolica in età pediatrica segnala l'assoluta urgenza di adeguarli alla realtà di oggi.

Franco Cerutti
Lorenzo Iughetti

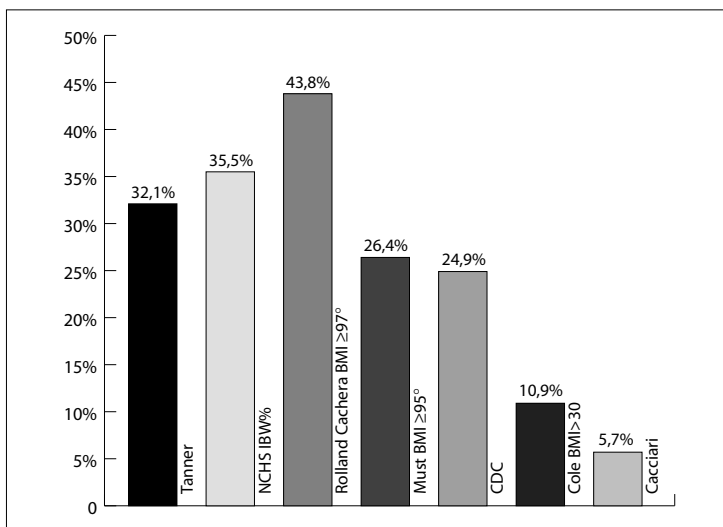
AVVERTENZA

Questo libro è indirizzato a diversi tipi di pubblico. Si presta quindi a differenti percorsi di lettura.

Appositi riquadri sono previsti per chiarire i concetti di base, mentre le parti stampate in corsivo e con un rientro rispetto al margine sinistro sono di interesse più specialistico.

CAPITOLO 1

Epidemiologia: più grassi, più malati



In uno studio di Valerio et al. la stessa popolazione (587 bambini) è stata valutata utilizzando sei metodi differenti per definire l'obesità: le misure di peso ideale elaborate da Tanner e dal National Center for Health Statistics, le soglie stabilite da Rolland-Cachera, da Must, da Cole (per la International Obesity Task Force) e dal Center for Disease Control and Prevention. Come si vede i risultati sono assai diversi e la prevalenza di obesità varia nettamente a seconda del metodo usato.

Fonte:

Valerio G., Scalfi L., De Martino C., Franzese A., Tenore A., Contaldo F.

Comparison between different methods to assess the prevalence of obesity in a sample of Italian children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Feb;16(2):211-6.

IN BREVE

- Essere 'grassi' è una questione estetica. Essere 'obesi' è una patologia.
 - In tutto il mondo cresce la percentuale di persone in sovrappeso e obese. Negli USA la prevalenza dell'obesità è raddoppiata dal 1990 al 2000.
 - Nei Paesi occidentali si calcola che 20-40 bambini e adolescenti su 100 sono sovrappeso o obese. In Italia la quota di sovrappeso è stimata intorno al 30%.
 - L'obesità tende a manifestarsi in età sempre più precoce e pare aumentare in modo molto veloce.
 - L'obesità consiste in un eccesso di tessuto adiposo. La misurazione precisa della quota di grasso corporeo è possibile ma complessa. Si preferisce allora valutare il cosiddetto indice di massa corporea (BMI) che correla con la massa grassa.
 - Superate certe soglie di BMI, gli adulti corrono rischi sempre maggiori di sviluppare condizioni quali ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipertensione, diabete, steatosi epatica, e quindi presentano un aumento del rischio cardiovascolare.
 - In età pediatrica è difficile definire queste correlazioni, poiché il rapporto ideale fra peso e altezza varia a seconda dell'età e dello sviluppo. Sono state comunque individuate tre fasce di rischio: sovrappeso, obesità di I grado, obesità di II grado.
-

Sovrappeso e obesità in età pediatrica

In molte regioni d'Italia mediamente 3 bambini e adolescenti su 10 sono in sovrappeso o obesi. L'obesità si manifesta in epoca sempre più precoce e tende ad aumentare in tutte le fasce di età.

Considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità 'la malattia più diffusa nel mondo', l'obesità interessa quote sempre maggiori della popolazione. Nei Paesi avanzati si valuta che circa il 30-50% delle persone superi il peso ideale. L'obesità caratterizza soprattutto le persone 'povere' nei Paesi 'ricchi' e quelle ricche nei Paesi in via di sviluppo.

L'obesità è sempre più frequente anche nel bambino, prima, durante e dopo la pubertà. Sebbene sia difficile stabilire metodologie di misura e soglie comuni, è indubbio che nella popolazione pediatrica (almeno in Nordamerica ed Europa occidentale):

- cresce il rapporto fra peso e altezza (BMI);
- aumenta rapidamente la percentuale di soggetti in sovrappeso e obesi;
- l'obesità ha un esordio sempre più precoce.

La National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III (Strauss 2001) ha rilevato un raddoppio nella prevalenza dell'obesità fra gli anni '80 e il 1994.

Prevalenza: uno su tre

"In molti Paesi", si scrive (Kiess 2004) nella prefazione di uno studio: "la prevalenza dell'obesità moderata e grave aggiustata per età e sesso potrebbe essere del 20-30%". Secondo dati recenti (James 2004) la quota di bambini e adolescenti sovrappeso e obesi è pari al 13% in Finlandia, al 18% in Svezia e arriva al 31% in Grecia, che condivide con Spagna e Italia la più alta prevalenza di obesità (Livingstone 2000). Secondo la ricerca sull'obesità condotta nel 2003 dall'Istituto Auxologico Italiano, il 30-35% dei bambi-

ni italiani è sovrappeso e di questi il 10-12% obeso. Studi in alcune regioni quali Abruzzo, Lazio e Sicilia avevano riportato tassi di prevalenza intorno al 30-40%.

Sempre più precoce

L'obesità si manifesta precocemente. Nel Regno Unito, uno studio condotto su un campione rappresentativo di 2630 bambini ha notato tra bambini di 6 anni un 22% di sovrappeso e 10% di obesità. Fra i quindicenni il sovrappeso era del 15% e l'obesità del 17%. Anche in Italia l'obesità inizia presto: un'indagine promossa dal Ministero della Salute indica che in città campione di Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Campania, Puglia e Calabria il 23,9% dei bambini a 9 anni è in sovrappeso e il 13,6% è obeso. Lo studio conferma inoltre una più elevata prevalenza di obesità nelle regioni del Sud (16% a Napoli) rispetto al Nord (6.9% a Lodi) (ISS).

...e continua a crescere

Parlare di 'epidemia' non è fuori luogo. Il fenomeno pare aver subito un'accelerazione negli ultimi due-tre decenni. Negli USA, secondo il Center for Disease Control, la percentuale di bambini obesi è triplicata: dal 5-6% degli anni '60 all'attuale 15%. In Italia, secondo uno studio condotto a Verona negli anni '80 (Zoppi 1987) su una popolazione scolastica di 40 mila soggetti, il 9% era sovrappeso o obeso. Nei primi anni '90 a Milano su 12 mila soggetti la quota di obesi risultava pari al 12% (Giovannini 1986). Nel 1996 un'indagine effettuata a Gallipoli stimava intorno al 25% (Corciulo 2001) la prevalenza di sovrappeso-obesità in età pediatrica. Sebbene questi studi regionali siano scarsamente confrontabili tra di loro, si può ipotizzare che bambini e adolescenti con peso al di fuori della norma siano triplicati in nemmeno quindici anni.

Che cos'è l'obesità?

Secondo le definizioni più accreditate è definito 'sovrappeso' o 'a rischio di obesità' chi ha un indice di massa corporea (BMI) compreso fra l'85° e il 95° percentile calcolato per età e sesso. Si parla di obesità moderata (o di I grado) per chi si trova tra il 95° e il 97° percentile, mentre oltre il 97° l'obesità diventa 'grave' (o di II grado). Non è ancora chiaro, peraltro, se a questi valori corrispondono differenti soglie di rischio cardiovascolare.

Scorrendo i dati di letteratura risulta evidente una notevole variabilità nei tassi di prevalenza del sovrappeso riportati. In parte questo è dovuto a differenze anche in aree geografiche limitrofe, all'accelerazione del fenomeno, e soprattutto per quanto concerne:

- le tecniche di misurazione del peso;
- l'interpretazione dei risultati delle misurazioni;
- la definizione di 'sovrappeso' e 'obesità';
- il valore limite tra sovrappeso e obesità.

Non si tratta di 'finezze' statistiche o metodologiche. Una ricerca (Valerio 2003) ha applicato alla stessa popolazione pediatrica le metodologie adottate da alcuni dei più importanti studi. Come si può osservare nel grafico a pagina 16 nello stesso campione la prevalenza dell'obesità potrebbe variare dal 6% al 44%, a seconda della metodica utilizzata.

Rapporto peso/altezza o girovita?

Da quando l'obesità è diventata un problema rilevante a livello mondiale, molti sforzi sono stati indirizzati alla ricerca di un criterio di definizione universalmente accettabile. Questo è stato identificato nell'Indice di Massa Corporea (BMI in inglese) che mette in rapporto il peso e l'altezza del soggetto secondo la formula: peso (in kg) diviso per il quadrato dell'altezza (in m).

Esiste anche un altro approccio: il girovita, vale a dire la misurazione del punto più stretto tra l'ultima costola e l'arcata iliaca. Questo valore ha il vantaggio di essere facile da determinare e da tenere sotto controllo. La sua superiorità rispetto al BMI (McCarthy 2003, Bedogni 2002) è oggetto di controversie soprattutto in età pediatrica. Alla base della proposta di misurare il girovita, cioè il grasso addominale, invece del rapporto peso/altezza (cioè il grasso totale), c'è l'assunto secondo il quale il grasso viscerale giocherebbe un ruolo particolare nello sviluppo dell'insulinoresistenza e della sindrome metabolica, più importante di quello svolto dal grasso sottocutaneo. Questa tesi è stata confermata in età adulta ma è discussa in età pediatrica (Huang 2002). Fino all'adolescenza il grasso viscerale rappresenta in effetti solo il 10% del grasso totale. Prima della pubertà quindi il grasso sottocutaneo potrebbe avere un ruolo 'più attivo' di quel che ha nell'adulto. Alcuni studi comunque suggeriscono che già in età pediatrica (Bedogni 2002) il girovita sia inversamente correlato alla sensibilità all'insulina.

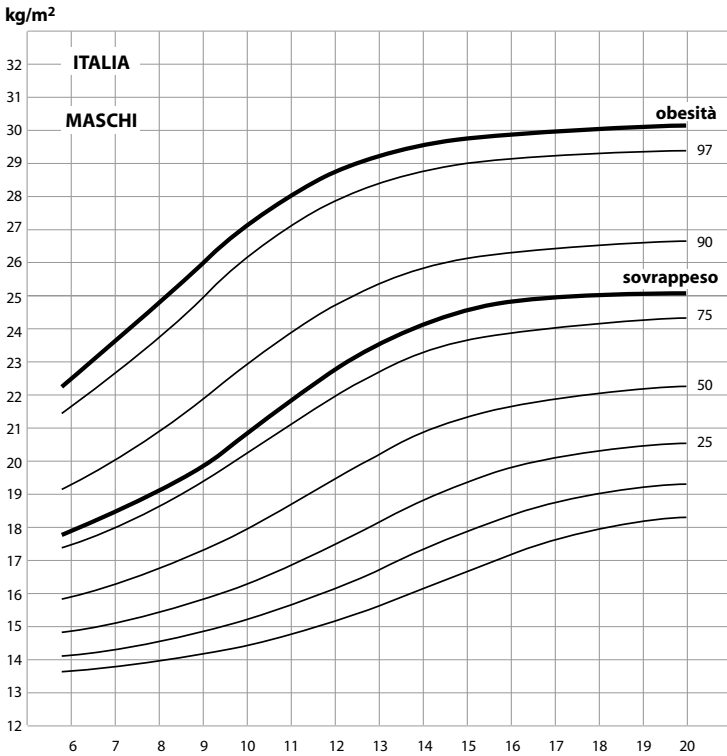
Eccesso ponderale o BMI?

Nell'adulto è stato possibile osservare una stretta correlazione tra il valore soglia di BMI e indici di morbilità (probabilità di eventi) e mortalità cardiovascolare:

- sono definite 'sovrappeso' oppure 'con obesità di I grado' o 'moderatamente obese' le persone con BMI compreso fra 25 e 29,9;
- sono definite 'obese' oppure 'con obesità di II grado' le persone con BMI compreso fra 30 e 40.

In età pediatrica la situazione è più complessa. Prima di tutto nell'infanzia e nella prima adolescenza l'indice di massa corporea (BMI) subisce sostanziali modificazioni fisiologiche (Power 1997). È quindi necessario stabilire valori BMI differenti non solo per sesso, ma anche per età.

CENTILI ITALIANI DI RIFERIMENTO (6-20 ANNI) PER ALTEZZA, PESO E BMI - MASCHI



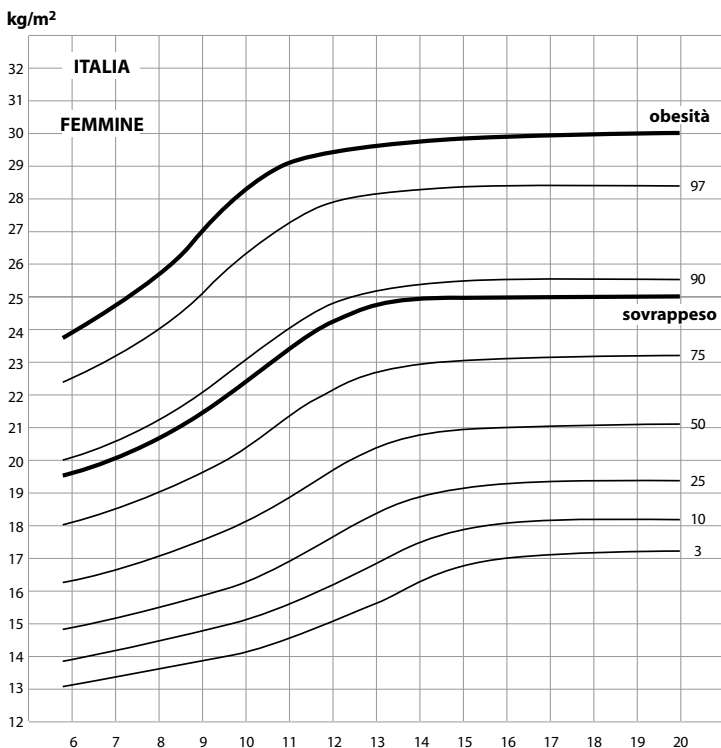
Fonte:

Cacciari E., Milani S., Balsamo A. & Directive Council of SIEDP 1995-97, *Eur J Clin Nutr* - Vol 56(2): 171-180, 2002.

Resta il problema di definire inoltre le soglie 'di attenzione' o 'di pericolo' valide anche in età pediatrica, ossia quale sia il percentile oltre il quale si rende consigliabile o necessario un protocollo d'intervento.

È stato proposto, a livello internazionale, di individuare in età pediatrica delle soglie di attenzione proiettando sui

CENTILI ITALIANI DI RIFERIMENTO (6-20 ANNI) PER ALTEZZA, PESO E BMI - FEMMINE



Fonte:

Cacciari E., Milani S., Balsamo A. & Directive Council of SIEDP 1995-97, *Eur J Clin Nutr* - Vol 56(2): 171-180, 2002.

percentili pediatrici i percentili corrispondenti ai 25 e 30 Kg/m² dell'adulto (Cole 2000) che rappresentano ben note soglie di rischio. La trasposizione di queste soglie sulle più recenti carte nazionali (Cacciari 2002) sembra però presentare alcuni problemi rischiando di sottostimare la prevalenza di sovrappeso e obesità.

L'obesità persiste?

I bambini e gli adolescenti normopeso difficilmente diverranno adulti obesi. I bambini obesi hanno la probabilità, ma non la sicurezza, di rimanere obesi da adulti. Il rischio aumenta con l'età e con la gravità dell'eccesso ponderale. Una persona obesa 'fin da piccola' sembra avere a lungo termine un rischio maggiore rispetto a chi lo è divenuto in età adulta.

Per alcuni bambini e adolescenti il sovrappeso si riduce con la fase di rapido accrescimento staturale dell'adolescenza, ma in molti casi il problema persiste (Whitaker 1997). Cosa vuol dire 'in molti casi'? Secondo Serdula (1993) e Parsons (1999) citati da Freedman (2004), circa il 40% dei bambini sovrappeso è ancora obeso da adulto.

Stando a un recente lavoro (Bernasconi 2005) un bambino o un adolescente con un BMI elevato presenta un elevato rischio di essere sovrappeso o obeso a 35 anni, e il rischio aumenta con l'età: bambini con eccesso ponderale grave (BMI superiore al 95° percentile) rimangono per il 77% obesi in età adulta.

In grande sintesi si può affermare che:

- chi è normopeso in età pediatrica ha scarse possibilità di divenire obeso da adulto;
- per un bambino obeso il rischio di diventare un adulto obeso aumenta con l'età;
- il rischio è direttamente proporzionale alla gravità dell'eccesso ponderale.

Il 26-41% dei bambini obesi in età prescolare è obeso da adulto, mentre tra i bambini in età scolare la percentuale sale al 69% per arrivare all'83% tra gli adolescenti obesi.

Aumenta il rischio per chi è obeso 'fin da piccolo'?

Sebbene secondo alcuni studi una larga percentuale di soggetti obesi adulti non fosse tale in età pediatrica, il contributo dell'obesità pediatrica a quella adulta è altamente significativo sia per quanto riguarda il numero di soggetti che restano obesi sia per le pesanti conseguenze in termini di morbilità e mortalità di cui è gravata l'obesità pediatrica. In effetti negli anni '90 diversi studi hanno esaminato l'impatto a distanza dell'obesità in età pediatrica. In particolare Must (1992) con un studio basato su un follow-up a 55 anni evidenziò in maniera chiara un incremento del rischio di patologia cardiovascolare, di tumori del colon-retto e di artrosi in coloro che erano obesi in età evolutiva, indipendentemente dal fatto che il quadro di obesità fosse ancora presente.

In un recente lavoro (Freedman 2004) è stato inoltre segnalato come l'obesità grave in età pediatrica sia correlata a un danno alla parete arteriosa, determinabile mediante misurazione ecografica, destinato ad aggravarsi in età adulta.

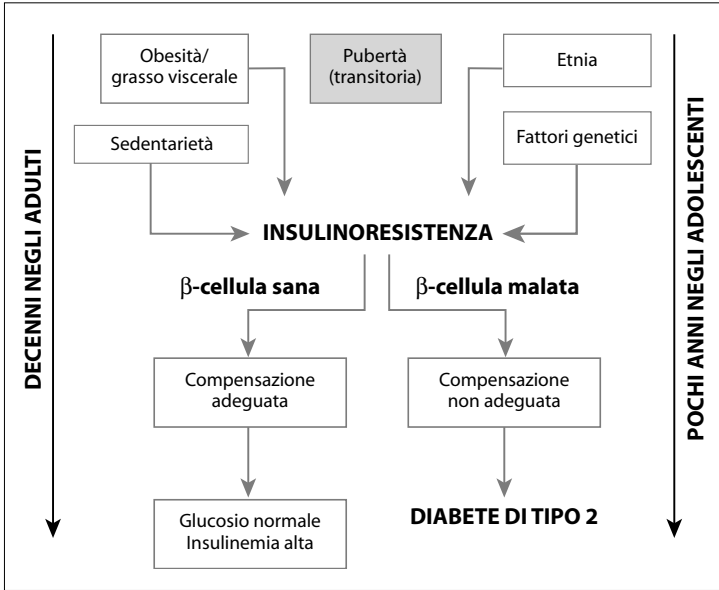
Apparentemente i dati statistici a disposizione non confermano l'assunto secondo il quale il rischio di complicanze, soprattutto, cardiovascolari è sempre proporzionale alla durata dell'obesità. In altre parole, arrivati per esempio a 50 anni, avere alle spalle 30 o 20 anni di sovrappeso non sembra incidere sul rischio.

Le analisi comparative attuali derivano però da dati difficili da raccogliere (parliamo d'intervalli di tempo di cinquant'anni) e da interpretare. Va sottolineato che, da un lato sono cambiati i parametri e i metodi di misurazione, e dall'altro, che l'obesità pediatrica 'di oggi' nasce in un contesto 'permissivo' diverso da quello 'restrittivo' sperimentato in età giovanile dagli attuali adulti obesi. Questi ultimi infatti non avevano a disposizione certi snack o bevande (o i soldi per acquistarli) ed erano costretti/disposti a fare molto più esercizio fisico.

CAPITOLO 2

Insulinoresistenza e diabete in età pediatrica

Ipotesi di storia naturale del T2DM: adulti e adolescenti a confronto



Eziopatogenesi del T2DM nell'adulto e nell'adolescente.

Fonte:

Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1417-27.

IN BREVE

- L'obesità si associa spesso a marcata insulinoresistenza: tessuti e organi divengono meno sensibili all'azione dell'insulina.
 - Nella maggior parte dei casi il pancreas attiva una 'risposta compensatoria' secernendo più insulina.
 - La risposta compensatoria si rivela in alcuni casi insufficiente. La glicemia post-prandiale può risultare moderatamente alterata.
 - L'eccesso d'insulina nel sangue (iperinsulinemia) è alla base di patologie che interessano diversi organi.
 - In individui predisposti e fortemente obesi non è raro osservare, già in età pediatrica, il passaggio da IGT a diabete vero e proprio, a causa della incapacità del pancreas di mantenere la necessaria secrezione insulinica.
 - La quasi totalità dei casi di diabete di tipo 2 (T2DM) in età pediatrica viene diagnosticata durante o al termine della transizione puberale.
 - Dalla metà degli anni '90 si è osservata una crescente incidenza di T2DM in età pediatrica, soprattutto in popolazioni afro-americane, messico-americane, native americane e asiatiche.
 - Le diagnosi di T2DM sono aumentate di 5-10 volte in pochi anni e non si sa quanti pazienti non sono ancora correttamente diagnosticati.
-

Insulinoresistenza, iperinsulinemia e obesità

Nei soggetti obesi si nota spesso una ridotta sensibilità dei tessuti periferici all'azione dell'insulina. Il pancreas tenta di ovviare a questa situazione aumentando la secrezione d'insulina che raggiunge alte concentrazioni nel plasma (iperinsulinemia). Questo equilibrio può rompersi, determinando un aumento della glicemia a digiuno. In una minoranza di casi questa condizione evolve, già in età pediatrica, in un vero diabete.

Cos'è l'insulinoresistenza

La sensibilità all'insulina, soprattutto nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico, varia non solo da persona a persona, ma di momento in momento, e può essere aumentata (per esempio con esercizio fisico regolare) o diminuita (assunzione di farmaci o eccessiva secrezione di taluni ormoni).

L'organismo reagisce alla minore sensibilità all'insulina semplicemente aumentandone la secrezione. Questa 'risposta compensatoria' permette di ristabilire l'equilibrio, anche se a prezzo di una concentrazione più alta di insulina nel plasma (iperinsulinemia).

L'insulinoresistenza può essere definita come la ridotta capacità dell'insulina di promuovere l'utilizzo periferico e sopprimere la produzione epatica di glucosio. Essa può essere determinata da vari fattori fra i quali un minore numero o un'alterata funzione dei recettori dell'insulina posti sulla membrana delle cellule, una disfunzione nei meccanismi che permettono all'ormone di svolgere la sua funzione all'interno della cellula, la presenza nel sangue o nei tessuti di antagonisti dell'insulina (lipidi o ormoni come i cortisonici e le catecolamine).

Obesità e iperinsulinemia

Tra obesità e alti livelli d'insulina circolante esiste una stretta correlazione. Anche se non tutti i soggetti obesi sono insulinoresistenti e non tutti quelli insulinoresistenti sono obesi, è accertato che l'eccesso ponderale riduce la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici.

Negli adulti l'insulinoresistenza è stata messa in relazione con l'eccesso di grasso viscerale.

Nei bambini (soprattutto nei prepuberi, nei quali la quota di grasso totale è inferiore al 10% del peso totale e il grasso viscerale è ridotto) l'insulinoresistenza indotta dall'aumento del grasso sottocutaneo potrebbe essere più grave. Sonia Caprio ha approfondito questa relazione, dimostrando come il contenuto di grassi nella cellula, misurato con una RMN abbia una forte correlazione con il tasso d'insulina plasmatica indotto da un carico orale di glucosio.

Non è ancora chiaro a cosa si debba questo rapporto. I grassi, sia quelli immagazzinati nelle cellule muscolari e nell'adipe, sia quelli 'liberi' (FFA) sono antagonisti dell'insulina e si potrebbe pensare che la loro presenza ne riduca l'efficacia. Tuttavia potrebbe anche essere vera la visione opposta: una diminuita efficienza dell'insulina a livello epatico potrebbe determinare un'eccessiva sintesi o rilascio di lipidi e/o una riduzione della glicolisi. In questo caso sarebbe l'insulinoresistenza, o per meglio dire l'iperinsulinemia, a determinare l'aumento dei grassi liberi nei tessuti.

DIABETE AL PLURALE

Con il termine 'diabete' si indicano diverse condizioni nelle quali l'insulina prodotta dal pancreas non è in grado di regolare in modo efficace la glicemia.

La classificazione proposta nel 1997 dalla ADA distingue:

- *Diabete di tipo 1 (T1DM)* è la forma più diffusa in età pediatrica e consegue a una aggressione autoimmune che distrugge in modo progressivo e inarrestabile le β -cellule del pancreas deputate alla produzione di insulina. Richiede terapia con iniezioni di insulina sottocute per tutta la vita.
- *Diabete di tipo 2 (T2DM)* si sviluppa per lo più in età adulta (> 40 anni di vita) ed è spesso associato a obesità grave e a resistenza all'azione dell'insulina, che almeno nelle fasi iniziali viene prodotta in quantità superiore alla norma (iperinsulinismo). Dopo svariati anni dall'esordio, le β -cellule possono esaurire la loro capacità di produrre l'ormone. Può essere curato per lungo tempo con farmaci (ipoglicemizzanti orali) che stimolano la secrezione di insulina e/o migliorano il suo effetto sui tessuti periferici.
- *Diabete gestazionale (GDM)* patologia caratterizzata dalla comparsa di iperglicemia in corso di gravidanza, che richiede trattamento dietetico, farmacologico e/o insulinico. Tende a risolversi dopo il parto, ma può ricomparire nelle successive gravidanze o, sotto forma di T2DM, negli anni seguenti.
- *Altri tipi specifici di diabete*
 1. Difetti genetici della funzione β -cellulare: patologie che tendono a ripetersi nella stessa famiglia, dovute a mutazioni di geni che intervengono nella produzione di insulina (la forma più nota è il MODY, acro-

nimo del termine inglese Maturity Onset Diabetes in Youth o Diabete dell'età adulta a esordio nel giovane, mentre più raro è il diabete associato a mutazioni o delezioni del DNA mitocondriale).

2. Difetti genetici dell'azione insulinica: patologie ereditarie dovute a incapacità dell'insulina di svolgere la sua azione sulle cellule periferiche (si osservano in talune sindromi molto rare quale il diabete lipoatrofico e il leprecaunismo).
3. Diabete secondario a malattie endocrine (Sindrome di Cushing, acromegalia), a malattie del pancreas (fibrosi cistica, emosiderosi da talassemia), asportazione chirurgica o traumi gravi del pancreas, somministrazione di farmaci (cortisonici, antiblastici, taluni psicofarmaci), infezioni (rosolia congenita).
4. Diabete associato ad altre sindromi genetiche (le più frequenti in età pediatrica sono la sindrome di Down, di Klinefelter e di Prader Willi).

Dall'insulinoreistenza al 'pre-diabete'

Il pancreas risponde alla 'minore efficacia' dell'insulina producendone in quantità maggiori. Si ristabilisce così un equilibrio in grado di assicurare la giusta concentrazione di glucosio nel sangue sia a digiuno sia dopo i pasti. In alcuni casi questo equilibrio si rompe. Ciò accade spesso in età adulta, e più raramente in età pediatrica.

Tipicamente, in una prima fase il pancreas risponde con una secrezione leggermente ritardata e/o appena insufficiente a un 'carico di lavoro' improvviso ed eccessivo come l'ingestione di carboidrati. Nell'adolescente si può verificare anche una iperglicemia 'mattutina'. In questo caso a provocare il superlavoro del pancreas è l'alta concentrazione di ormoni iperglicemizzanti (sessuali e della crescita) nelle prime ore del mattino.

UN TEST DA SFORZO PER LA β -CELLULA

Il primo segno di disfunzione della β -cellula consiste in una risposta ritardata e/o insufficiente davanti a un 'sovraccarico' di lavoro; così nel soggetto a rischio di sviluppare diabete l'aumento della glicemia conseguente al pasto precede di solito la comparsa di iperglicemia a digiuno.

La valutazione della funzione della β -cellula può essere attuata mediante il test da carico orale di glucosio (OGTT nella sigla inglese). Si esegue facendo bere 1,75 gr per kg di peso corporeo (o 30 gr per m² di superficie corporea nel bambino obeso) sino a un massimo di 75 gr di una soluzione contenente glucosio, determinando la glicemia a digiuno e dopo 30', 60', 90', 120' e 180' dal carico.

Si ottiene così una 'curva' di valori indicativi di una situazione normale, di potenziale rischio o chiaramente patologica per diabete (vedi quanto riferito nel riquadro "Quando è diabete"). Per ragioni pratiche e di costo, attualmente si tende a ridurre il numero delle determinazioni di glicemia in corso di OGTT ai soli tempi 0' (digiuno) e 120'. In presenza di obesità grave, è consigliabile anche la determinazione a digiuno (e magari a 120') del valore di insulinenemia plasmatica, che consente di calcolare il grado di insulinoresistenza.

Nei soggetti a rischio di T1DM (fratelli o figli di pazienti con T1DM, soggetti con multiple patologie autoimmuni, bambini e adolescenti con iperglicemia occasionale, bambini affetti da rosolia congenita) può essere utile eseguire il test da carico endovenoso di glucosio (IVGTT), determinando la glicemia e l'insulinemia. La somma dei valori di insulinenemia dopo 1' e 3' dal carico endovenoso, indice della secrezione precoce di insulina da parte della β -cellula, è ritenuto un parametro utile del rischio di sviluppare diabete: una sua alterazione precede infatti nel tempo una risposta patologica all'OGTT. La sua utilità nell'adolescente con obesità grave è limitata.

L'alterata tolleranza al glucosio (IGT)

Qualcuno definisce 'pre-diabete' l'alterata tolleranza al glucosio (IGT): la definizione è in parte sviante. La rottura, ancorché episodica, dell'equilibrio glicemico, è a tutti gli effetti una componente della sindrome metabolica. Nell'adulto è dimostrato come una 'semplice' alterazione della glicemia post-prandiale sia correlata, anche in assenza di altri fattori, a un aumentato rischio cardiovascolare. Si ritiene che l'iperglicemia post-prandiale aumenti i processi di ossidazione innescando una serie di alterazioni biochimiche 'a valle' che portano all'aterosclerosi. Il rischio di una rottura dell'equilibrio glicemico è tanto maggiore quanto più alto è il grado di obesità. Tra i bambini e adolescenti normopeso, o comunque non obesi, la IGT è estremamente rara. Non è rara in quelli moderatamente obesi ed è frequente nei soggetti gravemente obesi. In un campione di soggetti gravemente obesi la IGT è stata rilevata (Sinha 2002) in un quarto dei bambini tra i 4-10 anni e in un quinto dei ragazzi tra gli 11-18 anni.

Diversa la stima fatta da Weiss (2004), secondo il quale la percentuale di soggetti con IGT varia dal 10 al 20% nei soggetti obesi e dal 15 al 25% in quelli gravemente obesi. La prevalenza di soggetti con IGT cresce in parallelo con il grado di sovrappeso indipendentemente da età, sesso o etnia.

Anche in questo caso l'obesità centrale o addominale sembra 'contare' di più del grasso sottocutaneo: Bloomgarden (2004) cita uno studio in cui 14 adolescenti, con alterata tolleranza al glucosio, sono stati confrontati con un gruppo sovrapponibile per età, BMI e percentuale di grasso totale. Nei 14 soggetti in 'pre-diabete' il grasso era distribuito in misura maggiore nell'addome. Indagini effettuate con RMN hanno anche notato nei soggetti con IGT una quota maggiore di grasso nelle cellule dei muscoli.

Il tracollo: dalla IGT al T2DM

Nell'adulto l'alterata tolleranza glucidica evolve spesso (soprattutto in mancanza d'interventi) in un T2DM vero e proprio. In quest'ultimo la secrezione di insulina è 'strutturalmente' e non solo occasionalmente, inferiore al necessario. Poiché l'iperglicemia contribuisce a ridurre ulteriormente la massa β -cellulare (fenomeno descritto come 'glucotossicità') il T2DM ha una intrinseca tendenza ad aggravarsi nel tempo.

La relazione fra obesità e T2DM è forte; più dell'85% dei bambini e adolescenti diagnosticati come T2DM è in sovrappeso o obeso (ADA Consensus), ma ancora non si sa molto sulle cause che portano alcuni bambini obesi a sviluppare IGT e, con minore frequenza, T2DM. "Nonostante i ben noti legami fra l'eccesso di grasso corporeo e il rischio di malattia, le ragioni per cui l'aumento del grasso causi insulinoresistenza e determini un maggior rischio di diabete e patologie cardiovascolari", scrive (Goran 2003) "non sono chiaramente delineate".

Nei soggetti diagnosticati in età pediatrica, il passaggio dall'insulinoresistenza al diabete vero e proprio sembrerebbe avvenire in modo particolarmente veloce.

Nell'adulto si è notato che occorre un tempo protratto prima che l'IGT evolva in un T2DM. Questa forma di diabete, frequente nella popolazione generale dopo i 40-50 anni, era infatti definita fino a non molti anni fa 'diabete dell'adulto'.

QUANDO È DIABETE?

Nel 1997 l'ADA ha fissato i nuovi parametri di classificazione degli stadi della malattia diabetica, in base ai quali si definisce:

- *normale tolleranza al glucosio* la glicemia inferiore a 110 mg/dl a digiuno (e inferiore a 140 mg/dl al tempo 120' in corso di OGTT);
- *alterata glicemia a digiuno (IFG)* la glicemia compresa tra 110-125 mg/dl a digiuno;
- *alterata tolleranza al glucosio (IGT)* la glicemia compresa tra 110-125 mg/dl a digiuno e/o superiore a 140, ma inferiore a 200 mg/dl al tempo 120' in corso di OGTT;
- *diabete* la glicemia superiore a 126 mg/dl a digiuno (in almeno due occasioni) e/o a 200 mg/dl al tempo 120' in corso di OGTT.

Il Gruppo di Studio Diabete della SIEDP suggerisce di ritenere sospetto e quindi degno di valutazione il riscontro ripetuto di glicemia superiore a 100 mg/dl a digiuno in un bambino esente da malattia acuta e non sottoposto a terapia farmacologica o somministrazione endovenosa di soluzioni contenenti glucosio.

Quanti sono i bambini e gli adolescenti con T2DM?

In età pediatrica non è raro riscontrare casi di diabete autoimmune (T1DM), in ragione di 10-20 casi all'anno ogni 100 mila bambini di età inferiore a 14 anni. Fino agli anni '90 il diabete 'metabolico' o di tipo 2 (T2DM) era rarissimo. Oggi negli Usa, a seconda delle popolazioni studiate, l'incidenza è stimata in 0,2-7 casi all'anno ogni 100 mila persone. Vicina allo zero negli adolescenti normopeso o sovrappeso, la prevalenza sale al 4% in quelli gravemente obesi.

La maggior parte dei casi di T2DM in età pediatrica riguarda adolescenti con grave obesità. Tra i bambini e i ragazzi con BMI superiore al 97° percentile, la prevalenza rilevata negli Usa è del 4%. Come per la IGT e le altre manifestazioni della sindrome metabolica, la probabilità di rilevare il diabete rimane vicino allo zero negli individui normopeso. Il T2DM è nettamente più diffuso nel sesso femminile rispetto al maschile e si manifesta quasi sempre nell'adolescenza.

Come scrive l'ADA (2002), nel 1992 il T2DM era "una rarità", nel 1994 in alcuni Centri di Diabetologia è arrivato a rappresentare il 16% dei casi e nel 1999 l'incidenza del T2DM varia fra l'8 e il 45% dei casi di diabete in età pediatrica.

Il fenomeno pare in notevole crescita sia nelle popolazioni considerate a forte rischio di sviluppare dismetabolismi sia in quelle a minor rischio. In una etnia geneticamente predisposta a sviluppare obesità e diabete come gli indiani Pima, la prevalenza del T2DM è passata in vent'anni dal 2,4% al 3,8% per i maschi e dal 2,7% al 5,4% per le femmine.

Ancora maggiore la crescita in popolazioni a etnia mista come gli abitanti dell'area di Cincinnati. Pinhas-Hamiel (1996) afferma che i casi di T2DM diagnosticati dal locale

Centro di Endocrinologia Pediatrica erano cresciuti di dieci volte fra il 1982 e il 1994 passando da 0,7 a 7,2 casi per ogni 100 mila ragazzi fra i 10 e i 19 anni.

Gli studi disponibili si basano su casistiche di Centri selezionati. Non è chiaro quindi se l'alta prevalenza rilevata dipenda dalla qualificazione del Centro stesso o dalla composizione etnica del suo bacino di utenza.

Su una popolazione ampia come quella giapponese in età scolare, la prevalenza di T2DM è raddoppiata dagli anni '70 agli anni '90, passando da 7 a 14 per 100 mila. Nella fascia di età compresa fra 6 e 10 anni la prevalenza è decuplicata da 0,2 a 2 casi per 100 mila.

In Europa continentale la prevalenza del T2DM sembra essere più bassa (Holl 2003, Zachrisson 2003), soprattutto nei Paesi che non conoscono una forte presenza di etnie asiatiche o ispano-americane.

Questo fenomeno potrebbe essere attribuito a una minore tendenza a sviluppare diabete da parte dell'etnia caucasica rispetto ad altre popolazioni, o a una minore prevalenza della obesità grave in età pediatrica. L'incidenza del T2DM in Europa è stata stimata da 1 a 7 casi ogni 100 mila soggetti all'anno (Bluhner 2004). Per avere un termine di paragone, in Italia (esclusa la Sardegna) l'incidenza della forma di diabete più comune in età pediatrica, il T1DM, varia da 5 a 10 esordi annui ogni 100 mila persone in età pediatrica (Cherubini 2004).

Diagnosi da rivedere

“Esiste anche il sospetto”, ammette il panel di esperti creato ad hoc dall'American Diabetes Association, “che il riconoscimento relativamente recente dell'esistenza di T2DM in pediatria abbia portato all'erronea classificazione di alcuni pazienti come insulinodipendenti (T1DM)”.

In un libro edito dall'ADA (Rosenbloom 2003) si cita il caso di tre Centri universitari pediatrici della Flori-

da nei quali successive rivalutazioni avevano rivelato che 17 su 605 pazienti diagnosticati come T1DM erano in realtà T2DM e viceversa 6 su 77 casi classificati come T2DM sono stati riclassificati come forme autoimmuni.

È quindi necessario tener sempre presente la possibilità che un paziente giunto in chetoacidosi sia affetto da T2DM, e potrebbe essere necessario rivalutare pazienti diagnosticati come T1DM (o MODY) con BMI elevato precedente alla diagnosi e con una lunga 'luna di miele'.

È davvero una epidemia?

L'incidenza del T2DM in età pediatrica sembra essere cresciuta notevolmente negli ultimi anni. Mancano però studi di popolazione adeguati al di fuori degli Usa e del Giappone.

Non si può escludere che l'aumento dei casi di T2DM dipenda da maggiore attenzione e impegno diagnostico più che da un vero aumento nel numero dei casi.

Che l'incidenza reale possa non essere aumentata è ipotizzabile sulla base di uno studio effettuato quasi quarant'anni fa (Paulsen 1968) su un campione di 66 adolescenti obesi dei quali il 17% mostrava quella che oggi chiamiamo IGT e il 6% un diabete franco, percentuali sovrapponibili a quelle rilevate in alcuni recenti studi.

Il T2DM in età pediatrica in Italia

L'aumento dei casi di T2DM in età pediatrica non sembra, almeno in Italia, una 'emergenza sanitaria' di per sé: è piuttosto il sintomo di una emergenza reale, quella dell'obesità. I casi di diabete in età pediatrica risulteranno probabilmente limitati a poche decine anche quando sarà di routine il controllo dei livelli glicemici nella popolazione obesa.

In Germania dove esiste un registro nazionale, i casi di T2DM registrati in età pediatrica nel 2004 erano in tutto 70. Ciò nonostante Weiss (2003) stima in 5 mila il numero

di giovani tedeschi nei quali la patologia già in atto non sarebbe ancora stata correttamente diagnosticata.

Gran parte degli studi finora riportati in letteratura sono stati effettuati nei Paesi anglosassoni dove importante è la presenza di etnie a particolare rischio: asiatici, latino-americani e medio-orientali.

L'Italia non ha ancora sviluppato, se non in alcune province, il mix etnico che caratterizza Nord America e Regno Unito. La popolazione infantile e buona parte degli immigrati proviene dall'Europa dell'Est e Maghreb. In quest'ultima etnia uno studio condotto a Bengasi in Libia (Kadiki 1996) valuta l'incidenza del T2DM in 6 casi su 100 mila/anno nella fascia di età 15-19 anni e in 26 in quella 20-24 anni. Si tratterebbe quindi di una incidenza superiore a quella caucasica ma inferiore a quella asiatica o messico-americana.

Potremmo pensare anche che, per quanto in via di grave deterioramento, le abitudini alimentari dei bambini e dei ragazzi residenti in Italia non abbiano ancora toccato i livelli anglo-americani e che sia più raro nel nostro Paese quell'insieme di condizioni socioeconomiche svantaggiate (e correlate all'incidenza di obesità e diabete) che caratterizzano alcune fasce di popolazione negli Stati Uniti.

La diagnosi differenziale fra T2DM, T1DM e MODY in età pediatrica

I punti di partenza per un corretto percorso diagnostico del T2DM sono:

- *rilievo occasionale di iperglicemia a digiuno (per esempio, nel corso di esami di routine) confermata da un secondo test;*
- *anamnesi familiare positiva con ricorrenza di T2DM in parenti di I-II grado,*
- *anamnesi personale ed esame obiettivo dai quali risultino fattori di rischio, per esempio obesità, sedentarietà, cattive abitudini alimentari ecc.*

Questi tre elementi sono strettamente legati fra loro. Davanti a iperglicemia è necessario effettuare una attenta anamnesi familiare, personale e esame clinico; viceversa, la presenza di familiarità o obesità giustifica la valutazione della glicemia.

L'algoritmo presentato dal gruppo di studio Diabete della SIEDP per la diagnosi differenziale fra il T1DM, il T2DM e il MODY è riportato di seguito.

I parametri di laboratorio utili per l'inquadramento diagnostico sono nel complesso semplici e diffusamente utilizzati:

- dosaggio di emoglobina glicata;
- OGTT o IVGTT;
- determinazione di autoanticorpi specifici quali, GADA, IA2/ICA 512.

Eseguendo queste indagini è possibile arrivare alla diagnosi o quanto meno a un fondato sospetto di rischio di malattia, che impone ulteriore approfondimento e sorveglianza clinica nel tempo.

Se gli autoanticorpi sono presenti, l'ipotesi più probabile è che si tratti di un T1DM. Soprattutto se sono presenti i sintomi tipici di iperglicemia (poliuria, poli-dipsia, senso di stanchezza, rapida perdita di peso) e storia familiare di T1DM. In fase pre-clinica il T1DM presenta solo positività dei marker anticorpali e modesta o assente sintomatologia.

Se gli autoanticorpi non sono presenti, l'anamnesi familiare rivela uno o più parenti di I e II grado con T2DM e/o il soggetto è obeso, si può sospettare, anche in mancanza di segni di scompenso glicemico, un T2DM.

Se gli autoanticorpi non sono presenti e l'anamnesi familiare rileva una fortissima familiarità per diabete nelle due o tre precedenti generazioni si può sospettare un MODY. L'anamnesi personale e l'esame obiettivo sono di rado indicativi.

ITER DIAGNOSTICO NELLE IPERGLICEMIE OCCASIONALI

Iperglicemia a digiuno (almeno 2 valori > 100 mg/dl)

Anamnesi familiare e personale, ecc. Obiettivo

Marker immunologico
Marker metabolico (OGTT, IVGTT, HbA1c)

Marker Immun. +
Marker Metab. +/-
Anamn. fam. di modesta
rilevanza diagnostica
(familiari I grado T1DM)
Anamn. pers.
ed E.O. indicativi per DM
(a eccezione della fase
preclinica)

Indagini per T1DM

Marker Immun. -
Marker Metab. +/-
Anamn. fam. positiva
per T2DM in parenti
di I e/o II grado.
Anamn. pers. non
sempre indicativa per
DM E.O.: obesità.

Indagini per T2DM

Marker Immun. -
Marker Metab. +/-
Familiarità per diabete
non insulinodipendente
per 2-3 generazioni.
Anamn. pers. e E.O.
raramente indicativi
per DM.

Indagini per MODY

Fonte: Lorini R. Il diabete in età evolutiva ed. Terre 2000.

Transizione puberale e insorgenza del T2DM

La maggioranza dei casi di T2DM in età pediatrica insorge verso il termine della pubertà. La transizione puberale coincide con una fisiologica insulinoresistenza. In bambini con difettosa insulinosensibilità, la pubertà rappresenta una 'prova da sforzo'. In alcuni soggetti il pancreas non regge allo stress e la risposta compensatoria si rivela insufficiente, determinando il diabete.

La transizione puberale coincide con una fase di rapidi e profondi cambiamenti dell'assetto ormonale e della struttura corporea, con aumento globale della quota di grasso soprattutto a carico dell'adipe viscerale.

Diversi studi (a partire da Amiel 1986) hanno documentato che la sensibilità all'insulina si riduce fisiologicamente, in media del 30%, durante la pubertà. La fase di temporanea insulinoresistenza interessa soprattutto la fase centrale della pubertà. Si presenta nel secondo stadio (Tanner II), raggiunge il suo picco in quello intermedio (Tanner III) e torna durante lo stadio finale (Tanner V) ai livelli iniziali (Moran 1999). Variazioni simili sono state rilevate nei maschi come nelle femmine e nei vari gruppi etnici analizzati (Goran 2001).

La riduzione di sensibilità all'insulina è dipendente dalla quota di grasso corporeo, dal rapporto tra grasso viscerale e grasso totale, dalla concentrazione di ormoni androgeni o di IGF-1. Parliamo di riduzione percentuale perché ovviamente gli obesi sono più insulinoresistenti dei magri e le ragazze sono più insulinoresistenti dei ragazzi in tutte le fasi della pubertà.

Il ruolo di questa fisiologica insulinoresistenza non è chiaro: esso potrebbe rappresentare un meccanismo per aumentare l'effetto anabolico dell'insulina e

del Gh in una fase di rapida crescita (Caprio 1994). Alcuni casi di T2DM sono diagnosticati prima della pubertà, ma l'età a maggior rischio coincide con gli ultimi stadi e con il periodo immediatamente seguente la pubertà. Questi due elementi sono in qualche modo correlati? L'ipotesi è solida.

Se la pubertà determina una maggiore resistenza all'insulina, la β -cellula è chiamata in questa fase ad aumentare la produzione dell'ormone (secrezione compensatoria). In individui con una determinata predisposizione genetica (ADA Consensus) all'insulinoresistenza, il 'peso' della pubertà può far precipitare una situazione di iperinsulinemia compensata (con glicemie normali) facendola evolvere verso un deficit relativo di produzione e quindi una intolleranza al glucosio che persiste dopo la pubertà.

Questa ipotesi è confermata da una serie di studi (Moran 1999, Amiel 1986, Caprio 1996, Caprio 1994, Travers 1995) secondo i quali l'incapacità di adattarsi alla insulinoresistenza puberale o di recuperare una normale secrezione insulinica può portare a una sostenuta insulinoresistenza e a una ridotta risposta della β -cellula che evolve in diabete (Huang 2003).

La pubertà può essere quindi vista come una sorta di 'stress test' nel quale la fisiologica insulinoresistenza 'anticipa' l'insorgenza del diabete.

L'aspetto etnico e familiare

I casi di T2DM in età pediatrica sono caratterizzati da una elevata familiarità. Spesso il paziente ha un parente di I o II grado diabetico o con precoci eventi cardiovascolari. Lo stesso vale per l'appartenenza etnica. Ciò può essere attribuito sia a fattori genetici sia alla trasmissione di abitudini e stili di vita che favoriscono o non ostacolano lo sviluppo di una sindrome metabolica e del diabete.

Il T2DM che rileviamo in età pediatrica è caratterizzato da una forte familiarità. Tra gli adolescenti T2DM una percentuale variabile fra il 45 e l'80% ha almeno un genitore con diabete e fra il 74 e il 100% un parente di I o II grado (Sinha 2002).

Per familiarità si intende la particolare probabilità che un tratto, per esempio una malattia, rilevato in una persona, sia presente anche nei suoi parenti di I e di II grado. La familiarità può essere dovuta a cause genetiche, alla trasmissione di abitudini o alla condivisione di un fattore di rischio indipendente. Nel caso del T2DM, così come nell'obesità pediatrica, troviamo espressi tutti e tre questi fattori.

Aspetto genetico

L'obesità deriva da uno squilibrio fra assunzione e dispendio calorico. Questi due elementi dipendono ovviamente dagli stili di vita, ma sono anche determinati da fattori genetici (Maffeis 1998). Anche la ridotta sensibilità all'insulina è geneticamente determinata.

Non è questa la sede per approfondire una questione complessa come gli aspetti genetici dell'obesità e dell'insulinoresistenza. Vale la pena però di chiedersi per quale ragione un fattore di rischio grave come l'obesità sia espresso in un numero così alto di persone.

La risposta è semplice: alcuni dei meccanismi che regolano l'accumulo e limitano l'utilizzo delle fonti di energia

dell'organismo (grassi e glucosio), rappresentano in determinati contesti un vantaggio, un fattore positivo nella selezione naturale. In un'epoca in cui l'apporto di calorie era episodico (come accadeva ai popoli cacciatori) e poteva interrompersi per molti giorni, l'insulinoresistenza era un vantaggio perché manteneva riserve preziose di zucchero nel fegato e nel sangue. Lo stesso discorso può essere fatto per i grassi. La natura 'epidemica' dell'obesità potrebbe essere dovuta alla sempre maggiore 'permissività' dell'ambiente. Oggi nei Paesi avanzati e in larghe aree dei Paesi in via di sviluppo, è possibile assumere la quantità di calorie necessaria (e anche molto di più) in maniera regolare e senza che questo richieda un dispendio energetico particolare. In questo contesto chi è dotato di un certo patrimonio genetico sviluppa obesità. Quando si viveva in un ambiente restrittivo nel quale l'apporto alimentare era molto limitato o richiedeva un gran dispendio di energie non vi era la possibilità di esprimere i 'geni dell'obesità'.

Etnia e obesità

L'etnia di provenienza può essere associata a:

- una maggiore probabilità di sviluppare obesità nella prima età della vita;
- una maggiore probabilità di sviluppare insulinoresistenza nei soggetti obesi, a parità di BMI;
- una diversa risposta dell'organismo all'insulinoresistenza con maggiore probabilità di sviluppare T2DM a partire dall'età pediatrica.

L'etnia di provenienza svolge un importante ruolo nella prevalenza dell'obesità e questo può essere dovuto a fattori sia genetici sia ambientali. Nel 1998 negli Stati Uniti la prevalenza di sovrappeso nella fascia di 4-12 anni era del 22% fra gli ispanici e afro-americani e del 12,3% fra i caucasici non ispanici (Strauss 2001).

Queste differenze fra gruppi etnici, sono "chiaramente dovute a una complessa interrelazione fra fattori cultura-

li, ambientali e genetici" (Bloomgarden 2004). Una serie di studi mostra, scrive Bloomgarden (*ibidem*), che i bambini e gli adolescenti afro-americani hanno una dieta a maggior contenuto di colesterolo, una quota maggiore di grasso totale, preferiscono bevande ad alto contenuto di zuccheri, svolgono minore attività fisica e spendono più tempo davanti alla televisione. Le ragazze afro-americane non solo assumono più calorie delle coetanee caucasiche ma hanno una minore tendenza a percepirsi come sovrappeso.

Etnia e insulinoresistenza

Recentemente si è notato che, a parità di altri fattori (età, sesso, BMI, massa grassa e grasso viscerale), ragazzi di etnia diversa hanno differenti probabilità di sviluppare insulinoresistenza e, a parità di insulinoresistenza, diabete. Un'insulinoresistenza più marcata è stata rilevata in età pediatrica nell'etnia afro-americana dal Bogalusa Heart Study (Freedman 1987).

Secondo Gower (2002) i bambini americani di etnia africana, a parità di adiposità, hanno una maggiore probabilità di sviluppare il T2DM, mentre quelli ispanici hanno più probabilità di sviluppare altre componenti della sindrome metabolica. Lo stesso autore (1999) ha mostrato come alla base di questa differenza vi sia non la maggiore quota di grasso viscerale (adiposità) ma una differente capacità di sviluppare insulinoresistenza a partire dalla stessa adiposità.

Il livello di insulina plasmatica, sia a digiuno sia post-prandiale (o dopo OGTT), appare significativamente più alto nei bambini e adolescenti afro-americani, messico-americani e negli indiani Pima rispetto a quelli caucasici, scrive Blühera (2004) riassumendo diversi studi. Queste differenze si sono dimostrate indipendenti da abitudini alimentari, attività fisica, quota di grasso viscerale sul totale e di grasso sul peso corporeo. Negli afro-americani, Gower

(2002) ha notato una risposta insulinica superiore al test dell'OGTT.

Etnia e T2DM

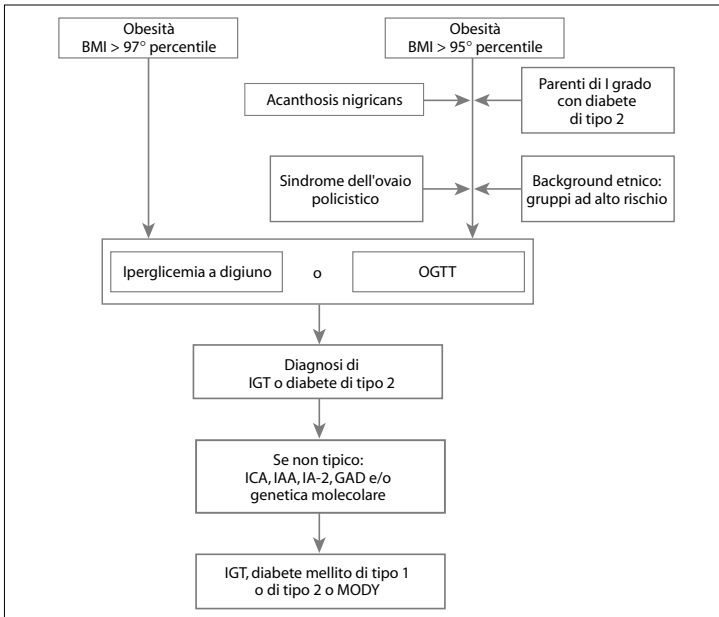
Nei protocolli americani, essere di etnia africana, messicana o asiatica è considerato tout court un fattore di rischio equivalente alla familiarità documentata per T2DM. Stando ai casi rilevati nel Regno Unito un adolescente di etnia asiatica (Ehtisham 2002) corre un rischio di sviluppare il diabete 14 volte superiore a quello di un caucasico. In California in una popolazione pediatrica ad alto rischio si è riscontrato un caso di T2DM 'caucasico' ogni 7 latino-americani. A Cincinnati il 69% dei casi di T2DM in età pediatrica proviene dall'etnia afro-americana che rappresenta solo il 14% della popolazione.

Le differenze fra i sessi

Anche le importanti differenze nella prevalenza di T2DM osservata fra i due sessi possono essere fatte risalire a cause sia genetiche sia ambientali. Tra le femmine il T2DM ha una incidenza nettamente superiore (Rosenbloom 1999). In parte questo va messo in relazione con la minore insulinosensibilità riscontrata nelle femmine già a 5 anni in uno studio (Early Bird) realizzato sulla popolazione scolastica inglese (Murphy 2004). Secondo questo studio le femmine hanno una quota maggiore di trigliceridi e livelli minori di colesterolo HDL e sex hormones binding globulin (SHBG), mentre è maggiore del 26% la quota di grasso subcutaneo.

CAPITOLO 3

Screening e terapia del T2DM in età pediatrica



Proposta di algoritmo per la diagnosi di IGT e T2DM in bambini e adolescenti obesi.

Tradotto da

Susann Blühera, Wieland Kiessa, Antje Böttnera, Klemens Railea, Thomas Kappellena, Matthias Blühera

Type 2 Diabetes mellitus in Children and Adolescents: The European Perspective in Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds): Obesity in Childhood and Adolescence. *Pediatr. Adolesc. Med. Basel*, Karger, 2004, vol. 9, pp. 170-180

IN BREVE

- Il T2DM in età pediatrica non giustifica uno screening.
 - I pediatri possono però prescrivere test di valutazione a tutti i loro pazienti obesi o con familiarità per diabete.
 - La IGT va seguita con attenzione pari al T2DM in quanto lo precorre e rappresenta in sé un rischio cardiovascolare.
 - Il diabete è indicativo di grave scompenso metabolico, condiziona un rischio cardiovascolare e la comparsa di altre manifestazioni della sindrome metabolica.
 - Specifiche del diabete sono alcune patologie cardiovascolari, le complicanze oculari, renali e nervose che si sviluppano dopo anni di mediocre compenso metabolico.
 - In età pediatrica è possibile rallentare la progressione e perfino far regredire il diabete intervenendo in maniera decisa sugli stili di vita e fermando l'aumento ponderale.
 - La terapia si basa quindi in primo luogo su alimentazione ed esercizio fisico.
 - L'intervento farmacologico va preso in considerazione in seconda battuta.
 - L'insulina permette di raggiungere un soddisfacente equilibrio glicemico, ma comporta possibili rischi e richiede adesione da parte del paziente.
-

Sindrome metabolica e T2DM: identificare i soggetti a rischio

La ridotta prevalenza del T2DM non giustifica campagne di screening sulla popolazione pediatrica. Tuttavia adolescenti ad alto rischio, individuati sulla base del BMI e della familiarità, potrebbero essere periodicamente sottoposti a test 'provocativi' quali l'OGTT e ad altri test per rilevare dismetabolismi.

È il caso di testare la popolazione in età pediatrica allo scopo d'identificare il diabete o alterazioni della glicemia? Sicuramente no. In una popolazione come quella del Giappone o di Taiwan dove l'incidenza del T2DM sembra particolarmente alta, i cosiddetti screening di massa (programmi che sottopongono a uno o più test soggetti apparentemente sani) si sono rivelati estremamente costosi: circa 10 mila dollari per ogni caso rilevato. Meglio quindi, sostiene l'IDF Consensus, focalizzarsi su sotto popolazioni ad alto rischio.

Screening mirato

L'American Diabetes Association definisce ad alto rischio per T2DM e sindrome metabolica i bambini e gli adolescenti:

- di età superiore ai 10 anni;
- in sovrappeso (nella definizione dell'ADA con un BMI superiore all'85° percentile per età e sesso);
- con parenti di I o II grado diabetici o appartenenti a etnie a rischio (nel caso statunitense afro-americani, nativi indiani, asiatici e latino-americani);
- con condizioni associate alla insulinoresistenza, cioè sindrome dell'ovaio policistico, acanthosis nigricans, dislipidemia e ipertensione.

Selezionando la popolazione su questi dati il panel di esperti dell'IDF (IDF Consensus) ritiene di poter rilevare un caso di alterata glicemia ogni 20 persone testate.

Screening opportunistico

In un contesto come quello italiano, dove l'obesità grave è meno frequente, la popolazione caucasica di gran lunga prevalente e l'incidenza stimata di T2DM inferiore alle medie dei Paesi sopra indicati, si potrebbe raccogliere il suggerimento di provvedere a 'screening opportunistici' come suggerito dal Center for Disease Control per la popolazione adulta. Il pediatra quindi o il medico sportivo che nel corso di incontri dovuti ad altre motivazioni si trovano davanti un ragazzo che risponde ai primi tre parametri (riscontrabili con una breve anamnesi e valutazione antropometrica) potrebbero consigliare alcuni test.

Quali test in fase di screening

Soprattutto in età pediatrica, l'iperglicemia a digiuno tende a manifestarsi solo in una fase avanzata della sindrome metabolica. La diagnosi precoce può essere effettuata determinando insieme glicemia e insulinemia a digiuno (da cui deriva il valore HOMA) o, in modo più concreto, eseguendo l'OGTT che permette di rilevare iniziali e modeste alterazioni della tolleranza al glucosio.

Acanthosis nigricans

Rarissima nella popolazione generale e rara anche tra i diabetici adulti, l'acanthosis nigricans caratterizza una quota importante dei casi di T2DM in età pediatrica, talora accompagnata da iperandrogenismo. Considerata un affidabile indicatore della insulinoresistenza periferica, è presente secondo Fagot-Campagna (2000) nel 60-90% dei giovani T2DM. Questa condizione, che in sé ha conseguenze solo estetiche, consiste nella comparsa in alcuni punti del corpo (cavi ascellari, pieghe inguinali e più spesso nella zona posteriore del collo) e in maniera simmetrica di 'strisce' di colore bruno-scuro. La cute si presenta ipercheratosa, vellutata. Possono essere presenti piccoli rilievi (papillomatosi) disposti linearmente.

Trattamento farmacologico orale del T2DM

La terapia del T2DM esiste ed è efficace particolarmente in età giovanile: consiste soprattutto in un regolare esercizio fisico e in una modificazione delle abitudini alimentari.

La terapia farmacologica, non sempre adeguatamente testata in età pediatrica e spesso non approvata, deve essere prescritta solo in un secondo tempo. Nella strategia terapeutica la visione di lungo termine va anteposta alla gravità del quadro clinico alla diagnosi.

La terapia del T2DM ha il suo caposaldo, soprattutto in età pediatrica, nel cambiamento degli stili di vita: un'alimentazione sana e moderata e, cosa ancora più importante, un incremento dell'attività fisica con regolari momenti di esercizio organizzato o spontaneo. Molte pagine di questo libro sono dedicate a questi temi. L'esperienza dei diabetologi dell'adulto conferma che è possibile prevenire il diabete e le sue complicanze, e frenare il processo che porta alla insulinodipendenza anche solo agendo su tali variabili.

Questo è ancora più vero in età pediatrica ed è da ritenere forse pessimista la tesi secondo cui (Kaufman 2002) meno del 10% dei giovani con T2DM può essere curato con la sola dieta ed esercizio fisico.

Il trattamento farmacologico va quindi preso in considerazione solo in un secondo momento, tenendo presente la lunga durata prevedibile per queste terapie e l'alta incidenza (almeno in età adulta) di fallimenti secondari.

In teoria, un trattamento efficace del T2DM in età pediatrica ha la possibilità di fermare e far regredire il processo che ha portato alla malattia. Riportando in equilibrio glicemia e profilo lipidico, si ottiene una normalizzazione della funzione β -cellulare, il pancreas insomma sembrerebbe 'guarire'.

Quali strumenti ha a disposizione il pediatra per trattare il

T2DM e le alterazioni della glicemia? Molte in teoria, poche nella pratica.

Molte, perché il pediatra può fare riferimento a una patologia molto diffusa nella popolazione adulta, una vasta letteratura evidence based, un grande interesse da parte delle case farmaceutiche e quindi un'articolata gamma di principi attivi disponibili in diversi dosaggi.

Poche perché solo per l'insulina e, in misura minore, per la metformina, sono noti gli effetti diretti e collaterali in età pediatrica e solo l'insulina (e l'acarbosio) sono autorizzati in Italia per l'utilizzo pediatrico. Per fortuna il pediatra può utilizzare i farmaci 'per l'adulto' in soggetti con almeno 14 anni di età. Il termine 'pediatrico' si riferisce infatti all'età del paziente e non necessariamente alla struttura o alla specializzazione del medico che eroga la prescrizione.

In una inchiesta condotta in 130 Centri di Endocrinologia pediatrica di USA e Canada (Silverstein 2000) il 48% dei casi di T2DM era trattato con insulina, il 44% con ipoglicemizzanti orali dei quali il 71% con metformina, il 16% con sulfaniluree, il 9 % con tiazolidinedioni e il 4% con metglinide.

I farmaci orali, vale a dire non basati sull'insulina, sono raggruppati in due categorie: gli insulinosensibilizzanti che mirano a ridurre la resistenza all'insulina, e i secretagoghi i quali aiutano la β -cellula a secernere insulina. Fa categoria a sé l'acarbose, il quale agisce a livello intestinale.

Metformina

La metformina appartiene alla classe degli insulinosensibilizzanti e ha un'azione molto ampia su quasi tutti gli aspetti della sindrome metabolica soprattutto, ma forse non solo, nei confronti dell'insulinoresistenza. Agisce sui tessuti periferici, favorisce la funzione regolatrice del fegato, stimola la β -cellula a secernere insulina e riduce l'assorbimento intestinale del glucosio.

Negli USA, dove è prescrivibile a tutte le età, gli studi (Jones 2002 e Arslanian 2002) e l'esperienza sull'utilizzo della metformina in età pediatrica sono ampi e positivi.

La terapia con metformina riduce l'insulinemia, non aumenta il peso corporeo e non è correlata a un rischio di ipoglicemie.

Negli adulti sembrerebbe indicato come terapia di prevenzione: il Diabetes Prevention Program Research Group (Knowler 2002) ha notato una incidenza del diabete del 31% inferiore al gruppo di controllo.

La necessità di assumere tre dosi giornaliere e i frequenti effetti gastroenterici (crampi addominali, meteorismo, flatulenza, diarrea), che possono essere contenuti con incremento graduale delle dosi, limitano l'accettazione soprattutto fra gli adolescenti.

Tiazolidinedioni

Questo gruppo di farmaci attiva una famiglia di recettori chiamati PPAR- γ i quali, attraverso meccanismi ancora non completamente noti, riescono a modificare la composizione degli adipociti, favorendo la formazione di cellule più piccole (meno ricche di grasso, più insulinosensibili) e la deposizione del grasso in sede sottocutanea a scapito di quella addominale. Nell'adulto hanno dato risultati interessanti sul profilo lipidico.

Il loro effetto sulla glicemia è soprattutto indiretto, attraverso un miglioramento della insulinosensibilità degli adipociti e dei tessuti muscolari. L'utilizzo di questi farmaci in età pediatrica, non è ancora approvato né in Italia né negli Usa, ma sono in corso studi per valutarne i benefici a breve e medio termine a fronte dei rischi (aumento di peso ed edema) che, secondo l'IDF Consensus, potrebbero essere minori rispetto agli adulti.

Inibitori dell' α -glucosidasi (acarbosio)

Rallentando l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale, gli inibitori dell' α -glucosidasi riducono e ritardano il 'picco' glicemico post-prandiale.

Sebbene meno efficaci dei secretagoghi, inducono riduzione della glicemia senza aumentare la concentrazione plasmatica d'insulina. Vanno assunti gradualmente in quanto possono avere spiacevoli effetti gastrointestinali (meteorismo, flatulenze, crampi) 'che possono ridurre l'accettazione fra i giovani' (IDF Consensus).

Sulfoniluree e glinidi

Questa famiglia di farmaci ha sicuramente effetti rilevanti nel controllo glicemico e non si conoscono effetti secondari di rilievo. Vanno però usati con attenzione in quanto aumentano l'insulinemia e il peso. Nell'adulto sono la terapia di elezione per i pazienti con moderato sovrappeso o in quelli con una bassa quota di tessuto adiposo o che non sviluppano altri segni di insulinoresistenza. Le sulfoniluree aiutano la β -cellula a secernere più insulina in modo da 'smaltire' il glucosio assunto con un pasto. Sono molto efficaci ma possono determinare ipoglicemie se il pasto viene saltato o ha un contenuto di zuccheri minore del previsto. Ben studiate negli adulti, le sulfoniluree sono definite (IDF Consensus) una terapia efficace, sicura e poco costosa.

Anche i glinidi hanno una funzione secretagoga simile a quella delle sulfoniluree. Agiscono però solo in presenza di una significativa concentrazione di glucosio. Sia la repaglinide sia la nateglinide sono assorbite rapidamente in 30-60 minuti e svolgono gran parte della loro azione in 1-2 ore, esaurendosi poi rapidamente.

Si scongiurano così ipoglicemie impreviste. Anche questa famiglia di farmaci, aumentando la concentrazione di insulina nel sangue, può aggravare l'insulinoresistenza e far aumentare il peso.

La terapia insulinica nel T2DM in età pediatrica

L'insulina ha due vantaggi: è ben nota al Pediatra e consente di raggiungere obiettivi ambiziosi di controllo. Peraltro richiede al paziente responsabilità e adesione, può provocare ipoglicemie e non favorisce affatto la riduzione ponderale. Il suo utilizzo in fase di scompenso acuto alla diagnosi può essere preso in considerazione, mentre molto discusso è il suo impiego nelle fasi successive.

L'assunzione d'insulina è lo strumento che meglio di ogni altro consente di raggiungere e mantenere il cosiddetto equilibrio glicemico, vale a dire una concentrazione ottimale di glucosio nel sangue (glicemia).

L'insulina viene assunta per via sottocutanea e non per via orale (l'acidità gastrica infatti determina una profonda alterazione della struttura insulinica, che perde d'efficacia). Al momento attuale le modalità di somministrazione sono tre: la siringa monodose, la penna e il microinfusore. Siringhe monouso sterili con ago già inserito sono da tempo disponibili. A questa modalità di somministrazione, si è affiancata la 'penna' che permette di effettuare più iniezioni cambiando solamente l'ago.

La somministrazione subcutanea continua (CSII in sigla inglese), effettuata attraverso i microinfusori (o pompe per insulina), permette l'infusione del farmaco sottocute 24 ore su 24 a opera di un apparecchio computerizzato.

Mimare il funzionamento del pancreas

L'obiettivo della terapia insulinica è garantire in ogni momento la presenza nell'organismo della giusta quantità d'insulina. Un pancreas sano dispone di 'sensori' della glicemia e può rilasciare di minuto in minuto la quantità necessaria d'insulina. Per mimare il funzionamento del pancreas, nel paziente con T1DM, sono necessarie ogni giorno 3-4 iniezioni con insuline di tipo differente e con

dosaggi differenziati prima dei pasti e al momento di coricarsi. Il fabbisogno medio varia da paziente a paziente in rapporto con la fase di sviluppo corporeo, di durata della malattia e della residua funzione β -cellulare.

I Pediatri abituati a trattare il T1DM devono tenere presente che la gestione del paziente con T2DM è del tutto diversa. Il grado di insulinoresistenza è molto variabile e si associa a una esuberante secrezione dell'ormone. Il rischio di ipoglicemia è quindi potenzialmente maggiore rispetto al classico paziente T1DM normopeso e poco o per nulla insulinoresistente. Un secondo aspetto negativo della terapia insulinica è che questa è in grado di normalizzare la glicemia ma aumenta, nel paziente T2DM, l'iperinsulinemia facilitando l'incremento ulteriore di peso.

Sulla base di queste considerazioni, è ovvio che al momento attuale il ricorso alla terapia insulinica del T2DM appare scarsamente giustificata.

D'accordo con il Consensus Statement dell'ADA, l'approccio terapeutico nei confronti dell'adolescente con T2DM dovrebbe prevedere in primo luogo:

- *la motivazione a un radicale cambiamento dello stile di vita basato su una dieta rigorosa e incentivazione dell'attività fisica, da attuare per un periodo minimo di 3-6 mesi;*
- *qualora questo si sia dimostrato inefficace, prendere in considerazione il ricorso a una terapia farmacologica con metformina;*
- *se il quadro chimico metabolico evolve in senso peggiorativo, prescrivere acarbose o aggiungere un altro farmaco orale;*
- *solo in caso di ulteriore fallimento si può passare alla terapia con insulina.*

In mancanza di studi sugli effetti di lungo termine nell'assunzione d'insulina, sono peraltro compresi-

bili le esitazioni del Pediatra. Nel T1DM non vi sono alternative, mentre nel T2DM si deve sempre ricordare che è possibile mantenere una buona secrezione insulinica, e ristabilire l'equilibrio glicemico soltanto migliorando la sensibilità all'insulina con la dieta e l'esercizio.

L'insulina è sovraprescritta?

Secondo il 'consensus panel' dell'ADA il ricorso all'insulina nei casi di T2DM in età pediatrica sembra essere troppo frequente e precoce. Le ragioni per questo eccesso di prescrizione sono diverse:

- *scarsa conoscenza degli ipoglicemizzanti orali da parte del Pediatra;*
- *tendenza a una diagnosi precipitosa e superficiale di T1DM nel paziente giunto in chetoacidosi;*
- *'effetto psicologico' del trattamento insulinico.*

Il secondo e il terzo di questi punti meritano alcune righe di approfondimento.

Un ricorso inappropriato all'insulina, di fronte a esordio con chetosi, è comprensibile anche perché la diagnosi differenziale fra T2DM e il più probabile T1DM richiede l'esecuzione di dosaggio di autoanticorpi specifici non sempre attuabili in ospedali poco attrezzati.

Alcuni autori (Rosenbloom 1999 e Silverstein 2000) consigliano il trattamento con insulina del paziente che arriva in DKA con glicemia superiore a 300 mg/dl, per poi passare alla metformina una volta ristabilito un accettabile equilibrio glicemico.

Il ricorso all'insulina aiuta a stimolare nella famiglia il convincimento che il diabete (e più in generale l'obesità) è una patologia seria (Sellers 2002).

Ristabilito l'equilibrio, potrebbe determinarsi un effetto simile alla 'luna di miele' sperimentata dalla

maggior parte dei pazienti T1DM. Sellers descrive casi di T2DM in cui dopo un trattamento insulinico alla diagnosi, la glicemia rimane per mesi o anni entro limiti accettabili.

La scelta del trattamento iniziale potrebbe basarsi sulle condizioni alla diagnosi:

- consulenza dietetica e prescrizione dell'esercizio fisico per i pazienti nei quali l'alterazione glicemica si rende manifesta a seguito di test di routine;
- insulina o ipoglicemizzanti orali per i casi con chetosi o DKA all'esordio.

Superata la fase iniziale, soprattutto quando la modificazione dello stile di vita si dimostri efficace, i farmaci possono essere sospesi.

Va sottolineato infine che il paziente con T2DM in età pediatrica richiede un'intensa attività di educazione sanitaria, analoga se non maggiore a quella fornita nel bambino con T1DM.

Le complicanze del diabete

Il T2DM, soprattutto nella forma particolarmente 'aggressiva' a esordio in età pediatrica, va seguito con grande attenzione e impegno dai medici e dalle famiglie in quanto può determinare sul medio e lungo termine patologie vascolari gravi e invalidanti.

L'insorgenza di T2DM nelle prime età della vita comporta un elevato rischio di eventi cardiovascolari e di 'complicanze' specifiche del diabete.

Le complicanze

Negli adulti è dimostrata una stretta correlazione fra cattiva qualità del controllo glicemico, durata della malattia e rischio di complicanze macrovascolari.

I Pediatri conoscono il rischio di complicanze che si accompagna al T1DM. Nel T2DM la situazione è peggiore. Il paziente ha un elevato rischio di sviluppare precocemente ipertensione (fattore importante nella genesi di retinopatia e nell'aggravamento della nefropatia) o aterosclerosi (che insieme alla neuropatia periferica portano alla sindrome del piede diabetico).

Il compenso è spesso sub-ottimale per la mancata percezione della gravità della malattia e per la difficoltà di instaurare una terapia efficace nel tempo.

Nella loro fase più grave le complicanze vascolari rendono assai difficile lo svolgimento di una vita di relazione o lavorativa e comportano gravi costi diretti (la dialisi per la nefropatia terminale, la certosina assistenza al piede diabetico) e indiretti (la cecità).

L'IDF Consensus segnala con preoccupazione che quando il T2DM esordisce in età pediatrica la manifestazione di queste complicanze può coincidere con 'la fase di maggior impegno lavorativo e sociale' del soggetto.

Alcuni studi paiono appoggiare questo timore. In Dean

(2002) un gruppo di 51 pazienti che avevano sviluppato il T2DM fra i 18 e i 33 anni sono stati rivisti dopo trent'anni. Di questi 5 erano morti, 3 in dialisi a causa della nefropatia, 1 aveva perso la vista per la retinopatia e 1 aveva subito una amputazione per le conseguenze del piede diabetico.

La prevenzione delle complicanze

La prevenzione secondaria del T2DM prevede quindi un protocollo stretto di controlli del fondo oculare, della funzionalità renale e cardiovascolare. "Non è chiaro" si scrive

LE COMPLICANZE RESE SEMPLICI

Si definiscono come 'complicanze microvascolari' del diabete le alterazioni istologiche funzionali dei piccoli vasi (capillari) che si manifestano con i quadri di:

- retinopatia diabetica (che provoca un danneggiamento della retina);
- nefropatia diabetica (che riduce la funzionalità dei reni). Soprattutto nel T2DM, si aggiungono le complicanze macrovascolari a carico dei grossi vasi:
- neuropatia periferica (che provoca un'alterazione e una riduzione della sensibilità al piede e agli arti inferiori);
- neuropatia autonoma (minore sensibilità e alterato funzionamento del sistema nervoso che regola cuore, stomaco e intestino).

Le complicanze sono correlate:

- alla durata del diabete;
- al compenso glicemico medio sul lungo termine.

Si ipotizza che l'ampiezza delle oscillazioni (picchi iperglicemici) e anche la frequenza e la gravità delle ipoglicemie possano svolgere un ruolo di accelerazione nello sviluppo delle complicanze.

nell'ADA Consensus "se in età giovanile rivesta la stessa importanza che nell'adulto". La prevenzione delle complicanze si realizza soprattutto mantenendo i pazienti il più a lungo possibile in condizioni vicine alla normoglicemia.

Diversi studi a partire dal DCCT per il T1DM e dall'UKPDS per il T2DM hanno permesso di affermare che il buon controllo glicemico consente di ridurre l'incidenza, ritardare l'esordio e rallentare l'evoluzione delle complicanze vascolari.

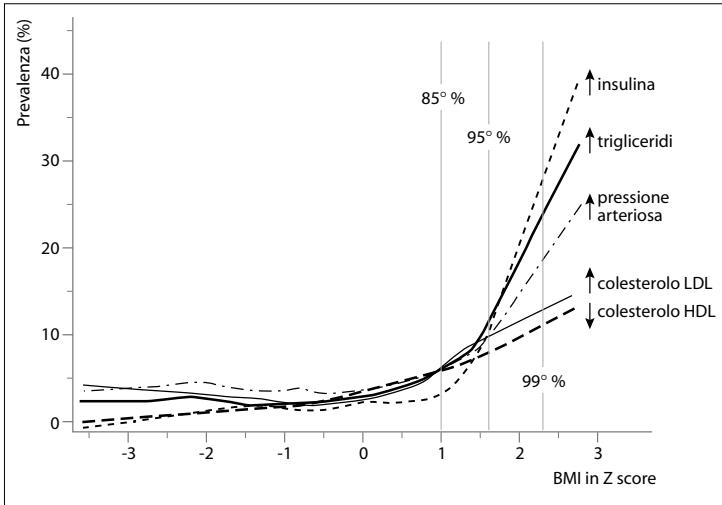
Un diabete 'veloce'

Si ha la sensazione che il T2DM in età pediatrica abbia un 'andamento accelerato' (Goran 2003). Negli adulti spesso occorrono decenni prima che un'alterata tolleranza al glucosio evolva in diabete (sebbene in questo periodo silente si possano porre le basi di complicanze micro e macrovascolari significative).

In età pediatrica un diabete franco "ha la probabilità di svilupparsi in tempi più rapidi" si scrive nello studio citato. I confronti sono però difficili anche perché nell'adulto – se si esclude la gravidanza – l'organismo non si confronta con fasi di 'naturale' insulinoresistenza paragonabili a quella che caratterizza la pubertà.

CAPITOLO 4

Obesità, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare



A partire da elevati livelli di BMI esiste una correlazione diretta fra eccesso ponderale e prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare. Il grafico è basato sui dati del Bogalusa Heart Study. Lo Z score 1 corrisponde all'85° percentile, lo Z score 1,64 al 95° percentile e il 2,33 al 99° percentile.

Fonte

David S. Freedman, *Childhood Obesity and Coronary Heart Disease in Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds): Obesity in Childhood and Adolescence. Pediatr. Adolesc. Med. Basel, Karger, 2004, vol. 9, pp. 160-169.*

IN BREVE

- Si definisce sindrome metabolica la presenza di 3 o più delle seguenti condizioni: obesità, insulinoresistenza, diabete o IGT, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ridotti livelli di colesterolo HDL, ipertensione.
 - Il T2DM e l'IGT sono elementi della sindrome metabolica.
 - Queste condizioni sono tutte determinate dall'insulinoresistenza e rappresentano di per sé fattori di rischio cardiovascolare. La loro simultanea presenza aumenta in maniera esponenziale il rischio cardiovascolare.
 - La sindrome metabolica comporta anche il rischio di grave disfunzione epatica a lungo termine, mentre a breve termine vanno valutate possibili anomalie endocrine, quali la sindrome dell'ovaio policistico.
 - Tutti gli aspetti della sindrome metabolica possono rallentare nella loro evoluzione e perfino regredire con un miglioramento degli stili di vita e una riduzione del peso corporeo. Alcuni farmaci hanno mostrato effetti 'trasversali' su più condizioni.
 - La possibilità di danno cardiovascolare a esordio precoce già in età pediatrica richiede un fortissimo impegno per la rimozione dei fattori di rischio, e il mantenimento di una normale attesa e qualità di vita dei pazienti.
-

Sindrome metabolica e obesità

Il T2DM è solo una delle possibili manifestazioni della sindrome metabolica, ciascuna delle quali contribuisce, alla comparsa di eventi cardiovascolari (ischemia cerebrale, infarto). L'iperinsulinemia è considerata il fattore comune di queste condizioni.

Sindrome metabolica: solo fra i giovani con grave obesità

La sindrome metabolica (che è stata denominata anche 'sindrome X', 'diabesità' o 'sindrome da insulinoresistenza'), è frequente nella popolazione adulta con obesità grave. In età pediatrica sembra meno diffusa. Rara nei soggetti sovrappeso o 'a rischio di obesità', è frequente fra gli adolescenti obesi o gravemente obesi.

Secondo Freedman (2004), che basa le sue analisi soprattutto sul Bogalusa Heart Study, studio longitudinale effettuato sulla popolazione pediatrica di una cittadina della Louisiana negli anni tra il 1973 e il 1995 (Freedman 1997), è possibile rilevare una correlazione diretta fra peso e incidenza delle singole manifestazioni della sindrome metabolica solo nei casi di grave obesità.

Tra il 1° e l'85° percentile per esempio, l'incidenza di valori fuori norma è bassa: dall'1% al 3%. Dall'85° percentile in poi si registra una correlazione forte ed esponenziale. Tra i soggetti estremamente obesi (BMI pari o superiore al 99° percentile) il 40% ha iperinsulinemia, il 15% un basso livello di colesterolo HDL e il 33% ipertrigliceridemia (Freedman 2004).

La sindrome metabolica, intesa come presenza di almeno due altre condizioni oltre all'obesità, sarebbe riscontrabile:

- in un caso su mille fra gli adolescenti normopeso o in moderato sovrappeso (fino all'85° percentile);
- in un caso su 14 (7%) fra gli adolescenti a rischio di obesità (tra l'85° e il 95° percentile);
- in un caso su 4 (25%) fra gli adolescenti obesi.

Rapportato alla popolazione generale questo significa (Cook 2003) che la sindrome metabolica è presente nel 4,2% degli adolescenti americani fra i 12 e i 19 anni (per l'esattezza nel 6,1% delle femmine e nel 2,1% dei maschi), pari a circa 910 mila ragazzi americani.

LA SINDROME METABOLICA

Presenza di tre o più delle seguenti alterazioni:

- Obesità;
- Trigliceridi > 95° centile;
- Colesterolo HDL < 5° centile;
- Ipertensione (pressione sistolica e/o diastolica > 95° centile);
- Insulinoresistenza (alterata glicemia a digiuno >100 mg/dl oppure ridotta tolleranza glucidica oppure T2DM).

Fonte: *AACE - American Association of Clinical Endocrinologist 2001.*

Questi dati sono stati raccolti dalla terza edizione dello studio NHANES effettuato tra il 1988 e il 1994 su un campione di 2530 americani in età pediatrica.

Secondo uno studio (Weiss 2004) pubblicato sul *New England Journal of Medicine* l'incidenza della sindrome metabolica in età pediatrica sarebbe, fra i soggetti gravemente obesi, molto più alta di quanto precedentemente riportato. Lo studio, condotto nel Dipartimento di Pediatria della Yale School of Medicine, ha rilevato sindrome metabolica nel 39% dei soggetti moderatamente obesi (fra il 97° e il 99° percentile) e nel 50% dei soggetti gravemente obesi, mentre nel gruppo di controllo sovrapponibile per età, sesso ed etnia ma con BMI normale, nessuno era affetto dalla patologia.

Ogni elemento della sindrome metabolica peggiora con l'aumentare dell'obesità indipendentemente da età, sesso e pubertà.

Ipertrigliceridemia

Nei pazienti con sindrome metabolica e IGT o T2DM sono frequenti anomalie del profilo lipidico (Rosenbloom 2003), quali:

- ipertrigliceridemia;
- alti livelli di lipoproteine ad altissima densità (VLDL);
- alti livelli di colesterolo totale;
- bassi livelli di colesterolo HDL;
- aumento delle LDL.

Il meccanismo che lega l'iperinsulinemia allo squilibrio glico-lipidico è complesso da descrivere. L'insulinoresistenza promuove nelle cellule adipose la conversione dei depositi di trigliceridi in acidi grassi liberi (FFA). Un'alta concentrazione di FFA rappresenta per il fegato un segnale per la neoglucogenesi, la quale a sua volta comporta un aumento dell'insulinemia. L'insulina inoltre fornisce alle cellule il

glucosio necessario per formare trigliceridi e altera il funzionamento del fegato che converte il glucosio in acidi grassi. Nel tessuto muscolare infine l'eccesso di acidi grassi liberi riduce la sensibilità all'insulina.

Più giovane è l'età del soggetto, maggiore è la possibilità che la dislipidemia sia secondaria a specifiche patologie ereditarie (dislipidemie familiari) e non allo squilibrio metabolico (obesità e insulinoresistenza). Il Pediatra dovrà quindi sempre escludere queste possibili cause attraverso gli esami opportuni. In linea generale il sovrappeso è la causa principale di squilibrio lipidico: il 90% dei bambini con alti livelli di trigliceridi sono anche sovrappeso (Freedman 1999).

Per i trigliceridi si ritengono accettabili in età pediatrica valori inferiori a 150 mg/dl a digiuno, da sorvegliare con controlli trimestrali i valori compresi fra 150 e 200 mg/dl mentre un trattamento (solo dietetico nelle prime fasi) si impone per i valori superiori a 300-400 mg/dl. L'intervento farmacologico è obbligatorio allorché la trigliceridemia sia molto elevata (oltre 1000 mg/dl) al fine di ridurre il rischio di pancreatite e va preso in considerazione qualora le prescrizioni comportamentali si rivelino eluse o insufficienti.

Colesterolo

Come è noto, livelli elevati di trigliceridi o colesterolo totale, con una quota ridotta di colesterolo 'buono' HDL contribuiscono a determinare il danno vascolare.

Una piccola quota dei soggetti obesi e una quota importante di quelli fortemente obesi in età pediatrica mostrano ipercolesterolemia. La dislipidemia in età pediatrica è predittiva rispetto alla dislipidemia in età adulta (Lauer 1990): molti (ma non tutti) bambini con dislipidemia conserveranno anche da adulti un profilo lipidico alterato. Secondo il Consensus Statement ADA una quota di colesterolo HDL inferiore a 35 comporta da sola un rischio di sviluppa-

re precocemente (prima dei 55 anni) malattie cardiovascolari. Il valore meglio correlato a un rischio cardiovascolare pare essere la quota di LDL, mentre minore interesse riveste il colesterolo totale. Secondo alcuni lavori (fra gli altri Tershakovec 2002) l'ipercolesterolemia infantile in soggetti non sovrappeso (per esempio con colesterolo LDL > 75° percentile a 5-6 anni di età), è un fattore predittivo indipendente di obesità (a 12 anni). Questa associazione risulta statisticamente significativa solo nelle bambine. La presenza di dislipidemie in età pediatrica va quindi considerata con attenzione anche nel soggetto sovrappeso ma non obeso. In età pediatrica la terapia dell'ipercolesterolemia consiste in un cambiamento dello stile di vita. La risposta in età pediatrica a cambiamenti anche parziali (per esempio aumento dell'esercizio fisico senza interventi sull'alimentazione) è sicura e rilevabile in tempi brevi. La dislipidemia del soggetto obeso è estremamente sensibile a cambiamenti dello stile di vita e alimentare.

In questa luce dovrebbero essere lette le raccomandazioni dall'ADA, la quale consiglia di:

- *prescrivere un mutamento nello stile di vita (dieta a minor tenore di grassi e calorie, abbandono della sedentarietà, esercizio fisico);*
- *rivedere a cadenza semestrale il profilo lipidico a digiuno dei pazienti con valori borderline o superiori alla norma;*
- *dopo 6 mesi dall'inizio dell'intervento se il colesterolo LDL è compreso fra 100 e 129 mg/dl insistere sul trattamento non farmacologico;*
- *se a 6 mesi dall'inizio dell'intervento il colesterolo LDL è compreso fra 130 e 160 mg/dl considerare se la presenza di altri aspetti della sindrome metabolica renda opportuno un trattamento;*
- *se il colesterolo LDL supera i 160 mg/dl iniziare un trattamento farmacologico.*

Idealmente il trattamento farmacologico della ipercolesterolemia nel paziente obeso in età pediatrica dovrebbe limitarsi alle resine. La compliance a questo tipo di prescrizione è generalmente bassa nell'adolescenza. Le Linee guida dell'ADA affermano che, secondo alcuni trial, le statine possono essere usate in età pediatrica partendo con dosi molto ridotte e controllando sia il successo della terapia sia i suoi effetti secondari.

Come è noto, le statine possono avere conseguenze a livello epatico e muscolare. Il trattamento va interrotto ai primi segni di miopatia, qualora la paziente intenda o possa concepire e qualora le transaminasi, valutate di frequente, segnalino valori superiori a tre volte i limiti di norma.

Ipertensione e rischio cardiovascolare

Gli effetti a medio termine dell'obesità a esordio precoce sono la sua persistenza negli anni seguenti e la generazione di fattori di rischio cardiovascolare, possibili premesse per lo sviluppo di malattie nell'adulto.

Rischio cardiovascolare

In età pediatrica non è usuale constatare eventi cardiovascolari di origine metabolica. Tuttavia in letteratura si possono trovare alcune segnalazioni relative soprattutto a soggetti obesi o gravemente obesi e, a maggior ragione, con sindrome metabolica e T2DM. In questi soggetti sono state riscontrate per esempio alterazioni nella frequenza cardiaca, ritenute manifestazioni iniziali di disfunzione cardiovascolare. Anche in questo caso si tratta di segnalazioni isolate e sul tema non sono stati finora effettuati studi che rispondono per numero di casi o metodologia adottata, ai criteri della Evidence Based Medicine (EBM).

Ipertensione

Nell'adulto lo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari del diabete deriva dall'ipertensione per una quota pari al 35-75% (Gress 2000). Nel bambino il rapporto tra eccesso ponderale e ipertensione non è stato ben indagato per la difficoltà di ottenere dati significativi.

In età pediatrica i valori soglia stabiliti per gli adulti non sono applicabili. I valori pressorii variano di anno in anno e vanno corretti tenendo in considerazione la statura del soggetto.

La soglia di attenzione si supera quando in almeno due misurazioni su tre il paziente mostra una pressione arteriosa superiore al 95° percentile. L'approccio terapeutico iniziale prevede il cambiamento nello stile di vita: alimentazione sana e moderata con un minor tenore di sodio. A fronte di risultati insoddisfacenti, la terapia di prima scelta è rappresentata dagli ACE-inibitori, soprattutto se è presente anche microalbuminuria. Il

Consensus dell'ADA suggerisce come seconda scelta β -bloccanti, calcio antagonisti e diuretici a bassi dosaggi. Nei pazienti diabetici i β -bloccanti possono aggravare le crisi glicemiche nascondendone i prodromi "ma in casi selezionati i loro vantaggi possono superare i rischi" (ADA Consensus).

L'aterosclerosi in età pediatrica

I primi segni di ispessimento e occlusione delle arterie sono già presenti in età pediatrica. L'aterosclerosi inizia addirittura prima della nascita, probabilmente a seguito dell'elevato livello di trigliceridi nel sangue materno.

Quanto avviene nell'adulto è solo l'ultima fase di un processo aterosclerotico a carico dei vasi arteriosi (coronarie, aorta...) iniziato nelle prime fasi della vita e progredito nel tempo a causa dell'ipercolesterolemia e/o ipertensione correlati all'obesità (Bernasconi 2005). La relazione fra BMI e aterosclerosi in età pediatrica può essere oggi valutata con esami non invasivi come la ultrasonografia carotidea che permette di misurare la IMT (spessore della intima-media della parete dell'arteria, Touboul 2001). Pur con diversi limiti (Spence 2002) la IMT è considerata negli adulti un buon indicatore della aterosclerosi generale.

Una stretta correlazione tra obesità e spessore dell'arteria carotidea è stata osservata nel Muscatine Heart Study (Davis 2001), soprattutto nel sesso femminile. Anche studi effettuati in età pediatrica hanno rilevato una correlazione fra obesità e spessore dell'arteria carotidea (Lavrencic 1996, Jarvisalo 2002).

Chi è obeso da piccolo correrà un rischio maggiore di sviluppare malattie ed eventi cardiovascolari da adulto? Studi effettuati sull'arco di decenni pur con tutti i limiti del caso (ampiezza del campione, possibilità di eseguire studi longitudinali, valori soglia per il BMI, metodi utilizzati) sono univoci: Freedman (2004) riferisce che i bambini in sovrappeso hanno un rischio di malattie cardiovascolari pari a 1,7-2,6 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. La correlazione è più significativa per i maschi.

Conseguenze epatiche

Frequentissima fra gli obesi e rilevata anche in età pediatrica, la presenza di grasso nel fegato (steatosi) può dare luogo con il passare degli anni, a una epatite. Il fegato danneggiato aggrava lo squilibrio metabolico e può, a distanza di tempo, degenerare in cirrosi.

Si chiama steatosi epatica l'infiltrazione di grasso nel fegato. Questa condizione è diffusa nella popolazione generale. Tra le persone in sovrappeso e diabetiche la frequenza può arrivare all'80%.

In un caso su 10 la steatosi evolve in steatoepatite; una patologia nella quale le cellule grasse determinano la distruzione di quelle del fegato, gli epatociti. Nel caso di soggetti in sovrappeso o obesi si parla di steatoepatite non alcolica (vale a dire non legata a un rilevante consumo di alcol). La sigla inglese è NASH.

Nella steatoepatite, le cellule del fegato sono gradualmente rimpiazzate da tessuto cicatriziale (fibrosi). Col tempo la fibrosi può evolvere in cirrosi. Nell'adulto 8 casi su 10 di steatoepatite non alcolica sono rilevati in soggetti insulinoresistenti in sovrappeso o obesi.

La steatosi è rilevabile in molti bambini obesi già a partire dall'età scolare (Vajro 1994). Franzese (1997) ha addirittura rilevato percentuali tra il 30-40% in un gruppo di 300 bambini residenti a Napoli.

Il trattamento della steatosi già in età pediatrica contribuisce alla prevenzione della steatoepatite la cui presenza è correlata alla durata e alla gravità della steatosi e dello scompenso glicemico. Esiste peraltro una componente genetica che facilita o permette l'evoluzione della steatosi in steatoepatite.

La fibrosi può impiegare decenni prima di evolvere in cirrosi e questa può rimanere compensata per lungo tempo. Nel T2DM con esordio in età adulta, la steatoepatite ha di

rado il tempo di trasformarsi in un serio problema medico. Diverso il caso dell'esordio precoce in un paziente giovane nel quale il riscontro di steatoepatite impone un'attenta sorveglianza.

Diagnosi e terapia della steatoepatite

La steatosi può essere rilevata con una ecografia o una risonanza magnetica. Alcuni autori consigliano di effettuare periodicamente una ecografia del fegato in tutti gli adulti obesi o in sovrappeso con altri sintomi di sindrome metabolica. Questa raccomandazione potrebbe essere estesa anche all'età pediatrica.

Laddove la steatosi è rilevata ecograficamente (e quindi è importante perché l'ecografia è in grado di documentare steatosi epatica solo se la percentuale di grasso è superiore al 25% del peso totale del fegato) sono consigliati esami periodici delle transaminasi. In casi selezionati può essere necessario eseguire la biopsia epatica.

Riducendo il peso e riportando nella norma i trigliceridi nel sangue è possibile fermare o rallentare l'evoluzione della steatoepatite (Vajro 1994). Sono quindi da consigliare modificazioni nello stile di vita e assunzioni di farmaci idonei. Quasi tutti i farmaci utilizzati nel paziente con diabete e/o insulinoresistenza hanno effetti positivi sulla steatoepatite con l'eccezione delle sulfaniluree.

Metformina e glitazoni paiono avere effetti positivi sia indiretti (riduzione dei grassi e di glucosio nel sangue) sia diretti e possono essere considerati una indicazione specifica. Gli effetti collaterali di metformina e glitazoni segnalati nei 'foglietti illustrativi' dei farmaci sono estremamente rari e si manifestano quando il fegato e il metabolismo glucidico sono gravemente compromessi.

Conseguenze endocrine: la PCOS

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) suggerisce una grave insulinoresistenza periferica e comporta una ridotta fertilità.

Per il Pediatra e in qualche misura per i genitori, l'associazione fra obesità e disordini endocrini rappresenta un profilo di rischio da sorvegliare con attenzione per le conseguenze a lungo termine sulla fertilità. Nei soggetti obesi, l'iperinsulinemia rende più comuni alterazioni e disturbi che non è abituale osservare nell'età dello sviluppo.

Iperandrogenismo

Nelle adolescenti obese l'iperandrogenismo, secondario a iperinsulinismo e insulinoresistenza, è relativamente frequente. Esso si caratterizza per irsutismo e alterazioni del ciclo mestruale.

L'insulina stimola la produzione di androgeni e la riduzione della proteina che lega gli ormoni sessuali (SHBG) ai loro organi-bersaglio. Oltre a essere prodotti in maggiore quantità, gli ormoni sessuali (testosterone ed estrogeni), circolano pertanto liberi nel sangue. A ciò si aggiunge il fatto che il tessuto adiposo svolge un'attività di conversione periferica degli androgeni in estrogeni. Anche la eccessiva secrezione dell'ormone LH agisce sull'ovaio aumentando la produzione di androgeni. Questo particolare assetto ormonale favorisce la comparsa di una condizione seria e frequente: la sindrome dell'ovaio policistico.

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

La sindrome dell'ovaio policistico è una condizione caratterizzata da un'alterazione del ciclo: mestruazioni 'saltate', ritardate o di lunga durata, spesso associate a irsutismo o acne.

Secondo Knochenhauer (1998) la PCOS interessa il 4-12% delle donne in età fertile; frequente soprattutto nelle adolescenti obese insulinoresistenti, nei primi anni dopo il menarca.

La sua incidenza è elevata nelle donne con T2DM, e vicino alla media nelle pazienti con T1DM. Non è quindi dovuta all'iperglicemia ma all'eccesso d'insulina circolante e alla iperproduzione di ormoni androgeni.

Nelle adolescenti con PCOS è riportata (Lewy 2001) una riduzione del 50% nella insulinosensibilità dei tessuti periferici, specie a livello epatico e iperinsulinemia.

Iperandrogenismo e insulinoresistenza si rinforzano reciprocamente: gli ormoni androgeni aumentano l'insulinoresistenza e l'insulina ne stimola la produzione sia direttamente sia per via indiretta.

L'associazione di PCOS e diabete osservata in età adulta è confermata anche in età pediatrica. A parità di BMI ed età, le ragazze con PCOS hanno maggiore probabilità di sviluppare una IGT e quindi un vero T2DM.

Secondo Bavdekar (1999) il 30% delle ragazze con PCOS manifestano iperglicemia post-prandiale (IGT) e il 4% T2DM. Weiss (2004) conferma il dato: su 27 adolescenti con sindrome dell'ovaio policistico 8 sono risultate affette da IGT e una da diabete.

La presenza di PCOS in una ragazza obesa o anche solo in sovrappeso costituisce quindi un forte rischio di sviluppare il diabete e deve stimolare interventi di prevenzione.

L'aspetto più preoccupante della PCOS è la sua ricaduta sulla fertilità. Le alterazioni del tessuto ovarico fanno sì che i cicli mestruali si caratterizzino per assenza di ovulazione.

La paziente ha difficoltà nel concepimento e corre un rischio di aborto spontaneo superiore alla norma.

A questo proposito va notato che, indipendentemente dall'età, il rischio di aborto spontaneo e malformazioni fetali in una gestante con T2DM è almeno pari a quello di una gestante T1DM normopeso ben controllata (Homko 2003).

La terapia della PCOS mira in primo luogo a ridurre l'insulinoresistenza. Questo obiettivo può essere raggiunto prescrivendo un esercizio fisico regolare, alimentazione moderata e metformina (nell'ordine o insieme). Nel 60% dei casi questo intervento è sufficiente a regolarizzare il ciclo mestruale e l'ovulazione.

Se dopo 6 mesi di terapia il ciclo mestruale non è ristabilito, si può valutare l'utilità di ricorrere a terapia con antiandrogeni i quali peraltro hanno un effetto teratogeno. Il concepimento deve quindi essere evitato durante la terapia con antiandrogeni.

Crescita anticipata

I bambini e le bambine obesi sono inizialmente più alti. Quasi sempre presentano una statura superiore al 50° percentile e comunque superiore al target genetico che raggiungerebbero sulla base dell'altezza dei genitori. Questo vantaggio staturale viene progressivamente perduto e la statura finale non è statisticamente differente rispetto a quella dei soggetti normopeso.

Questo fenomeno potrebbe far pensare a una maggiore produzione di GH (forse per la quota maggiore di IGF1 libero). In realtà la secrezione dell'ormone della crescita, sia spontanea che dopo stimolo farmacologico, è ridotta. La crescita staturale accelerata è quindi dovuta:

- *alla funzione anabolica dell'insulina presente in grandi quantità e all'iper nutrizione;*
- *alla maggiore biodisponibilità del GH (indotta dalla presenza maggiore della sua binding protein).*

L'eccesso d'insulina quindi 'anticipa' la crescita (anche l'età ossea è avanzata rispetto all'età cronologica) e fa comparire precocemente i primi segni della pubertà. Non si tratta di una vera pubertà precoce quanto di un pubarca prematuro. Si può riscontrare un inizio di peluria pubica o ascellare a 10 anni, mentre le altre manifestazioni avverranno a 12 anni.

Questo dipende probabilmente dalla diminuzione dei livelli di SHBG e da un effetto di stimolazione sulle ghiandole surrenali da parte dell'insulina. L'iperinsulinemia si associa infatti a elevati livelli circolanti di androgeni surrenalici.

CAPITOLO 5

La prevenzione: gravidanza, alimentazione, esercizio fisico



Alla corretta alimentazione, spesso riassunta nelle famose immagini di piramidi alimentari, va sempre associata attività fisica. La creazione di una piramide dell'attività fisica può servire a rendere più efficace e immediato il messaggio del medico.

IN BREVE

- Il trattamento dell'obesità, nonostante l'impegno e la professionalità degli operatori, non ha sinora dato risultati particolarmente soddisfacenti.
 - Il Pediatra può ottenere persistenti risultati positivi intervenendo, insieme alle famiglie e ad altri operatori, nella fase in cui prendono forma abitudini e stili di vita.
 - Questo intervento congiunto è importante al fine di attuare una prevenzione primaria dell'obesità ed evitare o ritardare l'evoluzione verso la sindrome metabolica e del T2DM nei soggetti obesi.
 - Non va sottovalutato il ruolo della situazione nutrizionale durante la gravidanza, fortemente correlato allo sviluppo di dismetabolismi nell'infanzia e nella maturità.
 - Già in età prescolare e negli anni di scuola la riduzione della sedentarietà affiancata da regolari attività aerobiche è efficace ai fini preventivi.
 - Modificazioni qualitative nelle scelte alimentari e nel contesto in cui avviene l'alimentazione sono più efficaci che restrizioni temporanee.
-

La prevenzione dell'obesità

Ottenere risultati stabili sull'adulto obeso è molto difficile. Migliori sono le prospettive se l'intervento è effettuato nella prima fase della vita per prevenire l'aumento di peso e indurre sane abitudini.

Il trattamento dell'obesità (Review 2003) , nonostante l'impegno e la professionalità degli operatori, non ha sinora dato risultati particolarmente soddisfacenti. Maggiori vantaggi potrebbero derivare dagli interventi da attuarsi il più precocemente possibile (Whitaker 2003). La prevenzione può essere primaria, secondaria o terziaria. Se parliamo di obesità, l'obiettivo della prevenzione primaria è evitare che i bambini divengano sovrappeso o a rischio di obesità. La prevenzione primaria si applica indistintamente alla popolazione generale.

La prevenzione secondaria s'indirizza sui soggetti che mostrano già i primi segni di obesità o sono portatori di fattori di rischio (per esempio familiarità, comportamenti alimentari errati e sedentari, ecc.) e mira a scongiurare l'aggravarsi dell'obesità o lo sviluppo delle malattie a esse correlate.

La prevenzione terziaria è finalizzata a ridurre le complicanze associate all'obesità e coincide con il trattamento (Bernasconi 2005).

La prevenzione del T2DM in età pediatrica

Per i Pediatri, abituati a un diabete come quello di tipo 1 che, nonostante gli sforzi e le ricerche non appare al momento prevenibile, la prevenzione della sindrome metabolica e del T2DM è un campo parzialmente nuovo. Al momento attuale non esistono programmi o trial su larga scala esplicitamente finalizzati alla prevenzione del T2DM in età pediatrica.

Molto si è per lo meno fatto nel tentativo di ridurre la frequenza dell'obesità nel bambino e partendo da tali espe-

rienze si può pensare di ridurre la diffusione di queste 'nuove' patologie.

Alcune fasi della vita si prestano in maniera particolare a un'attività di prevenzione primaria e secondaria:

- il periodo della gravidanza e il primo anno di vita;
- i primi anni di vita con particolare attenzione per i 5-7 anni;
- l'adolescenza.

L'ambiente intrauterino e i primi anni di vita

La prevenzione dell'obesità e della sindrome metabolica inizia in utero. L'equilibrio metabolico in ambiente intrauterino può infatti avere conseguenze di lungo termine. Altrettanto importanti sono gli interventi educativi e un attento controllo dello sviluppo ponderale nei primi anni di vita.

In talune condizioni l'ambiente intrauterino può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di obesità e insulinoresistenza da cui derivano IGT o T2DM.

Durante la gestazione la madre accede frequentemente alle cure e mostra una particolare propensione a mettere in pratica i consigli dei medici. Questo vale, ovviamente in misura diversa, anche per madri appartenenti a gruppi etnici o a contesti socioculturali nei quali l'accesso alle cure a fronte di condizioni non acute o non percepite come acute, è sporadico.

Madri diabetiche – figli con IGT

I figli di madri diabetiche hanno una particolare probabilità di sviluppare, se non il diabete, un'alterata tolleranza al glucosio (IGT).

Quando si parla di madri con diabete si intendono le gestanti affette da T1DM o T2DM pre-esistente alla gravidanza o con diabete gestazionale. Fra i 10 e i 16 anni, a parità di BMI, presenta IGT il 9,3% dei figli di madri diabetiche contro il 2,5% dei coetanei.

Peso alla nascita

L'iperglicemia in gravidanza non si riscontra solo nelle pazienti che erano già diabetiche prima del concepimento, ma anche in una parte della popolazione che sviluppa durante la gravidanza una forma di diabete chiamato gestazionale o gravidico.

DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete gestazionale colpisce il 3-5% delle donne in attesa di un figlio. La percentuale sale leggermente con l'età e cresce, ma non drasticamente, nelle donne obese o che hanno avuto casi di diabete in famiglia. Il diabete gestazionale è una patologia caratterizzata da iperglicemia, ma di durata limitata: dopo il parto tende normalmente a scomparire.

Viene diagnosticato mediante il test da carico di glucosio (OGTT) eseguito fra la 24° e la 28° settimana di gestazione.

Una gestante con diabete gestazionale deve controllare spesso la glicemia e seguire un regime alimentare, poiché un ambiente intrauterino iperglicemico può portare a macrosomia fetale e determinare un'alterazione del metabolismo del figlio nelle età successive.

Secondo alcuni studi infatti la glicemia della madre prima del parto e i livelli di insulinemia fetali e neonatali potrebbero essere predittivi dell'obesità e del rischio di diabete in età pediatrica (Buchanan 1999).

Chi ha avuto un diabete gestazionale ha un rischio più elevato di sviluppare T2DM nel corso degli anni. Il rischio è scongiurabile aumentando l'esercizio fisico e riducendo il peso.

L'iperglicemia all'inizio e durante la gravidanza è associata:

- a un maggior rischio di aborto;
- alla cosiddetta macrosomia fetale;
- al rischio di iperglicemia nei primi giorni di vita;
- a un maggior rischio di sviluppare T2DM in età adulta.

La curva a U

Anche il basso peso alla nascita è predittivo di diabete in età adulta. Studi condotti in vari Paesi hanno evidenziato una correlazione fra basso peso alla nascita e sviluppo di T2DM, dislipidemia e ipertensione in età adulta (Lithell 1996, Phillips DI 1998). Questa relazione è stata osservata anche in età pediatrica da uno studio condotto su un'ampia casistica di bambini e adolescenti fra i 6 e i 18 anni di Taiwan (Wej 2003). Un basso peso alla nascita esprime spesso una situazione di inadeguata nutrizione del feto. Questo potrebbe rispondere alla 'sfida' dell'ambiente intrauterino e assicurarsi la sopravvivenza attraverso meccanismi adattativi endocrino-metabolici. L'ipotesi è coerente con la teoria del 'thrifty phenotype', o del 'gene risparmiatore', secondo la quale l'insulinoresistenza potrebbe essere la logica risposta a una situazione di scarso apporto nutrizionale (McCance 1994). Esisterebbe quindi una sorta di 'curva a U' nella quale la correlazione tra peso alla nascita e T2DM è alta sia al di sotto dei 2,5 chili di peso al parto (se il parto è a termine) sia oltre i 4 chili. Una situazione di questo tipo è stata rilevata per la prima volta nella popolazione degli indiani Pima caratterizzata da elevata prevalenza di obesità, insulinoresistenza e T2DM.

L'adiposity rebound

Recenti studi dimostrano che il rischio di obesità e IGT in età adulta si associa oltre che con un peso alla nascita abnormemente basso o alto, anche con una sua troppo rapida crescita nei primi anni di vita (Bhargava 2004 e Bavdekar 1999).

Nella popolazione pediatrica, dopo il primo anno di vita, i valori di BMI diminuiscono per poi stabilizzarsi e riprendere ad aumentare fisiologicamente in età prescolare.

Questo fenomeno viene definito rimbalzo adiposo o 'adiposity rebound'. Alcuni studi hanno dimostrato che in soggetti con basso peso neonatale un adiposity rebound particolarmente precoce comporta un elevato rischio di sviluppare obesità grave che persiste in età adulta.

Adolescenza: un'età per la prevenzione?

Le abitudini alimentari e le valorizzazioni relative al cibo si instaurano nella prima, forse nella primissima infanzia. Tuttavia nella fase adolescenziale i soggetti possono, almeno in linea teorica, essere raggiunti e condividere messaggi anche complessi relativi per esempio al contenuto nutrizionale degli alimenti, o alla corretta composizione di un pasto. L'adolescenza è quindi un'età nella quale è ancora possibile intervenire in sede di prevenzione primaria e secondaria anche sotto il profilo psicologico e dei comportamenti.

Come? Una prima direzione d'intervento, come si vedrà più oltre, è la riduzione dei messaggi scorretti o relativi a comportamenti scorretti che attualmente giungono al pubblico generale e agli adolescenti in particolare, spesso da parte di comunicatori molto abili e con grandi mezzi a disposizione. Quanto alla diffusione di messaggi positivi, grandi spazi di miglioramento sono ancora aperti alla divulgazione di concetti e informazioni sanitarie soprattutto da parte di istituzioni pubbliche nei confronti degli adolescenti. Nell'uno e nell'altro senso, l'esperienza fatta in Italia e in altri paesi, relativamente al tabagismo, può essere utile. Occorre riprendere in mano l'idea, ben nota fino a pochi decenni or sono, che i mass media, soprattutto la televisione, sono un 'prodotto' ma anche uno strumento per la creazione di modelli sociali. Non prendere in considerazione questo aspetto significa compiere una scelta non adeguata alla sfida che l'obesità e il sovrappeso in età pediatrica lanciano. Rispetto al tabagismo però (o rispetto al consumo eccessivo di alcol che è stato il secondo fronte di intervento in molti Paesi) occorre essere coscienti della complessità della sfida. Il comportamento alimentare è più radicato nell'idea di sé del soggetto. Alla diffusione di messaggi poco calibrati o colpevolizzanti ha fatto seguito (sicuramente anche per altre cause) una rilevante crescita dei disturbi del comportamento alimentare soprattutto nella pubertà e nell'età adolescenziale.

Le abitudini alimentari

In età pediatrica l'intervento restrittivo va riservato a casi particolari. È sicuramente più corretto sviluppare programmi di educazione nutrizionale, creare interesse verso un'alimentazione sana ed equilibrata e approfondire il contesto nel quale sono assunti gli alimenti.

Nell'adulto è frequente che una dieta restrittiva ottenga in breve tempo una significativa riduzione di peso. È invece rarissimo che la forma raggiunta venga mantenuta a medio-lungo termine.

In età pediatrica ci si trova in una situazione privilegiata: esiste infatti la possibilità di modificare abitudini nutrizionali e di vita del bambino e della sua famiglia, con una vera e propria azione educativa capace di estendere i suoi effetti a lungo termine.

L'obiettivo principale che ci si deve porre è quello di creare una 'coscienza' alimentare, intervenendo sugli stili di vita che il bambino acquisisce nel corso degli anni all'interno del suo nucleo familiare.

Nella gestione del paziente obeso si deve affrontare una pluralità di obiettivi: l'intervento a breve termine sull'obesità e sulle sue conseguenze può prendere in considerazione anche interventi restrittivi (diete ipocaloriche), ma il Pediatra, la famiglia e gli altri Educatori dovranno soprattutto cercare d'incidere positivamente e in modo persistente su alimentazione, comportamento e attività fisica.

Interventi precoci

L'Istituto Superiore di Sanità consiglia di predisporre precocemente un intervento personalizzato specie per i bambini 'a rischio' perché sovrappeso. "La precocità del trattamento condiziona la sua riuscita perché con il crescere dell'età, aumentano sia il rischio della persistenza di sovrappeso in età adulta sia la difficoltà di ottenere adeguate modificazioni delle abitudini nutrizionali". Infatti, si sviluppa la 'neofobia' che riduce la disponibilità dei giovani a nuovi sapori e a nuovi alimenti.

Il peso? Ne parliamo dopo

Questo non significa, sottolinea l'ISS, che si debba puntare unicamente al raggiungimento del peso ideale. Mettere l'accento solo sul peso indirizza infatti il paziente e la famiglia su una strada sbagliata.

Dal momento che il bambino obeso tende ad aumentare il proprio peso di anno in anno, "semplicemente mantenere lo stesso peso può essere considerato un obiettivo" scrive Rosenbloom (1999).

In presenza di obesità grave o di complicanze è indispensabile tentare di ottenere una riduzione di peso mediante educazione nutrizionale associata a dieta ipocalorica bilanciata, nota l'ISS. Qualora invece il sovrappeso sia di grado medio e scevro di complicanze, si consiglia che la riduzione del sovrappeso sia ottenuta mantenendo il peso del bambino invariato attuando soltanto un'educazione nutrizionale mirata al miglioramento qualitativo delle abitudini alimentari.

Il 'setting'

È possibile che i bambini in sovrappeso non mangino quantità eccessive di cibo, ma vivano in una situazione di distorsione del 'setting', cioè del contesto all'interno del quale avviene l'assunzione di cibo. Ciò può essere corretto esortando il bambino e i suoi genitori a:

- evitare il consumo di alimenti fuori dei pasti consigliati;
- mangiare ai pasti, seduto a tavola, con gli altri componenti della famiglia;
- valorizzare la prima colazione che troppo spesso è inadeguata;
- utilizzare a merenda frutta, yogurt, pane meglio di tipo integrale o focaccia, invece dei prodotti del commercio;
- evitare periodi di digiuno prolungati.

Un'alimentazione sana

Un secondo fronte di intervento è quello delle scelte nutrizionali. Studi condotti su gruppi di bambini in sovrappeso dimostrano che i regimi alimentari abitualmente seguiti sono:

- troppo ricchi in proteine (in particolare di derivazione animale) e in grassi;
- poveri in carboidrati complessi e in fibre (frutta, verdure e legumi) e, soprattutto, caratterizzati da abitudini alimentari incongrue (colazione spesso omessa, spuntini troppo calorici e/o ripetuti più volte, doppie porzioni durante i pasti principali).

Una dieta sana prevede la riduzione dell'apporto di grassi e proteine di origine animale in particolare della carne (da limitare a 4 porzioni la settimana) e del formaggio (da limitare a una porzione settimanale) con un maggior apporto di cereali soprattutto integrali e di frutta e verdura (almeno 2 volte al giorno). Un adeguato apporto di fibre induce un senso di sazietà e genera basso indice glicemico (ISS).

Particolare attenzione deve essere prestata alle bevande gassate e zuccherate che, soprattutto negli USA, sono state addirittura identificate come il fattore che ha accelerato negli ultimi anni l'incidenza dell'obesità in età pediatrica. Per ogni quantità aggiuntiva di bevande zuccherate consumata, aumentano significativamente sia il BMI che la frequenza di obesità (James J 2004). D'altra parte una modesta riduzione del consumo di bevande gassate è associata a una riduzione del numero di bambini in sovrappeso e obesi (Ludwig 2001).

Partire dalle abitudini esistenti

Il primo passo per la soluzione dell'eccesso ponderale è la compilazione del diario alimentare nel quale il paziente è invitato a trascrivere con sincerità gli alimenti consumati, la loro quantità e l'orario di assunzione. Nessuno dei metodi di rilevazione delle abitudini nutrizionali si è dimostrato adeguato all'individuazione del reale apporto alimentare del bambino obeso (ISS), sia per i limiti degli strumenti stessi sia perché i pazienti tendono a sottostimare più o meno consciamente una serie di alimenti.

Sotto il profilo educativo, il diario è senza dubbio utile. Molte volte si evidenzieranno abitudini non adeguate, ma al loro interno si identificheranno scelte alimentari corrette che sarà possibile valorizzare, suggerendole come alternative a quelle scorrette.

Ovviamente l'approccio del medico non dovrà mai essere colpevolizzante ma di sostegno, sollecitazione e complicità al fine di indurre l'adozione di piccoli o grandi cambiamenti in direzione di una dieta equilibrata (ISS).

Obiettivi nei casi di obesità elevata o con complicanze

L'intervento sulle abitudini alimentari, associato a quello sull'esercizio fisico, può essere sufficiente in una logica di pura prevenzione primaria o nel trattamento delle obesità di grado non elevato. Laddove l'obesità sia di grado elevato e/o si sia già manifestata dislipidemia, occorre arrivare a diete ipocaloriche. "Le strategie dietetiche, associate a potenziamento dell'attività fisica" si scrive nel documento dell'Istituto Superiore di Sanità "hanno lo scopo di ottenere in ragazzi di età non inferiore a 8 anni, riduzione del sovrappeso in un periodo relativamente breve di tempo, prevenire l'insorgenza delle complicanze o ridurne la gravità se presenti e reversibili". Uno degli aspetti positivi della dieta ipocalorica bilanciata è rappresentato dal rinforzo psicologico positivo che consegue a un soddisfacente calo ponderale.

Solo in casi eccezionali si potrà discutere l'opportunità di ricorrere all'uso di farmaci e/o terapie chirurgiche. Va tenuto presente peraltro che i farmaci attualmente in commercio sono controindicati in età pediatrica a causa dei notevoli effetti collaterali e che l'intervento chirurgico va riservato unicamente a pazienti resistenti a tutte le altre terapie, quando sia stata raggiunta la statura definitiva e siano presenti gravi complicanze dell'obesità.

L'attività fisica

L'abbandono della sedentarietà e un'attività fisica spontanea durante la giornata vanno consigliate più ancora dell'esercizio fisico organizzato. Essi consentono infatti di ridurre l'insulinoresistenza con effetti benefici su tutti gli aspetti della sindrome metabolica.

È abbastanza banale dire che le persone obese 'non svolgono una sufficiente attività fisica' o che hanno 'abitudini sedentarie'. Queste asserzioni sono ancora più vere nei pazienti che sviluppano i segni della sindrome metabolica in età pediatrica.

In realtà bisognerebbe distinguere tra l'esercizio fisico, vale a dire l'attività organizzata e mirata a intervenire su parametri metabolici, e quanto avviene nel resto della giornata, durante la quale (escludendo per il momento il sonno notturno) si alternano:

- periodi di completa sedentarietà;
- periodi di normale attività quotidiana (lavoro, mestieri in casa, studio, commissioni varie);
- periodi di attività fisica spontanea (gioco).

Bisognerà quindi trattare separatamente questi aspetti, ciascuno dei quali dà un suo contributo, negativo o positivo, sia all'obesità sia all'insulinoresistenza.

Effetti sull'obesità

È provato che l'attività fisica può avere effetti positivi ampi e diversificati sull'obesità in età pediatrica. Fra i tanti trial va ricordato il Belgian Luxembourg Child Study II (Guillaume 1997) condotto su oltre mille bambini in un'area ad alta prevalenza di obesità: l'attività fisica era riuscita, soprattutto nei maschi, a ottenere una significativa riduzione della massa grassa.

Più in generale è stato dimostrato che l'esercizio fisico continuativo e organizzato:

- migliora la capacità aerobica;
- riduce la percentuale di massa grassa;
- corregge almeno in parte molti fattori di rischio associati all'insulinoresistenza.

L'attività fisica è probabilmente uno dei fattori più importanti sia nella terapia dell'obesità sia nella prevenzione del diabete e della sindrome metabolica. La disponibilità dei bambini, degli adolescenti e degli adulti a praticare sport e a partecipare ad attività fisiche dipende da molti fattori: genetici, ambientali e sociali.

Fattori genetici e forse ambientali sarebbero in gioco nel determinare anche l'effetto che una data quantità di esercizio ha sul consumo energetico dell'organismo e sulla percentuale di massa grassa.

Recentemente è stato dimostrato che il maggiore fattore di rischio per un BMI elevato in epoca adolescenziale sia un'insufficiente attività fisica vigorosa (Patrick 2004).

Effetti sulla sindrome metabolica

Soprattutto negli adulti è ben noto che l'attività fisica regolare ha importanti effetti sull'evoluzione dell'insulinoresistenza e può:

- prevenire in soggetti a rischio l'incidenza di IGT e di diabete;
- migliorare la tolleranza glicidica nei soggetti che l'hanno sviluppata;
- prevenire il danno β -cellulare nei soggetti insulinoresistenti (in pratica fermare l'evoluzione dall'insulinoresistenza al diabete);
- migliorare il profilo lipidico e ridurre l'ipertensione;
- ridurre la gravità dell'aterosclerosi e il danno cardiovascolare.

La riduzione dell'insulinoresistenza è probabilmente il principale meccanismo attraverso il quale questi effetti positivi si rendono evidenti.

L'esercizio fisico può migliorare l'insulinoresistenza, sia riducendo la quota di acidi grassi liberi e di grassi nel tessuto muscolare antagonisti dell'insulina, sia aumentando l'attività dei canali Glut-4 attraverso i quali i tessuti possono ossidare glucosio senza bisogno d'insulina.

Analizzando un gruppo di bambini fra i 5 e gli 11 anni di etnia caucasica e afro-americana (Ku 2000) si è notato che un aumento nell'esercizio fisico era sempre collegato a una maggiore insulinosensibilità indipendentemente dalla razza e dalla composizione del corpo.

Dopo 4 mesi di esercizio fisico in un gruppo di bambini obesi sono stati notati (Ferguson 1999) miglioramenti nell'insulinemia e nell'aspetto lipidico. Purtroppo laddove i bambini diventano meno attivi, questi vantaggi vengono persi.

Quali esercizi prescrivere

È stato dimostrato da diversi autori (Epstein 1999 e Parizkova J 2002) che gli esercizi più efficaci ai fini della riduzione dell'obesità sono quelli aerobici che richiedono l'uso di gruppi muscolari in diverse parti del corpo. Il nuoto, coinvolgendo quasi tutti i distretti muscolari, è lo sport più adatto, ma anche camminare a passo svelto o andare in bicicletta è altamente indicato (Goran 2003).

L'operatore non dovrebbe solo proporre attività fisiche e sportive, ma cercare di capire ciò che piace o ciò che potrebbe interessare al bambino. L'esercizio più semplice, economico e non meno efficace, è il camminare. Un'ora di cammino a una velocità moderata (4 km/ora) in piano comporta un dispendio energetico quasi tre volte superiore a quello consumato davanti alla TV.

Le barriere

La prescrizione di esercizio fisico è scarsamente accettata e messa in pratica. Esistono vari tipi di barriere che si frappongono nel paziente moderatamente motivato o che impediscono di ottenere una piena motivazione. Fra queste vale la pena di citare l'immagine dell'esercizio fisico (spesso visto come apoteosi della fitness più che come mezzo per raggiungerla), il costo delle strutture e degli accessori necessari, il ruolo spesso frenante del gruppo dei pari e, non meno importante, la fatica che il movimento impone in chi non è allenato.

L'immagine popolare del ragazzo grasso che arranca sudato e senza fiato dietro ai coetanei non è priva di fondamento. Come nota Chiarelli (2004), a parità di esercizio, il dispendio energetico dei ragazzi obesi impegnati in attività aerobiche e continuate (camminare, correre) è significativamente superiore a quello dei coetanei non obesi. Questo significa che fissando i carichi di lavoro, bisognerà darsi come obiettivo l'aumento del dispendio calorico piuttosto che la fitness cardiorespiratoria. Una ulteriore barriera è data dalla mancanza di feedback premianti, o meglio dall'erronea attesa che l'esercizio fisico comporti di per sé perdita di peso. In realtà questo spesso non accade: occorre quindi indirizzare il paziente verso variabili che possono essere automisurate e che più rapidamente migliorano a seguito dell'esercizio scelto.

Dieta ed esercizio o solo esercizio?

Nota Chiarelli (2004) citando una meta analisi (Douglas L 1994) "la percentuale di massa grassa persa da pazienti impegnati in un programma che prevedeva dieta ed esercizio fisico, era circa la metà rispetto ai pazienti impegnati solamente in una dieta. Questo costituisce la prova che l'esercizio fisico è il principale metodo di riduzione della massa grassa".

L'assunto è stato confermato da uno studio di Gutin (1995),

secondo cui nelle ragazze obese un esercizio fisico controllato in assenza d'intervento sulla dieta determina un significativo miglioramento della fitness aerobica e una riduzione dell'1,4% nel grasso corporeo. Una review (Golan 1999) sul ruolo dell'attività fisica nella prevenzione della obesità infantile, suggerisce che l'esercizio aerobico può ridurre i grassi indipendentemente dalla modificazione della dieta.

La normale attività quotidiana: il resting metabolic rate

Finora si è parlato di esercizio fisico organizzato, cioè di un vero e proprio 'allenamento' ancorché tarato sulle capacità cardiovascolari e osteo-muscolari dell'obeso. Nel migliore dei casi un 'allenamento' viene svolto in media per mezz'ora, al massimo per un'ora al giorno. Cosa accade nelle altre 23 ore? Per lo più il bambino rimane fisicamente inattivo per lungo tempo (come accade davanti alla televisione, a un PC o a un videogame) o svolge normali attività quotidiane senza impegno muscolare.

Prendere in considerazione questo aspetto è importante perché (Poehlman 1989) il 65%-75% del dispendio energetico giornaliero avviene a riposo. Bisogna quindi tenere in considerazione il resting metabolic rate (RMR) vale a dire il dispendio chiesto dalla normale attività giornaliera nelle 'altre 23 ore'.

Come afferma Wauters (2002) esiste quindi un 'tasso metabolico basale' che cambia da persona a persona, sembra essere inversamente correlato ai livelli di leptina, e può mutare nel corso del tempo. Blaak (1992) ha dimostrato che un'augmentata attività fisica porta a un apprezzabile miglioramento nel dispendio energetico totale dei bambini obesi anche laddove non ci sono mutamenti nell'attività fisica.

L'allenamento sembrerebbe stimolare il dispendio energetico durante il resto della giornata. Le opinioni a questo proposito non sono univoche e altri studi sono necessari a questo progetto.

È stato dimostrato, nota Bernasconi (2005), che i bambini obesi che erano stati indotti a diminuire la sedentarietà (e a seguire una dieta a restrizione calorica) hanno perso peso in modo maggiormente significativo rispetto a quelli che sono stati indotti ad aumentare l'attività fisica. In uno studio (Perusse 1999) si è notata una correlazione tra la percentuale di massa grassa e il tempo passato in condizioni di sedentarietà.

La televisione fa male

L'incremento dell'attività fisica associato alla riduzione dei comportamenti sedentari è efficace nel trattamento dell'obesità.

L'inattività fisica, intesa come la somma di comportamenti sedentari, è generalmente ritenuta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'obesità. In particolare sono stati identificati come comportamenti a rischio la visione di programmi televisivi o film videoregistrati, o videogame.

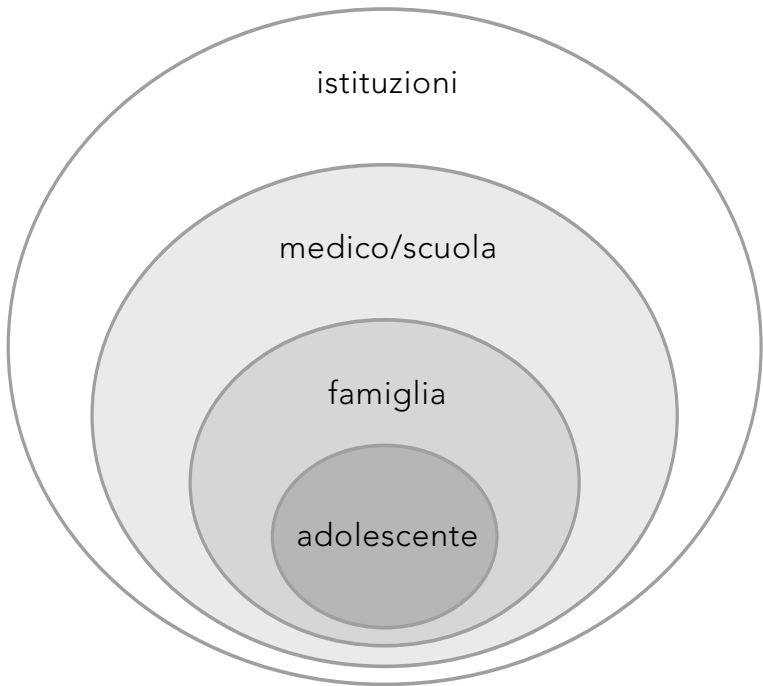
Oltre a comportare un ridottissimo consumo energetico, queste 'attività' aumentano l'assunzione di calorie conseguenti al consumo di fuori pasto.

La televisione comporta anche l'esposizione a messaggi pubblicitari che promuovono prodotti alimentari di rado salutari. È significativo notare (Hammond 2002, Chestnut 2002) come negli USA i programmi dedicati ai bambini prevedano 10 spot ogni ora relativi a snack e bevande, il doppio rispetto ai programmi dedicati agli adulti.

Un trial mirato alla riduzione del tempo trascorso a guardare la televisione e videotape, o a giocare con videogame, nei bambini in età scolare ha evidenziato chiaramente (Bernasconi 2005) l'importanza di limitare queste occupazioni sedentarie per prevenire l'obesità. In uno studio (Robinson 1999), la limitazione delle ore trascorse per TV/videotape/videogame non abbinate alla promozione di attività fisica, ha limitato in modo significativo l'aumento del BMI rispetto a quanto osservato in un gruppo di controllo.

CAPITOLO 6

Il ruolo della famiglia, del Pediatra, della Scuola e del Legislatore



IN BREVE

- Nessun intervento prescinde dall'adesione della famiglia. Occorre infatti intervenire sul suo stile di vita e i suoi 'riti'.
 - Il Pediatra di famiglia deve identificare precocemente i casi a rischio di obesità, sorvegliare nei soggetti obesi la comparsa di dismetabolismi e rinforzare la motivazione della famiglia.
 - Gli esperimenti di maggior successo nella prevenzione secondaria dell'obesità hanno coinvolto le autorità scolastiche.
 - L'educazione alimentare del nucleo familiare è importante, ma non basta: occorre intervenire anche su quanto viene assunto nei momenti di vita in comune.
 - La scuola potrebbe contribuire a creare una cultura dell'attività fisica e a rafforzare la motivazione dei bambini e adolescenti obesi.
 - Le ricadute dell'obesità in termini di diabete, rischio cardiovascolare, danno epatico e conseguenti invalidità, sono destinate a pesare sulla ricchezza e sulla felicità delle nazioni.
 - Creare sensibilità e far circolare informazioni non basta. Limitarsi ad attendere le conseguenze dell'ondata di malattie metaboliche e cardiovascolari è impossibile.
 - Viviamo in un ambiente che strutturalmente promuove sedentarietà e assunzione smodata di calorie. Occorrono quindi interventi legislativi radicali e perfino incentivi e disincentivi economici.
-

Cosa può fare la famiglia

La famiglia è l'alfa e l'omega nella terapia della sindrome metabolica in età pediatrica. Gli interventi più utili coinvolgono lo stile di vita e i 'riti' di tutta la famiglia. D'altra parte non è facile persuadere i genitori della necessità di operare un cambiamento.

I dati riportati in letteratura dimostrano che per ottenere risultati a lungo termine è necessario un intervento qualificato, impegnativo e costante. Questo significa che una reale prevenzione dell'obesità severa e della sindrome metabolica in età pediatrica non può essere svolta solamente dal Pediatra, ma richiede in primo luogo l'intervento attivo della famiglia, delle 'agenzie educative', come la Scuola e i media, e dello Stato.

È interessante al riguardo citare i risultati di uno studio (Pinhas-Hamiel 2003) realizzato invitando 220 medici e infermiere a segnalare uno o più fattori percepiti come ostacolo al trattamento dei pazienti T2DM in età pediatrica: quasi tutti (98%) hanno indicato la presenza di stili di vita non salubri in altri componenti della famiglia; ulteriori fattori urgenti sono la scarsa percezione di un rischio di vita immediato (90%), la mancanza di Linee guida per il trattamento della patologia (73%) e l'alta prevalenza nei pazienti di problemi psichiatrici o di comportamento (71%).

La famiglia quindi, è il protagonista di ogni strategia di prevenzione o di controllo dell'obesità e della sindrome metabolica.

Un approccio basato sul cambiamento dello stile di vita funziona in età pediatrica solo se viene coinvolta tutta la famiglia. Studi a lungo termine hanno confermato che il coinvolgimento dei genitori come unici agenti del cambiamento è significativamente più efficace rispetto all'approccio tradizionale (Golan 2004, Golan 1999). Del resto come i Pediatri diabetologi sanno bene, l'impegno da parte della fa-

miglia rappresenta una variabile indipendente correlata al miglioramento del compenso glicemico (Bradshaw 2002).

Concordare gli obiettivi

Nella terapia del T1DM il Pediatra può contare sull'appoggio e sulla motivazione della famiglia. In questo caso è importantissimo far collimare gli obiettivi e incentivare la corretta percezione del problema. Nelle famiglie di giovani obesi invece, l'obesità è di rado percepita come un problema. Occorre quindi lavorare in modo da far comprendere che l'obesità sta producendo nel paziente serie conseguenze.

In molte famiglie essere fortemente in sovrappeso è considerato un problema in sé; dal Pediatra la famiglia si attende quindi un rapido calo ponderale. L'efficacia degli interventi adottati è misurata su tale base. Di fronte a questo atteggiamento occorre chiarire che l'obiettivo principale della terapia dell'obesità in età evolutiva è ottenere cambiamenti comportamentali permanenti.

Nuove abitudini alimentari

La famiglia che intende aiutare il figlio obeso che già mostra segni di alterazione nella glicemia o altri dismetabolismi, non dovrà tanto ridurre le porzioni o preparare 'menu speciali', quanto lavorare sui propri riti quotidiani e sulle proprie abitudini.

Se il pasto è un rito, sarà utile ritoccarlo e adottare una nuova 'liturgia' alimentare.

Un recente studio (Speiser 2005) riassume le indicazioni da seguire da parte della famiglia consigliando:

- di consumare i pasti insieme in un posto fisso e a orari regolari;
- di non saltare i pasti e soprattutto la prima colazione;
- di non guardare la TV durante i pasti;
- di usare porzioni ridotte (modesti quantitativi);
- di tenere i piatti di portata lontano dalla tavola, di evitare i cibi troppo grassi o dolci e le bibite zuccherate.

Si insiste molto sui pasti in casa perché, per quanto possa essere male equilibrata ed eccessiva nelle porzioni, l'alimentazione proposta in famiglia è comunque più sana dei fuori pasto. "La cena consumata in famiglia è associata a una intake di cibo più equilibrato e salutare comprendente più frutta e verdura, meno cibi fritti e bevande gassate, meno acidi grassi saturi, meno cibi con elevato indice glicemico, più fibre e micronutrienti direttamente dai cibi e nessuna differenza per quanto riguarda carni rosse o snack" (Bernasconi 2005).

Questo aspetto è molto importante sotto il profilo della comunicazione. In prima battuta le proposte nutrizionali della famiglia e in particolare della madre non saranno oggetto di critica ma al contrario valorizzate. Un invito che ha grandi possibilità di essere ascoltato dai genitori è quello di non 'delegare al caso' la nutrizione del proprio figlio.

In un secondo momento, o parallelamente, anche le abitudini della famiglia potrebbero essere modificate. Anche in questo caso il Pediatra o la Dietista non dovranno imporre 'diete' ma piuttosto conoscere a fondo le ricette più spesso proposte, valorizzare quelle con un maggior contenuto di verdura e frutta, proporre piccoli ritocchi ad altre ricette in modo da ridurre il contenuto di grassi o zuccheri semplici. Sarà anche utile un intervento sulle modalità di preparazione dei cibi.

Nelle famiglie che aumentano il consumo di frutta e verdura, la percentuale di sovrappeso diminuisce molto più di quanto non accada nelle famiglie che riducono il consumo di cibi ad alto contenuto di grassi o di zuccheri: Bernasconi (2005) nota come "questo potrebbe essere un utile approccio per cambiamenti delle abitudini alimentari di genitori obesi e dei loro figli".

Attività fisica

Sul fronte dell'attività fisica la situazione ideale è quella in cui la famiglia offre un 'buon esempio'. Da diversi studi risulta che l'attività fisica dei genitori influenza quella dei figli: i figli di madri attive sembrano essere due volte più attivi dei figli di madri inattive, e questa cifra è ancora più elevata nel caso dei padri che svolgono attività sportive. Se poi entrambi i genitori sono attivi il beneficio aumenta ulteriormente. Inoltre il livello d'istruzione materna è inversamente associato all'inattività del figlio. Le famiglie con genitori sedentari (la stragrande maggioranza) potrebbero comunque valorizzare o promuovere l'esercizio fisico dei figli. Sicuramente possono intervenire sulla sedentarietà non collocando televisori in camera dei figli e limitando il tempo dedicato alla TV e ai videogiochi. Un esperimento svolto negli USA su un gruppo di giovani non necessariamente obesi ha dimostrato, soprattutto nelle ragazze, che ogni ora in meno trascorsa durante il giorno guardando la TV ha comportato una minore prevalenza dell'obesità.

Cosa può fare il Pediatra di famiglia

Identificare precocemente i casi a rischio di obesità, sorvegliare nei soggetti obesi la comparsa di dismetabolismi e rinforzare la motivazione della famiglia contribuendo alle sue conoscenze in materia di educazione alimentare.

Identificazione dei soggetti a rischio

Il Pediatra di famiglia svolge un ruolo insostituibile nella prevenzione della sindrome metabolica nei soggetti a rischio. Solo lui può identificare in tempo e facilmente i soggetti a rischio di obesità.

Il primo e più importante fattore di rischio per la comparsa sia di obesità in età pediatrica (ISS) sia di diabete e sindrome metabolica a lungo termine è il sovrappeso dei genitori. L'obesità dei genitori raddoppia il rischio di diventare obesi in età adulta sia tra i bambini obesi sia non obesi sotto i 10 anni di età (Whitaker 1997).

Il Pediatra di famiglia che conosce il peso neonatale del suo paziente può tenere sotto controllo la sua crescita staturponderale e identificare un'anticipazione della inversione della curva dell'adiposità (adiposity rebound). Se questa avviene prima dei 5 anni (early adiposity rebound) vi è un elevato rischio che quel bambino sviluppi obesità.

Intervento

Il Pediatra potrà anche impostare un intervento iniziale di correzione. Per fare questo dovrà effettuare una anamnesi nutrizionale e dell'attività fisica, valutando:

- le abitudini alimentari della famiglia;
- il tempo trascorso dal soggetto in attività ad alto e a basso dispendio energetico;
- la presenza di sintomi che potrebbero essere fatti risalire a disturbi del comportamento alimentare;
- quali persone realmente si occupano del bambino e in quali condizioni lo fanno.

Quando un intervento viene sollecitato, il Pediatra dovrà:

- cercare di capire quali sono le motivazioni reali che hanno portato alla richiesta;
- far emergere la valutazione che ogni componente della famiglia dà del sovrappeso;
- analizzare la disponibilità reale a mutare le proprie abitudini. Su questa base è possibile impostare un primo programma di prevenzione e riduzione del sovrappeso.

Il ruolo della Scuola

Gli esperimenti di maggior successo nella prevenzione secondaria dell'obesità sono stati svolti coinvolgendo le autorità scolastiche. L'educazione alimentare è importante ma non basta, occorre intervenire anche sulle modalità di composizione dei menù delle mense scolastiche. La scuola dovrebbe contribuire a creare una cultura dell'attività fisica e a rafforzare la personalità e la motivazione dei bambini e adolescenti obesi.

Troppo spesso si delegano all'istituzione scolastica compiti che non le sono propri, in particolare in materia di prevenzione. Dire 'l'obesità e la sindrome metabolica si preven- gono a scuola' significa sottintendere che l'istituzione sco- lastica sarebbe in grado e in dovere di farlo. Il che è tutto da dimostrare.

Cosa può fare l'istituzione scolastica

Alla Scuola, di ogni ordine e grado, si può chiedere di:

- trasmettere informazioni nutrizionali, nel quadro degli insegnamenti scientifici;
- contribuire a creare motivazione verso l'esercizio fisico negli insegnamenti di educazione fisica;
- adottare menù salutari ed equilibrati nelle mense scola- stiche.

Su questi punti si registra ormai da tempo un pieno con- senso. Purtroppo una revisione effettuata da Meininger (2000) su una serie d'interventi basati sull'educazione ali- mentare a scuola, ha mostrato che una maggiore educa- zione alimentare aumenta le conoscenze ma non ha effetti significativi sulle situazioni nelle quali BMI, pressione arte- riosa o profilo lipidico siano alterati.

Agire sui contenuti dei programmi di studio, quindi, è im- portante. Il programma di prevenzione per l'obesità basato sulla scuola proposto da Story (1999), consiste di 8 compo-

nenti interagenti tra loro: istruzione alla salute, servizi di salute, idonee condizioni scolastiche, servizio mensa, ambienti scolastici di promozione della salute per corpo insegnante e staff, servizi di supporto sociale, classi di educazione fisica, sforzi congiunti e coordinati tra famiglia e comunità per la promozione della salute.

È anche possibile chiedere all'istituzione scolastica di disincentivare il consumo di snack e bevande dolci, per esempio non accettando distributori automatici. In alcuni progetti è stata promossa, anche con incentivi economici (French 1997 a e b, Bell 2004), la distribuzione di fuori pasto sani e acqua al posto di cibi e bevande ad alto contenuto di grassi o calorie.

Cosa si può fare 'nella' scuola

Un programma di prevenzione dell'obesità (sulla popolazione generale) o della sindrome metabolica (su una sottopopolazione già obesa), non può non considerare la Scuola ma non può nemmeno essere delegato all'istituzione. Deve insomma avvenire con la Scuola e nella scuola ma all'interno di un contesto più ampio. Le esperienze particolarmente efficaci svolte nel Texas come il programma Bienestar (Trevino 2002 e Trevino 1998) teso alla prevenzione del T2DM, dimostrano come l'intervento debba avere alle spalle una precisa metodologia di intervento psicologico e sociale, e debba coinvolgere tutti gli attori senza ignorare gli aspetti 'microsociali'.

È senza dubbio di grande importanza, per impostare un cambiamento nello stile di vita, conoscere le reti di supporto sulle quali il bambino obeso può contare a scuola e nel gruppo degli amici.

Il ruolo dello Stato e delle Regioni

Creare sensibilità e far circolare informazioni non basta. Attendere le prevedibili conseguenze dell'ondata di malattie metaboliche e cardiovascolari è impossibile. Viviamo in un ambiente che strutturalmente promuove sedentarietà e assunzione smodata di calorie. Occorrono quindi interventi legislativi e incentivi economici radicali: una legislazione di emergenza che potrebbe anche rappresentare una eccezione al pensiero liberista.

Tradizionalmente quando si parla di prevenzione è di rigore invitare i responsabili del Servizio Sanitario Nazionale a modificare l'allocazione delle risorse al fine di ridurre l'incidenza e le conseguenze di questa o quella patologia.

Questo è vero, ma solo in parte, anche nel caso della sindrome metabolica in età pediatrica. La sfida posta dall'obesità, coinvolge infatti lo stile di vita di larghi strati della popolazione che non può essere modificato agendo solo a livello sanitario. Ministero, Regioni e ASL sono più 'parte lesa' che non possibili attori. Gli interlocutori sono quindi il legislatore e la pubblica amministrazione nel suo complesso.

Una strada tutta in salita

Se vi è una guerra all'obesità, le prime battaglie sono state già perdute. Negli Stati Uniti si prevede che nel 2015 un terzo della popolazione sarà obesa (con BMI superiore a 30 Kg/m²). Nello stesso Paese le complicità legate all'obesità in età adulta costano 70 miliardi di dollari all'anno, sommando i costi legati alle spese mediche e ai mancati introiti dovuti all'inabilità (Kiehl 2004).

Lo sforzo da compiere è enorme; i valori e le norme sociali che caratterizzano lo stile di vita occidentale non sono infatti neutrali, ma operano attivamente per rinforzare comportamenti favorevoli l'obesità (Hill 2003) formando e perpetuando un contesto sociale 'obesiogeno'.

Come scrive il Consensus panel della IDF, “al di là dell’intervento individuale e delle singole comunità, sono essenziali cambiamenti delle politiche del governo e a livello legislativo”.

Per essere chiari, interventi efficaci richiedono l’adozione di strategie non liberiste. Bernasconi (2005) elenca alcuni degli interventi più urgenti che sono:

- classificare l’obesità come una malattia;
- sponsorizzare con sussidi governativi il consumo di frutta e verdura;
- fornire incentivi alle industrie alimentari per la produzione di alimenti più salutari e per la corretta informazione nutrizionale dei loro prodotti;
- consentire la detrazione fiscale dei costi legati ai programmi di riduzione del peso e dell’attività fisica;
- progettare spazi urbani funzionali a un corretto stile di vita;
- proibire la pubblicità di fastfood per bambini in età pre-scolare;
- limitare la pubblicità per quelli in età scolare.

Lotta al cibo-spazzatura

Proposte di questo tipo circolano ampiamente in letteratura: Jeffery (2001) suggerisce di cambiare il prezzo strutturale dei cibi in funzione del loro ruolo nell’alimentazione. Quello che constatiamo è, al contrario, un rincaro sempre maggiore di frutta e verdura a fronte di una stabilità nei prezzi del cibo meno salutare.

In Italia risulterà particolarmente arduo intervenire sulla pubblicità (anche televisiva) del cibo-spazzatura (in inglese *junk food*). Diverse ricerche hanno identificato il ruolo di questi cibi e delle bevande dolci nel peggioramento del rapporto peso-altezza delle giovani generazioni (Troiano 2000). Come nell’economia, secondo la legge di Gresham, la cattiva moneta scaccia quella buona, nell’alimentazione dei giovani il consumo di cibo-spazzatura è inversamente correlato a quello di latte, verdura e frutta (French 2001).

Occorrerebbe adottare nei confronti di alcune categorie di cibi e bevande, la stessa strategia che è stata adottata nei confronti delle sigarette superando, come è stato fatto, le obiezioni di principio e quelle poste da, peraltro potenti, gruppi di interesse. Un'associazione no profit, il PSEMH (2004), propone una piattaforma particolarmente aggressiva:

- proibizione dei messaggi pubblicitari di 'cibo spazzatura' per i più piccoli;
- controllo dei messaggi pubblicitari di 'cibo spazzatura' per bambini;
- proibizione dell'inserimento di messaggi pubblicitari di cibi nella programmazione televisiva dei bambini;
- previsione di un uguale spazio per messaggi su una sana alimentazione e attività fisica per bilanciare gli altri messaggi pubblicitari sui cibi;
- avviso ai genitori sul valore nutrizionale dei cibi pubblicizzati;
- non ammissibilità a spesa degli investimenti aziendali per messaggi pubblicitari di 'cibo spazzatura' per i bambini;
- proibizione di messaggi pubblicitari di cibi in programmi TV educativi;
- denuncia degli accordi che hanno portato all'inserimento di prodotti alimentari in spettacoli televisivi o film visti da un gran numero di bambini;
- eliminazione o riduzione delle promozioni incrociate tra personaggi televisivi popolari tra i bambini e prodotti alimentari non salutari;
- maggiore promozione da parte di popolari personaggi televisivi e celebrità di sane alternative alimentari (PSEMH 2004).

Percezione sociale

Si tratta di iniziative da 'stato di emergenza', ma in realtà si tratta, se non dell'unica possibilità, certo della scelta più facile da compiere fra quelle efficaci. Il classico approccio governativo, la campagna pubblicitaria e promozionale che avverte "attento cittadino, questo comportamento è nocivo", pare non funzionare.

Negli Stati Uniti la campagna di sensibilizzazione sui pericoli legati al sovrappeso ha assunto i toni da 'emergenza nazionale' ma, nonostante l'attenzione dei media e l'alto livello di coinvolgimento governativo, un'inchiesta ha rivelato che il cittadino medio non assegna all'obesità un posto molto elevato nella classifica delle sue preoccupazioni relative alla salute (Hill 2003).

Non vi sono motivi per ritenere che sarà maggiore il successo della campagna quinquennale VERB iniziata nel 2002 dal Center for Disease Control per promuovere l'attività fisica, stringendo accordi e promuovendo l'attività sul territorio. Le pubblicità mirate sui bambini dipingono l'attività fisica come 'cool': divertente e socialmente attraente. Altre campagne mirate ai genitori li incoraggiano a fare attività fisica con i loro bambini e suggeriscono modi per superare le barriere percepite all'attività fisica.

In realtà queste barriere percepite sono abbastanza reali. Negli USA (e in Italia) le strutture sportive esistono ma sono gestite da associazioni sportive che operano in una logica competitiva e non di prevenzione. Lo sport è inteso come un'attività destinata a persone sane che vogliono migliorare la loro efficienza fisica, e non a persone che vogliono diventare o rimanere sane.

Il concetto di sport, inteso come esercizio fisico non competitivo e non atletico, si muove in un vuoto assoluto di proposte: mancano strutture pubbliche (e perfino quelle private puntano a un target diverso). Le scuole riducono le attività sportive rivolte a tutti. Persino l'idea che l'esercizio fisico possa essere adatto per persone non in piena forma non ha cittadinanza.

Su questo fronte quindi, al di là delle belle parole e delle occasionali campagne, la strada è quasi sbarrata.

I programmi di prevenzione nel mondo

Ben pochi dei programmi pilota sperimentati nel mondo per la prevenzione primaria o secondaria dell'obesità hanno avuto dei risultati apprezzabili soprattutto a medio termine. Fra le varie iniziative particolarmente interessante è Trim&Fit, un programma destinato a ridurre l'obesità tra gli studenti delle scuole elementari, medie e superiori di Singapore.

A Singapore, una Città-Stato nella quale l'aderenza ai progetti statali è considerata alta, il governo ha usato un approccio multidisciplinare rivolto a studenti, genitori, insegnanti e ambiente scolastico che ha interessato le mense scolastiche e le scuole, premiando quelle che avevano ottenuto le riduzioni medie più rilevanti nel BMI e riservando programmi speciali agli studenti più a rischio. I risultati sono stati interessanti: la quota di attività fisica è passata in dieci anni dal 57,8% all'80,3% e la prevalenza dell'obesità è scesa dal 14% al 10% (Toh 2002). Purtroppo pensare che uno sforzo analogo possa essere compiuto in una dimensione come quella italiana è quasi impossibile.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE

Articoli e siti

(ADA Consensus 2000)

Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3 Pt 1): 671-80. *Diabetes Care*. 2000 Mar;23(3):381-9.

(Amiel 1986)

Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986 Jul 24;315(4):215-9.

(Arslanian 2002)

Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3014-9.

(Ballor 1998)

Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994 Jan;18(1):35-40.

(Bavdekar 1999)

Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C
Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2422-9.

(Bhargava 2004a)

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):865-75.

(Bhargava 2004b)

Bhargava A. Socio-economic and behavioural factors are predictors of food use in the National Food Stamp Program Survey. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):497-506.

(Bedogni 2002)

Bedogni G, Iughetti L, Ferrari M, Malavolti M, De Simone M, Fiori G, Battistini N, Bernasconi S. Association of waist circumference and body mass index with fasting blood insulin in severely obese children: a cross-sectional study. *Diabetes Nutr Metab*. 2002 Jun;15(3):160-4.

(Bell 2004)

Bell AC, Swinburn BA. What are the key food groups to target for preventing obesity and improving nutrition in schools? *Eur J Clin Nutr*. 2004 Feb;58(2):258-63.

(Blaak 1992)

Blaak EE, Westerterp KR, Bar-Or O, Wouters LJ, Saris WH. Total energy expenditure and spontaneous activity in relation to training in obese boys. *Am J Clin Nutr*. 1992 Apr;55(4):777-82.

(Bloomgarden 2004)

Bloomgarden Z Type 2 Diabetes in the Young The evolving epidemic. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):998-1010.

(Bradshaw 2002)

Bradshaw B. The role of the family in managing therapy in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Apr;15 Suppl 1:547-51.

(Buchanan 1999)

Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1854-7.

(Caprio 1994)

Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS, Tamborlane WV. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 1):E885-91.

(Caprio 1996)

Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1489-97.

(Carle 2004)

Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V; RIDI Study Group. Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2790-6.

(Caroli 2002)

Caroli M. IOTF – International Obesity TaskForce Childhood Obesity Project. <http://www.ietf.org/childhood/euappendix.htm>.

(CDC - Centers for Disease Control and Prevention - <http://www.cdc.gov/>)

Overweight Children and Adolescents: Screen, Assess and Manage. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/growthcharts/training/modules/module3/text/intro.htm>

(Cherubini 2004)

Cherubini V, Mascioli G, Carle F. L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete Dic* 2004;16(4):273-81.

(Chestnutt 2002)

Chestnutt IG, Ashraf FJ. Television advertising of foodstuffs potentially detrimental to oral health - a content analysis and comparison of children's and primetime broadcasts. *Community Dent Health*. 2002 Jun;19(2):86-9.

(Cole 2000)

Cole TJ, Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity world-wide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.

(Cook 2003)

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug;157(8):821-7.

(Corciulo 2001)

Corciulo N, Prevalenza dell'obesità in età evolutiva nel Salento. *Atti 1° Corso di aggiornamento Salentino in nutrizione e prevenzione*. Brindisi 3 novembre, 2001.

(Davis 2001)

Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23): 2815-9.

(Dean 2002)

Dean HJ. Dancing with many different ghosts: treatment of youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):237-8.

(Douglas 1994)

Douglas L, Ballor E, Poehlman T: Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: A meta-analytical finding. *Int J Obes* 1994;18:35-40.

(Ehtisham 2004)

Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004 Jun;89(6):526-9.

(Epstein 1999)

Epstein LH, Goldfield GS. Physical activity in the treatment of childhood overweight and obesity: Current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11 Suppl):S553-9.

(Fagot-Campagna 2000)

Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *The Journal of Pediatrics*. 2000;136(5):664-72.

(Ferguson 1999)

Ferguson MA, Gutin B, Le Na, Karp W, Litaker M, Humphries M, Okuyama T, Owens S. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Aug;23(8):889-95.

(Freedman 1987)

Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, Shear CL, Smoak CG, Harsha DW, Webber LS, Berenson GS. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1987 Sep;46(3):403-10.

(Freedman 1997)

Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS: Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1997 Mar;99(3):420-6.

(Freedman 1999a)

Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999 Feb;69(2):308-17.

(Freedman 1999b)

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.

(Freedman 2004)

Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord .* 2004 Jan;28(1): 159-66.

(French 1997a)

French SA, Story M, Jeffery RW, Snyder P, Eisenberg M, Sidebottom A, Murray D. Pricing strategy to promote fruit and vegetable purchase in high school cafeterias. *J Am Diet Assoc.* 1997 Sep;97(9):1008-10

(French 1997b)

French SA, Jeffery RW, Story M, Hannan P, Snyder MP. A pricing strategy to promote low-fat snack choices through vending machines. *Am J Public Health*. 1997 May;87(5):849-51.

(French 2001)

French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25(12):1823-33.

(Giovannini 1986)

Giovannini M., Galluzzo G., Scaglioni S. Anthropometric data and dietary habits of a pediatric population in Milan. *Riv Ital Paediatr* 1986;12:533-40

(Golan 1999)

Golan M, Weizman A, Fainaru M. Impact of treatment for childhood obesity on parental risk factors for cardiovascular disease. *Prev Med*. 1999 Dec;29(6 Pt 1):519-26.

(Golan 2004)

Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes Res*. 2004 Feb;12(2):357-61.

(Goran 2001)

Goran MI, Gower BA. Longitudinal study of pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001 Nov;50(11):2444-50.

(Goran 2002)

Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe RM. Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2184-90.

(Goran 2003)

Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and

adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1417-27.

(Gower 1999)

Gower BA. Syndrome X in children: Influence of ethnicity and visceral fat. *Am J Hum Biol.* 1999;11(2):249-257.

(Gower 2002)

Gower BA, Granger WM, Franklin F, Shewchuk RM, Goran MI. Contribution of insulin secretion and clearance to the greater acute insulin response to glucose in African-American vs. Caucasian children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2218-24.

(Gress 2000)

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):905-12.

(Guillaume 1997)

Guillaume M, Lapidus L, Bjorntorp P, Lambert A. Physical activity, obesity, and cardiovascular risk factors in children: The Belgian Luxembourg Child Study II. *Obes Res.* 1997 Nov;5(6):549-56.

(Gutin 1995)

Gutin B, Cucuzzo N, Islam S, Smith C, Moffatt R, Pargman D. Physical training improves body composition of black obese 7- to 11-year-old girls. *Obes Res.* 1995 Jul;3(4):305-12.

(Hammond 2002)

Hammond KM, Wyllie A, Casswell S. The extent and nature of televised food advertising to New Zealand children and adolescents. *Aust N Z J Public Health.* 1999 Feb;23(1):49-55.

(Hill 2003)

Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC: Obesity and

the environment: where do we go from here? *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):853-5.

(Holl 2003)

Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey HM, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Tsou RM, Vanelli M, Aman J Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr*. 2003 Jan;162(1):22-9.

(Homko 2003)

Homko CJ, Reece EA. Development of early-onset type 2 diabetes in the young: implications for child bearing. *Curr Diab Rep*. 2003 Aug;3(4):313-8.

(Huang 2001)

Huang TT, Johnson MS, Figueroa-Colon R, Dwyer JH, Goran MI. Growth of visceral fat, subcutaneous abdominal fat, and total body fat in children. *Obes Res*. 2001 May;9(5):283-9.

(Huang 2002)

Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI. Effect of changes in fat distribution on the rates of change of insulin response in children. *Obes Res*. 2002 Oct;10(10):978-84.

(Huang 2003)

Huang TT, Goran MI. Prevention of type 2 diabetes in young people: a theoretical perspective. *Pediatr Diabetes*. 2003 Mar;4(1):38-56.

(IDF consensus 2004)

Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M; Consensus Workshop Group. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1798-811.

(ISS)

Istituto Superiore di Sanità Ministero della Salute
Linee guida sull'obesità infantile <http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee.jsp?lang=italiano&label=obe&id=70>

(Iughetti 2004)

Iughetti L, De Simone M, Bernasconi S, Predieri B, Battistini N, Bedogni G. Relationship between body mass index and insulin measured during oral glucose tolerance testing in severely obese children and adolescents. *Ann Hum Biol.* 2004 Mar-Apr;31(2):196-201.

(James J 2004)

James J, Thomas P, Cavan D, Kerr D. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2004 May 22;328(7450):1237.

(James PT 2004)

James PT, Rigby N, Leach R; International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb;11(1):3-8.

(Jarvisalo 2002)

Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002 Feb;51(2):493-8.

(Jeffery 2001)

Jeffery RW. Public health strategies for obesity treatment and prevention. *Am J Health Behav.* 2001 May-Jun;25(3):252-9.

(Jones 2002)

Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 25(1):89-94, 2002.

(Kadiki 1996)

Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996 May;32(3):165-73.

(Kiess 2003)

Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Muller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:77-84.

(Knochenhauer, 1998)

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3078-82.

(Knowler 2002)

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393-403.

(Ku 2000)

Ku CY, Gower BA, Hunter GR, Goran MI. Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity. *Obes Res.* 2000 Oct;8(7):506-15.

(Lauer 1990)

Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA.* 1990 Dec 19;264(23):3034-8.

(Lavrencic 1996)

Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D: Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 1996 Oct;76(4): 321-5.

(Lewy 2001)

Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1): 38-44.

(Lindstrom 2003)

Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3230-6

(Lithell 1996)

Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*. 1996 Feb 17;312(7028):406-10.

(Livingstone 2000)

Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr*. 2000 Sep;159 Suppl 1:S14-34.

(Ludwig 2001)

Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):505-8.

(Maffeis 1998)

Maffeis C, Zaffanello M, Schutz Y. Relationship between physical inactivity and adiposity in prepubertal boys. *J Pediatr*. 1997 Aug;131(2):288-92.

(McCance 1994)

McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994 Apr 9;308(6934):942-5.

(McCarthy 2005)

McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, Rogers I. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *nt J Obes Relat Metab Disord*. 2005 Feb;29(2):157-62.

(Meininger 2000)

Meininger JC. School-based interventions for primary prevention of cardiovascular disease: evidence of effects for minority populations. *Annu Rev Nurs Res*. 2000;18:219-44.

(Moran 1999)

Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker RV, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999 Oct;48(10):2039-44.

(Murphy 2004)

Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, Wilkin TJ; The EarlyBird Study (EarlyBird 6). Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The Programming Hypotheses Revisited -The EarlyBird Study (EarlyBird 6). *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):82-6.

(Ogden 2002)

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):45-60.

(Parsons 1999)

Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD: Childhood predictors of adult obesity. A systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23 (suppl 8):S1–S107.

(Patrick 2004)

Patrick K, Norman GJ, Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF, Rupp J, Cella J. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Apr;158(4):385-90.

(Paulsen 1968)

Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes*. 1968 May;17(5):261-9.

(Perusse 1999)

Perusse L, Bouchard C: Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med*. 1999 Apr;31 Suppl 1:19-25.

(Pinhas-Hamiel 2003)

Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Barriers to the treatment of adolescent type 2 diabetes - a survey of provider perception. *Pediatr Diabetes* 2003 Mar;4(1):24-8

(Pinhas-Hamiel 1996)

Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996 May;128(5 Pt 1):608-15.

(Phillips 1998)

Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B150-5.

(Poehlman 1989)

Poehlman ET: A review: Exercise and its influence on resting metabolic energy in man. *Med Sci Sports Exerc*. 1989 Oct;21(5):515-25.

(Power 1997)

Power C, Lake JK, Cole TJ: Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Jul;21(7):507-26.

(PSEMH)

Program for the Study of Entertainment Media and Health. <http://www.kff.org/about/entmediastudies.cfm>.
The Role of Media in Childhood Obesity. <http://www.kff.org/entmedia/7030.cfm>

(Robinson 1999)

Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1561-7.

(Rosenbloom 1999)

Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):345-54.

(Sellers 2002)

Sellers EAC, Dean HJ: Short term insulin therapy in youth with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2):A613, 2002

(Serdula 1993)

Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T: Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med*. 1993 Mar;22(2):167-77.

(Silverman 1995)

Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):611-7.

(Silverstein 2000)

Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 6:1403-9.

(Sinha 2002)

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1756.

(Speiser 2005)

Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, Hershkovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P, Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z; Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1871-87.

(Spence 2002)

Spence JD: Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 21;89(4A):10B-15B.

(Story 1999)

Story M. School-based approaches for preventing and treating obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Mar;23 Suppl 2:S43-51

(Strauss 2001)

Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986–1998. *JAMA.* 2001 Dec 12;286(22):2845-8.

(Summerbell 2003)

Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E. Interventions for treating obesity

in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3): CD001872.

(Tershakovec 2002)

Tershakovec AM, Jawad AF, Stouffer NO, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. *Am J Clin Nutr* 2002 Oct;76(4):730-5.

(Travers 1995)

Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH - Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):172-8.

(Trevino 1998)

Trevino RP, Pugh JA, Hernandez AE, Menchaca VD, Ramirez RR, Mendoza M. Bienestar: a diabetes risk-factor prevention program. *J Sch Health.* 1998 Feb;68(2):62-7.

(Trevino 2003)

Treviño RP, Yin Z, Garcia O, Dempsey LA, Gonzalez AM, Mobley C: Bienestar's primary prevention of hyperglycemia: a randomized controlled trial (Abstract). *Diabetes* 2003;52 (Suppl. 1):A404.

(Trevino 2004)

Trevino RP, Yin Z, Hernandez A, Hale DE, Garcia OA, Mobley C. Impact of the Bienestar school-based diabetes mellitus prevention program on fasting capillary glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Sep;158(9):911-7.

(Troiano 2000)

Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the national health and nutrition examination surveys. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5 Suppl):1343S-1353S.

(Vajro et al., 1994)

Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A - Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr.* 1994 Aug;125(2):239-41.

(Valerio 2003)

Valerio G, Scalfi L, De Martino C, Franzese A, Tenore A, Contaldo F. Comparison between different methods to assess the prevalence of obesity in a sample of Italian children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Feb;16(2):211-6.

(Wauters 2002)

Wauters M, Considine RV, Chagnon M, Mertens I, Bouchard C, Van Gaal LF. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphism, and energy metabolism in women. *Obes Res.* 2002 May;10(5):394-400.

(Wei 2003)

Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA.* 2003 Sep 10;290(10):1345-50.

(Weiss 2003)

Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet.* 2003 Sep 20;362(9388):951-7.

(Weiss 2004)

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2362-74.

(Whitaker 1997)

Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):869-73.

(Whitaker 2003)

Whitaker RC. Obesity prevention in pediatric primary care: four behaviors to target. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug;157(8):725-7.

Libri

(Bernasconi 2005)

Bernasconi S, Albarini M, Cesari S, Quintavalla M, Bergamaschi G, Balli F. Prevenzione dell'obesità. In Iughetti L & Bernasconi S (a cura di). *L'obesità in età evolutiva*. Milano, McGraw-Hill, 2005.

(Blüher 2004)

Blüher S, Kiess W, Böttner A, Raile K, Kapellen T, Blüher T. Type 2 Diabetes mellitus in Children and Adolescents: The European Perspective. In Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds). *Obesity in Childhood and Adolescence*. Basel, Karger, 2004. (*Pediatr Adolesc Med* 2004, vol 9)

(Chiarelli 2004)

Chiarelli F, Blasetti A, Verrotti A. Physical Activity in Obese Children. In Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds). *Obesity in Childhood and Adolescence*. Basel, Karger, 2004. (*Pediatr Adolesc Med* 2004, vol 9)

(David 2004)

David S, Freedman DS. Childhood Obesity and Coronary Heart Disease. In Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds). *Obesity in Childhood and Adolescence*. Basel, Karger, 2004. (*Pediatr Adolesc Med* 2004, vol 9)

(Freedman 2004)

Freedman DS. Childhood Obesity and Coronary Heart. In Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds): Obesity in Childhood and Adolescence. Basel, Karger, 2004. (Pediatr Adolesc Med 2004, vol 9)

(Iughetti 2005)

Iughetti L & Bernasconi S. Introduzione. In Iughetti L & Bernasconi S (a cura di). L'obesità in età evolutiva. Milano, McGraw-Hill, 2005.

(Kiess 2004)

Kiess W, Marcus C, Wabitsch M. Preface. In Kiess W, Marcus C, Wabitsch M (eds): Obesity in Childhood and Adolescence. Basel, Karger, 2004. (Pediatr Adolesc Med 2004, vol 9)

(Parizkova 2002)

Parizkova J, Maffeis C, Poskitt EME. Management through activity. In Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E (eds): Child and Adolescent Obesity. Cambridge, Cambridge University Press, 2002.

(Rosenbloom 2003)

Rosenbloom AL & Silverstein J. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. A Clinician's Guide to Diagnosis, Epidemiology, Pathogenesis, Prevention, and Treatment. New York, NY: McGraw-Hill Companies, 2003.

(Touboul 2001)

Touboul PJ, Mearis SP. Carotid artery intima-media thickness. In Hennerici MG, Meairs SP (eds): Cerebrovascular Ultrasound. Cambridge, Cambridge University Press, 2001.