

DIABETUL ZAHARAT TIP 2 LA COPIL ȘI ADOLESCENT – O REALITATE ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Dr. Ionela Tămășan, Conf. Dr. I. Velea, Dr. Corina Paul, Prof. Dr. I. Popa
Clinica II Pediatrie, UMF „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Până nu demult, majoritatea cazurilor de diabet zaharat al copilului erau încadrate ca și DZ tip 1. În ultimii 20 de ani însă, creșterea incidenței obezității a dus la o creștere sporire a numărului cazurilor de DZ tip 2 la copil și adolescent. Se pare că insulino-rezistența reprezintă punctul cheie în dezvoltarea DZ tip 2 atât la copil, cât și la adult. Având în vedere acest lucru, personalul medical trebuie avizat să efectueze teste screening la copiii cu risc de a dezvolta DZ tip 2, acest lucru determinând implicit un diagnostic precoce și un management adecvat al bolii.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, obezitate, copil

1. INTRODUCERE

La sfârșitul secolului XX, incidența DZ tip 2 la copil a crescut dramatic. Considerat până nu demult o afecțiune caracteristică persoanelor supraponderale/obeze de vârstă medie, DZ tip 2 prezintă în ultimii ani o incidență a cărei creștere a devenit alarmantă în rândul copiilor și adolescenților din întreaga lume dar mai ales în anumite grupuri populaționale (hispanici, indienii Pima, afro-americani și asiatici) (1, 2). Această tendință de creștere a prevalenței DZ tip 2 la copil este atribuită sporirii ratei obezității în rândul persoanelor de vârstă tânără (3).

În ultimii 30 de ani, numărul copiilor diagnosticați ca fiind obezi a crescut cu 100%. (4). În Europa, conform datelor raportate de Lobstein & Frelut în 2003, țările din sudul continentului au raportat cel mai mare număr de cazuri de suprapondere și obezitate la copil și adolescent. La adolescenți (grupa de vârstă 13-17 ani) șapte țări din UE raportează o prevalență a obezității de aproximativ 20%, cu un „vârf” de 35% în Creta (Grecia) (5).

Supraponderea/obezitatea reprezintă cel mai important factor de risc în dezvoltarea DZ tip 2 la tineri. Întra-devăr, creșterea prevalenței obezității se corelează îndeaproape cu înmulțirea numărului de cazuri de DZ tip 2 (6,7). Tot mai multe cazuri de

DZ nou diagnosticat la copil sunt reprezentate de DZ tip 2 (până la 50% din total în anumite centre din S.U.A) (8, 9).

Creșterea incidenței DZ tip 2 în rândul copiilor și adolescenților are implicații majore pe termen lung, atât pentru individ, cât și pentru societate și sistemul de sănătate publică (10, 11). Debutul DZ tip 2 la vârste tinere duce la instalarea precoce a complicațiilor cronice degenerative (neuropatie progresivă, retinopatie ce poate determina chiar pierderea vederii, nefropatie ce poate evolua până la insuficiența renală cronică, complicații aterosclerotice).

2. FIZIOPATOLOGIA DZ TIP 2

DZ tip 2 apare în momentul în care secreția de insulină devine inadecvată pentru asigurarea necesarului crescut impus de insulino-rezistență (12).

2.1 Insulino-rezistența (IR)

Reprezintă de fapt un răspuns deficitar la efectele fiziologice ale insulinei (afectate fiind metabolismul glucidic, lipidic, proteic precum și funcția endotelului vascular). Astfel, se observă că DZ tip 2 este în mod frecvent asociat cu alte semne de IR: hipertensiunea arterială, dislipidemie, acanthosis

Adresa de corespondență:

Dr. Ionela Tămășan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, P-ța Eftimie Murgu, Nr. 2, 300041, Timișoara

nigricans, hiperandrogenismul ovarian, steatoza hepatică non-alcoolică (13).

Atât apariția IR, cât și a DZ tip 2, sunt influențate de factori genetici și de mediu. Printre factorii implicați în apariția DZ tip 2 amintim: greutatea mică la naștere (< 2500 g), nou-născutul macrosom din mamă diabetică (> 4000 g), pubarha precoce (apariția pilozității pubiene sub vârsta de 8 ani) (14, 15). Instalarea pubertății contribuie, de asemenea, la apariția IR (cu o scădere de aproximativ 30% a sensibilității periferice la insulină și o creștere compensatorie a secreției). Hormonul de creștere (GH) este considerat un factor ce contribuie la dezvoltarea IR la pubertate, existând o corelație invers proporțională între nivelul GH și nivelul de acțiune a insulinei (16).

Secreția de insulină depinde de durata și stadiul bolii, și poate varia de la o creștere marcată dar tardivă în timpul testului de provocare cu glucoză (TTGO), până la valori mult scăzute (12).

Amintim că DZ tip 2 este doar una dintre manifestările sindromului de insulino-rezistență (sindromul metabolic). Acesta mai include: obezitatea; nefropatia (albuminuria); hipertensiunea arterială; dislipidemia: ↑ TG și ↓ HDLc; sindromul ovarelor polichistice; steatoza hepatică non-alcoolică; semne sistemice de inflamație (↑ PCR, a citokinelor proinflamatorii și a numărului de leucocite).

2.2. Genetica în DZ tip 2

În patogeniza DZ tip 2 este recunoscută o puternică componentă genetică. Cei care au rude de gradul I cu DZ tip 2, au un risc mult crescut de a dezvolta această afecțiune. Concordanța la gemenii monoziți, de exemplu, este de aproape 100%.

Au fost studiate mai multe gene asociate cu dezvoltarea DZ tip 2: ABCC8 (gena ce codifică receptorul pentru sulfoniluree), CAPN10 (The Calpain 10 Enzyme – enzimă activată de calciu implicată în descompunerea proteinelor), GCGR (receptorul pentru glucagon), GCK (gena ce codifică glucochinaza), GLUT2 – SLC2A2 (gena ce codifică transportorul pentru glucoză la nivelul celulei beta – rol de „senzor glicemic”), factorul de transcripție HNF4A, gena ce codifică insulina (INS), gena receptorului pentru insulină (INSR), gena ce codifică lipoprotein-lipaza, KCNJ11 (genă situată la nivelul cromozomului 11, ce codifică canalele de potasiu Kir 6.2 ATP – dependente), TCF7L2 – un factor de transcripție ce reglează gena de expresie a proglucagonului, fiind astfel implicată în producția peptidului glucagon-like 1. Se pare că, la populația europeană este factorul de risc determinant în

apariția DZ tip 2 (19). Mai mult decât atât, obezitatea (ca și factor de risc independent în apariția DZ tip 2) are o importantă componentă genetică (17).

Amintim aici și diabetul monogenic (MODY), formă relativ rară de diabet (aproximativ 1-5% din numărul total de cazuri). Formele de diabet monogenic rezultă din mutația unei singure gene; poate fi transmis dominant autosomal, recesiv autosomal, dar sunt descrise și mutații „de novo”. La copil, cazurile de diabet monogenic rezultă din mutații ale genelor ce reglează funcția beta celulară și mai rar din mutații ce induc o insulino-rezistență severă (18). Prima genă MODY a fost descrisă în 1991, iar în prezent sunt 6 gene a căror mutație poate duce la apariția diabetului monogenic și câteva gene candidate (MODY 7 – MODY 9).

2.3. Ipoteza acceleratorului

Susținătorii acestei teorii pleacă de la premiza că DZ tip 1 și DZ tip 2 reprezintă, de fapt, o tulburare a IR ce survine pe teren genetic diferit. Sunt recunoscuți 3 factori care accelerează în mod variabil distrucția beta celulară: constituționali/genetici, IR și răspunsul imun indus de aceasta. Nici unul dintre acești acceleratori nu duce la apariția diabetului în absența creșterii în greutate. Se presupune că doar ritmul („tempoul”) în care se distrug celulele beta face distincția între DZ tip 1 și DZ tip 2.

Patru postulate stau la baza acestei teorii:

1. Răspunsul imun în DZ tip 1 și insulina asociată duc în final la IR. Acest concept este esențial pentru strategiile de prevenție în DZ tip 1.
2. În condiții de IR, tempo-ul (ritmul) de distrucție beta celulară va fi mai accelerat la cei cu genotip mai „reactiv” – ceea ce ar explica de ce DZ cu debut în copilărie se asociază mai frecvent cu genotip DR3/DR4.
3. DZ tip 1 și DZ tip 2 sunt privite (cel mai frecvent) ca două entități separate cu un grad de suprapunere în cazul celor cu DZ tip 2 ce devin în timp insulino-dependenți.
4. Distrucția beta celulară este rezultatul acțiunii combinate a IR și a răspunsului imun la aceasta. Dacă IR este suficient de severă poate accelera singură apoptoza beta celulară fără a fi nevoie de prezența semnificativă a celui de-al doilea accelerator.

2.4. Progresia de la IR la DZ tip 2

Sensibilitatea la insulină și secreția de insulină sunt invers proporționale. Cu cât sensibilitatea la insulină este mai mică (de exemplu în cazurile cu IR), cu atât se secretă mai multă insulină. La un

anumit moment secreția compensatorie a celulelor beta devine inefficientă, și indicele de utilizare periferică a glucozei scade (19).

Eșecul celulelor beta pancreatice (tradus printr-o secreție insuficientă de insulină), stă la baza tranziției de la IR la debutul diabetului. Prin urmare, debutul bolii este silențios, și scapă astfel eforturilor medicale de a interveni precoce. Diagnosticul se stabilește, de obicei, când există o deteriorare a funcției beta celulare care necesită de cele mai multe ori tratament medicamentos și/sau insulină.

3. SCREENINGUL PACIENȚILOR CU RISC DE A DEZVOLTA DZ TIP 2

DZ tip 2 este de cele mai multe ori asimptomatic. Factorii de risc în dezvoltarea DZ tip 2 includ: suprapondera/obezitatea și semne ale IR: acanthosis nigricans, pubertate precoce, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindromul ovarelor polichistice (13). Asociația Americană de Diabet (ADA) recomandă ca toți copiii cu IMC peste percentila 85 corespunzătoare vârstei și sexului și care au alți doi factori de risc pentru DZ tip 2 să fie supuși screeningului pentru această afecțiune (Tabelul 1).

TABELUL 1. Recomandări de screening pentru DZ tip 2

Suprapondere sau „risc de suprapondere” – IMC > percentila 85 pentru vârstă și sex; sau – Greutatea corespunzătoare taliei > percentila 85; sau – Greutate >120% față de cea ideală pentru talie.
Plus oricare 2 dintre următoarele
– istoric familial de DZ tip 2 la rudele de gradul I sau II, – apartenența etnică/rasă (indieni americani, rasa neagră, hispanici, asiatici/locuitori ai insulelor din Pacific), – semne clinice de insulinorezistență sau afecțiuni asociate acesteia (acanthosis nigricans, HTA, dislipidemie, sindromul ovarelor polichistice), – vârsta de inițiere a screeningului: 10 ani sau debutul pubertății (dacă acesta se instalează mai devreme).
Dispensarizare:
– Frecvența testării: la fiecare 2 ani; – Test utilizat: glicemia a jeun (TTGO poate fi utilizat de asemenea pentru confirmarea diabetului).

4. DIAGNOSTICUL DZ TIP 2

Criteriile de diagnostic pentru DZ se bazează pe determinarea valorilor glicemice, precum și pe prezența/absența simptomelor.

Conform ISPAD, aceste criterii sunt (20):

- Glicemie a jeun $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl);
- Glicemie la 2 ore în timpul TTGO $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl);
- Simptome sugestive pentru diabet și glicemie determinată ocazional $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

Pentru optimizarea terapiei, este importantă diferențierea cât mai precoce între DZ tip 1 și DZ tip 2. Semnele clinice utile în diagnosticul diferențial, sunt obezitatea și markerii IR (acanthosis nigricans, HTA, sindromul ovarelor polichistice). Pacienții cu DZ tip 2 au, de obicei, nivel seric crescut al peptidului C. Absența anticorpilor anti-insulină (IAA), a celor anti-celulă pancreatică (ICA) și/sau a anti – GAD (decarboxilaza acidului glutamic) este de asemenea tipică pentru majoritatea cazurilor de DZ tip 2 (21).

Dificultăți de încadrare diagnostică

Clinicianul este obligat să cântărească cu mare atenție dovezile ce vin în sprijinul diagnosticului și să încadreze corect, încă de la debut, tipul de diabet. Acest lucru este tot mai dificil de realizat din mai multe considerente:

- Odată cu creșterea incidenței obezității la copil, 10-15% dintre cazurile nou diagnosticate cu DZ tip 1 sau MODY prezintă exces ponderal.
- Un număr semnificativ de copii cu DZ tip 2 pot prezenta cetonurie și cetoacidoză diabetică.
- Amintim, de asemenea, și alte forme de diabet care pot face diagnosticul diferențial dificil:
- DZ tip 2 autoimun: are o fiziopatologie încă neclară. Cel mai probabil, reprezintă un DZ tip 1 autoimun ce survine la persoane supra-ponderale/obeze (acest lucru stând la baza insulino-rezistenței) (22). Funcția celulelor beta este semnificativ redusă la indivizii cu anticorpi, cea mai dramatică diferență fiind raportată la adulții tineri (25-34 ani) la care se dezvoltă o dependență rapidă de insulină – de obicei în ≈ 3 ani (23, 24).
- Diabetul zaharat atipic: apare în timpul copilăriei (debutează rar după vârsta de 40 de ani). A fost descris doar la descendenții populației africane. Cetoza și cetoacidoza sunt prezente la debut. Secreția de insulină este prezentă dar diminuată și fără alterarea funcției pe termen lung; interesant este că insulina nu este necesară pentru supraviețuire după tratamentul alterărilor metabolice acute, deși controlul diabetului poate fi sărac și cetoacidoza diabetică poate apărea în absența substituției cu insulină (de exemplu în caz de boală sau sarcină). Nu este asociat cu obezitate, și nici cu insulinorezistență.

5. OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN CAZUL COPIILOR CU DZ TIP 2

Eforturile de încadrare diagnostică a unui copil cu DZ la debut urmăresc de fapt stabilirea unei atitudini terapeutice cât mai corecte.

5.1. În DZ tip 2 obiectivele tratamentului vizează:

1. Scăderea în greutate
2. Creșterea capacității de a face sport
3. Normalizarea glicemiei
4. Controlul comorbidităților (HTA, dislipidemia, nefropatia, steatoza hepatică).

5.2. Mijloacele terapeutice recomandate în DZ tip 2 sunt:**a) Modificarea stilului de viață**

În 2005, în SUA au fost publicate rezultatele a două trialuri clinice randomizate, care au demonstrat beneficiile modificării stilului de viață asupra progresiei de la alterarea toleranței la glucoză la DZ (25).

Scăderea în greutate sau prevenirea și stoparea procesului de îngrășare par a fi cele mai bune metode de prevenție ale DZ tip 2 la copiii cu risc (26).

În orice caz, modificarea stilului de viață este „piatra de temelie” în tratamentul DZ tip 2. Atât copilul, cât și părinții trebuie să perceapă implicațiile medicale importante pe care le are excesul ponderal. Modificările se fac treptat, iar copilul și familia acestuia trebuie să înțeleagă că toate aceste schimbări, pentru a fi benefice, vor fi permanente. Ideal ar fi ca în managementul DZ tip 2 să fie incluși un nutriționist și un psiholog.

b) Terapia farmacologică:

Va fi utilizată concomitent cu modificarea stilului de viață și are drept scop:

- scăderea rezistenței la insulină;
- creșterea secreției de insulină;
- încetinirea absorbției postprandiale a glucozei.

Terapia copilului cu DZ tip 2 este săracă în opțiuni, dacă ne gândim că singurul antidiabetic oral aprobat pentru utilizare sub vârsta de 18 ani este Metforminul (sulfonilureicele fiind aprobate pentru utilizare la copii în foarte puține țări).

b.1. Metforminul – singurul antidiabetic oral aprobat pentru uz pediatric.

- în 1922 s-a sintetizat pentru prima dată 1-1-dimetilbiguanida (Metforminul), pornind de la structura chimică a unei plante numite Galega Officinalis – Galegine (plantă utilizată în tratamentul DZ încă de la începutul secolului XX);
- în 1950, după un „hiatus” în dezvoltarea antidiabeticelor orale (hiatus produs din cauza descoperirii insulinei), se redeșteaptă interesul vizavi de efectele hipoglicemizante ale biguanidelor în general (și ale metforminului în special).

- în Europa, metforminul este recomandat în tratamentul copiilor cu DZ tip 2 cu vârsta mai mare de 10 ani;
- poate fi utilizat ca monoterapie, dar și în asociere cu insulina;
- acționează asupra receptorilor insulinici din ficat, mușchi și țesutul adipos (cu acțiune predominantă în ficat);
- reduce producția hepatică de glucoză – prin inhibarea gluconeogenezei;
- crește captarea de glucoză (stimulată de insulină) în mușchi și ficat;
- doza inițială este de obicei de 1 tb/zi (500 mg). La 10-15 zile de la inițierea tratamentului, doza poate fi ajustată în funcție de valorile glicemiei;
- doza maximă recomandată/24 ore = 2000 mg.

Avantajele terapiei:

- Un efect anorexigenic inițial poate duce la scădere ponderală;
- Utilizarea pe timp îndelungat duce la scăderea HbA1c cu 1-2%;
- Are avantajul, comparativ cu sulfonilureicele, de a reduce în egală măsură HbA1c, dar fără risc de hipoglicemie;
- Greutatea scade sau rămâne stabilă;
- LDLc și trigliceridele scad pe perioada tratamentului;
- Risc scăzut de acidoză lactică.

Efecte adverse: gastrointestinale: dureri abdominale, diaree, grețuri.

Eșecul monoterapiei cu Metformin după 3 luni, impune asocierea de glitazonă, sulfoniluree sau insulină.

b.2. Insulina:

În ciuda hiperinsulinismului și a IR (caracteristice DZ tip 2), doze relative mici de insulină pot fi adeseori utile.

- Dacă nu se obține controlul metabolic optim cu ajutorul antidiabeticelor orale, un analog de insulină cu acțiune lungă poate fi util (fără a avea legătură cu mesele). Metforminul trebuie continuat, deoarece îmbunătățește sensibilitatea la insulină.
- Nu se recomandă asocierea tiazolidindionelor cu insulină din cauza riscului de apariție a edemelor;
- Dacă persistă hiperglicemia postprandială, poate fi necesară asocierea insulinei cu acțiune rapidă – la mese;
- Efecte adverse ale terapiei cu insulină: hipoglicemia;
- La adolescenții cu DZ tip 2, cu control inadecvat al bolii, s-a instituit terapie cu insulină

glargine, o singură injecție/zi (tratament dovedit a fi la fel de eficient ca și cel cu 3 injecții de insulină rapidă) (27).

CONCLUZII

La nivel mondial, incidența obezității a crescut în toate segmentele populației. Această „epidemie“, precum și complicațiile ei reprezintă un consumator major din fondurile alocate sănătății.

Prevenția DZ tip 2 are la bază prevenția obezității la cei care nu sunt supraponderali, respectiv tratamentul obezității la cei cu IMC peste percentila 85.

Prevenția primară a DZ tip 2 este direcționată spre obezitatea pandemică și presupune, în primul rând, modificarea obiceiurilor alimentare și de viață încă din perioada de copil mic.

Multiple studii au arătat că o minimă scădere în greutate duce la scăderea ratei de apariție a diabetului la persoanele cu risc (28, 29). La populația adultă, intervențiile de modificare a stilului de viață sunt mult mai dificil de îndeplinit decât la copil (30).

Societatea, familia, întreaga comunitate, dar și personalul medical sunt direct implicate în prevenirea sau întârzierea apariției DZ tip 2 și a altor manifestări ale insulino-rezistenței.

Type 2 diabetes in children and adolescents – a reality in pediatric pathology

Ionela Tamasan, I. Velea, Corina Paul, I. Popa

2nd Clinic of Pediatrics “V. Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

ABSTRACT

Until recently, the majority of cases of diabetes mellitus among children and adolescents were considered type 1 diabetes.

Obesity has led to a dramatic increase in the incidence of type 2 diabetes (T2DM) among children and adolescents over the past 2 decades.

The hallmark of type 2 diabetes in the young, as in most adults, is insulin resistance.

Health care professionals are advised to perform the appropriate screening in children at risk for T2DM, diagnose the condition as early as possible, and provide rigorous management of the disease.

Key words: type 2 diabetes, obesity, child

1. INTRODUCTION

By the end of the 20th century the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children had increased dramatically. Once considered a disease of the overweight, middle age person, the incidence of type 2 diabetes is rising rapidly in children and adolescents worldwide, with the highest prevalence in those of American-Indian, Hispanic, African-American, and Asian descent (1, 2). The alarming incidence and prevalence of diabetes has been attributed to increasing obesity among younger people (3).

During the past 30 years, the number of children diagnosed as being overweight has increased by 100 %. (4). In Europe, according to data reported by Lobstein & Freult in 2003, the countries of the south have reported the highest number of cases of overweight and obesity in children and adolescents. In adolescents (age group 13-17 years), several EU

countries reported a prevalence of obesity about 20%, with a “peak” of 35% in Crete (Greece) (5).

Overweight/obesity is the most important risk factor in developing T2DM in young people. Indeed, the increasing prevalence of obesity is closely correlated with increasing number of cases of type 2 diabetes (6,7).

More and more cases of diagnosed diabetes among children represent T2DM (up to 50% of a total in some parts of the USA) (8, 9).

Increasing rates of T2DM among children and adolescents will have considerable long-term implications for the affected individuals, society, and the public health system as a whole (10,11). Earlier onset of T2DM leads to earlier onset of complications including progressive neuropathy, retinopathy leading to blindness, nephropathy leading to chronic renal failure, and atherosclerotic cardiovascular disease.

2. PATHOPHYSIOLOGY IN T2DM

Type 2 diabetes occurs when insulin secretion is inadequate for ensuring increased requirements imposed by insulin resistance (12).

2.1. Insulin resistance

Insulin resistance is an impaired response to the physiologic effects of insulin, including effects on glucose, lipid, and protein metabolism, and on vascular endothelial function. Thus, T2DM is commonly associated with other features of the insulin resistance syndrome [hyperlipidemia, hypertension, acanthosis nigricans, ovarian hyperandrogenism non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)] (13).

Genetic and environmental factors influence the development of insulin resistance and T2DM. Among the factors involved in the occurrence of type 2 diabetes recall: children born small for gestational age (< 2500 g), newborn macrosomia of diabetic mother (> 4000 g), premature adrenarche in girls (pubic hair appearing before the age of 8 years) (14, 15). The onset of puberty also contributes to insulin resistance, with insulin sensitivity decreasing by approximately 30% and compensatory increases in insulin secretion. Growth hormone has been considered a contributing factor in the development of insulin resistance during puberty, with an inverse correlation between growth hormone levels and insulin action (16).

Insulin secretion depends on the duration and disease stage, and can vary from a delayed but marked increase during glucose challenge test (OGTT), to values lower than (12).

Diabetes is only one manifestation of the insulin resistance syndrome or the MS (metabolic syndrome). Other associations include: obesity, hypertension, nephropathy (albuminuria), dyslipidemia (hypertriglyceridemia and decreased high-density lipoprotein cholesterol), ovarian hyperandrogenism and premature adrenarche, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), systemic inflammation: elevated C-reactive protein, inflammatory cytokines.

2.2. Genetics in Type 2 diabetes

There is an important genetic component recognized in the T2DM pathogenesis. Those who have first degree relatives suffering of T2DM, have a much higher risk of developing this disease. In the case of identical twins, the concordance is for example of almost 100%.

There have been studies conducted regarding the genes associated to the development of DM

type 2: ABCC8 (the gene that codifies the receiver for sulfonylurea), CAPN 10 (the Calpain 10 Enzyme – an enzyme activated by the Calcium, related to the protein decomposition), GCGR (the receptor for glucagon), GCK (the gene that codifies the glucokinase), GLUT2 – SLC2A3 (the gene that codifies the glucose transporter at the beta cell level – having a role of a “glycaemic sensor”), the transcription factor HNF4A, the gene that codifies the insulin (INS), the receptor gene for insulin (INSR), the gene that codifies the lipoprotein-lipase, KCNJ11 (the gene situated at the level of the 11th chromosome, that encoding the Kir 6.2 ATP-sensitive K⁺ channel), TCF7L2 – a transcription factor that regulates the expression gene of the proglucagon, being likewise involved in the production of the glucagons-like peptide. It seems that the determinant risk factor in developing T2DM, appears in the case of European population. Furthermore, the obesity (as a risk factor independent of T2DM) has a valuable genetic component (17).

We mention here also the monogenic diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY), a relatively rare form of diabetes (appreciatively 1-5% of the whole number of cases). Monogenic diabetes results from the inheritance of a mutation or mutations in a single gene. It may be dominantly or recessively inherited or may be a *de novo* mutation and hence a spontaneous case. In children, almost all monogenic diabetes results from mutations in genes that regulate beta-cell function although diabetes can rarely occur from mutations resulting in very severe insulin resistance (18). The first MODY gene was described in 1991 and at the moment there are 6 genes whose mutations can lead to the monogenic diabetes apparition. (MODY 7 – MODY 9)

2.3. The accelerator hypothesis

The accelerator hypothesis argues that type 1 and type 2 diabetes are the same disorder of insulin resistance set against different genetic backgrounds. The “Accelerator Hypothesis” identifies three processes which variably accelerate the loss of beta cells through apoptosis: constitution, insulin resistance and autoimmunity. None of the accelerators leads to diabetes without excess weight gain. It is supposed that only the rhythm (“the tempo”) in which the beta cells are destroyed makes the distinction between T1DM and T2DM.

There are four postulates that fundament this theory:

1. The immune response in the case of T1DM and the islet-cell inflammation can finally bring

to insulino-resistance (IR). This concept is essential for the prevention strategies in T1DM.

2. In IR conditions the tempo of beta cellular destruction will be more accelerated in the case of those who have a more reactive genotype-circumstance that will explain also why DM that appeared in childhood is more frequently associated with the DR3/DR4 genotype.
3. T1DM and T2DM are most frequently regarded as two separate entities with a degree of superposition in the case of T2DM that become in time dependent to insulin.
4. The beta cellular destruction is the result of the combined action of the IR and the immune response. If IR is severe enough it can independently accelerate the beta cellular apoptosis. Without being necessary the presence of the second accelerant.

2.4. Progression From Insulin Resistance to T2DM

Insulin sensitivity and insulin secretion are inversely and proportionately related. The lower the insulin sensitivity (ie. the greater the insulin resistance), the more insulin is secreted. At a certain point, this compensatory-cell response fails and the glucose-disposition index decreases. (19)

The failure of beta pancreatic cells (regarded as an insufficient insulin secretion), lies at the basis of the transition from IR to the start of diabetes. Therefore, the beginning of the illness is silent and thus it eludes the medical efforts of early intervention. The diagnosis is usually established when there is already a deterioration of the beta cellular function that needs a medicinal treatment and/or insulin in most of the cases.

3. SCREENING OF INDIVIDUALS AT RISK FOR T2DM

T2DM is often asymptomatic. Risk factors for T2DM include overweight and obesity, and signs of insulin resistance including acanthosis nigricans, precocious puberty, hypertension, dyslipidemia, and polycystic ovary syndrome (13). The American Diabetes Association recommends screening for diabetes among children with a BMI of 85th percentile for age and gender, with 2 additional risk factors for T2DM (Tabel 1).

4. DIAGNOSIS OF TYPE 2 DIABETES

Diagnostic criteria for diabetes are based on BG measurements and the presence or absence of symptoms.

TABLE 1. Testing Guidelines for T2DM

Overweight or at risk for overweight – BMI >85 th percentile for age and gender; or – Body weight for height >85 th percentile; or – Body weight >120% of ideal for height
+ Plus any 2 of the following
– Family history of T2DM in first – or second-degree relatives – Race/ethnicity (American Indian, black, Hispanic, Asian/Pacific Islander) – Signs of insulin resistance or conditions associated with insulin resistance (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome) – Age of screening initiation: 10 y or at onset of puberty if puberty occurs at a younger age
Medical attendance:
– Frequency of testing: Every 2 years – Test: Fasting plasma glucose (OGTT can also be used to confirm diabetes)

Diabetes is diagnosed when (20):

- A fasting plasma glucose (FPG) is ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) or
- The post challenge plasma glucose is >11.1 mmol/l (200 mg/dl) or
- Symptoms of diabetes and a casual plasma glucose ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L).

Early in the evaluation of a new patient with diabetes mellitus, it is important to distinguish between T1DM and T2DM to optimize therapy. Clinical signs helpful in distinguishing T2DM from T1DM are obesity and signs of insulin resistance (acanthosis nigricans, hypertension, polycystic ovary syndrome). Patients with T2DM frequently have elevated C-peptide levels. The absence of insulin autoantibodies, the islet cell and/or glutamic acid decarboxylase is also typical in most (but not all) cases of diabetes that are classified as T2DM (21).

Uncertainties of Classification

The clinician is obliged to weigh the evidence in each individual patient to distinguish between T1DM and T2DM. The realization of this desiderate is more and more difficult to be made because of different reasons:

- with increasing obesity in childhood, as many as 15–25% of newly diagnosed T1DM (or monogenic diabetes) patients may be obese;
- the significant number of pediatric patients with T2DM demonstrating ketonuria or ketoacidosis at diagnosis;

We also add different other diabetes forms that can make the differential diagnosis difficult to be made:

- Autoimmune T2DM: The pathophysiology of autoimmune T2DM is unclear. It most

likely represents autoimmune T1DM in overweight or obese individuals with underlying insulin resistance. (22). The function of beta cells is significantly less in antibody positive individuals. The most dramatic difference has been observed among young adults (25-34 years old), where a rapid insulin dependence is developed – usually in about 3 years (23,24).

- Atypical diabetes mellitus or “Flatbush” diabetes: occurs throughout childhood, but rarely begins past age 40. It has only been described in young people of African descent. Ketosis or ketoacidosis is typical at onset. Insulin secretion is present but diminished and without long-term deterioration of function. Interestingly, insulin is often not required for survival after treatment of acute metabolic deterioration, although diabetes control may be poor and ketoacidosis may recur without insulin, e.g. with illness or pregnancy. It is not associated with obesity and with insulin resistance.

5. THERAPEUTICAL OPTIONS FOR CHILDREN WITH T2DM

The efforts to establish the right diagnosis of a child with DM in an early stage, follows in fact the determination of a therapeutically attitude as accurate as possible.

5.1. Treatment goals in T2DM:

1. Weight loss
2. Increase in exercise capacity
3. Normalization of glycemia
4. Control of comorbidities: including hypertension, dyslipidemia, nephropathy, and hepatic steatosis

5.2. Recommended therapeutic means in T2DM:

a) Lifestyle modifications

Two recent randomized (USA – 2005), controlled clinical trials on the prevention of diabetes among adults have demonstrated the benefits of lifestyle intervention on the prevention of progression from impaired glucose tolerance to T2DM (25).

Weight loss and/or prevention of weight gain is the best way to prevent T2DM among children with risk factors for the disease (26).

Lifestyle change is the corner-stone of treatment of T2DM. The family and child should understand

the medical implications of obesity and T2DM. The modifications are done gradually and the patient's family has to understand that all these changes should be permanent in order to be beneficial. It would be ideal that a nutritionist and a psychologist were included in DM type 2 management.

b) Pharmacologic therapy:

It would be done in the same time as the lifestyle changes, its purpose is:

- To decrease insulin resistance;
- To increase insulin secretion;
- To slow postprandial glucose absorption.

The therapy of a child with T2DM is short on options, if we think that the only approved oral antidiabetic is Metformin (the sulfonylurea has the approval to be used in child treatment only in a few countries).

b.1. Metformin – the only oral medicine that has the approval to be used in pediatrics.

- In 1922 there has been synthesized for the very first time the dimethylbiguanide (the Metformin). The process started from the chemical structure of a plant called Galega Officinalis – Galegine (a plant that has been used in the treatment of diabetes since the beginning of the 20th century);
- In 1950, after a hiatus in the development of oral antidiabetics (due to the insulin discovery) the general interest regarding the hypoglycemic effects of biguanides is renewed (and the interest for Metformin in particular);
- In Europe the treatment with Metformin is recommended as a treatment for children that have more than 10 years old;
- It can be used either as a single therapy or in association with insulin;
- Hepatic glucose production is reduced by decreasing gluconeogenesis;
- Insulin stimulated glucose uptake is increased in muscle and fat;
- The initial dose is usually of 1 tb/ a day. After 10-15 days from the beginning of the treatment the dose can be adjusted according to the glycaemia values;
- The maximum recommended dose /24=2000 mg;
- The advantages of the therapy:
- An initial anorexic effect may promote weight loss;
- It's use for a long period of time can reduce the HbA1c with 1-2%;

- In comparison to the sulfonylurea, it has the advantages of reducing the HbA1c without any hypoglycemic risk;
- The corporeal weight is reduced or it remains the same;
- LDLc and the triglycerides are reduced during the treatment;
- Reduced risk of lactic acidosis;
- Side effects: gastrointestinal: abdominal pain, diarrhea, nausea.

The failure of single Metformin treatment after 3 months, imposes its association with Glitazone, sulfonylurea or insulin.

b.2. Insulin:

Despite hyperinsulinemia and insulin resistance, relatively small doses of supplemental insulin are often effective.

- If glycemic control on oral agents is inadequate, a long-acting insulin analogue may provide satisfactory therapy without meal related therapy. Metformin should be continued to improve insulin sensitivity. The Metformin should still be taken as it improves the sensitivity to insulin.
- It is not recommended to associate thiazolidinodines with insulin because of increased risk for fluid retention.
- If the postprandial hyperglycemia still persists the association with insulin might be necessary in order to have a quick effect – during meals.
- The side effects of the insulin therapy: hypoglycemia;

- In adolescents with T2DM that proved to have an inadequate control over the illness, it has been considered a glargine insulin therapy with a single injection a day (the treatment proved to be as efficient as the 3 injections with rapid insulin) (27).

CONCLUSIONS

At a global level, the incidence of obesity has raised in all the segments of the population. The epidemic of obesity and its complications accounts for a substantial and increasing proportion of direct and indirect health care costs.

Prevention of T2DM requires prevention of obesity in those who are not overweight and treatment of obesity in those who have a BMI > 85th percentile.

The primary prevention of T2DM is led to pandemic obesity and supposes the change of lifestyle and alimentary habits from a young age in the first place.

Many studies have shown that a minimum weight loss can be followed up by the reduction of the diabetes rate among the persons exposed to risk (28, 29). For the adult population, it is much harder to change the lifestyle, than it is for children (30).

The society, the family, the whole society and also the health care professionals are directly involved in the prevention or the delaying of the T2DM and other manifestations of insulin resistance.

REFERENCES

1. **Scott CR, Smith JM, Craddock, et al** – Characteristics of youth-onset and noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100:84-91
2. **Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, et al** – Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *West J Med* 1998;168:11-16
3. **Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood Steiman P** – Childhood obesity in a population at high risk for type-2 diabetes. *J Pediatr*. 2000;136:365-369
4. **Rocchini AP** – Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med*.2002;346:854–855
5. **Lobstein T, Frelut ML** – Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195–200
6. **Arslanian SA** – Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(suppl 6):1385–1394
7. **Fagot-Campagna A** – Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(suppl 6): 1395–13402
8. **Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al** – Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136:664–672
9. **Rosenbloom AL** – Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. *Paediatr Drugs*. 2002;4:209–221
10. **American Diabetes Association** – Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381–389
11. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus** – Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S5–S20
12. **Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C** – Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J.Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 401–404.
13. **Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL** – Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: LIFSHITZ F (ed) *Pediatric Endocrinology: fifth edition*, volume 1. New York: Marcel Dekker 2007: pp 169–188.
14. **Misra A, Vikram NK, Arya S, Pandry RM, Dhinga V, Chatterjee A, Dwivedi M, Sharma R, Luthera K, Guleria R, Talwar KK** – High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obesity* 2004; 28: 1217–1226.
15. **Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mater H, Kratzer W, Debatin K-M, Heinze E** – Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity* 2004; 28: 307–313.
16. **Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mater H, Kratzer W, Debatin K-M, Heinze E** – Type II diabetes mellitus and

- impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity* 2004; 28: 307–313.
17. **Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al** – Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359 (21): 2220–32
 18. **Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P** – Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human Molecular Genetics*. 2004;15 Spec No 2: R124–30.
 19. **Musso C, Cochtan E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al** – Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson- Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(4): 209–22.
 20. **ISPAD** – Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium.
 21. **Kahn SE** – The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2000;108(suppl 6a):2S–8S.
 22. **Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodriguez E, Ordonez-Sanchez ML, et al** – Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:220–226.
 23. **Hathout EH, Thomas W, EL-Shahawy et al** – Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: e102.
 24. **Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S** – Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 525–30.
 25. **Reinhart T, Schober E, Wiegard S, Thon A, Holl R; on behalf of the DPV-Weiss Study Group** – β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473–4 77.
 26. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al** – Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
 27. **Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R** – Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2005; 27: 1500–1512.
 28. **Craig M, Hattersley A, Donaghue K** – Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007*. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 343–51.
 29. **American Diabetes Association** – Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: S55–S60.
 30. **World Health Organization** – Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999: Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2.