

# Il diabete tipo 1

A. Morandi, G. Contreas, A. Sabbion, S. Costantini, R. Mella, L. Pinelli

Centro di Riferimento Regionale per il Diabete in Età Pediatrica, Università degli Studi, ULSS 20 di Verona

## Riassunto

Viene descritta la fase preclinica del diabete tipo 1 (DMT1) con particolare riguardo ai test per la identificazione dei fattori di rischio genetici, immunologici e metabolici, illustrandone il loro ruolo nella diagnosi; la diagnosi di DMT1 viene posta in presenza di sintomi, glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL, OGTT con glicemia a 2 ore  $\geq 200$  mg/dL. La diagnosi differenziale con il diabete tipo 2, sempre più frequente in età pediatrica, è possibile tenendo conto di ben definiti parametri clinici e di laboratorio.

La diagnosi precoce di DMT1 è importante per evitare il rischio della chetoacidosi e per un follow-up più agevole, al riparo da complicanze. I sintomi sono evidenti e la diagnosi può essere posta nello studio del medico con test rapidi. Se il paziente arriva in laboratorio con un sospetto di diabete, il medico inviante deve essere facilmente reperibile in modo da poter essere avvisato e consentire al paziente di accedere rapidamente alle cure presso un Centro di Diabetologia Pediatrica.

L'esecuzione della emoglobina glicata consente un monitoraggio agevole del controllo glicemico. Al di sotto dei 6 anni il valore ideale è  $< 7.5 - 8.5\%$ . Fra i 6 e i 12 aa è  $< 8\%$ . Dopo i 12 aa è  $< 7 - 7.5\%$ . L'accuratezza della misurazione dell'HbA1c è influenzata dalla metodologia utilizzata, dalla presenza di varianti genetiche o derivati dell'emoglobina modificati chimicamente.

Le più comuni varianti genetiche sono l'HbS, l'HbC e l'HbE. Tra queste ve ne sono alcune che possono indurre una sovrastima o una sottostima del livello di HbA1c. Livelli falsamente bassi di HbA1c sono riscontrabili in caso di riduzione dell'emivita eritrocitaria (anemia emolitica), di assunzione di vitamina E o C. Valori falsamente elevati si riscontrano in caso di anemia ferropriva o per assunzione cronica di salicilati. In caso di evidente e continua discrepanza tra i valori di glicemia media e il livello di HbA1c di un paziente con diabete, il medico di laboratorio deve essere stimolato dal diabetologo ad eseguire ulteriori indagini.

## Summary

### Type 1 diabetes mellitus

The preclinical phase of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is described and the tests for the identification of genetic, immunological and metabolic risk factors are highlighted with emphasis on their use in diagnosis. T1DM diagnosis is related to symptoms, fasting glycemia  $\geq 126$  mg/dL and OGTT after 2 hours  $\geq 200$  mg/dL.

The differential diagnosis of type 2 diabetes, which is increasing in frequency among children, is possible by taking into account well defined clinical and analytical parameters.

An early diagnosis of T1DM is important in order to avoid the risk of ketoacidosis and to have a better follow-up without complications. Symptoms are clear and a diagnosis can be made in the physician's office with fast tests. When a patient arrives at a laboratory with a suspected diabetes, the physician who prescribed the analyses needs to be available in order to be informed and to grant to the patient a quick access to a Centre of Pediatric Diabetology.

The determination of glycated haemoglobin levels allows a practical glycemia monitoring.

Ideal levels are  $< 7.5 - 8.5\%$  below the age of 6 years,  $< 8\%$  between 6 and 12 years and  $< 7 - 7.5\%$  above the age of 12 years.

The commonest genetic variants are HbS, HbC and HbE. Among those, some might lead to over or under estimate the HbA1c levels. False elevated levels are measured in case of anemia with iron deficiency or after chronic treatment with salicylates. In case of evident and continuous discrepancy between the glycaemic and HbA1c levels in a diabetic patient, the laboratory physician needs to be stimulated by the diabetologist to perform further analyses.

Il Diabete di tipo 1 (DMT1) è considerato un processo autoimmune cronico, che si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti e che, progressivamente e lentamente, comporta la totale distruzione delle  $\beta$  cellule<sup>1</sup>.

Possiamo riconoscere 4 fasi del DMT1:

- Il diabete preclinico.
- L'esordio del diabete.
- La remissione parziale o fase della "luna di miele".
- La fase cronica della totale dipendenza dalla somministrazione di insulina.

### Il diabete preclinico

Questa fase ha una durata variabile da pochi mesi ad alcuni anni e precede la presentazione clinica del DMT1. Non è accompagnata da alcuna manifestazione clinica, ma la presenza di alcuni marker specifici offre la possibilità di individuare precocemente soggetti che sono nella condizione di prediabete.

I marker utilizzati per predire l'insorgenza del DMT1 vengono suddivisi, in base al tipo di parametro valutato, in:

- genetici,
- immunologici,
- metabolici.

#### Marker genetici

I precisi meccanismi che conducono alla perdita della tolleranza al *self* non sono noti, ma studi di popolazione, familiari e sui gemelli, hanno chiaramente dimostrato che la componente genetica esercita una forte influenza. Tuttavia, nella patogenesi di processi autoimmuni, i geni coinvolti non sono geni di malattia ma sono solo marker di suscettibilità, lasciando intendere che anche fattori ambientali giocano un ruolo importante. I geni del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC), denominato nell'uomo HLA, sono i più direttamente coinvolti nell'eziopatogenesi del DMT1<sup>2</sup>. Caratteristica principale dell'intero sistema HLA è l'elevato grado di polimorfismo correlabile all'importante significato biologico che la regione stessa riveste. Le molecole HLA, infatti, giocano un ruolo fondamentale nel regolare le interazioni cellulari attraverso un riconoscimento di peptidi *self* e *non self* da parte dei linfociti T.

I due genotipi che conferiscono un rischio maggiore allo sviluppo di DMT1<sup>3-5</sup> (genotipi suscettibili) sono:

- HLA DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201
- HLA DR4-DQA1\*0301-DQB1\*0302.

Il genotipo che conferisce protezione<sup>6</sup> (genotipo protettivo) è:

- HLA DR2-DQA1\*0102-DQB1\*0602.

La metodica utilizzata è la tipizzazione genomica sul DNA estratto dai leucociti del sangue periferico. Dopo l'estrazione si esegue l'amplificazione del DNA mediante reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*) o PCR, quindi i prodotti delle reazioni di amplificazione sono sottoposti ad elettroforesi su gel.

Circa il 95% dei soggetti con DMT1 hanno uno o l'altro o entrambi i genotipi suscettibili rispetto al 40 - 45% della popolazione di controllo.

#### Marker immunologici

Negli studi di predizione del DMT1 sono largamente utilizzati i marker immunologici specifici dell'autoimmunità  $\beta$  cellulare, cioè gli autoanticorpi diretti contro antigeni insulari<sup>7</sup>:

1. autoanticorpi anti insula pancreatica (ICA);
2. GADA, autoanticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD = Glutamic Acid Decarboxylase);
3. IA-2A, autoanticorpi anti tirosina fosfatasi insulare (IA-2 = Insulinoma-associated Antigen 2);
4. autoanticorpi anti insulina (IAA).

L'utilità di un test come gli autoanticorpi per la predizione o la diagnosi del DMT1 è valutata dalla sua sensibilità (numero di soggetti con autoanticorpi positivi che sviluppano DMT1 / numero di soggetti che sviluppano il DMT1), dalla specificità (numero di soggetti con autoanticorpi negativi che non sviluppano il DMT1 / numero di soggetti che non sviluppano il DMT1) e dal valore predittivo positivo<sup>8</sup>.

1. Gli ICA, i primi autoanticorpi ad essere individuati nel 1974<sup>9</sup>, sono determinati con il metodo dell'immunofluorescenza indiretta su sezioni di pancreas umano di gruppo 0. Hanno una sensibilità dell'81% ed una specificità del 96%, tuttavia c'è una scarsa riproducibilità con i campioni che presentano positività borderline.
2. I GADA hanno una sensibilità dell'80% ed una specificità del 90% e le metodiche RIA hanno un valore predittivo positivo più elevato rispetto alle metodiche ELISA. Questo perché si ritiene che l'adsorbimento degli antigeni sulle superfici di plastica distrugga alcuni epitopi che sono necessari per il legame degli autoanticorpi con l'antigene<sup>8</sup>. I GADA sono presenti nell'8 - 9% dei familiari di 1° grado di soggetti con DMT1, sono associati più frequentemente con l'HLA DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 e la positività dei GADA rappresenta il marker più sensibile per individuare una positività a più autoanticorpi. Circa il 70 - 80% dei soggetti nella popolazione caucasica presentano positività ai GADA all'esordio di DM1. I GADA sono meno frequenti nei maschi che sviluppano il DM1 prima dei 10 anni di età, ma nei teenagers e nei giovani adulti la sensibilità diagnostica è dell'80% sia nei maschi che nelle femmine.
3. Gli IA-2A hanno una sensibilità del 58% ed una specificità del 100%. Come per i GADA le metodiche RIA hanno un valore predittivo positivo più elevato rispetto alle metodiche ELISA. Gli IA-2A sono presenti nel 2 - 3% dei familiari dei soggetti con DMT1 soprattutto nei primi anni di vita e si associano al genotipo DR4-DQA1\* 0301-DQB1\* 0302. Sono riconosciuti come marker di rapida progressione del prediabete, con rischio nei soggetti positivi del 75%

a 5 anni.

4. Gli autoanticorpi anti insulina (IAA), per i quali solo le metodiche RIA riescono a combinare un'adeguata sensibilità e specificità diagnostica, sono inversamente correlati con l'età, infatti la sensibilità diagnostica varia dal 50 – 60% nei soggetti al di sotto dei 10 anni di età al 10% circa nei soggetti con DMT1 diagnosticato prima dei 30 anni. Gli IAA spesso precedono altri marker immunologici tanto che è stata formulata l'ipotesi che nel DMT1 l'insulina rappresenti l'autoantigene che svolge un ruolo importante nelle prime fasi del processo autoimmune.

La determinazione contemporanea di più autoanticorpi fornisce la possibilità di ottenere una buona specificità senza perdere in sensibilità e di definire il rischio di DMT1<sup>10</sup>. Se sono presenti più di 3 autoanticorpi tra quelli sopra elencati il rischio a 10 anni di sviluppare DMT1 è dell'86%. Poiché la comparsa degli autoanticorpi contro i diversi antigeni avviene in maniera sequenziale piuttosto che simultanea, una accurata valutazione di rischio di diabete basata sulla presenza di più autoanticorpi richiede un lungo *follow-up* dopo la prima evidenza di autoimmunità anti insula<sup>11-13</sup>.

### Marker metabolici

Nel diabete preclinico è molto importante anche il ruolo dei marker metabolici:

- Test da carico endovenoso di glucosio (*Intravenous Glucose Tolerance Test*, IVGTT).
- Test da carico orale di glucosio (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT).

Innanzitutto deve essere sempre determinata la glicemia a digiuno, che permette di escludere la presenza di diabete mellito. Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA)<sup>14</sup> e del Gruppo di Studio Italiano sul Prediabeto<sup>15</sup> si considera:

- *normale*, una glicemia < 100 mg/dL (5,6 mmol/L);
- *alterata* (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), una glicemia tra 100 e 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L);
- *patologica*, con diagnosi di sospetto diabete (da confermare con carico orale di glucosio), una glicemia  $\geq$  126 mg/dL (7,0 mmol/L).

I due test metabolici devono essere eseguiti secondo precise modalità, quali:

- digiuno notturno di  $12 \pm 1$  ore;
- inizio fra le ore 7:00 e le 10:00 del mattino;
- paziente a riposo durante l'esecuzione del test;
- dieta a normale contenuto di carboidrati (almeno 150 g/die) e regolare attività fisica nei giorni precedenti;
- assenza di malattie intercorrenti;
- non assunzione di farmaci che alterano l'omeostasi glucidica (steroidi,  $\beta_2$  stimolanti, ecc.).

IVGTT. Rappresenta il test più usato per valutare la funzione  $\beta$  cellulare nella predizione di DMT1. Il test valuta la risposta insulinemica al carico venoso (cosiddetta *First Phase Insulin Response*, FPIR), che è marker precoce e sensibile di una alterazione nella secrezione

insulinica. In risposta al carico endovenoso di glucosio, l'insulina è liberata in modo bifasico. La prima fase, acuta, di risposta insulinica al glucosio incomincia entro 1 minuto dopo un bolo e.v. di glucosio, il picco è fra 3 e 5 minuti e dura fino a 10 minuti. La seconda fase di risposta insulinica diviene evidente solo 10 minuti più tardi, aumenta lentamente e dura finché persiste l'iperglicemia. Un progressivo declino della secrezione insulinica evidenziabile con l'IVGTT è presente nella fase preclinica del DMT1 quando non si osservano ancora manifestazioni cliniche; le alterazioni dell'IVGTT precedono quelle dell'OGTT.

OGTT. La curva da carico orale di glucosio può evidenziare 3 situazioni<sup>13</sup>:

- Normale tolleranza glucidica: glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio < 140 mg/dL (7,8 mmol/L).
- Ridotta tolleranza glucidica: glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140 – 199 mg/dL (7,8 – 11,1 mmol/L).
- Diagnosi provvisoria di diabete mellito: glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio  $\geq$  200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Si pone diagnosi di diabete nelle seguenti situazioni<sup>14</sup>:

- Sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale non motivato) accompagnati da una misurazione casuale della glicemia  $\geq$  200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Glicemia a digiuno  $\geq$  126 mg/dL (7,0 mmol/L) se il digiuno si protrae da almeno 8 ore.
- Glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio  $\geq$  200 mg/dL (11,1 mmol/L) utilizzando un carico di 75 g di glucosio sciolto in acqua e assunto in non più di 5 minuti.

Nei soggetti a rischio di DMT1 l'OGTT è alterato quando il processo autoimmune ha compromesso più del 70% delle  $\beta$  cellule.

### Diagnosi differenziale con il diabete tipo 2

La diagnosi di intolleranza glucidica e di diabete tipo 2 (DMT2) in età pediatrica è sempre meno rara, anche nel nostro Paese.

Il quadro clinico che suggerisce la diagnosi di DMT2 è caratterizzato da<sup>16,17</sup>:

- Obesità.
- Età oltre i 10 anni.
- Spiccata familiarità per DMT2.
- Acantosi nigricans.
- Appartenenza a gruppo razziale o etnico ad alto rischio.
- Autoanticorpi anti insula non determinabili
- C-Peptide normale o elevato

### Importanza della diagnosi precoce di diabete mellito tipo 1

La diagnosi precoce di diabete mellito previene lo sviluppo di chetoacidosi diabetica (DKA)<sup>18</sup>.

Questo ha due importanti ricadute favorevoli:

1. una drastica riduzione della mortalità e della morbidità permanente correlate all'esordio di DMT1, in quanto la DKA è la causa pressochè unica di decesso o sequele neurologiche permanenti correlate a esordio di diabete<sup>19</sup>, poiché si complica nello 0,3-1 % dei casi con edema cerebrale<sup>20,21</sup>, che a sua volta risulta fatale in un caso su quattro e correlato a sequele permanenti nel 35% circa dei pazienti che sopravvivono<sup>22</sup>;
2. un miglior controllo a breve e medio termine del diabete, in quanto la DKA all'esordio correla con maggior richiesta insulinica iniziale, più basso livello di funzione beta-cellulare residua e minor durata media della fase di remissione, se non assenza della stessa<sup>23-25</sup>.

E' importante chiarire che i programmi di comprovata efficacia per la diagnosi precoce di DMT1 nel bambino, non coinvolgono la diagnostica di laboratorio di routine. La diagnosi precoce si attua infatti attraverso due tipi fondamentali di intervento, a seconda della popolazione target, nessuno dei quali prevede il ricorso al Laboratorio di Biochimica Clinica:

- nella popolazione a rischio di DMT1, il follow-up immunologico, metabolico e clinico presso centri specializzati, consente nella maggior parte dei casi una diagnosi in fase asintomatica<sup>26</sup>.
- nella popolazione generale, l'incidenza di esordio con DKA, può essere ridotta al minimo attraverso un approccio educativo rivolto a insegnanti, genitori e medici, come dimostrato dallo studio-intervento condotto a Parma dal gruppo di Vanelli<sup>27,28</sup>.
- Questo approccio culmina con il controllo tempestivo del bambino da parte del Curante, che deve fare diagnosi di DMT1 attraverso l'uso di glucometro e test urinario rapido, con conseguente invio diretto del bambino ad un Centro di Diabetologia Pediatrica.

Tuttavia, l'esperienza quotidiana e le stesse discrepanze (in relazione all'incidenza di DKA) tra Parma e le città limitrofe, dimostrano che esiste ancora un divario tra la situazione auspicabile e quella reale. In effetti le diagnosi tardive sono ancora frequenti e in molti casi l'anello debole è costituito dalla mancata diagnosi di certezza in sede ambulatoriale, con il conseguente invio del bambino al Laboratorio Analisi.

Sono ancora molti, infatti, i Pediatri e i Medici di Medicina Generale che non fanno uso del meter o che, addirittura, mancano talvolta dei test per la glicosuria e che sono costretti, pertanto, a inviare il bambino al Laboratorio, a meno di condizioni così conclamate da comportare l'invio in Pronto Soccorso (P.S.)

Si configura così una situazione anomala e sub ottimale, in cui la diagnosi subisce un ritardo, anche nella migliore delle ipotesi, dovuto ai tempi di esecuzione e refertazione dell'esame che, anche quando minimi, possono peggiorare o far precipitare la presentazione clinica. Inoltre si potrebbe speculare sul possibile ri-

schio aggiunto dovuto alla tempestività variabile e non prevedibile con la quale il genitore esegue l'esame. Infine, resta l'elemento più delicato e pericoloso di questo tipo di percorso diagnostico, cioè la discrezionalità, da parte del Laboratorio, nei modi e tempi di comunicazione dell'eventuale risultato alterato.

In realtà il Medico di Laboratorio potrebbe trasmettere regolarmente il risultato al genitore, che lo comunicherà al Curante o si recherà direttamente al P.S., a seconda delle indicazioni ricevute. Questo tipo di procedura, legalmente ineccepibile, comporta ulteriore possibilità di dispersione e ritardo.

Pertanto, sulla base delle considerazioni fatte finora, sembra sensato suggerire che il Medico di Laboratorio che accetti una richiesta di esame per sospetto diabete, possa e debba pretendere dal Curante richiedente una continua e sicura reperibilità telefonica e /o di posta elettronica, impegnandosi dal suo canto, a comunicargli il prima possibile il risultato patologico, restituendogli così la responsabilità diretta del bambino, che potrà quindi essere inviato in P.S. prima che il genitore ritiri il referto.

Si deve comunque ribadire che si tratta di un comportamento basato su considerazioni cliniche ed etiche, che può solo essere suggerito e incoraggiato dallo Specialista di Diabetologia ma che deve essere accettato e condiviso da Pediatri – Medici di Medicina Generale e Medici di Laboratorio.

In ogni caso, poiché un sospetto di diabete confermato solo in Laboratorio rappresenta una pratica clinica che deve estinguersi in favore della diagnosi ambulatoriale, è lecito invitare il Medico di Laboratorio che accoglie la richiesta d'esame per sospetto diabete, a ricordare al Curante l'importanza, la affidabilità e l'opportunità dell'uso della diagnostica rapida ambulatoriale.

## L'emoglobina glicata nel follow up del Diabete tipo 1

L'utilizzo dell'emoglobina glicata A1c (HbA1c) nella diagnosi e cura del paziente con diabete è oggi largamente diffuso e rappresenta per il medico un irrinunciabile mezzo di monitoraggio del compenso glicemico nel lungo termine, in particolare se il diabetologo può disporre del risultato nel corso della visita del paziente e non dopo, come purtroppo spesso ancora accade.

L'HbA1c rappresenta la principale forma di emoglobina glicata (costituisce la maggiore componente dell'HbA1, circa l'80%)<sup>29</sup>, prodotta mediante una reazione non enzimatica tra glucosio e regione N-terminale delle catene emoglobiniche alfa o beta, in quantità proporzionale alla concentrazione di glucosio a cui sono esposti gli eritrociti nel corso della loro vita di 120 giorni<sup>29</sup>. È stato dimostrato che l'HbA1c riflette il livello di glicemia media di un soggetto nel corso di tale periodo<sup>30</sup> e non è invece condizionata dall'instabilità glicemica<sup>31</sup>. Si è compreso, tuttavia, che i livelli di glicemia

**Tabella I.** Correlazione tra i valori di HbA1c e i livelli medi di glicemia degli ultimi 2-3 mesi<sup>2</sup>.

HbA1c(%)	Glicemia media	
	mg/dL	mmol/L
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

HbA1c: emoglobina glicata.

del periodo più recente hanno un maggior peso rispetto a quelli più lontani: i livelli di glicemia degli ultimi 30 giorni contribuiscono per circa il 50% contro il 10% dei valori di glicemia di 90-120 giorni prima<sup>32,33</sup>. Questo spiega come si possa ottenere una rapida variazione dei valori di HbA1c per rilevanti cambiamenti nella glicemia media di brevi periodi<sup>30</sup>.

Attualmente, pertanto, l'HbA1c viene messa in relazione con i valori glicemici medi degli ultimi 2-3 mesi<sup>30</sup> (Tab. I).

Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>34</sup> ha dimostrato una forte correlazione tra i valori di HbA1c e il rischio di sviluppare complicanze diabetiche. Sulla base di tali risultati l'ADA, ha stabilito che il soggetto adulto con diabete deve avere come obiettivo il mantenimento di un valore di HbA1c inferiore a 7<sup>35</sup>.

Per i soggetti affetti da diabete tipo I in età pediatrica sono stati indicati, invece, obiettivi di HbA1c diversificati, che tengono conto delle peculiarità e delle problematiche legate alle diverse fasce di età<sup>36</sup> (Tab. II).

Per il bambino di età inferiore a 6 anni un particolare riguardo viene costantemente posto nel ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie, tenuto conto delle possibili conseguenze legate alla maggiore vulnerabilità del cervello di fronte a importanti carenze energetiche. A questa età la risposta controregolatoria all'ipoglicemia è sicuramente meno efficace, così come è ancora difficoltosa l'identificazione e la comunicazione dei sintomi di ipoglicemia<sup>36</sup>. Un altro fattore di rischio è la scarsa possibilità di programmare l'alimentazione e l'attività fisica.

Per tali considerazioni, nei bambini di età inferiore a 6 anni, si ritiene ottimale un valore di HbA1c compreso tra 7,5% e 8,5%<sup>36</sup>.

Nell'età scolare (6-12 anni) l'obiettivo raccomandato per l'HbA1c è inferiore a 8%, tenendo conto di un diminuito rischio di ipoglicemia, di una crescente abilità del bambino nel riconoscere i sintomi (permane ancora la necessità di una supervisione da parte di un soggetto adulto) e del rischio contenuto di sviluppare complicanze microvascolari prima della pubertà<sup>36</sup>.

Per la fascia di età 12-19 anni vi sono evidenze (in epoche che precedono l'introduzione dei più moderni

**Tabella II.** Valori di HbA1c raccomandati nelle diverse fasce di età, in pazienti con diabete tipo 1<sup>8</sup>.

Età	HbA1c (%)
0-6 anni	7,5%-8,5%
6-12 anni	<8%
12-19 anni	<7,5%

HbA1c: emoglobina glicata

analoghi insulinici e la diffusione della terapia con microinfusore) della possibilità di ottenere un controllo superiore a quello raggiungibile nell'adulto, a seguito di una terapia insulinica intensiva<sup>36</sup>. È quindi pensabile che anche per i ragazzi di questa età si possa ottenere un valore di HbA1c inferiore a 7%, ma per il particolare periodo di sviluppo psicofisico e per il permanere del rischio di ipoglicemie gravi, si considera come ottimale anche un valore inferiore a 7,5%<sup>36</sup>.

Per quanto concerne la periodicità dei controlli, l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) raccomanda che ne vengano eseguiti da 4 a 6 all'anno nei bambini più piccoli e da 3 a 4 nei più grandi<sup>37</sup>.

I metodi di determinazione dell'HbA1c utilizzati devono essere allineati con il metodo di riferimento del DCCT al fine di mantenere la relazione evidenziata con la glicemia media e con il rischio di sviluppare complicanze diabetiche<sup>35-38</sup>.

Tuttavia, va tenuto conto anche della variabilità biologica dell'HbA1c (espressa mediante l'indice di glicazione dell'emoglobina, HGI)<sup>1,39</sup>, intesa come la diversità di associazione tra HbA1c e livelli di glicemia media in soggetti con valori simili di glicemia. In altre parole esistono differenti fenotipi di glicazione dell'emoglobina, cosicché in soggetti con glicemie medie uguali si possono talvolta evidenziare valori di HbA1c molto diversi tra loro<sup>39</sup>. Di ciò il medico deve tener conto nella gestione clinica del paziente con diabete tipo 1, anche in considerazione del maggiore rischio di sviluppare complicanze diabetiche per valori di HGI più elevati<sup>40</sup>.

Infine, l'accuratezza della misurazione dell'HbA1c da parte del laboratorio può essere influenzata, in maniera variabile in base alla metodologia di esame utilizzata (attualmente ne esistono oltre 30), dalla presenza di varianti genetiche o derivati dell'emoglobina modificati chimicamente<sup>38</sup>.

Le più comuni varianti genetiche sono l'HbS, l'HbC e l'HbE, ma in letteratura sono riportate oltre 700 varianti dell'emoglobina per la maggior parte costituite da mutazioni puntiformi delle catene emoglobiniche<sup>41</sup>. Tra queste ve ne sono alcune che possono indurre una sovrastima o una sottostima del livello di HbA1c<sup>42</sup>. Livelli falsamente bassi di HbA1c sono riscontrabili anche in tutte le condizioni che riducono l'emivita eritrocitaria (esempio, anemia emolitica)<sup>43</sup>, e in caso di assunzione di vitamina E<sup>44</sup> o C<sup>45</sup>; mentre tra le condi-

zioni che possono portare a valori falsamente elevati di HbA1c vi sono l'anemia ferropriva<sup>46</sup> e l'assunzione cronica di salicilati<sup>47</sup>.

Di tutte queste condizioni va tenuto conto nel valutare l'attendibilità del valore di HbA1c ottenuto dal laboratorio, il quale dovrebbe essere stimolato dal medico diabetologo ad attuare ulteriori indagini qualora si riscontrasse un'evidente e continuativa discrepanza tra i valori di glicemia media e il livello di HbA1c di un paziente con diabete.

## Bibliografia

- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9.
- Wen L, Wong FS, Tang J, Chen NJ, Altieri M, David C, et al. In vivo evidence for the contribution of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-DQ molecules to the development of diabetes. *J Exp Med* 2000; 191:97-104.
- Hermann R, Bartsocas CS, Soltesz G, Vazeou A, Paschou P, Bozas E, et al. Genetic screening for individuals at high risk for type 1 diabetes in the general population using HLA class II alleles as disease markers: a comparison between three European populations with variable rates of disease incidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 322-9.
- Van der Auwera BJ, Schuit FC, Weets I, Ivens A, Van Autreve JE, Gorus FK. Relative and absolute HLA-DQA1-DQB1 linked risk for developing type 1 diabetes before 40 years of age in the Belgian population: implications for future prevention studies. *Hum Immunol* 2002; 63:40-50.
- Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4037-43.
- Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA, et al. HLA-DQB1\*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; 44:608-13.
- Gilliam LK, Palmer JP, Lernmark Å. Autoantibodies and the disease process of type 1 diabetes mellitus. In LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott; 2004; p. 499-518.
- Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark Å. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes* 2005; 54:S52-S61.
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2:1279-83.
- Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45:926-33.
- Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4572-9.
- Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes; Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3896-902.
- Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Williams AJK, Ziegler AG, Bingley PJ, et al. Type 1 diabetes risk assessment: improvement by follow-up measurements in young islet autoantibody-positive relatives. *Diabetologia* 2006; 49:2969-76.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29:S43-S48.
- Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 4:1210-6.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105:671-80.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:21-4.
- Couper J, Donaghue K. Ispad clinical practice consensus guidelines. phases of diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8:44-7.
- Daneman D. Diabetes-related mortality. *Diabetes Care* 2001; 24: 801-2.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danner TP, et al. ESPEL/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89:1077.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. childhood diabetes in finland study group. *Arch Dis Child* 1996; 75: 410-5.
- Fernandez Castaner M, Montana E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes metab* 1996; 22: 349-55.
- Bober E, Dundar B, Buyukgebiz. A partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14:435-41.
- Abdoul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. The honeymoon phase in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:101-7.
- Diabetes prevention trial-type 1 diabetes study group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-91.
- Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children: an 8 year study in school and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22:7-9.
- Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care* 2007; 30:e12.

29. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 790-6.
30. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002; 25:275-8.
31. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26: 2728-33.
32. Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1313-4.
33. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Rohlfing CL. Glycohemoglobin testing in diabetes mellitus: assay methods and clinical interpretation. In: *Drugs in Development*. Vol.1. Vasselli JR, Maggio CA, Scriabine A, eds. Branford: Neva Press; 1993. p. 253-67.
34. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in the diabetes control in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
35. American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2007; 30:S9-S11.
36. American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2007; 30:S24-S26.
37. Consensus Guidelines 2000 - ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, eds. Peter Swift, © Copyright 2000 by International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.
38. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436-72.
39. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes A challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002; 16:313-20.
40. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1259-64.
41. Anonymous. International Hemoglobin Information Center variant list. *Hemoglobin* 1994;18:77-183.
42. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47:153-63.
43. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18:896-909.
44. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, LefebvrePJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for prevention of diabetic complications? *Diabetes Care* 1991; 14:68-72.
45. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effects of vitamin C on glycosylation of proteins. *Diabetes* 1992; 41:167-73.
46. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41:357-62.
47. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effect of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1983; 29:466-9.