

*Fazio Roccaforte Jr*

REPUBBLICA ITALIANA

# BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO

PARTE PRIMA - PARTE SECONDA

Roma, 9 febbraio 2002

Si pubblica normalmente il 10, 20 e 30 di ogni mese

DIREZIONE REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE PRESSO LA PRESIDENZA DELLA GIUNTA REGIONALE - VIA CRISTOFORO COLOMBO, 212 - 00147 ROMA

IL BOLLETTINO UFFICIALE si pubblica a Roma in due distinti fascicoli:

- 1) la Parte I (Atti della Regione) e la Parte II (Atti dello Stato e della U.E.)
- 2) la Parte III (Avvisi e concorsi)

**Modalità di abbonamento e punti vendita:**

L'abbonamento ai fascicoli del Bollettino Ufficiale si effettua secondo le modalità e le condizioni specificate in appendice e mediante versamento dell'importo, esclusivamente sul c/c postale n. 42759001 intestato a Regione Lazio abbonamento annuale o semestrale alla Parte I e II; alla parte III; alle parti I, II e III al Bollettino Ufficiale. Per informazioni rivolgersi alla Regione Lazio - Servizio Promulgazione e Pubblicazione, Tel. 06-51685371 - 06-51685074.

Il Bollettino Ufficiale della Regione Lazio è ora consultabile anche in via telematica tramite Internet accedendo al sito [www.regione.Lazio.it](http://www.regione.Lazio.it)

Il Bollettino Ufficiale può essere visualizzato e/o stampato sia in forma testuale che grafica.

Gli utenti sono assistiti da un servizio di "help" telefonico (06-85084200).

Da Gennaio 2001 l'accesso alla consultazione del Bollettino in via telematica tramite INTERNET è gratuito al pubblico previa registrazione on-line.

Si rinvia ugualmente all'appendice per le informazioni relative ai punti vendita dei fascicoli del Bollettino Ufficiale.

## Riproduzione anastatica

### PARTE I

#### ATTI DELLA GIUNTA REGIONALE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 21 dicembre 2001, n. 2028.

Linee guida di assistenza al bambino e adolescente con diabete di Tipo I ..... Pag. 3

# GIUNTA REGIONALE DEL LAZIO

oooooooooooooooooooooooooooo

ESTRATTO DAL PROCESSO VERBALE DELLA SEDUTA DEL 21 DIC. 2001

=====

ADDI: **21 DIC. 2001** NELLA SEDE DELLA REGIONE LAZIO, IN VIA CRISTOFORO COLOMBO, 212 - ROMA, SI E' RIUNITA LA GIUNTA REGIONALE, COSI' COSTITUITA:

STORACE	Francesco	Presidente	GARGANO	Giulio	Assessore
SIMEONI	Giorgio	Vice Presidente	IANNARILLI	Antonello	"
ARACI	Francesco	Assessore	ROSILOTTA	Donato	"
AUGELLO	Andrea	"	SAPONARO	Francesco	"
CIAPAMELLETTI	Luigi	"	SARACENI	Vincenzo Maria	"
DIONISI	Armando	"	VERZASCHI	Marco	"
FORMISANO	Anna Teresa	"			

ASSISTE IL SEGRETARIO Dott. Saverio Guccione.  
.....OMISSIS

ASSENTI:

IANNARILLI -

DELIBERAZIONE N° 2028

OGGETTO: Linee guida di assistenza al bambino/adolescente con diabete di Tipo 1



**OGGETTO:** Linee guida di assistenza al bambino e adolescente con diabete di Tipo 1

## **LA GIUNTA REGIONALE**

- SU PROPOSTA dell'Assessore alla Sanità
- VISTO la legge n. 115 del 16.3.1987 concernente "disposizioni per la prevenzione del diabete mellito";
- VISTA il D.lgs 502/92 e successive modificazioni;
- VISTO il D.P.R. 23 luglio 1998 "Approvazione del piano sanitario nazionale per il triennio 1998/2000;
- VISTO la propria deliberazione di Giunta dell'11 aprile 2000 n. 1258 "Individuazione dei servizi regionali di riferimento e istituzione di un Gruppo di lavoro per la prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito in età pediatrica";
- CONSIDERATO che per quanto riguarda il diabete mellito, condizione morbosa che rientra nel quadro delle patologie cui va riconosciuto carattere di particolare rilievo sociale, il piano sanitario nazionale si impegna a favore del continuo miglioramento e della costante verifica della qualità dell'assistenza, anche in relazione alla normativa esistente;
- RITENUTO opportuno che la Regione Lazio faccia proprio il contenuto del succitato Piano sanitario nazionale predisponendo linee di guida indirizzate alla prevenzione, assistenza e cura delle patologie diabetiche;



- CONSIDERATO che con la succitata delibera di Giunta 1258/00 è stato istituito il Gruppo di lavoro per la prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito in età pediatrica, composto dai Responsabili dei Servizi di riferimento nella regione Lazio, dai responsabili dell'Assessorato alla Sanità competente per materia e da un rappresentante dell'Associazione per il Diabete infantile e giovanile (ADIG Lazio);
- CONSIDERATO che il Gruppo di lavoro ha elaborato il documento finale (Allegato A) contenente le linee guida per l'assistenza al bambino e all'adolescente con il diabete di Tipo 1;
- PRESO ATTO del parere tecnico favorevole espresso dalla Società Italiana di Diabetologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) con nota del 20.07.2001;
- RITENUTO opportuno, pertanto, di approvare l'Allegato "A", che è parte integrante della presente deliberazione, concernente: "Linee guida di assistenza al bambino e all'adolescente con diabete di Tipo 1"

*ALL' UNANIMITA'*

## **DELIBERA**

- per le motivazioni espresse in premessa, che si richiamano per intero, di approvare l'Allegato A che è parte integrante della presente deliberazione concernente "Linee guida di assistenza al bambino e adolescente con diabete di Tipo 1";
- la presente deliberazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

IL PRESIDENTE: F.to Francesco STORAGE

IL SEGRETARIO: F.to Dott. Saverio GUCCIONE

ALLEG. alla DELIB. N. \_\_\_\_\_

2088

del 21 DIC. 2001



*bu*

**REGIONE LAZIO**

IL PRESENTE ALLEGATO

È COMPOSTO

DA N. 58 PAGINE

*Elly*

## **ASSESSORATO ALLA SANITA'**

*Dipartimento Servizio Sanitario Regionale*

### **LINEE GUIDA DI ASSISTENZA AL BAMBINO E ADOLESCENTE CON DIABETE DI TIPO 1**

*6*

# **LINEE GUIDA DI ASSISTENZA AL BAMBINO E ADOLESCENTE CON DIABETE DI TIPO 1**

## **Gruppo di lavoro istituito con DGR 1258/2000:**

- D.ssa Elda Melaragno
- Prof. Gian Franco Bottazzo
- Dr. Antonino Crino'
- D.ssa Maria Luisa Manca Bitti
- Prof. Giovanni Marietti
- Prof. Giuseppe Multari
- Sig.ra Raffaella Sommacal
- Dr. Francesco Valeriani
- Dr. Valentino Mantini

A handwritten mark or signature, possibly a stylized number '4', is located in the bottom right corner of the page.

**Presentazione**

pag: 3

**A) Il diabete nel bambino e nell'adolescente**

- Definizione pag. 4
- Epidemiologia pag. 4
- Diagnosi e sintomatologia pag. 5
- Classificazione pag. 6
- Criteri diagnostici pag. 7
- Storia naturale e patogenesi del diabete tipo 1 A (autoimmune) pag. 8
- Terapia con insulina pag. 9
- Monitoraggio del controllo metabolico pag. 17
- Alimentazione pag. 21
- Educazione pag. 22
- Chetoacidosi diabetica pag. 23
- Malattie intercorrenti pag. 32
- Ipoglicemia pag. 33
- Gestione del paziente diabetico che richiede un intervento chirurgico pag. 35
- Il diabete nelle varie età pag. 37
- Complicanze tardive (retinopatia, nefropatia, neuropatia ) pag. 42

**B) Organizzazione, Funzione e Compiti dei Servizi di Diabetologia Pediatrica**

- Standards di assistenza (ricovero alla diagnosi, day-hospital, telephone care) pag. 45
- Educazione: pag. 48
  - principi generali
  - contenuti del programma educativo
  - corsi annuali con le famiglie e con gli insegnanti
- Passaggio dell'adolescente al centro diabetologico per adulti pag. 50
- Predizione e possibilità di prevenzione pag. 50

**C) Aspetti sociali che concorrono a migliorare la gestione del bambino diabetico**

- Problemi sociali e diabete pag. 53
- Scuola e diabete pag. 55
- Attività fisica e diabete pag. 55
- Supporto psicosociale pag. 56
- Associazioni di Volontariato pag. 56

**Conclusioni**

pag. 57



## PRESENTAZIONE

La formulazione di questo documento deriva da una iniziativa dell' Assessorato alla Salvaguardia e Cura della Salute della Regione Lazio, che ha sentito l'esigenza di effettuare un'indagine inizialmente, e una proposta operativa successivamente, per migliorare l'assistenza ai bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo 1 in tutto il territorio regionale. Per quanto riguarda questo tipo di malattia diabetica, infatti, dato che il Piano Sanitario Nazionale si impegna a favore del continuo miglioramento e della costante verifica della qualità di assistenza, anche in relazione alla normativa esistente (legge 1673/87 n°115), vista la proposta del Piano Sanitario Regionale del triennio 2000/02, la Giunta Regionale ha ritenuto necessario sviluppare attività cognitive e operative per migliorare la predizione, la diagnosi precoce e la cura di tale patologia.

Il diabete di tipo 1, malattia ad insorgenza prevalente in età pediatrica e che si può manifestare all'esordio con una grave chetoacidosi fino al coma, richiede ripetute somministrazioni quotidiane di insulina e controlli plurigiornalieri della glicemia; richiede inoltre un continuo ed aggiornato programma di istruzioni all'autocontrollo, per ottenere costantemente un equilibrio metabolico ottimale, onde evitare le gravi complicanze tardive invalidanti.

Le necessità dei bambini e adolescenti con diabete, e di conseguenza delle loro famiglie, sono particolari e molto diverse da quelle degli adulti con diabete. Nell'età evolutiva, il diabete mellito di tipo 1 è caratterizzato da una forte instabilità e, quindi, da una gestione veramente difficile in relazione alle peculiarità fisiologiche, psicologiche e nutrizionali tipiche dell'età. Fin dall'esordio, questo tipo di diabete determina un grosso impatto psico-sociale non solo sul bambino e/o sull'adolescente affetto, ma anche sulla famiglia, sull'ambiente scolastico e su quello della vita di relazione. Di qui la necessità di seguire i piccoli pazienti in strutture altamente specialistiche, al fine di garantire loro da una parte un normale accrescimento psico-fisico e dall'altra di impedire o almeno ritardare l'insorgenza delle temibili complicanze micro e macroangiopatiche. Da qualche anno, infine, è in atto in tutto il mondo un grande impegno scientifico di ricerca nel campo della predizione del diabete di tipo 1 (depistaggio dei soggetti a rischio, diagnosi precoce del diabete nella fase pre-clinica), che vede il nostro Paese e la nostra Regione in prima linea. Tutto questo impegno si spera porti presto a misure sicure ed efficaci per prevenire la malattia.

La Regione Lazio ha individuato cinque Servizi di Diabetologia Pediatrica, localizzati presso le Cliniche Pediatriche delle Università di Roma (La Cattolica, La Sapienza e Tor Vergata) e presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico-IRCCS-(Bambino Gesù sede di Roma e di Palidoro). Ai responsabili di tali Centri, in collaborazione con un rappresentante dell'Associazione di Volontariato per il Diabete Infanto-Giovanile nel Lazio (ADIG Lazio), è stato richiesto di formulare le linee guida per la gestione del bambino e adolescente con diabete di tipo 1, proposte per sensibilizzare le strutture sanitarie e di base al problema diabete infantile e protocolli operativi per migliorare il collegamento tra i Servizi di Diabetologia Pediatrica, le strutture periferiche, i pediatri e medici di base.

La Società Internazionale per il bambino e adolescente con diabete - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) - nel corso del suo Congresso annuale nel 1999, ha dibattuto le linee di comportamento da attuare in caso di diabete nel bambino e nell'adolescente. A questo ha fatto seguito la pubblicazione nel 2000 di un Consensus Internazionale sulle linee guida di assistenza al bambino e adolescente con diabete. I redattori di questo documento hanno quindi, pensato fosse oltremodo opportuno attenersi ai contenuti e raccomandazioni di questo trattato, prendendone ampio spunto per stilare queste linee guida. Esse sono rivolte ai Pediatri e Medici Ospedalieri e di Base della Regione Lazio, con l'intento di rendere loro più facile il compito di assistere e seguire un bambino diabetico di tipo 1 qualora ve ne fosse l'esigenza.



## A) IL DIABETE NEL BAMBINO e NELL'ADOLESCENTE

### DEFINIZIONE

Il diabete di tipo 1 è la più frequente endocrinopatia dell'infanzia e dell'adolescenza. All'esordio, la malattia si presenta con iperglicemia, glicosuria e chetonuria. Questi sintomi sono dovuti a livelli molto bassi di insulina circolante, risultato di un grave danno a livello delle Beta cellule pancreatiche, che normalmente producono e scernono questo ormone. Alla base della distruzione della cellula Beta c'è un processo autoimmunitario, in cui il sistema immune riconosce le nostre cellule (in questo caso le Beta cellule) come fossero "straniere", le attacca e alla fine le distrugge. Per la sua caratteristica di malattia ad esordio "acuto", un tempo si pensava che il processo patologico, causa del danno Beta cellulare, agisse in tempi brevi prima dell'insorgenza della sintomatologia. Oggi invece si sa che l'inizio della malattia è preceduto da un lungo periodo di latenza; a questa conclusione si è giunti in quanto in individui con una determinata predisposizione genetica, si può dimostrare la presenza di autoanticorpi circolanti, contro costituenti dell'isola pancreatica, mesi o a volte anche anni, prima che le prime alterazioni della funzionalità beta cellulare vengano documentate. Queste, quando appaiono, di solito precedono di poco l'insorgenza acuta della malattia.

Alcuni alleli, dei geni che costituiscono il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) e localizzati sul braccio corto del cromosoma 6, conferiscono a certi individui una spiccata suscettibilità genetica allo sviluppo del diabete di tipo 1. Più del 90% degli individui di razza caucasica colpiti dalla malattia, infatti, possiede gli alleli HLA DR3 e/o HLA DR4, alleli che sono però anche presenti nel circa il 40% della stessa popolazione. E' per questa ragione che i pazienti affetti da diabete di tipo 1 vengono indicati come portatori di "suscettibilità genetica". Più recentemente si è dimostrato che gli alleli HLA DQ conferiscono una suscettibilità per la malattia ancora più elevata di quelli HLA DR, con i quali sono in "disequilibrio di legame". L'indagine molecolare della composizione aminoacidica delle molecole HLA DQ ha evidenziato che la presenza dell'arginina in posizione 52 della catena DQ $\alpha$  conferirebbe suscettibilità alla malattia, mentre la presenza dell'acido aspartico in posizione 57, della catena DQ $\beta$  darebbe protezione.

Il modo in cui i prodotti (molecole) HLA conferiscono suscettibilità o protezione alla malattia diabetica di tipo 1 rimane per il momento sconosciuto; tuttavia, si può affermare che il processo patogenetico che porta alla distruzione della cellula Beta pancreatica poggia su due evidenze accertate e su un presupposto ancora da dimostrare. Le evidenze riguardano la suscettibilità genetica e la presenza di un processo autoimmune, mentre rimane da dimostrare il ruolo preciso esercitato dai "fattori ambientali". Ancora oggi manca nel diabete di tipo 1 la dimostrazione diretta dell'esistenza di fattori capaci di innescare il processo autoimmune o di precipitare il danno cellulare da esso causato. Possibili fattori ambientali potrebbero essere: virus, sostanze tossiche o alimenti. Rimane però il fatto che nell'eziologia della malattia diabetica di tipo 1 uno o più fattori ambientali debbono esistere, come dimostrerebbero gli studi nei gemelli omozigoti, in cui se uno dei due gemelli è affetto da diabete di tipo 1 la possibilità che l'altro gemello possa presentare la malattia è solo del 35-40% (concordanza inferiore al 50%).

### EPIDEMIOLOGIA

#### Incidenza

Lo studio Eurodiab ACE, che ha coinvolto 24 regioni d'Europa ed al quale ha partecipato anche la Regione Lazio, ha fornito i dati di incidenza del diabete di tipo 1, consentendo una stima precisa del numero reale dei casi affetti da diabete di tipo 1.



Da tale studio, effettuato su una popolazione pediatrica al di sotto ai 15 anni, si è potuto dimostrare, dato poi confermato negli anni, che in Europa esiste un gradiente Nord-Sud, per quanto riguarda il di casi pediatrici colpiti dalla malattia; la maggiore incidenza è nei Paesi Scandinavi (incidenza più elevata in Finlandia: 43 casi/100.000/anno) ed una minore incidenza si riscontra invece nel Nord della Grecia. A questo fa eccezione l'isola della Sardegna (30 casi/100.000/anno), seconda solo alla Finlandia per la più alta incidenza della malattia nel mondo.

Nel Lazio l'incidenza varia da 8 a 10 individui di età inferiore a 15 anni/100.000/anno; l'età più colpita è quella tra i 10 e i 14 anni, ma con una tendenza negli ultimi anni ad un aumento della diagnosi in età precoce (0-5 anni) per circa il 15% dei casi totali. Ogni anno nella Regione Lazio si riscontrano tra 75 e 85 nuovi casi di diabete in età pediatrica, che per la maggior parte afferiscono già alla diagnosi presso i Servizi di Diabetologia Pediatrica di Riferimento (Ospedale "Bambino Gesù" sede di Roma e di Palidoro, Clinica Pediatrica del Policlinico Umberto I, Clinica Pediatrica del Policlinico Gemelli, Clinica Pediatrica di Tor Vergata). Attualmente (anno 2001), presso questi Centri di Riferimento sono seguiti in totale circa 800 ragazzi affetti da diabete di tipo 1 al di sotto dei 15 anni residenti nella Regione Lazio e 200 provenienti soprattutto dal Sud d'Italia e dalla Sardegna. La maggior parte di questi pazienti sono seguiti periodicamente ogni 2-3 mesi sia in regime di Day-Hospital che con visite ambulatoriali.

### **Fattori ambientali**

La variazione complessiva di incidenza, riportata nelle varie regioni europee, potrebbe offrire indicazioni sul contributo dei fattori ambientali all'eziopatogenesi del diabete di tipo 1. Le infezioni virali e l'alimentazione sono i fattori maggiormente sospettati.

**Infezioni virali.** Esistono evidenze dirette che il virus della rosolia può essere causa di diabete di tipo 1, mentre per altri virus, quali parotite, citomegalovirus e coxsackie B, le evidenze sono ancora circostanziali. A sostegno dell'ipotesi che le infezioni virali possano essere causa dell'insorgenza di diabete di tipo 1, ci sono le variazioni stagionali, con picchi di incidenza più alti in autunno ed in inverno. Rimane tuttavia da dimostrare se tali infezioni possono, da una parte, accelerare il processo autoimmune già esistente, piuttosto che esserne la causa diretta del suo innescamento.

**Alimentazione.** L'allattamento materno sembrerebbe proteggere in maniera proporzionale alla sua durata il danno a livello beta cellulare. Anche se non tutti gli studi confermano questa possibilità alcune proteine del latte vaccino sono state indicate come fattori che potrebbero partecipare al danno Beta cellulare. La proteina più sospettata è la  $\beta$  cascina.

### **DIAGNOSI E SINTOMATOLOGIA**

La diagnosi di diabete di tipo 1 è una diagnosi che definiremmo "facile", purchè la si sospetti prendendo in considerazione l'anamnesi e la sintomatologia.

Alla diagnosi i sintomi che si riscontrano più frequentemente sono:

- poliuria - nicturia - enuresi secondaria (88%)
- sete intensa (84%)
- perdita di peso (80%)
- aumento dell'appetito (50%)
- anoressia (35%)
- disidratazione grave (15-20%)
- dolori addominali e vomito (14%)
- respiro di Kussmaul (6%)
- stato stuporoso (6%)
- coma (2%)



La diagnosi può essere confermata praticando un esame delle urine ed una glicemia, anche presso un ambulatorio pediatrico, mediante uno stix urinario ed un riflettometro per la determinazione del glucosio. Nella quasi totalità dei casi in età pediatrica, il diabete di tipo 1 all'esordio è caratterizzato da iperglicemia  $>250-300$  mg/dl e glicosuria, preceduti da un periodo sintomatico che generalmente è intorno alle 4-6 settimane.

I sintomi sono dovuti ad una grave carenza di insulina circolante, che impedisce l'utilizzo del glucosio da parte del tessuto muscolare e adiposo ed il deposito dello stesso sotto forma di glicogeno nel fegato; si ha un'iperglicemia che supera la soglia renale ( $>180$  mg/dl), glicosuria, diuresi osmotica, poliuria, polidipsia e disidratazione. Il deficit di insulina porta ad un eccessivo catabolismo di acidi grassi, come fonte alternativa del metabolismo energetico, con conseguente produzione di corpi chetonici, chetonemia e chetonuria e perdita di peso, con possibile sviluppo di chetoacidosi fino al coma.

Per chetoacidosi diabetica, presente nel 30% dei casi, si intende quella condizione caratterizzata da: iperglicemia  $>300$  mg/dl, glicosuria  $> 2$  g/L, chetonuria, acidosi metabolica, con pH venoso  $<7.30$ , e/o bicarbonati sierici  $<15$  mEq/l.

## CLASSIFICAZIONE

Negli ultimi 50 anni sono state formulate numerose classificazioni del diabete, ognuna delle quali è stata modificata in conformità a nuove acquisizioni cliniche e scientifiche. Attualmente la più accettata è quella nel 1997 dall'American Diabetes Association (ADA).

### 1) Diabete tipo 1

- Tipo 1a: immunomediato (da distruzione delle cellule Beta dell'isola pancreatica, dovuto ad un processo autoimmune con deficit assoluto di insulina). È il diabete più frequente in età giovanile.
- Tipo 1b: idiopatico

### 2) Diabete tipo 2 (forme variabili caratterizzate da una predominante insulino-resistenza e deficit relativo di insulina); è il diabete più frequente nei soggetti obesi e di età superiore a 40 anni.

### 3) Altri tipi specifici di diabete:

- maturity-onset diabetes of the young (MODY) (dovuto ad un difetto genetico della funzione delle cellule  $\beta$ , con caratteristiche di trasmissione autosomico-dominante);
- difetti genetici nell'azione dell'insulina (a livello molecolare e del suo recettore);
- difetti del pancreas esocrino (pancreatite, neoplasie, fibrosi cistica, etc);
- endocrinopatie (acromegalia, sindrome di Cushing, etc, );
- indotto da farmaci o sostanze chimiche;
- infezioni (rosolia congenita);
- sindromi genetiche associate al diabete (Sindromi di Down, Turner, Prader-Willi, etc).

### 4) Diabete gestazionale

In alcuni casi è possibile riscontrare in età pediatrica un'iperglicemia occasionale a digiuno che può essere svelata dai risultati di esami ematochimici effettuati di routine o in corso di screening di soggetti a rischio per sviluppare la malattia; tale iperglicemia può essere espressione di:

- fase preclinica di un diabete di tipo 1 non ancora scompensato: in tale caso la presenza di autoanticorpi contro costituenti antigenici dell'isola pancreatica ed una curva da carico di glucosio e.v. (IVGTT) patologica, può orientare verso una diagnosi precoce della malattia.
- MODY (30% dei casi) ;
- diabete tipo 2 in soggetti prevalentemente obesi ;



- da cause sconosciute.

Il MODY è una forma di diabete geneticamente, metabolicamente e clinicamente eterogenea; è caratterizzata da un difetto monogenico, da un esordio precoce (generalmente prima dei 25 anni), da assenza di autoanticorpi anti-insule pancreatiche, da ereditarietà autosomico-dominante (spesso si riscontra iperglicemia asintomatica in 3 generazioni o più di membri della stessa famiglia) e da un'alterazione primaria della secrezione insulinica che, tuttavia, molto spesso non richiede trattamento insulinico per almeno 5 anni. Sono state identificate 5 forme di MODY, in ognuna delle quali è stato evidenziato il difetto genetico. La forma più frequente in Italia sembra essere il MODY 2, caratterizzato da un difetto di glucochinasi, enzima che catalizza la reazione di fosforilazione del glucosio in glucosio-6-fosfato nelle cellule Beta pancreatiche e negli epatociti; è una forma benigna che richiede spesso del solo trattamento dietetico.

In età pediatrica, si può riscontrare anche un diabete di tipo 2, caratterizzato da iperglicemia, assenza di chetonemia e chetonuria, tendenza all'obesità, iperinsulinemia ed insulino-resistenza.

Talvolta, è possibile che l'iperglicemia sia dovuta ad una condizione di stress: è necessario, pertanto, dopo qualche giorno, ripetere il dosaggio della glicemia in condizioni ottimali e a digiuno.

### CRITERI DIAGNOSTICI

I nuovi criteri diagnostici sono stati elaborati da un Comitato Internazionale di esperti nel 1997:

- 1) sintomi di diabete: poliuria, polidipsia e perdita di peso non giustificata, associati ad un valore di glicemia  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) a qualunque ora del giorno, indipendentemente dall'ora dell'ultimo pasto;
- 2) glicemia plasmatica a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L) (la misurazione della glicemia deve essere stata eseguita almeno 8 ore dopo l'ultimo pasto);
- 3) glicemia plasmatica a 2 ore dopo carico orale di glucosio (nel bambino: 1.75 g di glucosio pro Kg di peso, max 75 grammi)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L).

Per la diagnosi vale uno dei criteri riportati che deve essere confermato in giorni diversi.

#### ALGORITMO DIAGNOSTICO

##### 1. Sintomatico o glicosuria o iperglicemia occasionale

→ Glicemia da sangue venoso

se  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) → "Diabete"

se  $\geq 100$  mg/dl (5.5 mmol/l) si procede con il passaggio successivo (2) (e si riconsidera la causa dei sintomi)

##### 2. Glicemia a digiuno, casuale o nell'ambito di uno screening $\geq 100$ mg/dl (5.5 mmol/l)

→ controllo della glicemia a digiuno da sangue venoso:

se  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l), ripetere e se confermato → "Diabete"

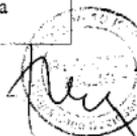
se  $\geq 100$  mg/dl (5.5 mmol/l) va effettuato un test da carico orale di glucosio (OGTT)

##### 3. OGTT (glicemia da sangue venoso)

se a 2h  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) → "Diabete"

se a 2h  $\leq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) e  $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) → "IGT" (alterata tolleranza glicidica)

se a digiuno  $\geq 100$  mg/dl (5.5 mmol/l) e a 2h  $< 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) → "IFG" (alterata glicemia a digiuno)



## Raccomandazioni per un accertamento diagnostico sicuro

1. La valutazione della glicemia a digiuno richiede la certezza che non siano stati precedentemente introdotti dei cibi  
→ la diagnosi non può basarsi su una singola glicemia alterata in assenza di sintomi.
2. Le procedure diagnostiche non dovrebbero essere eseguite  
→ in corso di malattia acuta o dopo trauma o interventi chirurgici  
→ in corso di terapie farmacologiche che possano modificare la glicemia.
3. Se si sospetta un diabete o una condizione ad alto rischio di svilupparlo, ma la glicemia a digiuno è normale, va effettuato un OGTT.
4. Nelle persone con glicemia a digiuno normale ma livelli glicemici postprandiali elevati, la diagnosi va fatta secondo i criteri dell'OGTT a 2 ore.

## STORIA NATURALE E PATOGENESI DEL DIABETE TIPO 1A (AUTOIMMUNE)

La progressione verso l'esordio della malattia diabetica può essere divisa in vari stadi.

### Fase del pre-diabete

Esiste una predisposizione genetica (stadio 1), in cui si ipotizza la presenza di un fattore di probabile natura ambientale, che tuttavia rimane per il momento ancora sconosciuto, e l'instaurarsi di un processo autoimmunitario, con il quale coinciderebbe l'inizio di una progressiva distruzione delle Beta cellule pancreatiche (stadio 2). Questa storia naturale della malattia è emersa da studi effettuati in individui potenzialmente a rischio di sviluppare diabete di tipo 1 (parenti di 1° grado di pazienti affetti). Tali individui possiedono l'assetto genetico di suscettibilità (DR3, DR4 e DQ8), e la contemporanea presenza di 2 o più autoanticorpi (anti isola pancreatica (ICA), anti-insulina (IAA), anti glutammico deidrogenasi (GADA) e anti-proteintirosinfosfatasi (IA2). La persistenza nel tempo e l'aumento del titolo autoanticorpale sono molto predittivi di esordio della malattia conclamata che si manifesta, in genere, entro 3-5 anni dalla loro comparsa.

Con il progredire del processo distruttivo a carico delle Beta cellule pancreatiche, oltre alla persistenza di autoanticorpi, gli individui a rischio presentano una perdita della prima fase di secrezione insulinica. Essa è messa in evidenza con un carico endovenoso di glucosio (IVGTT), che è alterato pur mantenendo ancora una condizione di euglicemia (stadio 3).

Infine, si ha l'esordio della malattia con iperglicemia e glicosuria, a cui si associano tutte le altre manifestazioni cliniche della malattia (stadio 4).

### Fase successiva alla diagnosi

Dopo l'esordio clinico della malattia e l'inizio di un trattamento insulinico intensivo, che ha lo scopo di ottenere al più presto un controllo metabolico ottimale, in una certa percentuale di casi, si può manifestare una remissione parziale o totale del diabete. Questa fase è chiamata "luna di miele". Tale remissione può presentarsi a distanza di alcune settimane dall'inizio della terapia insulinica, può richiedere la sospensione di questa ultima per il verificarsi di una normoglicemia e può essere di breve o, più raramente, di lunga durata. Questo fenomeno sembra confermare dati immunoistochimici, che hanno evidenziato la presenza di numerose isole ancora contenenti insulina nel pancreas di pazienti con diabete mellito tipo 1, deceduti all'esordio della sintomatologia. Questo starebbe ad indicare che, alla diagnosi, molte Beta cellule sono ancora vive, ma incapaci di

secernere l'insulina. Questa osservazione contraddirebbe l'asserzione che il 90% di Beta cellule è distrutto al momento dell'esordio della malattia. A seguito della terapia intensiva con insulina, eseguita nei primi giorni che seguono la diagnosi, le numerose cellule Beta, che ancora contengono insulina, potrebbero riprendere la loro capacità a secernere l'ormone. A dimostrazione di tutto ciò, c'è il fatto che, in questa fase, la secrezione del C-peptide (espressione della produzione endogena di insulina) aumenta e con il suo dosaggio nel tempo è possibile valutare la funzionalità beta pancreatica residua.

E' interessante notare che la riserva pancreatica (dosaggio del C-peptide basale o dopo stimolo) varia a secondo dell'età di insorgenza della malattia; questa tende ad essere più prolungata nel tempo nei pazienti adolescenti e adulti rispetto a quelli di età inferiore ai 14 anni. Tuttavia, al cessare della "luna di miele", si instaura una dipendenza permanente e completa dall'insulina esogena da parte del paziente. In questa fase la produzione di insulina endogena è pressoché assente e quindi la quasi totalità delle cellule Beta pancreatiche sono distrutte: ciò determina una maggiore difficoltà a mantenere un buon controllo metabolico.

## TERAPIA CON INSULINA

La sopravvivenza dei bambini e adolescenti affetti da diabete tipo 1 dipende dall'uso dell'insulina. La terapia insulinica ha, infatti, due scopi: il primo è più immediato è quello di salvavita, e mentre il secondo, più a lungo termine, è quello di prevenire la comparsa e/o di rallentare la progressione delle complicanze micro e macroangiopatiche.

Il trattamento insulinico deve essere iniziato al più presto dopo che si è fatto la diagnosi (di solito entro 24 ore se è presente chetonuria), in modo da prevenire lo scompenso metabolico e la chetoacidosi diabetica.

## FORMULAZIONI E TIPI DI INSULINA

In tutti i bambini è oggi utilizzata "insulina umana", che è priva di quelle sostanze contaminanti responsabili in passato di reazioni indesiderate ed è sicuramente meno antigenica (produzione di anticorpi) delle insuline bovine o porcine prima utilizzate.

L'insulina oggi è sintetizzata essenzialmente con due sistemi:

- il sistema semisintetico (si cambia la composizione aminoacidica dell'insulina estratta dal pancreas di maiale, modificandola così in insulina umana);
- in sistema biologico (metodo del DNA ricombinante, utilizzando per la produzione dell'insulina l'*Escherichia Coli*).

Sono disponibili varie formulazioni di insulina.

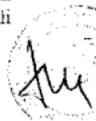
1. **Insulina rapida "a breve durata d'azione"**. L'insulina a breve durata d'azione (rapida o regolare) costituisce l'elemento fondamentale della terapia ed è utilizzata quotidianamente:

- come boli preprandiali (20-30 min. prima dei pasti);
- oppure, in combinazione con l'insulina intermedia.

E' l'insulina più appropriata per lo schema a quattro somministrazioni ed è inoltre utilizzata nella seguenti situazioni critiche:

- chetoacidosi diabetica;
- controllo della glicemia durante gli interventi chirurgici;
- episodi di iperglicemia durante malattie intercorrenti.

2. **Analoghi dell'insulina ad azione ultra rapida**. Recentemente, sono stati preparati alcuni analoghi dell'insulina che sono stati ottenuti dalla modifica, della sequenza naturale degli



aminoacidi di una delle due catene dell'insulina. Grazie a questa modifica le insuline ad azione ultrarapida riescono a riprodurre un picco insulinemico più fisiologico, una più veloce biodisponibilità ed un più rapido esaurimento della sua azione rispetto all'insulina regolare, 4 ore circa. Il principale vantaggio di queste insuline consiste in un miglioramento dello stile di vita in rapporto all'alimentazione, poiché non è più necessario attendere i 20 -30 minuti che sono invece indispensabili per l'assorbimento dell'insulina regolare. Gli analoghi ad azione ultra-rapida riducono i picchi di iperglicemia post-prandiale e anche quelli di ipoglicemia post-prandiale e notturna. A certi bambini, di solito molto piccoli o con difficoltà a terminare il pasto, si offre la possibilità di somministrare l'insulina subito dopo i pasti. Naturalmente la terapia con questo tipo di analoghi, non essendo in grado di coprire le successive 6-7 ore, come avviene per l'insulina pronta, necessita dell'aggiunta di una o più somministrazioni di insulina ad azione ritardata (intermedia o lenta).

**3. Insulina ad azione intermedia.** I profili d'azione di queste insuline le rendono appropriate per uno schema che ne prevede una o due somministrazioni distanziate durante la giornata + una pre-notturna, oltre ai boli di insulina rapida o ultra-rapida.

Sono utilizzati principalmente due preparati:

- isofano NPH (Hagerdon protamina neutrale);
- Insulina con cristalli di acetato di zinco (Insulina lenta).

Quando l'insulina rapida (solubile) è miscelata con le preparazioni lente, reagisce con l'eccesso di zinco perdendo la sua caratteristica di breve durata d'azione.

**4. Insulina ad azione ritardata.** Le insuline Ultralente e Ultratard hanno una durata di azione di più di 24 h per il fabbisogno insulinico basale e quindi potrebbero essere utilizzate nello schema basale-boli. Nei bambini il loro profilo d'azione è molto variabile e dovrebbero essere somministrate due volte al giorno

Da poco è disponibile un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione, Insulina Clargine, non ancora in vendita in Italia, caratterizzata da una durata di azione di poco inferiore alle 24 ore e da assorbimento costante senza picco.

**5. Insuline pre-miscelate.** Le insuline pre-miscelate (quantità prefissate di solubile e isofano) possono essere utilizzate in età pediatrica in uno schema *a due somministrazioni + boli di insulina rapida o ultra-rapida*. Sebbene riducono i potenziali errori nell'esecuzione della miscela, annullano la possibilità di aggiustare la terapia separatamente (tale flessibilità di aggiustamento della dose è fondamentale nei bambini con una dieta variabile).

Le insuline solubili e isofano sono miscelate rispettivamente con le seguenti proporzioni: 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50 e vengono comunemente utilizzate con gli iniettori a penna

Le insuline pre-miscelate andrebbero utilizzate soltanto quando esistono problemi di compliance alla terapia da parte del paziente.

#### CONCENTRAZIONI DI INSULINA

Oggi l'insulina è posta in commercio alla concentrazione di 100 UI/ml sia in fiale (da utilizzare con le siringhe) che in penfill (da utilizzare con gli iniettori a penna).



## CONSERVAZIONE DELL'INSULINA

Le regole di conservazione e le date di scadenza indicate da ciascuna ditta farmaceutica devono essere seguite attentamente.

- L'insulina non deve essere mai congelata.
- Non deve essere esposta a fonte di calore diretta o tenuta in ambiente caldo. La scorta può essere conservata in frigo a temperatura di 2-8 °C.
- Dopo l'apertura, la fiala di insulina ha una durata di circa 3 mesi, se tenuta in frigo a 2-8 °C o 1 mese se tenuta a temperatura ambiente.
- Nei periodi caldi se non è disponibile la refrigerazione, per preservare l'insulina, si può avvolgerla con panni bagnati o conservarla in contenitori isolanti.

Si raccomanda di avere sempre un'adeguata scorta di insulina, sia pronta che intermedia, in modo che non s'interrompa mai il trattamento.

## SITI DI INIEZIONE

I siti di iniezione abitualmente utilizzati sono:

- la parte antero-laterale della coscia. Questo è il sito preferito perché (facile via d'accesso o di somministrazione e perché favorisce il lento assorbimento dell'insulina a lunga durata);
- addome: questo è il sito preferito quando è richiesto un più rapido assorbimento e potrebbe essere la parte del corpo sottoposto a meno sforzo durante l'esercizio fisico;
- quadrante supero-esterno dei glutei. Questo è il sito più utilizzato nei pazienti più piccoli;
- parte laterale del braccio. Questo è il sito che si usa in bambini piccoli con pannicolo adiposo sottocutaneo scarso. Si deve evitare che la somministrazione dell'insulina in questo sito non diventi un'iniezione intramuscolo, che può causare piccole ecchimosi.

La disinfezione della pelle non è necessaria, a meno che non ci siano condizioni igieniche particolarmente rischiose.

E' opportuno utilizzare lo stesso sito di iniezione per lo stesso orario di somministrazione, evitando di ripetere l'iniezione nella stessa zona. Questa avvertenza aiuta a prevenire la formazione di lipodistrofie.

## PROBLEMI NELL'ESECUZIONE DELLE INIEZIONI

Reazioni locali di ipersensibilità all'insulina sono oggi giorno, poco comuni ma, nel caso si presentino, è possibile identificare l'insulina responsabile e si può utilizzare un altro preparato insulinico per risolvere il problema.

- La lipo-ipertrofia, con deposito di tessuto fibroadiposo sotto forma di sporgenza sottocutanea, è molto comune nei bambini.
- La lipo-atrofia è diventata più rara, dopo l'introduzione delle insuline altamente purificate.
- Il dolore è un problema abbastanza comune nei bambini. E' importante cercare la giusta inclinazione dell'ago e non andare in profondità troppo durante l'iniezione, affinché questa non diventi una intramuscolo.
- La fuoriuscita di insulina è comune e spesso non può essere evitata. Consigliare di estrarre l'ago lentamente, tendendo la pelle dopo la fuoriuscita dell'ago, e tenere premuta la parte con il dito.

- Piccole ecchimosi e fuoriuscita di sangue sono comuni dopo un'iniezione intramuscolo o dopo aver tenuto strettamente premuta la parte.
- Bolle d'aria devono essere rimosse, se possibile; se la bolla non è abbastanza grande da alterare la dose dell'insulina, non dovrebbe determinare alcun problema.

#### **ASSORBIMENTO DELL'INSULINA**

I profili d'azione dell'insulina mostrano una sostanziale varietà da giorno a giorno nello stesso paziente e tra vari pazienti, particolarmente nei bambini. L'inizio, il picco massimo e la durata d'azione dipendono da numerosi fattori che interferiscono in modo rilevante sulla velocità e l'effettivo assorbimento.

I giovani diabetici e i medici che li seguono, devono tenere in considerazione i seguenti fattori che influenzano l'assorbimento insulinico:

- l'età (p.e. bambini, meno adiposo s.c. → più veloce assorbimento);
- massa grassa (p.e. pannicolo adiposo s.c. abbondante, lipoiptrofia → lento assorbimento);
- dose (p.e. piccola dose → più veloce assorbimento);
- sito e profondità di iniezione (p.e. nell'addome è più veloce che nel gluteo; nel gluteo è più veloce che nella gamba; iniezione superficiale → lento assorbimento);
- esercizio fisico (p.e. esercizio delle gambe, iniezione sulla gamba → più veloce assorbimento);
- concentrazione insulinica, tipo e formulazione (p.e. più bassa concentrazione → più veloce assorbimento);
- clima e temperatura corporea (p.e. alte temperature → più veloce assorbimento).

Un più veloce assorbimento dell'insulina corrisponde ad una sua durata d'azione più breve.

#### **SOMMINISTRAZIONE DELL'INSULINA**

##### **Tecnica di iniezione**

- L'iniezione di insulina, quando effettuata con siringa, è eseguita nel tessuto sottocutaneo profondo in una plica cutanea presa fra due dita, con inclinazione di 45° - 90°. La plica cutanea evita di eseguire l'iniezione intramuscolo. Lo strato di adiposo sottocutaneo dovrebbe essere più spesso della lunghezza dell'ago. Gli aghi molto corti (5 o 6 mm) sono utilizzati particolarmente per i bambini più piccoli e più magri, senza necessità di effettuare la plica cutanea. Tutte le sospensioni di insulina (es. NPH, IZS, pre-miscelate), in fiale o penfill, devono essere agitate prima dell'uso per miscelare uniformemente e completamente la sospensione opaca (almeno 20 volte).
- Le iniezioni con i dispositivi a penna richiedono un'attenta educazione all'uso compreso il giusto inserimento dell'ago; attendere circa 10 secondi dopo aver premuto l'iniettore per assicurarsi che l'insulina sia stata completamente erogata attraverso l'ago.

##### **Auto-iniezioni**

- Alcuni pazienti diabetici hanno una forte e persistente avversione nei confronti delle iniezioni di insulina e ciò potrebbe influenzare il loro controllo glicemico.
- Nel bambino, l'età per fare da solo le iniezioni dipende dalla maturità sviluppata, piuttosto che dall'età cronologica.



- Alcuni bambini di età superiore ai 10 anni possono gestirsi persino la terapia e collaborare attivamente nella gestione del loro diabete.
- I pazienti più piccoli, condividendo la responsabilità delle iniezioni con un genitore o con il medico, potrebbero aiutare a preparare il materiale per eseguire l'iniezione o a spingere l'iniettore e poi, sotto il controllo di un adulto, essere capaci di ripetere l'intera operazione.
- A volte la possibilità di fare da soli le iniezioni è condizionata da eventi esterni come, per esempio, passare la notte fuori con amici, durante gite scolastiche, o i campi-scuola per diabetici.
- Genitori e medici devono essere di supporto all'adolescente diabetico, nel caso quest'ultimo mettesse in discussione l'auto-somministrazione di insulina.
- I più piccoli potrebbero aver bisogno di aiuto per fare l'iniezione nei siti difficili da raggiungere (es: glutei) e per eseguire correttamente la rotazione.

La responsabilità della corretta rotazione dei siti di iniezione, della tecnica e l'abilità di esecuzione dell'iniezione, rimane in ogni caso sempre ai genitori e al medico.

#### **Auto-esecuzione della miscela**

Quando si deve eseguire una miscela di due insuline (p.c. pronta + intermedia), è molto importante che non ci sia contaminazione tra le due insuline nella fiala. Per prevenire ciò bisogna applicare i seguenti principi:

- l'insulina pronta deve essere aspirata prima dell'insulina opalescente (intermedia o a lunga durata);
- se l'insulina opalescente è di tipo lento la miscela deve essere somministrata immediatamente altrimenti la componente a breve durata interagisce;
- le insuline prodotte da ditte farmaceutiche differenti devono essere miscelate con cautela perché potrebbero avvenire reazioni chimiche fra gli agenti tamponi;
- NPH e insuline lente non dovrebbero essere mai miscelate;
- gli analoghi dell'insulina a breve durata possono essere miscelate nella stessa siringa con l'insulina NPH o lenta, pur se questa miscelazione non è consigliata da tutti.

#### **DISPOSITIVI PER LA SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA**

##### **Siringhe da insulina**

- Sono utilizzate siringhe di plastica con ago preinserito (da 8 mm) e senza spazio morto (tipo «usa e getta») tarate a 100U/ml da 0.5 o 0.3ml.
- Il riutilizzo della siringa già usata (anche se nello stesso paziente) deve essere evitato per motivi di igiene.
- Le siringhe non devono mai essere scambiate con altre persone a causa del rischio di infezioni (epatite, HIV, etc.).
- E' necessario che tutti i bambini e gli adolescenti diabetici sappiano somministrare l'insulina con la siringa nel momento in cui altri iniettori (tipo la penna) dovessero essere fuori uso o al momento non disponibili.
- Esistono procedure appropriate per lo smaltimento delle siringhe utilizzate: appropriati contenitori per aghi sono a disposizione nelle farmacie e nei centri diabetologici.



- Speciali apparecchiature per curvare gli aghi (es: Safeclip) sono utili per rimuovere l'ago dalla siringa e renderla inutilizzabile.
- In assenza dei contenitori per aghi, le siringhe devono essere depositate e smaltite in contenitori di plastica opaca o lattine per rifiuti.

### **Iniettori a penna**

- Contengono insulina in cartucce pre-riempite (penfil 3 ml) e sono utilizzate per eseguire l'iniezione con più facilità e flessibilità. Il loro utilizzo ha eliminato l'aspirazione dalla fiala, la dose è indicata con una scala digitale; sono particolarmente utili per la somministrazione di insulina fuori casa, a scuola o in vacanza.
- Utilizzano aghi generalmente più corti e rendono le iniezioni più facili da eseguire.
- Sono utilizzati nei bambini con schema terapeutico multiplo e anche con le insuline premiscelate.

### **Iniettori automatici "senza ago"**

Gli iniettori di insulina ad alta pressione "senza ago" possono essere utilizzati nei pazienti che hanno paura dell'ago.

Problemi connessi con l'uso di tali iniettori includono una variabile profondità di penetrazione, ecchimosi, variabilità di assorbimento dell'insulina e costi elevati. Non sono sempre completamente indolori.

### **Infusori a pompa sottocutanei di insulina (microinfusori)**

- L'uso di pompe esterne sta aumentando e ricevendo consensi anche in bambini più piccoli, soprattutto in presenza di un diabete instabile.
- L'uso del microinfusore deve essere evitato quando esistono difficoltà di educazione e di aderenza alla terapia.
- Il rilascio continuo e prolungato di piccole dosi di insulina non determina un accumulo sottocute di insulina e, in caso di malfunzionamento dello strumento, il rischio di chetoacidosi è elevato.
- Con il microinfusore bisogna utilizzare solo insulina a breve durata d'azione e preferibilmente un analogo ad azione ultra-rapida.

### **SCHEMI TERAPEUTICI**

C'è da dire che, purtroppo, nessuno schema terapeutico riesce a riprodurre, in maniera soddisfacente, la fisiologica produzione pancreatica di insulina.

- La scelta dello schema terapeutico dipenderà da molti fattori: età, durata di malattia, abitudini di vita (schema dietetico, attività fisica, scuola, impegni di lavoro dei genitori), obiettivi del controllo metabolico e preferenze del paziente e della sua famiglia.
- In molti bambini non è possibile fare più di due iniezioni di insulina al giorno. Occasionalmente, soprattutto durante la fase della remissione parziale nei bambini più piccoli, una sola somministrazione di insulina al giorno può mantenere un controllo metabolico soddisfacente.
- Alcuni bambini piccoli o quelli in remissione parziale possono mantenere un controllo metabolico soddisfacente solo con l'insulina intermedia o a lunga durata d'azione.
- Qualunque schema terapeutico deve essere supportato da un'educazione appropriata all'età, al grado di maturità e alle esigenze individuali del bambino.

## Regole della terapia insulinica

Fornire un sufficiente apporto di insulina nel corso delle 24 ore, per coprire il fabbisogno basale e fare boli di insulina prima dei pasti e per evitare il rialzo glicemico post-prandiale.

## Schemi terapeutici di terapia insulinica

- due iniezioni al giorno: miscela di insulina pronta + intermedia prima di colazione e prima di cena (in tali casi bisogna utilizzare la siringa); l'utilizzo di tale schema è sconsigliato nel bambino;
- tre iniezioni al giorno: insulina pronta + intermedia prima di colazione e prima di cena e sola insulina pronta prima del pranzo. Si utilizza più frequentemente l'insulina pronta prima di colazione e di pranzo e la miscela di pronta e intermedia prima di cena;
- schema a 4 somministrazioni: insulina pronta prima dei 3 pasti principali; insulina a durata intermedia alle ore 22.30-23 per coprire tutta la notte (schema più utilizzato);
- altro schema a 4 somministrazioni: analogo rapido dell'insulina immediatamente prima dei pasti principali; insulina a durata intermedia alle ore 22.30-23 (con tale tipo di insulina è spesso necessario associare la intermedia anche prima di colazione e di pranzo);
- schema terapeutico del microinfusore: utilizza l'analogo ultra-rapido dell'insulina: della dose giornaliera circa il 50% è di basale e il restante diviso in boli preprandiali.

Comunque, nessuno di questi schemi terapeutici può essere considerato ottimale; il dosaggio dell'insulina varia da individuo a individuo e si modifica nel tempo. E' necessario pertanto, fare frequenti controlli (più volte nella giornata) della glicemia per un aggiustamento della dose giornaliera.

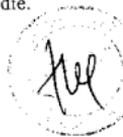
## Dosaggio dell'insulina

Alcuni di questi fattori modificano il dosaggio dell'insulina:

- età;
- peso;
- stadio puberale;
- durata e fase del diabete;
- stato dei siti di iniezione;
- alimentazione e distribuzione dei pasti;
- esercizio fisico;
- abitudini quotidiane;
- malattie intercorrenti.

## Linee guida per il dosaggio

- Durante la fase di remissione parziale la dose di insulina totale giornaliera è generalmente  $< 0.5$  UI/kg/die
- Nei bambini prepuberi (fuori della fase di remissione parziale) di solito il fabbisogno insulinico è di  $0.7-1.0$  UI/kg/die
- Durante la pubertà, il fabbisogno può spesso aumentare ed essere maggiore di una 1 UI/kg/die.



In ogni caso, la corretta dose di insulina è quella in grado di determinare un miglior controllo glicemico.

#### ADATTAMENTO DELLA DOSE DI INSULINA

- L'equipe del Servizio di Diabetologia deve fornire approfondite indicazioni su come variare le dosi di insulina, allo scopo di raggiungere valori di glicemia ottimali (vedi Schema).
- Con i nuovi analoghi dell'insulina è necessario valutare la glicemia post-prandiale per verificare il loro reale effetto.

Lo specialista pediatra diabetologo dovrà fornire indicazioni ai giovani pazienti, ai genitori ed ai medici che sono a contatto con i pazienti, su come modificare la dose di insulina, mantenendo però i requisiti di sicurezza ed efficacia. Per ottenere questo scopo sono necessari frequenti e regolari incontri con il paziente e la famiglia.

#### Schema per l'adattamento della dose di insulina

Mattino:	glicemia ↑	→ aumentare l'insulina intermedia della sera (se la glicemia è elevata o normale alle ore 3)
	glicemia ↓	→ diminuire l'insulina lenta della sera
Pranzo:	glicemia ↑	→ aumentare l'insulina pronta del mattino
	glicemia ↓	→ diminuire l'insulina pronta del mattino
Cena :	glicemia ↑	→ aumentare l'insulina pronta del pranzo
	glicemia ↓	→ diminuire l'insulina pronta del pranzo
Mezzanotte: (o ore 23)	glicemia ↑	→ aumentare l'insulina pronta della sera
	glicemia ↓	→ diminuire l'insulina pronta della sera

Modificare la dose di insulina solo quando la situazione è stata confermata per 2-3 volte. Gli aumenti e le diminuzioni di insulina devono essere fatti di 1 o 1/2 unità per volta (in base all'età del bambino). A questo si aggiunga che:

- una inspiegabile ipoglicemia richiede una rivalutazione della terapia insulinica;
- episodi di ipo e iperglicemia durante malattie intercorrenti richiedono esperienza nella gestione di tali situazioni;
- potrebbero essere necessarie modifiche della terapia giorno per giorno per variazioni di abitudini quotidiane come lo sport e la dieta;
- vari livelli di esercizio fisico richiedono modifiche nella gestione del diabete;
- indicazioni particolari potrebbero essere utili quando intervengono cambiamenti di abitudini, viaggi, scuole, vacanze o altre attività che richiedono modifiche delle dosi di insulina.



La capacità di adattare la dose dell'insulina (anche nelle varie situazioni) varia enormemente da individuo ad individuo e anche tra le famiglie. Per facilitare questo processo il Servizio di Diabetologia Pediatrica dovrebbe mettere a disposizione personale qualificato tramite una reperibilità telefonica continua durante le 24 ore (servizio di telephone-care). Questa assistenza dovrà fornire non solo indicazioni riguardo alla gestione generale del diabete, ma in particolare la gestione delle situazioni critiche, come, per esempio, durante le malattie intercorrenti. In questo modo, potranno essere evitati inutili ricoveri ospedalieri.

## **IL FENOMENO DELL'ALBA**

- I valori della glicemia tendono ad aumentare nelle prime ore del mattino, prima del risveglio (di solito dopo le ore 5). Questo è definito "fenomeno dell'alba". In soggetti non diabetici tale fenomeno è causato da un aumento fisiologico della secrezione notturna dell'ormone della crescita, aumento della resistenza periferica all'insulina e rilascio di glucosio epatico. Tale situazione è particolarmente evidente durante la pubertà.
- In soggetti con diabete tipo I, i valori iperglicemici al risveglio sono dovuti principalmente a bassi livelli di insulina, oppure ad aumento degli ormoni contro-regolatori.
- La correzione dell'iperglicemia al risveglio prevede, quindi, un aumento dei livelli di insulina notturna per esempio aumentando:
  - l'insulina intermedia somministrata a cena o prima di coricarsi;
  - l'insulina di lunga durata della sera;
  - l'infusione basale notturna nei pazienti che utilizzano il microinfusore.

## **MONITORAGGIO DEL CONTROLLO METABOLICO**

L'obiettivo della terapia nel bambino diabetico è il raggiungimento di un buon equilibrio metabolico, ovvero di livelli glicemici nel corso delle 24 ore i più possibili simili a quanto riscontrabile nel soggetto non diabetico.

E' indispensabile ottenere un buon equilibrio glicemico allo scopo di:

- ridurre gli episodi ipoglicemici e i picchi iperglicemici;
- evitare gli squilibri metabolici acuti (chetoacidosi);
- assicurare un normale accrescimento staturale-ponderale e un normale sviluppo puberale;
- ridurre l'incidenza a lungo termine delle complicanze microvascolari.

Un controllo metabolico subottimale a tutte le età si associa, infatti, ad un più elevato rischio di complicanze, sia acute che croniche. Nel bambino diabetico un buon controllo metabolico può essere ottenuto solo mediante un frequente e accurato monitoraggio glicemico. Nei bambini molto piccoli, però, il raggiungimento di un miglior controllo metabolico si può accompagnare ad un aumentato rischio di gravi ipoglicemie.

## **Valutazione del controllo metabolico**

Per valutare il controllo metabolico ottenuto bisogna basarsi sui risultati dei seguenti esami:



- profilo glicemico nel corso delle 24 ore;
- glicosuria e chetonuria;
- livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) e di fruttosamina.

## 1. Monitoraggio glicemico

L'automonitoraggio della glicemia è di importanza fondamentale per la gestione del diabete di tipo 1, sia infantile che giovanile, perché:

- aiuta a conoscere in diversi momenti della giornata i livelli della glicemia;
- è in grado di rilevare le ipoglicemie;
- permette un'attenta gestione dell'iperglicemia;
- ha un valore educativo nel mettere in relazione il valore della glicemia con il dosaggio dell'insulina, con l'alimentazione e l'esercizio fisico.

La glicemia dovrà essere misurata:

- in diversi momenti del giorno per valutare i livelli della glicemia in risposta all'azione dell'insulina, all'introito alimentare e all'esercizio fisico;
- per confermare l'ipoglicemia;
- con più frequenza durante le malattie intercorrenti per prevenire le crisi ipoglicemiche e lo scompenso metabolico;
- in occasione di sport o di semplice attività fisica.

Si consiglia generalmente di controllare la glicemia (con i comuni riflettometri) almeno 4-5 volte al giorno "a scacchiera", ossia alternando i controlli glicemici ai seguenti orari: prima dei 3 pasti principali, 1 o 2 ore dopo colazione, pranzo e cena, alle ore 24 e alle ore 3. Un numero più elevato di controlli glicemici si rende necessario in periodi di cattivo compenso metabolico.

### OBIETTIVI GLICEMICI INDICATIVI

**Prima del pasto e di colazione: 100-120 mg%**

**Due ore dall'inizio del pasto: 140-180 mg %**

**Notte: 100-140 mg %**

L'autocontrollo glicemico è in ogni caso il solo metodo con il quale è possibile raggiungere un buon controllo metabolico attraverso un regime intensificato nella somministrazione di insulina.

Solo recentemente è disponibile un metodo per il monitoraggio continuo della glicemia (holter glicemico), che, attraverso un sensore sottocutaneo, consente di valutare l'andamento glicemico continuo delle 24 ore, grazie a registrazioni della glicemia interstiziale per un periodo complessivo di 72 ore (288 registrazioni/24 ore pari ad un controllo glicemico ogni 5 minuti). L'uso di tale sensore è attualmente limitato ad ambienti ospedalieri ed è utile in particolar modo per rilevare le ipoglicemie notturne e come guida per le correzioni della terapia insulinica.

## 2. Glucosio nelle urine

La sua misurazione:

- fornisce utili, ma differenti informazioni rispetto al monitoraggio della glicemia;
- rivela i livelli glicemici delle ore precedenti;
- è correlata alla soglia renale del glucosio (approssimativamente di 170-180 mg%);
- per alcuni bambini può essere meno traumatica del controllo glicemico.

Il controllo delle urine consente di valutare se, tra una emissione di urine e l'altra, si siano verificati episodi di iperglicemia con valori superiori alla soglia renale. La prevalenza di tests negativi per la glicosuria, in assenza di sintomatici episodi di ipoglicemia, può indicare un soddisfacente controllo metabolico.

La glicosuria non può in ogni caso sostituire la determinazione della glicemia e i 2 esami sono complementari.

L'utilizzo della glicosuria ha in ogni caso delle limitazioni in quanto:

- e' incerta la correlazione con i livelli glicemici;
- non è in grado di evidenziare un ipoglicemia;
- ha uno scarso valore come strumento educativo.

La maggioranza dei tests diagnostici sulle urine non dovrebbe mettere in evidenza glicosuria, o al massimo evidenziare lievi tracce di glicosuria.

## 3. Determinazione dei corpi chetonici nelle urine

La chetonuria è generalmente effettuata insieme alla determinazione della glicosuria. Essa deve essere sempre assente. La presenza di chetonuria associata a glicosuria può indicare un'insufficiente dose di insulina con iperglicemia (possibile scompenso metabolico), mentre la sua presenza in assenza di glicosuria indica che il paziente ha avuto molto probabilmente un periodo di ipoglicemia prima della determinazione dell'esame.

La determinazione della chetonuria è in ogni caso importante durante malattie intercorrenti (rischio reale che tali situazioni possono determinare peggioramento dell'equilibrio metabolico) e durante episodi di chetoacidosi.

### Indicazioni per la misurazione dei chetoni

- Febbre e/o vomito.
- Se la glicemia supera in maniera persistente i 250 mg%.
- Disidratazione.
- Dolore addominale o tachipnea.
- Prima di colazione per controllare eventuale mancanza di insulina notturna.

## 4. Emoglobina glicosilata (HbA1c)



- Il glucosio si lega alla molecola dell'Hb durante il ciclo vitale del globulo rosso nel torrente circolatorio, formando HbA1c. I livelli dell'HbA1c rivelano i livelli di glicemia delle 10-12 settimane precedenti al prelievo. Il dosaggio dell'HbA1c rappresenta quindi l'indicatore più utile nella valutazione del controllo metabolico degli ultimi tre mesi.
- Le strutture di diabetologia pediatrica devono poter eseguire di routine la misurazione dell'HbA1c direttamente in reparto.
- Per una buona gestione clinica della malattia diabetica è di grande aiuto eseguire il controllo dell'HbA1c circa 4 volte l'anno nei pazienti più piccoli, 3-4 volte l'anno nei pazienti più grandi e almeno 1-2 volte l'anno in tutti gli altri pazienti diabetici.
- Sarebbe opportuno eseguire la misurazione dell'HbA1c al momento della visita in modo da permettere un aggiustamento della terapia insulinica e, quindi, fornire indicazioni per migliorare il controllo metabolico.

Il DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ha mostrato come una HbA1c superiore a 7,5% aumenti il rischio delle complicanze microvascolari nei pazienti adulti. Queste informazioni in età pediatrica non sono disponibili. E' bene, tuttavia, mantenere i livelli di emoglobina glicosilata sotto tale valore.

## 5. Fruttosamina

La fruttosamina rileva la glicosilazione delle proteine, come per esempio, l'albumina e quindi rivela i valori glicemici delle 3-4 settimane precedenti al prelievo; è quindi utilizzata come indicatrice di compenso metabolico per periodi più brevi rispetto all'HbA1c.

La misurazione della l'HbA1c e della fruttosamina danno quindi informazioni differenti sul controllo glicemico. L'una quindi non si pone in alternativa all'altra ma sono piuttosto complementari. In linea di massima la fruttosamina è un indice di compenso metabolico meno attendibile rispetto all'HbA1c ed il suo impiego andrebbe riservato preferibilmente ai pazienti con emoglobinopatie, nei quali i valori di HbA1c non possono essere utilizzati.

## 6. Diario del paziente

E' fondamentale l'utilizzo di un diario dove annotare i vari controlli giornalieri. Il diario è utile per la valutazione del precedente controllo metabolico ed è particolarmente usato durante la visita ambulatoriale o il Day Hospital. Il diario deve essere sempre tenuto in ordine e i risultati degli esami devono essere scritti appena eseguiti.

Nel diario vanno registrati:

- i valori della glicemia nei differenti orari della giornata;
- il dosaggio dell'insulina;
- gli eventi intercorrenti che potrebbero alterare il controllo glicemico (come malattie, feste, attività sportive, cicli mestruali, ecc.);
- gli episodi di ipoglicemia e il loro grado di severità.



La valutazione di tali dati è indispensabile per discutere insieme (con il paziente e/o con i genitori - secondo l'età) sulle strategie da utilizzare per ottenere un migliore controllo metabolico e in particolare per valutare le regole delle variazioni della dose di insulina. Il bambino diabetico o i genitori devono essere in grado di controllare autonomamente i valori glicemici e di stabilire la dose di insulina, anche in rapporto all'attività fisica e all'alimentazione.

## **ALIMENTAZIONE**

Per raggiungere un buon controllo glicemico, è necessario raggiungere un buon equilibrio tra alimentazione, terapia insulinica e attività fisica.

La dieta deve essere adattata caso per caso, seguendo le tradizioni familiari, culturali ed etniche di ogni famiglia, e rispettando le richieste individuali di ogni bambino.

Una corretta alimentazione è necessaria per:

- mantenere un accrescimento ottimale;
- raggiungere il miglior controllo glicemico possibile;
- raggiungere e mantenere il peso ideale;
- prevenire e trattare le complicanze acute del diabete quali ipoglicemia, crisi iperglicemiche e situazioni particolari legate a malattie intercorrenti o dell'esercizio fisico;
- aiutare a prevenire le complicanze micro e macro vascolari.

### **Raccomandazioni**

- E' importante avere a disposizione la consulenza di una dietista esperta in alimentazione per bambini diabetici, al fine di dare consigli adeguati, più presto possibile, dopo la diagnosi, alla famiglia e al bambino stesso, e stabilire un rapporto in grado di dare, ogni qual volta è necessario, un supporto fondamentale dietetico per il buon controllo dell'equilibrio glicemico del paziente.
- I primi consigli alimentari al momento del ricovero dopo la diagnosi devono essere seguiti da corsi di educazione alimentare nelle settimane successive.
- L'educazione alimentare deve essere sempre personalizzata, ed appropriata all'età e al grado di maturità del bambino.
- L'educazione alimentare andrebbe estesa a tutti quelli che vivono vicino o interagiscono nella vita del bambino (familiari oltre i genitori, insegnanti, babysitter, etc.).
- E' importante che la dietista faccia parte di un team multidisciplinare.

### **Compiti della dietista**

- Raccogliere notizie anamnestiche sulle abitudini alimentari del bambino, della famiglia nel rispetto delle loro tradizioni.
- Tenere in considerazione l'appetito, i gusti alimentari e gli orari dei pasti del bambino.
- Considerare le attività giornaliere del bambino (attività fisica, scuola, etc.).
- Insegnare un corretto stile di vita.
- Promuovere corsi di educazione alimentare.



## Indicazioni alimentari

L'introito calorico deve essere sufficiente per un normale accrescimento staturale, evitando l'eccesso ponderale.

La quota calorica giornaliera dovrebbe essere ripartita nel seguente modo:

- **Carboidrati:** 50-60% ( incoraggiare il consumo di carboidrati complessi con alto contenuto di fibra e possibilmente evitare il consumo frequente di zuccheri semplici);
- **Lipidi:** 30- 35% (< 10% saturi, < 10% polinsaturi, > 10% monoinsaturi);
- **Proteine:** 10-15%.

E' opportuno incoraggiare l'assunzione di frutta e verdura.

Il Centro di Diabetologia Pediatrica offre delle liste di scambio tra tutti i componenti della dieta, al fine di rendere l'alimentazione sempre più varia e gradita al bambino e all'adolescente, ma nel rispetto delle regole per una dieta bilanciata.

In ogni caso, i componenti alimentari di cui si deve nutrire il bambino diabetico sono simili a quelli di un bambino normale di pari età, ma è importante rispettare l'orario dei pasti.

## EDUCAZIONE

In età pediatrica l'intervento educativo varia in rapporto all'epoca di insorgenza della malattia e dell'età del paziente.

- **All'esordio della malattia.** Il pediatra diabetologo deve spiegare la patogenesi, soffermarsi sulla cronicità della malattia e deve favorire l'accettazione da parte del paziente e dei suoi familiari, al fine di ottenere la collaborazione necessaria ad intraprendere la strada dell'autogestione della malattia. Inizialmente l'educazione deve essere individuale e deve tendere all'acquisizione delle principali conoscenze teoriche e delle metodiche operative necessarie per raggiungere l'autogestione della malattia. I tempi necessari per un iniziale insegnamento non devono essere inferiori a 9 ore di colloquio complessivamente.
- **Dopo la prima settimana di malattia.** A distanza di circa una settimana dalla diagnosi di diabete tipo 1, è utile un incontro tra genitori ed equipe curante, al fine di compilare un profilo psicopedagogico del paziente e del nucleo familiare. Lo scopo è quello di acquisire dati sulla dinamica del rapporto medico-paziente e sulle caratteristiche dell'approccio ai problemi della malattia da parte sia dei genitori che del paziente.
- **Corsi regolari di autogestione della malattia.** Questi corsi si devono articolare su 8-10 incontri l'anno della durata di circa 90 minuti, ai quali possono partecipare non più di 10 componenti per volta (separatamente genitori, adolescenti e bambini). Per i bambini dagli 8-10 anni in su, sono consigliate metodiche di educazione al computer, integrate da discussioni di gruppo.
- **Mediante verifica ambulatoriale dell'autogestione.** Il rafforzamento ed aggiornamento delle informazioni va attuato individualmente ad ogni visita ambulatoriale (tempo previsto: 30- 45 minuti per paziente pre-pubere; 45-60 minuti per quello in età adolescenziale), con l'intervento, a seconda delle necessità, del pediatra diabetologo, del dietista, dello psicologo e dell'infermiere.



- **Mediante campi-scuola.** L'educazione del bambino e dell'adolescente può essere attuata anche in "campi scuola", sede di verifica efficace dell'autonomia terapeutica del giovane con diabete. Il numero ideale di partecipanti ad un campo scuola è di 15 pazienti al massimo e la composizione del gruppo deve essere omogenea rispetto all'età e alla situazione clinica; adeguato deve essere pure il rapporto numerico fra personale di assistenza e partecipanti al campo (generalmente 1 accompagnatore ogni 3 partecipanti). Il campo scuola di solito dura non meno di 7 giorni e non più di 10. Responsabile del campo-scuola deve essere un pediatra diabetologo.

Nella documentazione clinica di ogni paziente deve esistere traccia del percorso educativo personalizzato.

## CHETOACIDOSI DIABETICA

Si può manifestare in bambini con diabete neodiagnosticato e più raramente in pazienti già diagnosticati, con cattivo controllo metabolico, scarsa aderenza al trattamento, malattie intercorrenti.

La chetoacidosi rappresenta la modalità di esordio nel 30% dei nuovi casi di diabete: oggi la chetoacidosi diabetica grave è meno frequente grazie ad un riconoscimento precoce dei sintomi del diabete ed al tempestivo inizio della terapia.

I bambini con chetoacidosi severa ( $\text{pH} < 7.1$ , iperventilazione, shock, depressione dello stato di coscienza, vomito persistente) e di età  $< 5$  anni dovrebbero essere ricoverati in un reparto specializzato nel trattamento del bambino diabetico, oppure in un Reparto di Pediatria, che se si presentasse la necessità, potrà sempre stabilire un contatto ("telephone care") con un Servizio di Diabetologia Pediatrica di riferimento.

## DEFINIZIONE

Consiste in un grave scompenso metabolico ed idroelettrolitico, dovuto alla mancanza assoluta di insulina, mancata utilizzazione di glucosio, attivazione della lipolisi, formazione dei corpi chetonici, perdita di peso, disidratazione e acidosi metabolica. L'acidosi metabolica causa iperventilazione (respiro di Kussmaul) per consentire l'eliminazione di valenze acide a livello polmonare. Con il progredire della disidratazione la diuresi si contrae e l'acidosi si aggrava. A  $\text{pH} < 7.0$  il compenso polmonare si esaurisce e si passa dall'iperventilazione alla depressione neurologica ed al coma.

Le seguenti linee guida sono raccomandate per bambini con:

- glicosuria e chetonuria;
- glicemia  $> 300$  mg/dl ;
- acidosi metabolica ( $\text{pH} < 7.3$ , bicarbonato  $< 15$  mmol/l) ;
- disidratazione del 5% o superiore ;
- vomito e sonnolenza.

## ACCERTAMENTI DI PRIMA ISTANZA

*Confermare la diagnosi*

- Storia caratteristica: poliuria e polidipsia, nicturia, calo ponderale, astenia.
- Valutazione della severità della disidratazione:
  - appena evidenziabile (3 % di disidratazione)
  - mucose asciutte, ridotto turgore cutaneo (5% di disidratazione)
  - ritorno capillare di tre secondi o più, occhi alonati (10 % di disidratazione)
  - shock, ridotte pulsazioni periferiche (> 10% di disidratazione)
 (La valutazione clinica della disidratazione può essere difficile soprattutto nel bambino piccolo in cui la severità della disidratazione è spesso sottostimata).
- Iperventilazione : evidenza di acidosi;
- Valutazione dello stato di coscienza.

#### **Valutazioni immediate**

- Valutazione del peso del bambino (la valutazione della statura, qualora sia possibile, è utile per calcolare la superficie corporea).
- Glicemia da sangue capillare (con riflettometro), glicosuria e chetonuria.
- Prelievo da sangue venoso per glicemia, elettroliti, emogasanalisi (valutata su sangue capillare, venoso o arterioso), azotemia e creatininemia, emocromo (la leucocitosi è comune nella chetoacidosi diabetica).

#### **MONITORAGGIO CLINICO**

E' di fondamentale importanza un monitoraggio clinico attento e frequente, finalizzato a cogliere i segni di allarme per possibili complicazioni:

- frequenza cardiaca e respiratoria, pressione sanguigna (ogni ora);
- valutazione accurata delle entrate e delle uscite dei liquidi (testare in ciascun campione urinario la glicosuria e la chetonuria);
- valutazione neurologica;
- monitoraggio elettrocardiografico.

#### **TRATTAMENTO DELLA CHETOACIDOSI**

##### **Presidi fondamentali del trattamento della chetoacidosi diabetica**

- Reidratazione
- Correzione dei disordini idroelettrolitici ( con particolare riferimento a potassio e sodio)
- Terapia insulinica

Nel caso eccezionale di shock:



- Ossigeno 100% in maschera.
- Sondino nasogastrico se vi sono vomito e stato di coscienza alterata.
- Soluzione fisiologica alla dose di 10 ml/Kg in 15 -30 min.
- Continuare infusione di soluzione fisiologica alla dose di 10ml/Kg/h fino al ripristino della diuresi e all'aumento della pressione arteriosa ( non superare i 500 ml nella prima ora).

Nel caso in cui non ci sia shock

**Prime due ore di trattamento** (solo reidratazione):

La reidratazione deve essere eseguita più gradualmente nel bambino con chetoacidosi diabetica rispetto al bambino con altri tipi di disidratazione; procedere sempre con rapidità ma con cautela.

**In attesa dei primi risultati di laboratorio: soluzione fisiologica (0.9% Na Cl) a 6-8 ml/Kg/h**

- pH > 7.0

**Soluzione fisiologica (0.9% di NaCl)**

la velocità di infusione andrebbe adeguata in base ai valori di sodiemia "corretta" (nella prima fase è, infatti, presente iposodiemia fittizia).

Sodiemia "corretta" = sodiemia reale + 2.75 mEq/l per ogni 100mg/dl di glucosio sopra i 100 mg/dl

- Se Na "corretto" < 140 mEq/l                      6 - 8 ml/Kg/h

- Se Na "corretto" 140 -150 mEq/l                      8 - 10 ml/Kg/h

- Solo se pH < 7.0 e bicarbonati < 6 mEq/l

Somministrare anche bicarbonati alla dose di 1 - 1.5 mEq/Kg lentamente in 2 ore.

Non effettuare mai boli di bicarbonato.

La somministrazione di bicarbonati deve essere sospesa quando pH > 7.1 o se bicarbonati > 10

*NB: la correzione del pH avviene in genere molto lentamente ed i valori possono arrivare a 7.25 dopo 6 e più ore dall'inizio della terapia con insulina e fluidi idratanti mentre i bicarbonati possono raggiungere la norma ancora più lentamente.*

**Dalla terza ora alla 24<sup>a</sup>:**

**1 -Terapia insulinica**

- Se glicemia > 250 mg/dl

**Insulina 0.1 – 0.075 U/Kg/h in infusione continua (se < 5 anni: 0.05 U/Kg/h)**



*In pratica (se si deve somministrare 0.1 U/Kg/h): in 100 ml di soluzione fisiologica aggiungere una quantità di Insulina Rapida uguale al peso del bambino moltiplicato per 2 e somministrare alla velocità di 5 ml/h. (es: per un bambino di 20 Kg, 40 Unità di Insulina Rapida sono miscelate a 100 ml di soluzione fisiologica e questa soluzione va somministrata alla velocità di 5 ml/h).*

- Se glicemia < 250 mg/dl

**Insulina 0.03 – 0.05 U/Kg/h in infusione continua**

## 2 - Reidratazione

- Se glicemia > 250 mg/dl

**Soluzione salina allo 0.45% con aggiunta di potassio** (dose ripartita al 50% tra KCl e K.fosfato)

- 20-30 mEq/litro se  $K^+ < 5$  mEq/l
- 40-50 mEq/litro se  $K^+ < 4$  mEq/l

alla velocità di 5 ml/Kg/h

- Se glicemia < 250 mg/dl

Sostituire la fisiologica con

**Glucosata al 5% + NaCl 50-60 mEq/litro + potassio** (come sopra)  
alla velocità di 5 ml/Kg/h

**NB: non superare mai la dose di 0.4 mEq/Kg/h di potassio.**

## 3 - Monitoraggi essenziali

- **Glicemia da sangue capillare** (ogni ora con refllettometro)
- **Elettroliti, azotemia, glicemia, emogasanalisi** (da sangue venoso, ogni 2 – 4 ore).
- **Osmolarità** (valori normali 275 – 285 mOsm/l)

L'osmolarità sierica può essere misurata direttamente o ricavata dalla seguente formula:

Osmolarità sierica =  $2 [Na + K \text{ (mEq/L)}] + \text{glicemia (mg/dl)} / 18 + \text{azotemia (mg/dl)} / 3$ .

Una diminuzione troppo rapida della osmolarità ( $> 3$  mOsm/kg/h) è considerato un fattore di rischio per l'edema cerebrale.

- **Diuresi**



Se la diuresi è inadeguata ( $< 1.5 \text{ ml/Kg/h}$ ) deve esserne individuata la causa (insufficienza renale acuta, shock, ostruzione delle vie urinarie, ritenzione vescicale). In caso di ritenzione una singola dose di un diuretico dell'ansa (furosemide  $1 \text{ mg/Kg}$ ) può essere efficace nel promuovere la diuresi.

#### 4 - Passaggio alla somministrazione di insulina sottocute e di alimentazione per os

- I liquidi per via orale possono essere somministrati solo quando si è ottenuto un sostanziale miglioramento clinico del bambino (acidosi e chetosi di media entità possono persistere).
- Quando i liquidi per via orale sono tollerati la somministrazione di liquidi per via e.v. dovrebbe essere ridotta.
- La somministrazione di insulina sottocute può essere iniziata quando la somministrazione di carboidrati per via orale è tollerata.
- La dose e il tipo di insulina sottocute da somministrare dipenderanno dalle caratteristiche peculiari del singolo individuo.
- Per impedire l'aumento rebound della glicemia non interrompere l'infusione e.v. di insulina prima che siano trascorsi 60 minuti dalla prima iniezione sottocute di insulina.

### COMPLICANZE

#### 1 - Edema cerebrale

Approssimativamente, lo 0,4-1% dei bambini con chetoacidosi diabetica sviluppano un edema cerebrale.

La causa dell'edema cerebrale durante il trattamento rimane poco chiara. Una riduzione troppo rapida della osmolarità intravascolare può in ogni caso favorire l'insorgenza del fenomeno.

L'edema cerebrale si manifesta più frequentemente nelle prime 24h dopo l'inizio della reidratazione quando le condizioni generali del bambino possono sembrare in miglioramento. E' pertanto necessaria una costante osservazione delle condizioni cliniche del bambino nelle prime 24 ore. Segni e sintomi di allarme per edema cerebrale, che suggeriscono la necessità di somministrare mannitolo, sono:

- cefalea e rallentamento della frequenza cardiaca;
- alterazioni neurologiche (irrequietezza, irritabilità, sonnolenza, incontinenza) o segni neurologici specifici (cs. paralisi dei nervi cranici);
- aumento della pressione arteriosa;
- diminuzione della SatO<sub>2</sub>.

Le convulsioni, il papilledema e l'arresto respiratorio sono segni tardivi associati a prognosi infausta.

#### TERAPIA DELL'EDEMA CEREBRALE

- Se si manifestano i segni di allarme per edema cerebrale, somministrare immediatamente mannitolo per via endovenosa alla dose di  $1\text{g/Kg}$  ( $5 \text{ ml/Kg}$  di una soluzione al 20%) in non meno di 20 minuti.

*Il mannitolo deve essere sempre disponibile durante il trattamento della chetoacidosi diabetica;*

- dimezzare la quota dell'infusione reidratante fin quando la situazione non migliora;
- porre il bambino con la testa sollevata;
- trasferire il bambino in una unità di cura intensiva il prima possibile;



- informare lo staff degli anestesisti
- continuare l'infusione del mannitolo alla dose di 0.25g/Kg/h al fine di prevenire l'aumento rebound della pressione intracranica (o ripetere boli ogni 4-6 ore);
- le indagini strumentali dovrebbero essere eseguite dopo che le condizioni cliniche del bambino si sono stabilizzate. Gli eventi che si possono verificare oltre all'edema sono rappresentati da emorragia, trombosi e infarto.

## 2 - Ipoglicemia e ipokaliemia

Evitabili con attenti monitoraggi e variazioni delle quote dei liquidi da infondere.

## 3 - Polmonite da aspirazione

Evitabile con l'intubazione nasogastrica di bambini con alterato stato di coscienza che presentano vomito.

### Raccomandazioni

- Somministrare bicarbonati solo se pH inferiore a 7.0 e mai in bolo.
- Somministrare insulina solo dopo aver iniziato la reidratazione.
- Mantenere la glicemia intorno a 200 mg/dl fino a quando l'acidosi non è corretta (pH superiore 7.3).
- L'infusione dei liquidi è in genere di 2 - 2.5 litri/m<sup>2</sup>/ 24 ore ( mai superare i 4 litri /m<sup>2</sup>/ 24 ore).
- Il valore del sodio durante il trattamento dovrebbe aumentare per ridurre il rischio di edema cerebrale.

### Note di approfondimento

#### 1 - Liquidi

- *Calcolo rapido dei liquidi da infondere*

mantenimento + ipotetico deficit del 10% :

6 ml/kg/h per bambini con peso compreso tra 3-9 Kg

5 ml/kg/h per bambini con peso compreso tra 10-19 Kg

4 ml/kg/h per bambini con peso superiore a 20 Kg (fino a un massimo di 250 ml/h)



Questi due modelli di calcolo dei liquidi da infondere permetteranno di coprire le perdite e nella maggior parte dei casi non saranno necessarie ulteriori correzioni ad eccezione del caso in cui la disidratazione non migliora.

#### • *Liquidi per via orale*

- Nella disidratazione severa con acidosi è consentito bere solo piccoli sorsi di acqua fredda;
- I liquidi per via orale (es. succo di frutta o soluzioni reidratanti) dovrebbero essere somministrati solo dopo che si è ottenuto un sostanziale miglioramento delle condizioni cliniche del bambino e in assenza di vomito.
- La quantità di liquidi assunti per via orale deve essere sommata al volume totale di liquidi che sono somministrati per via endovenosa per non eccedere nei liquidi somministrati.

## 2. **Potassio**

Il pool totale di potassio è sempre diminuito nella chetoacidosi diabetica anche se, al momento del ricovero può essere rilevato un livello di potassio sierico spesso normale o alto per il passaggio del  $K^+$  nel comparto extracellulare. Se la diuresi è conservata e non vi è iperpotassiemia, è opportuno associare, sin dall'inizio, la somministrazione di  $K^+$  alla terapia insulinica, ricordando che non appena la glicemia comincia a scendere le richieste di  $K^+$  aumentano per il ritorno di questo ione nel compartimento intracellulare. Se il dosaggio del potassio sierico non è ancora disponibile, prima di aggiungere potassio nell'infusione, è bene eseguire un monitoraggio ECG.

## 3. **Sodio**

Il sodio è ridotto in caso di disidratazione in parte per l'aumentata natriuresi e, in parte, per il vomito e la perdita di chetoni nelle urine sotto forma di sali di sodio. Nella chetoacidosi diabetica oltre alla diminuzione del pool totale di sodio, l'aumentata osmolarità dovuta all'iperglicemia determina un effetto di diluizione del sodio per richiamo dell'acqua dal comparto intra a quello extra cellulare. Questo determina una situazione di iponatremia fittizia: per conoscere il vero valore del sodio, bisogna correggere il valore di laboratorio secondo la formula riportata nel testo.

Se il sodio non aumenta e soprattutto se tende a diminuire, è necessaria una attenta rivalutazione

della terapia reidratante: considerare la possibilità di aumentare la concentrazione di NaCl e osservare con attenzione il bambino al fine di cogliere eventuali segni di edema cerebrale.

## 4. **Insulina**

La chetoacidosi diabetica è determinata da un deficit di insulina, relativo o assoluto.

La somministrazione di insulina deve essere iniziata solo alla 2a-3a ora del trattamento della chetoacidosi quando è stata già avviata la reidratazione con soluzione salina.



- Durante la prima ora di reidratazione la glicemia può diminuire anche senza il trattamento insulinico.
- Il metodo ottimale di somministrazione è l'infusione continua di insulina a basse dosi (un bolo estemporaneo, iniziale di insulina non è consigliato).
- Per effettuare l'infusione di insulina e di soluzione salina è consigliato l'uso di una doppia via con microgocciolatore.
- L'insulina deve essere somministrata in modo da garantire una diminuzione graduale della glicemia parallela alla correzione della chetoacidosi.
- Quando l'insulina non può essere somministrata per via infusionale si sono dimostrate efficaci iniezioni im/sc di insulina rapida alla dose di 0.1 unità/Kg/h.
- Quando la glicemia scende a valori < 250 mg/dl sostituire la soluzione fisiologica con la soluzione glucosata (come descritto prima) al fine di mantenere la glicemia nel range desiderato (140 – 220) mg/dl.
- Se la glicemia aumenta nuovamente raggiungendo valori superiori a 270 mg/dl aumentare l'infusione di insulina del 25%.
- Se la glicemia scende a valori inferiori a 145 mg/dl o scende troppo rapidamente, sostituire la sol. glucosata al 5% con una al 10%, mantenendo invariata la quantità di sali.
- La dose di insulina dovrebbe essere diminuita solo se i livelli di glicemia permangono al di sotto del range desiderato, nonostante la supplementazione di glucosio.
- Non interrompere mai l'infusione di insulina poiché la somministrazione continua e contemporanea di insulina e glucosio è necessaria per la promozione dell'anabolismo e la riduzione della chetosi.

## 5. Bicarbonati

Non esistono evidenze a favore della necessità e sicurezza dell'uso dei bicarbonati nella chetoacidosi diabetica.

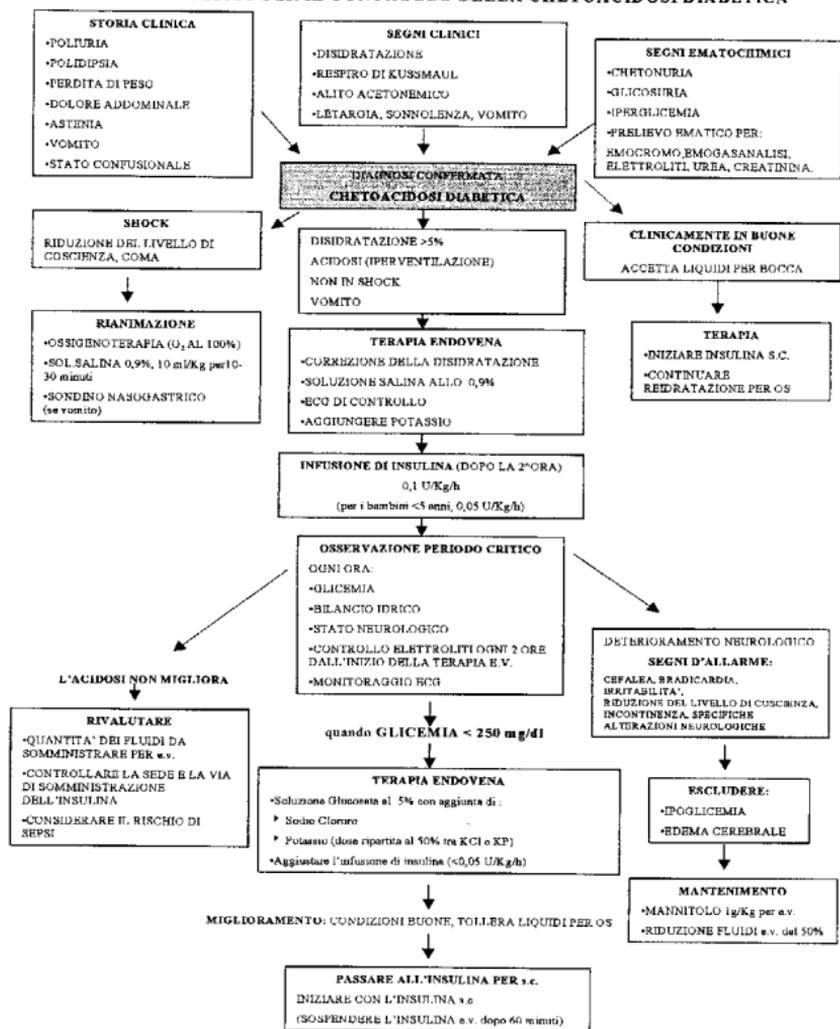
Potenziati rischi della terapia con bicarbonato sono:

- esacerbazione dell'acidosi nel sistema nervoso centrale ;
- ipopotassiemia per rapida correzione dell'acidosi ;
- eccessivo carico di sodio con incremento dell' osmolarità;
- ipossia tissutale.

I bicarbonati possono essere presi in considerazione nel trattamento dell'alterata contrattilità cardiaca nello shock severo persistente (se si somministrano i bicarbonati procedere con cautela somministrandoli alla dose di 1-1.5 mEq/Kg da infondere lentamente in 2 o più ore).



## ALGORITMO PER IL CONTROLLO DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA



## MALATTIE INTERCORRENTI

In corso di malattie intercorrenti è necessaria una particolare attenzione nel trattamento del diabete. Le malattie associate a febbre, infatti, determinano una condizione di stress e quindi una maggior produzione di ormoni contoregolatori (cortisolo, adrenalina, ormone della crescita e glucagone), con conseguente iperglicemia da aumento della glicogenolisi, e formazione di corpi chetonici. Può esservi inoltre una diminuzione dell'appetito, che talvolta impedisce un'adeguata assunzione di carboidrati.

E' importante in questi casi eseguire con maggior frequenza i controlli della glicemia, della glicosuria e della chetonuria, non sospendere, ma eventualmente aumentare, la dose di insulina (utilizzando soprattutto la rapida o l'ultrarapida) e assumere liquidi. In genere, è necessario mantenere la dose totale giornaliera di insulina, somministrando la quantità abituale di intermedia serale ed iniettando più frequentemente la pronta anche ogni 3-4 ore se è presente iperglicemia e/o acetone nelle urine.

Le malattie associate a vomito e/o diarrea possono causare ipoglicemia; in tal caso è prudente interrompere la somministrazione di insulina ad azione protratta ed iniettare insulina ad azione pronta a piccole dosi ogni 3-4 ore sia di giorno che di notte, sulla base dei valori della glicemia.

Il Servizio di Diabetologia Pediatrica fornisce chiare indicazioni sulla gestione del diabete durante le malattie intercorrenti, onde evitare le seguenti complicanze:

- disidratazione
- chetoacidosi
- ipoglicemia

### Consigli medici specifici

1. Trattare la febbre, il malessere e la cefalea con antipiretici quale il paracetamolo.
2. Controllare il vomito con una singola somministrazione di antiemetico per favorire l'assunzione di carboidrati.

Il vomito può essere causato

- dalla malattia stessa quando la glicemia è bassa
- dalla mancanza di insulina quando la glicemia è alta con formazione di chetoni.

**Infezioni associate ad iperglicemia con o senza chetosi.** Si raccomandano dosi aggiuntive di insulina rapida con attento controllo della diminuzione della glicemia, per prevenire la chetoacidosi ed evitare il ricovero ospedaliero.

La dose e la frequenza delle somministrazioni dipendono dall'età del bambino, dal livello e durata dell'iperglicemia, dalla gravità della chetosi e dalla precedente esperienza con le variazioni dell'insulina.

**ESEMPIO:** *un bambino malato, con la glicemia di 250-300 mg/dl (+/-)chetosi: si consiglia il 10-20% della dose totale giornaliera (0,1U/kg) di insulina ad azione rapida ogni 2-4 ore finché la glicemia scende al di sotto di 250 mg/dl. Da allora in poi ogni dose aggiuntiva può essere del 5-10% della dose giornaliera.*



**Infezioni associate ad ipoglicemia.** Queste infezioni sono spesso associate a nausea, vomito e diarrea. Si consiglia di sostituire i pasti con frequenti piccole quantità di bevande zuccherate con attento monitoraggio della glicemia.

Può essere necessaria la riduzione della dose insulinica del 20-50%.

Se l'ipoglicemia (e la nausea o il rifiuto del cibo) persistono, la somministrazione di glucagone può correggere l'ipoglicemia e permettere l'alimentazione orale.

### **Raccomandazioni**

In un bambino con malattie intercorrenti devono essere predisposte consulenze specialistiche e consigliato il ricovero in ambiente ospedaliero quando:

- la diagnosi non è chiara;
- persiste il vomito (in particolare se il bambino è piccolo);
- la glicemia continua a salire;
- l'ipoglicemia è grave;
- la chetonuria è abbondante e persistente;
- il bambino diventa esausto, confuso e presenta iperventilazione, disidratazione e forti dolori addominali;

In ogni caso, è opportuno predisporre un controllo più frequente della glicosuria e della chetonuria e adottare linee guida chiare circa le modifiche della dose di insulina per prevenire la chetoacidosi.

## **L'IPOGlicEMIA**

### **Introduzione**

Il trattamento insulinico intensivo con 3 o 4 iniezioni di insulina al dì o con l'utilizzo del microinfusore (infusione basale continua di insulina e somministrazione di boli al momento dei pasti) permette un controllo metabolico ottimale e riduce anche del 50-70% il rischio delle complicanze, com'è stato dimostrato dallo studio del DCCT.

Tale studio prospettico randomizzato, durato oltre 6 anni, è stato portato a termine negli USA su 1441 pazienti adulti affetti da diabete di tipo 1, arruolati in 29 centri e divisi in due gruppi in base al tipo di trattamento:

1. terapia insulinica convenzionale (1-2 iniezioni di insulina quotidiane);
2. terapia insulinica intensiva (3 o più iniezioni di insulina quotidiane o l'utilizzo del microinfusore), con l'obiettivo di mantenere il più possibile una normoglicemia preprandiale e postprandiale.

Alla fine dello studio, è stato dimostrato che l'iperglicemia cronica è la causa più importante delle complicanze tardive della malattia diabetica di tipo 1, ma è stato messo in evidenza che il trattamento insulinico intensivo può aumentare il numero degli episodi di ipoglicemia anche del 300%.

In età pediatrica, soprattutto in epoca prepuberale e puberale, è utile il trattamento intensivo ai fini della prevenzione delle complicanze, ma è altrettanto importante evitare ipoglicemie frequenti e ripetute, e soprattutto quelle gravi.



## Definizione e classificazione

L'ipoglicemia è avvertita normalmente quando il valore del glucosio è  $< 60$  mg/dl. A questi livelli di glicemia, dapprima compaiono i sintomi adrenergici dovuti alla liberazione di adrenalina (tremore, pallore, sudorazione e tachicardia). In tal caso l'ipoglicemia è considerata lieve. In seguito, per valori di glicemia  $< 40-50$  mg/dl, si manifestano i sintomi neuroglicopenici dovuti allo scarso apporto di zucchero alle cellule cerebrali (cefalea, confusione, debolezza, difficoltà a concentrarsi, irritabilità, visione confusa, sonnolenza, apatia e linguaggio disarticolato). In questi casi, l'ipoglicemia è definita di grado moderato. Per ipoglicemia grave s'intende quella condizione in cui si ha perdita di coscienza, convulsioni o coma, con l'impossibilità da parte del paziente di correggere autonomamente la crisi grave in cui si trova. Questo si verifica quando la glicemia è  $< 20-30$  mg/dl.

In alcuni pazienti, la progressione dei sintomi può essere diversa da quella abituale appena descritta. Se un'ipoglicemia lieve viene trascurata e non corretta, si può avere rapidamente una sofferenza cerebrale e quindi un'ipoglicemia grave. Alcuni pazienti diabetici riconoscono con difficoltà un'ipoglicemia. Questo si verifica soprattutto in quelli che hanno la malattia da più di 10-15 anni e vanno incontro a frequenti episodi di ipoglicemia. In tali casi, le cellule cerebrali si abituano probabilmente a tale situazione, per cui vengono a mancare i sintomi più precoci, col rischio di sviluppare improvvisamente un'ipoglicemia grave (ipoglicemia non avvertita).

## Cause di ipoglicemia

Le cause di ipoglicemia sono quasi sempre dovute ad un eccesso di insulina circolante. Tra le più frequenti vi sono:

1. un errore nel calcolo della dose;
2. un'irregolarità nei pasti per mancata o ritardata assunzione di carboidrati dopo aver praticato la terapia insulinica;
3. una attività fisica intensa.

Questa ultima situazione è la causa più frequente dell'ipoglicemia: l'esercizio fisico, infatti, favorisce l'utilizzazione del glucosio da parte dei muscoli in presenza anche di modeste quantità di insulina. Per questo, quando l'attività fisica si può programmare, è necessario diminuire la dose di insulina, aumentare subito prima l'apporto dei carboidrati, non praticarla quando l'assorbimento di insulina è massimo o assente, evitare come sede d'iniezione zone in prossimità dei muscoli particolarmente sollecitati da un certo tipo di attività.

Talvolta l'ipoglicemia può verificarsi a distanza anche di 8-12 ore dopo un esercizio fisico prolungato ed intenso in quanto sono ridotti i depositi di glicogeno muscolare ed epatico che per essere ricostruiti dovranno sottrarre glucosio dal sangue con possibile effetto ipoglicemizzante prolungato (ipoglicemia tardiva).

Per evitare tale complicazione è utile controllare frequentemente la glicemia, aumentare l'apporto di carboidrati anche dopo l'attività fisica e diminuire la quantità di insulina intermedia serale. Il trattamento insulinico intensivo, oltre ad aumentare la frequenza dell'ipoglicemia durante il giorno, può determinare anche un maggior numero delle ipoglicemie notturne; tali episodi sono più frequenti tra le 2 e le 3 del mattino, momento in cui il fabbisogno di insulina è normalmente minore e l'azione dell'intermedia serale è al massimo dell'assorbimento.

Per prevenire l'ipoglicemia notturna, è utile controllare la glicemia alle 3 del mattino una volta la settimana soprattutto dopo un esercizio fisico e controllare regolarmente la glicemia alle 23 e, se la stessa è minore di 120 mg/dl, assumere un piccolo spuntino con carboidrati ad assorbimento lento.

## Terapia



Il miglior trattamento delle crisi ipoglicemiche è la loro prevenzione, conoscendo le possibili cause. Nel caso si presentassero manifestazioni cliniche, è necessario praticare un certo tipo di terapia, a seconda se la forma di ipoglicemia è leggera, moderata o grave.

- Nella **ipoglicemia leggera o moderata** è importante:
  1. interrompere qualsiasi attività;
  2. somministrare subito zuccheri a rapido assorbimento nella quantità di 15-20 grammi (3-4 zollette di zucchero, ½ bicchiere di succo di frutta, 1 bicchiere di coca cola, 2-3 caramelle);
  3. controllare la glicemia ogni 15 minuti;
  4. ripetere la somministrazione di zuccheri, se persistono i sintomi o se la glicemia è minore di 60 mg/dl;
  5. introdurre 20-30 grammi di carboidrati complessi per ristabilire la normoglicemia e ripristinare le riserve epatiche di glicogeno, qualora l'ipoglicemia si sia manifestata lontano dai pasti.
- Nell' **ipoglicemia grave** ( il paziente non è in grado da solo a provvedere alla correzione della stessa) è necessario:
  1. iniettare glucagone i.m. (0.5-1 mg), a seconda dell'età del paziente;
  2. misurare la glicemia ogni 15 minuti;
  3. far assumere, appena possibile bevande zuccherate fredde a piccole dosi (per combattere il vomito che potrà seguire all'iniezione di glucagone);
  4. iniettare soluzione glucosata al 33% 0,5 g/Kg e.v., se persiste uno stato di incoscienza dopo 15-20 minuti dalla somministrazione del glucagone
  5. introdurre carboidrati complessi, quando la crisi ipoglicemica si è risolta, per ripristinare le riserve epatiche di glicogeno.

## GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO CHE RICHIEDE UN INTERVENTO CHIRURGICO

### 1. CHIRURGIA DI ELEZIONE

#### A. Raccomandazioni generali

- Il ricovero dovrebbe essere fatto in un reparto di diabetologia pediatrica o di chirurgia pediatrica.
- L'intervento dovrebbe essere programmato il mattino ed eseguito tra i primi della lista.
- Il ricovero dovrebbe essere fatto il pomeriggio precedente il giorno dell'intervento se questo deve essere eseguito la mattina, e in caso di interventi maggiori; il ricovero potrà avvenire la stessa mattina (presto) per interventi minori o quando questi sono programmati per il tardo pomeriggio.
- Un ricovero anticipato di più giorni è richiesto se il controllo glicemico del passato non è buono.

#### B. Come comportarsi la sera prima dell'intervento

- È importante monitorizzare spesso la glicemia, specialmente prima dei pasti o di uno spuntino, e prima di andare a dormire (controllare anche la chetonuria).
- Vanno sempre somministrate sia l'insulina serale (pronta) che quella della notte (intermedia), e deve essere consumato, come al solito, lo spuntino serale.



- Devono essere corrette, chetosi o iperglicemie severe preferibilmente con un'infusione di insulina e.v. durante tutta la notte; la loro mancata correzione può essere causa di un rinvio dell'intervento.

### C. Come comportarsi quando l'intervento chirurgico è la mattina

- Non somministrare cibi solidi dalla mezzanotte.
- Possono essere dati liquidi per bocca fino a 4 ore prima dell'intervento ( con il consenso dell'anestesista).
- Omettere la dose usuale di insulina del mattino.
- Iniziare l'infusione e.v. di fluidi ed insulina alle 6.00-7.00 (vedi Tavola 1).
- Prima dell'intervento monitorizzare la glicemia ogni ora; ogni mezz'ora durante l'intervento e fino al risveglio dall'anestesia.
- Controllare la glicemia ogni ora per 4 – 5 ore dopo l'operazione.
- Mantenere la glicemia tra 90 e 220 mg/dl.
- Proseguire l'infusione di insulina, finché il paziente non comincerà ad introdurre di nuovo liquidi e spuntini (in tutti i casi, non prima di 24-48 ore dopo un intervento maggiore).
- Può essere necessario variare la normale dose di insulina s.c. che va somministrata prima del primo pasto.
- Sospendere l'infusione di insulina e.v. 60 minuti, dopo che è stata somministrata la prima dose di insulina s.c..
- Per interventi minori è possibile lasciare l'ospedale dopo il pasto serale, se il bambino ha recuperato completamente.

Tavola 1

#### INFUSIONE DI LIQUIDI E INSULINA NEGLI INTERVENTI CHIRURGICI

##### 1. Liquidi

- Glucosata al 5% con aggiunta di NaCl e Kfosfato (in 500 ml di glucosata al 5% aggiungere 15 mEq di cloruro di sodio e 15 mEq di Kfosfato).
- Somministrare alla velocità di 60ml/ora; in seguito modificare la velocità di infusione in base ai controlli orari della glicemia ( glicemia < 80 mg/dl: aumentare la velocità di infusione a 70 ml/h; glicemia > 250 mg/dl: ridurre la velocità di infusione a 40 ml/h).

	PESO CORPOREO	FABBISOGNO LIQUIDI/24h
	3-9 Kg	100ml/Kg
per ogni Kg di peso tra:	10-20 Kg	aggiungere 50ml/Kg
per ogni Kg sopra ai:	20 Kg	aggiungere 20ml/Kg
		<i>(max 2 l nelle femmine e 2.5 l nei maschi)</i>

##### 2. Insulina

- Aggiungere 50 U di insulina rapida in 50 ml di soluzione salina allo 0,9%, ottenendo una soluzione contenente 1 Unità di insulina per ogni ml di soluzione fisiologica.
- Iniziare l'infusione a 0.05ml/Kg/h (corrispondenti a 0.05 U/Kg/h).
- Lo scopo è di mantenere la glicemia tra 90 e 220 mg/dl, correggendo l'infusione di insulina ogni ora.
- Non interrompere l'infusione di insulina se la glicemia scende sotto a 100 mg/dl, (potrebbe provocare una iperglicemia di rimbalzo); ridurre invece la velocità di infusione.

- L'infusione di insulina deve essere interrotta (solo per 15 minuti) se la glicemia giunge a valori < 60mg/dl.

### **D. Come comportarsi quando l'intervento chirurgico è nel pomeriggio**

- Somministrare la mattina un terzo della dose normale di insulina rapida, se l'intervento è dopo mezzogiorno.
- Dare una colazione leggera e liquidi fino a 4 ore prima dell'intervento.
- Iniziare l'infusione di fluidi ed insulina al massimo a mezzogiorno (vedi Tavola 1).
- Per il resto, tutto come descritto in "interventi di mattina" (in alternativa, l'infusione e.v. può cominciare all'ora di colazione).

## **2. CHIRURGIA D'URGENZA**

### **A. Diagnosi differenziale**

- La chetoacidosi diabetica si può presentare con sintomi simili a quelli di un addome acuto.
- Malattie acute possono precipitare una chetoacidosi diabetica.

### **B. Raccomandazioni generali in caso d'intervento d'urgenza**

- Non somministrare niente per bocca.
- Assicurare un accesso venoso sicuro.
- Controllare peso, elettroliti, glicemia, emogasanalisi (pH) e chetonuria, prima dell'intervento.
- se è presente chetoacidosi, seguire il protocollo corrispondente e, quando possibile, rimandare l'operazione finché non sono stati corretti l'ipovolemia e le alterazioni elettrolitiche.
- se non c'è chetoacidosi, iniziare l'infusione di liquidi ed insulina come da protocollo per gli interventi d'elezione.

## **IL DIABETE NELLE VARIE ETÀ**

L'esordio acuto del diabete, che spesso rende necessario un ricovero immediato del bambino e dell'adolescente, determina un notevole trauma al momento della diagnosi sia per il paziente che per i suoi familiari.

Tale situazione è inoltre aggravata dal fatto che il paziente e la sua famiglia apprendono in seguito che il diabete non solo dura tutta la vita e comporta la necessità di praticare più iniezioni di insulina al giorno, ma anche che è necessario eseguire controlli della glicemia plurigiornalieri, di avere un'alimentazione controllata e, soprattutto, che è assolutamente necessario raggiungere un buon controllo metabolico allo scopo di evitare la comparsa di severe complicanze.

Di solito la comunicazione della diagnosi comporta notevoli problemi di accettazione prima, e di adattamento dopo, tali da modificare spesso le abitudini di vita sia del paziente che di tutta la sua famiglia.

Tali problematiche sono differenti secondo l'età d'insorgenza della malattia e devono essere affrontate dal pediatra diabetologo e dall'equipe plurispecialistica fin dall'inizio, per porre le basi per la formazione di un'alleanza, in grado di risolvere tutte le difficoltà che potranno verificarsi in futuro.

E' noto, infatti, che il controllo metabolico sarà tanto migliore quanto più adeguatamente è stato affrontato il trauma alla diagnosi e l'accettazione della malattia.

Gli effetti di una stretta collaborazione tra il bambino o l'adolescente, la sua famiglia e l'equipe sanitaria del Centro (pediatra diabetologo, psicologo, dietista, oculista, infermiera specializzata,

etc.), saranno corretti se gli elementi del gruppo sanitario sono coordinati tra loro e sempre disponibili per le esigenze e le necessità di ogni singolo paziente.

La conoscenza della storia familiare del bambino, dell'ambiente socio-economico in cui vive e della sua maturità intellettuale sono importanti per valutare la reale possibilità di adesione, per ogni singolo caso, ad un programma personalizzato di educazione all'autocontrollo.

Gli insuccessi che si verificano in alcuni pazienti che non sono in grado di mantenere un controllo metabolico soddisfacente o che rifiutano la malattia possono dipendere sia da un'insufficiente disponibilità del personale del Centro o, più spesso, da una incapacità del paziente e della sua famiglia a sopportare per lungo tempo il peso di un controllo assiduo e ripetitivo. Inoltre, l'atteggiamento psicologico del paziente ha una notevole influenza sul controllo metabolico. Situazioni di ansia o disturbi depressivi prolungati impediscono il normale equilibrio glicemico attraverso la produzione di ormoni controregolatori, che causano un aumento della glicemia; rendersi conto che la situazione non è sotto controllo può a sua volta determinare ulteriori preoccupazioni e senso di sfiducia in se stessi. In questi casi, è necessario non colpevolizzare troppo il paziente, ma bisogna operare una distinzione tra eventuali inadempienze nelle modalità di autocontrollo, che vanno corrette, e situazioni ambientali o personali, che sono fonte di disagio e quindi di squilibrio metabolico. Ai bambini diabetici si insegna che possono vivere una vita ragionevolmente normale e debbono partecipare alle stesse attività svolte dai loro coetanei. Queste premesse educative si scontrano però con il fatto che "non vi è nulla di ragionevolmente normale nel doversi praticare diverse iniezioni al giorno e nel dover controllare continuamente la propria dieta"; alcuni bambini difficilmente sono disposti ad accettare questa situazione. In tal caso, può essere utile un controllo più frequente, anche ogni 15 giorni, nel tentativo di risolvere le cause di non accettazione della malattia, con interventi dello psicologo ed eventualmente del personale sanitario del territorio: famiglia, scuola, etc..

Emerge pertanto che non sempre è facile mantenere un buon controllo metabolico per una difficoltà di adesione continuativa al programma di educazione all'autogestione e per la presenza di problematiche collegate all'età di insorgenza della malattia ed all'accettazione della stessa in determinati periodi della vita.

## 1 - IL DIABETE NELLA PRIMA INFANZIA

Fortunatamente, l'esordio della malattia in tale epoca è relativamente raro, ma, come accertato, va aumentato il numero di bambini colpiti dalla malattia sotto i 5 anni. Il bambino piccolo che deve essere ricoverato per stabilizzare la malattia va incontro all'interruzione delle abitudini domestiche, a provvedimenti medici dolorosi e, per lui inspiegabili, ad interazioni con numerose persone estranee; talvolta è possibile che interpreti la malattia e l'ospedalizzazione come un atto punitivo nei suoi confronti, in altri casi manifesta collera verso i suoi genitori, perché essi lasciano che gli accada tutto questo, oppure perché ne limitano l'attività per paura di crisi ipoglicemiche. È particolarmente importante, a quest'età, che i genitori siano sempre vicini al proprio figlio/a durante la degenza, consentendogli di esprimere i suoi sentimenti attraverso la parola o il gioco, e preparandolo e confortandolo anche di fronte al minimo procedimento diagnostico o terapeutico. Il primo approccio educativo deve essere in continuo equilibrio tra tolleranza e disciplina: se i genitori considerano il bambino malato troppo vulnerabile, potranno ostacolare lo svolgimento di occupazioni appropriate per la sua età, e mostrare magari eccessiva permissività in altri campi; essi vanno dunque sostenuti psicologicamente, attraverso manifestazioni di fiducia e riconoscimento della loro capacità di svolgere il proprio ruolo anche nei confronti di un bambino "ammalato". Spesso si stabilisce tra madre e figlio una situazione di totale dipendenza, per il timore che altre persone non siano in grado di provvedere all'esigenza del bambino; ciò determina in alcuni casi il desiderio o la necessità di abbandonare il lavoro e qualsiasi altra attività di vita sociale per la volontà di dedicarsi completamente al figlio.

## 2 - IL DIABETE IN ETÀ PRESCOLARE

In questa età, pur presentandosi problemi che sono simili al periodo precedente, il bambino tende più facilmente a sottomettersi ad alcune norme di comportamento. E' necessario, tuttavia, un buon rapporto con i genitori per favorire al massimo la socializzazione e contemporaneamente far accettare la necessità dei controlli periodici e del metodo di autocontrollo.

## 3 - IL DIABETE IN ETÀ SCOLARE

In questa età, è necessario un appropriato equilibrio tra responsabilità del bambino e dei genitori. Talvolta, il piccolo diabetico può incontrare notevoli difficoltà nell'acquistare la propria indipendenza nei confronti della famiglia. Esiste, infatti, la preoccupazione da parte dei genitori che il personale scolastico o il bambino stesso non siano in grado di provvedere alle esigenze del momento, come nel caso si verificano crisi ipoglicemiche, di una attività fisica programmata, o di partecipazione a feste di compagni, etc. E' necessario evitare qualsiasi forma di discriminazione, ma favorire l'integrazione con i coetanei; ogni dettaglio che sottolinei la differenza con i compagni interferisce con lo sviluppo di normali rapporti sociali e può determinare scarsa stima e sicurezza nella propria persona. In quest'età, il bambino è spesso sollecitato a rendersi progressivamente autonomo nel praticare i controlli della glicemia e nell'effettuare la terapia insulinica. L'indipendenza dalla madre e dalla famiglia deve essere accettata volontariamente dal paziente, rispettando i ritmi di maturazione personali e facendo in modo che non sia un nuovo trauma una responsabilizzazione troppo precoce e poco graduale.

## 4 - IL DIABETE NELL'ADOLESCENZA

La pubertà costituisce una fase transitoria di sviluppo tra l'infanzia e l'età adulta, che determina cambiamenti biologici, psicologici e socio-relazionali che può facilmente interferire in maniera negativa con il controllo metabolico.

Una malattia cronica come il diabete, infatti, tende ad amplificare tutte le difficoltà caratteristiche del periodo puberale.

Il bisogno di autonomia, soprattutto nei confronti dei genitori, la contestazione e la ribellione alle imposizioni e i tentativi di affermare la propria immagine e personalità sono comuni a tutti gli adolescenti.

Nei diabetici questi atteggiamenti si scontrano con la realtà della malattia cronica e possono rallentare l'evoluzione del processo maturativo.

La ricerca dell'autonomia entra spesso in conflitto con l'atteggiamento iperprotettivo dei genitori, la contestazione trova sfogo nel rifiuto dell'autocontrollo, la ricerca di una propria immagine positiva si scontra con la paura che i coetanei li sorprendano in una condizione di debolezza fisica, quale l'ipoglicemia può provocare.

Infine, la convinzione che non c'è nulla da fare, porta alla depressione e al conseguente rifiuto dei controlli delegandoli eventualmente ai genitori. La depressione conduce anche alle trasgressioni dietetiche, poiché il rifiuto nel cibo, soprattutto quello dolce, diventa quasi ossessivo rappresentando esso l'unica immediata consolazione gratificante. Ciò comporta, oltre al deterioramento del controllo metabolico, un aumento ponderale più evidente nel sesso femminile.

Tra i maggiori rischi dell'adolescente diabetico vanno inclusi:



- un persistente e progressivo scarso controllo metabolico;
- una tendenza a comportamenti rischiosi;
- ricorrenti episodi di chetoacidosi ;
- accelerazione delle complicanze microvascolari ;
- ricoveri inadeguati in strutture ospedaliere, soprattutto nel periodo di transizione tra il servizio diabetologico pediatrico e quello dell'adulto.

Lo scarso controllo metabolico nell'adolescenza potrebbe essere conseguenza di:

- inadeguati incrementi della dose insulinica in risposta all'acceleramento della crescita e all'aumento del peso corporeo;
- cambiamenti ormonali associati alla pubertà;
- difficoltà psicologiche e sociali ;
- iniezioni di insulina non eseguite;
- alimentazione inappropriata o disordini alimentari in genere.

### **Gestione ottimale del paziente diabetico adolescente**

E' necessario pertanto:

- sviluppare un rapporto di fiducia tra l'adolescente diabetico e l'equipe diabetologica;
- aiutare l'adolescente a comprendere le varie priorità, specialmente quando si instaurano situazioni conflittuali tra la gestione del diabete e le contemporanee attività sociali dell'età adolescenziali;
- fornire la competenza nell'identificare i mutamenti fisiologici della pubertà e le conseguenze sul dosaggio dell' insulina e sul peso corporeo;
- consentire uno screening periodico per il riconoscimento precoce dei primi segni di complicanze;
- riconoscere il grado di maturità raggiunto dall'adolescente e incoraggiare l'autostima fornendo indicazioni più dirette agli adolescenti piuttosto che ai genitori. A tal proposito l'indipendenza va ottenuta gradualmente;
- sostenere i genitori nel cambiamento del loro ruolo che va dalla responsabilità totale, che avevano nella gestione della malattia, ad una cooperazione con l'adolescente;
- richiedere una consulenza psicologica specializzata.

E' inoltre necessario sviluppare appropriati modelli educativi che:

- offrano la possibilità di una discussione interattiva con l'adolescente utilizzando materiali adeguati all'età, scritti, video, internet e li coinvolgano in gruppi di apprendimento e in altre attività anche al di fuori della struttura diabetologica;
- abiliti l'adolescente ad imparare dagli errori, senza sentirsi giudicato o tanto meno punito;
- incoraggi l'adolescente, attraverso consigli appropriati, a prendere decisioni che riguardano la gestione del diabete.

Per gli adolescenti diabetici è inoltre opportuno dare:

- informazioni sulla possibilità di frequentare campi scuola, discussioni interattive, incontri e altre attività ricreative;

- promuovere tali attività e rassicurarli che esse saranno ben organizzate e che avranno un adeguato sostegno medico per quanto riguarda le situazioni di emergenza;
- informazioni su viaggi per diabetici (soprattutto all'estero) e sulla richiesta di altre attività.

Il Centro di Diabetologia Pediatrica deve cercare di mantenere contatti con tutti i giovani che non afferiscono più al Centro, in quanto apparentemente persi al follow-up.

### **Le informazioni sulla gravidanza**

Bisogna dare indicazioni su una corretta vita sessuale, includendo:

- indicazioni per prevenire l'ipoglicemia durante e dopo il rapporto per possibili danni al feto;
- informazioni sull'igiene intima e sui cicli mestruali.

Una donna diabetica deve essere educata opportunamente su come gestire una gravidanza. In particolare va sottolineata:

- l'importanza di chiarire anche con il partner, le implicazioni genetiche del diabete per non pregiudicare la procreazione;
- l'importanza di un buon controllo metabolico prima della gravidanza. I rischi sullo sviluppo dell'embrione (malformazioni congenite, aborti spontanei, morte del feto, microsomia) sono direttamente legati al controllo glicometabolico durante il periodo del concepimento;
- l'importanza di un buon controllo durante tutta la gravidanza. Devono essere evitate le ipoglicemie ricorrenti, le chetoacidosi, ma anche l'iperglicemia che può comportare complicazioni al momento del parto (microsomia, ipoglicemie neonatali severe, etc.).

Per la gestione della gravidanza deve essere garantito il ricorso a personale esperto:

- è necessaria una stretta collaborazione tra ostetrici e diabetologi con esperienza su diabete e gravidanza;
- è importante una stretta sorveglianza del neonato ed indirizzarlo prontamente, se necessario, ad un ospedale adeguato per la cura prenatale e neonatale.

Una gravidanza in una donna diabetica con un buon controllo metabolico e in buono stato di salute comporta rischi che sostanzialmente non si discostano da quelli del resto della popolazione generale. Le donne diabetiche possono allattare i loro figli.

### **Le informazioni sul fumo e l'alcool**

Altre esperienze nuove che potrebbero coinvolgere l'adolescente diabetico, sono il fumo che andrà scoraggiato perché aggrava i rischi vascolari e l'uso di bevande alcoliche che dovrà essere sconsigliato per i gravi rischi di ipoglicemia che può comportare.

Per quanto riguarda il fumo:

- informazioni sul fumo come un rischio addizionale per le complicanze vascolari del diabete;
- aiutare l'adolescente che fuma, a smettere, fornendogli specifiche informazioni.

Per quanto riguarda l'alcool:

- adottare un realistico approccio consultivo nei confronti dell'alcolismo piuttosto che un assoluto bando;

- informazioni sui pericoli dell'alcol soprattutto sugli adolescenti, i suoi effetti sul fegato, per via dell'inibizione della glucoresi, e l'eventualità dell'ipoglicemia ritardata;
- informazione per prevenire l'ipoglicemia notturna in seguito ad assunzione di alcol la sera. Questo dovrebbe includere informazioni riguardanti il cibo da assumere insieme all'alcol, mantenendo una buona idratazione, sul controllo della glicemia prima di andare a dormire, e sul cibo da assumere per ridurre al minimo i rischi dell'ipoglicemia durante il sonno;
- avvertire gli adolescenti sui possibili pericoli delle feste dove si bevono alcolici, con rischio di vomito e di chetoacidosi diabetica.

Gli amici e i parenti degli adolescenti diabetici devono essere informati che l'ipoglicemia si può confondere con un'intossicazione da alcol e che è importante assumere carboidrati prima di coricarsi.

Le informazioni sulla guida:

- prevenzione dell'ipoglicemia per chi è alla guida di un autoveicolo (soprattutto se non si riconosce l'ipoglicemia) attraverso il monitoraggio della glicemia e un'appropriate assunzione di cibo;
- l'incoraggiamento ad un costante controllo metabolico (soprattutto per evitare severe ipoglicemie) in modo da facilitare il rilascio della licenza di guida da parte delle autorità;
- regolare visita oculistica.

Informazioni sull'occupazione ed il lavoro:

- fornire informazioni sul diabete nel momento in cui il diabetico si appresta a lavorare;
- non nascondere la condizione di diabetico se interrogati sul proprio stato di salute;
- informare sul valido rapporto col team del Centro Diabetologico, rassicurando così il datore di lavoro sul fatto che il diabete non deve essere considerato uno svantaggio nell'occupazione;
- informazione su quei mestieri che non sono consigliati ai diabetici, p.e. esercito, polizia, autisti pubblici o piloti;
- assicurare i datori di lavoro che i giovani diabetici possono eseguire bene il loro mestiere.

A tal proposito i datori di lavoro non dovrebbero escludere i giovani dall'occupazione solo basandosi sulla loro condizione di diabetici.

L'equipe del Centro di Diabetologia Pediatrica deve sempre agire nel rispetto delle norme deontologiche.

## COMPLICANZE TARDIVE

E' stato dimostrato che l'iperglicemia cronica determina il graduale insorgere delle complicanze tardive questo soprattutto a carico della retina e del rene ma anche a carico del sistema nervoso periferico e del sistema cardiovascolare. Esse sono dovute ad alterazioni fisiopatologiche, come la glicosilazione ossidativa e l'alterazione della membrana basale, con conseguente danno del microcircolo ("microangiopatia diabetica").

Una condizione di iperglicemia persistente favorisce alterazioni, sia qualitative che quantitative, della membrana basale, soprattutto a carico dei piccoli vasi che aumentano di spessore, ma anche di permeabilità, per cui si ha un rallentamento del microcircolo con formazione di essudati o emorragie, soprattutto a livello della retina e del glomerulo renale.



La retinopatia diabetica è la prima causa di cecità nell'età lavorativa nel mondo occidentale e la nefropatia diabetica è la causa principale di insufficienza renale terminale che richiede un trattamento di dialisi peritoneale o di emodialisi, o di trapianto renale.

La neuropatia diabetica e l'arteriopatia obliterante dovuta al diabete sono le cause principali di amputazione non traumatica degli arti e le ragioni che rendono insostenibile la qualità di vita del paziente diabetico in età adulta.

La malattia vascolare aterosclerotica o "macroangiopatia" costituisce una complicanza cronica di grande importanza sia in termini di morbilità che di mortalità.

Le complicanze in fase conclamata richiedono ricoveri frequenti, tempi di degenza molto lunghi, trattamenti molto impegnativi e altissimi costi economici e sociali.

Sono quindi necessarie tutte quelle iniziative volte ad attuare progetti di prevenzione, basati sull'educazione all'autocontrollo, sull'eliminazione dei fattori di rischio, sulla cura intensiva per migliorare il controllo metabolico, sullo screening delle complicanze che deve essere attuato fin dall'età pediatrica e in ogni caso fin dall'esordio della malattia.

Una stretta collaborazione tra strutture sanitarie nazionali, regionali e centri di diabetologia periferici può permettere un'efficace prevenzione.

## 1. RETINOPATIA DIABETICA

Per quanto riguarda la retinopatia diabetica, tale complicanza è classificata in stadi di diversa gravità:

1. **Primo stadio (retinopatia non proliferativa)** Questo consiste nella dilatazione e maggiore permeabilità dei capillari retinici con formazione di microaneurismi e microemorragie; non si hanno disturbi del visus e tali lesioni possono essere reversibili.
2. **Secondo stadio (retinopatia pre-proliferativa)** Questo consiste nella distruzione dei capillari retinici, dilatazione delle vene retiniche, comparsa di infarti retinici con formazione di microaneurismi e macroemorragie; in tale stadio iniziano i disturbi del visus e tali lesioni sono irreversibili.
3. **Terzo stadio (retinopatia proliferativa)** Questo consiste nel ridotto afflusso di sangue alla retina, proliferazione di nuovi vasi anche in prossimità del corpo vitreo e del nervo ottico e formazione di macroemorragie; l'acuità visiva può essere ridotta fino ad arrivare alla cecità.

Per la diagnosi e la prevenzione è necessario effettuare regolari controlli oculistici. E' indispensabile, soprattutto dopo i 5 anni di malattia, praticare una volta l'anno un esame del fondo dell'occhio o la retinografia e, in casi dubbi, la fluorangiografia retinica per evidenziare un eventuale disturbo iniziale che, se è presente al 1° stadio, può essere ancora reversibile. Il buon controllo metabolico soprattutto nel periodo puberale, il trattamento precoce dell'ipertensione, lo screening periodico, sono fondamentali nella prevenzione della retinopatia; la laserterapia è oggi il trattamento d'elezione del 3° stadio di tale complicanza.

## 2. NEFROPATIA DIABETICA

Per valutare la gravità e la progressione della nefropatia diabetica si prende in esame l'escrezione di albumina nelle urine. Questo test è utile eseguirlo almeno una volta l'anno a partire dal 2°-3° anno dall'esordio del diabete. Le caratteristiche chimico-fisiche (basso peso molecolare, carica negativa), rendono l'albumina una proteina ideale per individuare un danno glomerulare in fase precoce. L'escrezione urinaria di albumina si misura in microgrammi al minuto ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ); nel bambino normale è compresa tra 2 e 6  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Se l'escrezione è superiore a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  si parla di microalbuminuria, se superiore a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  di macroalbuminuria. La diagnosi deve essere confermata per almeno tre volte nell'arco di sei mesi in quanto la presenza di albumina nelle urine



può essere dovuta anche ad un'infezione delle vie urinarie, ad un pasto iperproteico o agli effetti di un esercizio fisico intenso effettuato nel giorno precedente.

E' molto importante nel bambino diabetico, inoltre, controllare periodicamente la pressione arteriosa che, se persistentemente elevata, può accelerare lo sviluppo di una nefropatia iniziale; in tal caso si rende necessario un trattamento con farmaci anti ipertensivi (ACE-inibitori) e con una dieta ipoproteica. In questa fase, è indispensabile migliorare il controllo metabolico; è stato, infatti, dimostrato che, anche per la nefropatia diabetica, è soprattutto l'iperglicemia cronica, più che la presenza di fattori genetici ed ambientali, la causa che può favorirne la progressione. Se infatti l'insufficienza renale si manifesta clinicamente con proteinuria, ipertensione e iperazotemia il danno renale diventa irreversibile e tende a determinare una progressiva riduzione della funzionalità renale.

Anche la nefropatia diabetica viene classificata in stadi:

1. **Primo stadio:** si ha in fase precoce un aumento della filtrazione glomerulare, del flusso ematico renale ed aumento del volume dei reni; tali alterazioni sono solo funzionali, reversibili e legate allo squilibrio metabolico iniziale.
2. **Secondo stadio:** si ha nella prima decade dopo l'esordio; è uno stadio silente, caratterizzato da un'iperfunzione e un aumento del volume dei reni, senza manifestazioni cliniche o alterazioni di laboratorio, ma in cui iniziano a presentarsi anomalie strutturali a livello glomerulare.
3. **Terzo stadio:** detto anche della nefropatia incipiente, tende a manifestarsi nella seconda decade dopo l'esordio ed è caratterizzato da microalbuminuria persistente ed ipertensione. E' uno stadio in cui si può avere ancora una situazione di reversibilità o di mancata progressione.
4. **Quarto stadio:** si ha una nefropatia clinicamente manifesta, con proteinuria, iperazotemia e grave ipertensione; tende a manifestarsi nella terza decade dopo l'esordio ed è caratterizzato dalla irreversibilità della sintomatologia e delle alterazioni di laboratorio.
5. **Quinto stadio:** in questo stadio la funzionalità renale è gravemente ridotta con progressiva insufficienza renale che richiede un trattamento dialitico.

Ai fini della prevenzione è necessario controllare periodicamente fin dall'età pediatrica: la microalbuminuria, la pressione arteriosa, effettuare una dieta ipoproteica (proteine: 13-14% dell'apporto calorico totale) e valutare, dopo 10 anni di malattia, la filtrazione glomerulare.

#### 4. NEUROPATIA DIABETICA

Circa il 30-40% dei soggetti affetti da diabete di tipo I presenta, dopo 20 anni di malattia, dei disturbi nervosi per interessamento del sistema nervoso periferico o autonomico. Si può verificare una sintomatologia caratterizzata da diminuzione della sensibilità tattile e/o dolorifica, formicolii, dolori e crampi muscolari soprattutto durante la notte, iporefflessia, ipotonia a livello di entrambi gli arti inferiori. Più tardivo è in genere l'interessamento del sistema nervoso autonomo che si manifesta con ipotensione ortostatica, sudorazione, diarrea notturna, difficoltà allo svuotamento vescicale con conseguente facilità alle infezioni, disturbi del ritmo cardiaco, alterazioni delle pupille, impotenza sessuale. La progressione della neuropatia può essere arrestata migliorando e, soprattutto, ottimizzando il controllo metabolico.

Lo screening di tale complicanza deve essere eseguito dopo 10 anni di malattia (ogni 1-2 anni) mediante valutazione dei sintomi clinici, esame neurologico, valutazione quantitativa della sensibilità, studio elettrodiagnostico e prove della funzione autonoma.

I sintomi sono classificati come motori (spasmi, crampi) e sensitivi (parestesie, dolore) e negativi, relativi a deficit motori o sensitivi; a tal fine vengono utilizzati sistemi di quantificazione mediante punteggio tramite questionario, che risulta particolarmente utile per seguire il paziente nel tempo.

La valutazione quantitativa della sensibilità si pratica valutando la sensibilità vibratoria, la sensibilità termica, la sensibilità tattile e la sensibilità a stimoli elettrici. Lo studio elettrodiagnostico, rispetto ad altri sistemi di valutazione della neuropatia è quello più sensibile, più



specifico e più attendibile, anche se il più complicato ed il più costoso; utilizza l'elettromiografia per valutare un'eventuale denervazione muscolare sia mielinica che assonale e la velocità di conduzione motoria (VCM) e sensitiva (VCS).



## **B) ORGANIZZAZIONE, FUNZIONE E COMPITI DEI SERVIZI DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA**

### **STANDARDS DI ASSISTENZA PER I BAMBINI DIABETICI**

*(così come approvati dal gruppo di studio della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica)*

Al momento della diagnosi clinica, il bambino e adolescente diabetico deve essere ricoverato per iniziare la terapia insulinica ed avere le nozioni fondamentali che gli consentano un rapido ritorno a casa. Tale ricovero deve possibilmente avvenire in un reparto specialistico di diabetologia pediatrica, o, in mancanza di posto letto, presso una divisione di pediatria, assistito da personale medico e infermieristico specializzato; solo nei casi di emergenza e in condizioni cliniche gravi il paziente dovrebbe essere ricoverato presso un reparto di terapia intensiva pediatrica.

Il ricovero alla diagnosi dovrà essere utilizzato per:

- riequilibrio metabolico con inizio della terapia insulinica;
- comunicazione della diagnosi alla famiglia e informazioni sul futuro comportamento alimentare e terapeutico del paziente con diabete;
- inizio di una educazione alimentare rivolta anche al nucleo familiare;
- fornire le nozioni fondamentali di autogestione della malattia (tecniche di somministrazione dell'insulina e di determinazione della glicemia e della glicosuria, riconoscimento di manifestazioni ipoglicemiche ecc.);
- valutazione anamnestica, clinica e auxologica;
- valutazione endocrino-metabolica anche per la ricerca di eventuali patologie autoimmuni associate (sia endocrine che non);
- certificazioni e prescrizione del materiale occorrente per la gestione ambulatoriale della malattia;
- assistenza psico-pedagogica per il paziente e la famiglia;
- contatti con l'associazione di volontariato dei genitori dei pazienti con diabete (ADIG).

Durante il follow-up, l'approccio terapeutico di tipo multidisciplinare integrato consente di limitare ulteriori ricoveri (eccetto quei casi in scompenso metabolico acuto o durante gravi malattie intercorrenti), privilegiando invece il Day Hospital e la consultazione ambulatoriale.

I locali da utilizzare a tale scopo (per le 2 attività) dovranno essere adiacenti con personale infermieristico specializzato nella gestione della malattia.

Tutti i dati clinici, strumentali e di laboratorio del bambino e adolescente con diabete (dal primo ricovero alla diagnosi in poi) saranno raccolti in una cartella clinica cartacea e costantemente informatizzati.

### **Controllo ambulatoriale**

La visita in ambulatorio deve avere lo scopo di formare e verificare l'autonomia del paziente e/o dei suoi familiari nei confronti del trattamento della malattia.

Nelle prime due settimane che seguono la diagnosi va effettuata ogni 5-7 giorni (coadiuvato dall'attività del telephone care); successivamente si rende necessario un incontro ogni 15 giorni circa (per i primi 2-3 mesi) e quindi ogni 30-40 giorni (per almeno i primi 2-3 anni). In seguito, il paziente potrà essere valutato anche ogni 2 - 3 mesi in base al grado di autogestione della malattia ed alle sue necessità.



Ogni visita avrà una durata media di circa 30-45 minuti (secondo l'età, le fasi della malattia e le problematiche del paziente e/o della famiglia).

In tale occasione dovrà essere eseguito:

- un esame clinico, con particolare riferimento alla cute e alle sedi di iniezione, alla palpazione della regione tiroidea e la misura dell'altezza, del peso e della pressione arteriosa.

Saranno inoltre valutate:

- frequenza, gravità e possibili cause di manifestazioni ipo- o iperglicemiche;
- monitoraggio domiciliare delle glicemie, della glicosuria e della chetonuria (diario);
- capacità del paziente e dei suoi familiari nell'adattare le dosi di insulina;
- problematiche psicologiche del paziente e dei suoi familiari;
- abitudini alimentari.

### **Day Hospital**

Dura circa 4-6 ore e si esegue ogni 4 mesi circa durante il 1° anno di malattia, in seguito ogni 6 mesi (circa 2 - 3 Day Hospital l'anno).

Ad ogni controllo (oltre a quanto effettuato durante la visita ambulatoriale) sarà effettuata:

- valutazione clinico-auxologica (sviluppo puberale, velocità di crescita ecc.);
- valutazione metabolica, ormonale e immunologica;
- consulenze varie (dietologo, psicologo, ecc.);
- valutazione del controllo metabolico e della gestione della malattia;
- screening e riconoscimento precoce delle complicanze e delle malattie autoimmuni associate;
- terapia educativa.

### **Esami di laboratorio**

1. **ESORDIO DELLA MALATTIA** (generalmente durante il 1° ricovero):

Esami generali di routine, urinocoltura, HbA1c e fruttosamina nei soggetti con emoglobinopatie.

Valutazione autoanticorpale:

auto-anticorpi organo-specifici anti-tireoglobulina e anti-perossidasi tiroidea, anti-isola pancreatica, anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasi glutamico-decarbossilasi (GAD), anti-tirosinofosfatasi (IA2), anti-insulina (IAA), anti-mucosa gastrica (APCA). Screening per anticorpi non-organo specifici.

Peptide C a digiuno

Funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH)

Visita dietologica ed eventuali altre consulenze.

### **2. FOLLOW-UP DELLA MALATTIA**

Gli esami da eseguire saranno distribuiti nei vari D.H. nel corso dell'anno, per non gravare sulle spese di gestione e sulla quantità di sangue da prelevare. Sarà effettuato lo screening delle



complicanze e il riconoscimento precoce di eventuali patologie autoimmuni (endocrine e non associate):

- Esami di routine generali: ogni 6-12 mesi;
- Emoglobina glicosilata: ogni 3-4 mesi;
- Microalbuminuria e clearance della creatinina: ogni 12-16 mesi dopo i primi 5 anni di malattia, o fin dall'esordio, se è iniziato lo sviluppo puberale;
- Autoanticorpi organo-specifici: ogni anno;
- EMA e/o transglutaminasi: ogni anno;
- Funzionalità tiroidea: ogni anno;
- Età ossea (rx mano e polso sinistro): solo in caso di disturbi dell'accrescimento;
- Visita dietologica e psicologica; terapia educativa (ad ogni Day Hospital e/o secondo le necessità);
- Visita oculistica (ogni anno circa);
- Visita cardiologica (ogni 1-2 anni);
- Visita odontoiatrica (ogni anno).

### **Riconoscimento precoce delle complicanze**

E' stato dimostrato che il rischio di complicanze a lungo termine aumenta in base ai valori di HbA1c. Pertanto, in tutti i bambini diabetici va effettuato periodicamente un controllo approfondito per il riconoscimento precoce delle complicanze.

- Visita oculistica con fondo dell'occhio (ogni anno, dopo i primi 2-3 anni di malattia).
- Microalbuminuria e clearance della creatinina (ogni anno dopo i primi 5 anni dall'esordio e ogni anno durante la pubertà). Nei pazienti con persistente aumentata escrezione di albumina deve essere valutata ogni 6 mesi circa e associata al controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico.
- Esame neurologico generale annuale: valutazione della velocità di conduzione motoria (VCM), sensoriale (VCS), soglia vibratoria (biotesiometro o diapason) e tests per la funzione neurovegetativa (dopo 5 anni di malattia, a scadenza triennale).

### **Servizio di *telephone care***

L'assistenza continua mediante consulenza telefonica (attuata 24 ore su 24) deve rispondere alle esigenze del paziente. Essa comporta numerosi vantaggi, tra i quali:

- possibilità di intervento terapeutico in fasi iniziali di scompenso metabolico;
- possibilità di adeguamento della terapia insulinica;
- aumentato "senso di protezione" per il paziente, il che assume particolare importanza nella fase iniziale del trattamento domiciliare (subito dopo la dimissione dal primo ricovero).

L'utilizzo del mezzo telefonico, oltre ad aumentare l'efficacia dell'assistenza, contribuisce a migliorare il livello di istruzione ed educazione del paziente. Esso rende, infatti, possibile il contatto con lo specialista curante nel momento in cui "il problema" si pone e deve essere risolto. L'attività di *telephone care* è in grado di ridurre il numero di consultazioni ambulatoriali e di ricoveri per emergenze metaboliche, migliorando nel contempo il livello complessivo di assistenza e, quindi, il grado di controllo metabolico della malattia.



E' pertanto necessario che il bambino e adolescente diabetico siano seguiti in ambito pediatrico da un team curante con formazione specifica e siano ricoverati in caso di necessità in strutture pediatriche.

Il "team" multidisciplinare esperto nel diabete dell'età evolutiva dovrà stabilire una stretta collaborazione con la famiglia e il paziente, ed allo stesso tempo, con il pediatra di base e con l'associazione dei bambini diabetici (ADIG Lazio). Il "team" multidisciplinare è parte integrante del servizio di diabetologia a cui afferiscono oltre allo specialista diabetologo, la dietista, lo psicologo, l'assistente sanitaria, uno o più infermiere specializzate e dedicate all'assistenza al bambino diabetico e i vari specialisti (oculista, neurologo, odontoiatra ecc.).

Un idoneo trattamento insulinico, associato ad una buona educazione sanitaria e all'accettazione della "condizione diabetica", favoriscono una buona "compliance" alimentare e quindi il buon controllo metabolico.

Sono indicatori di efficacia dell'assistenza al bambino diabetico:

- il controllo glicemico ottimale con HbA1c <7.5%;
- aderenza alle linee guida nutrizionali;
- l'accrescimento in linea con gli standards di normalità;
- autonomia terapeutica in funzione dell'età del paziente;
- una buona qualità di vita;
- assenza di complicanze a breve termine (ipoglicemie gravi e chetoacidosi);
- assenza di complicanze a lungo termine (retinopatia assente, microalbuminuria < 20µg);
- assenza di compromissione neurologica e cardiologica.

Il diabete va vissuto pertanto come una "condizione" di vita e non come una "malattia".

## EDUCAZIONE

### L'educazione iniziale

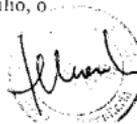
Il periodo del ricovero al momento della diagnosi rappresenta la prima importante occasione di interazione educativa. La famiglia ha un'iniziale reazione di shock e di rifiuto quando viene informata della diagnosi; tuttavia, essa mostra, sin dai primi giorni, una positiva disponibilità ad apprendere quanto necessario per un'iniziale autogestione della nuova condizione diabetica del bambino. A questo contribuisce molto un rapporto interpersonale aperto, comprensivo e motivante tra la famiglia e l'equipe diabetologica: vanno con delicatezza eliminati sensi di colpa dei genitori e speranze di guarigione immediata e definitiva; alla famiglia va data fiducia nella sua capacità di autogestione in collaborazione con l'equipe diabetologica (e' particolarmente rassicurante per la famiglia la reperibilità e il contatto telefonico continuo che il Servizio Diabetologico mette a disposizione esclusiva dei diabetici); ai genitori bisogna far comprendere che e' necessaria una loro mutua collaborazione e che devono avere nei confronti del bambino diabetico un atteggiamento che eviti favoritismi e differenze di educazione nei confronti degli altri fratelli e sorelle.

Durante questo iniziale ricovero, che si prolunga in genere per una settimana, e' possibile fornire alla famiglia una completa istruzione di base: informazioni sul diabete (monitoraggio della glicemia, glicosuria, chetonuria), iniezione d'insulina e adeguamento della dose; sintomi e prevenzione ipoglicemia; pianificazione dell'alimentazione.

### L'educazione successiva

L'istruzione impostata all'inizio va sempre più approfondita e adeguata, per consentire alla famiglia e al bambino una sempre maggiore comprensione della malattia e capacità di autocontrollo.

- L'istruzione può essere realizzata in maniera individuale con lo studio dei manuali a domicilio, o l'uso del computer sia in reparto che a casa.



- E' auspicabile l'organizzazione di corsi propedeutici di gruppo (bambini e genitori), un'utile esperienza collettiva di apprendimento. Per la preparazione e pianificazione della lezione possono valere i seguenti suggerimenti:

1. costituire gruppi di 10 bambini;
2. presentare in maniera concisa e breve le informazioni da assimilare;
3. evidenziare all'inizio della lezione in maniera chiara le nozioni da apprendere, dato che il mantenimento dell'informazione ricevuta diminuisce rapidamente (dopo 5 minuti il 50% delle informazioni è già dimenticato!);
4. usare un linguaggio comprensibile e adeguato al bambino ed ai genitori;
5. fornire il paziente di materiale scritto da consultare dopo l'incontro;
6. effettuare una valutazione formativa dopo l'incontro per il richiamo selettivo delle nozioni non assimilate;
7. pianificare in stadi l'intervento educativo.

Gruppi terapeutici sono utili per diabetici adolescenti allo scopo di migliorarne la *compliance*. Il periodo adolescenziale richiede un radicale riaggiustamento del sistema terapeutico. L'adolescente diabetico, che deve essere guidato alla gestione indipendente del trattamento, deve rivedere le conoscenze precedenti sulla base dell'acquisizione del pensiero formale; egli o lei, inoltre, devono riorganizzare attitudini, relazioni e comportamenti in ambito familiare, sociale e con l'equipe, come risultato di un adeguamento complessivo della sua personalità, al fine di arrivare ad un'accettazione del diabete con tutte le implicazioni che questo comporta. Un reciproco aggiustamento è richiesto ai genitori e all'equipe per un'adeguata negoziazione di ruoli e compiti di autonomia e controllo.

#### **La visita di controllo come pratica dell'intervento educativo integrato e sistemico**

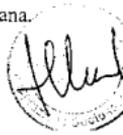
Tuttavia, l'intervento educativo, se vuole risultare significativo ed efficace, deve potersi integrare con altre modalità d'intervento dell'equipe diabetologica, per non correre il rischio di apparire ed essere inteso come facoltativo e di secondaria importanza. In tal senso, le occasioni più frequenti sono rappresentate dalle visite ambulatoriali che generalmente ogni Servizio programma periodicamente: opportunamente pianificate e articolate, queste possono essere vissute come un'occasione di apprendimento più approfondito dal bambino diabetico e la sua famiglia.

Tre o quattro volte l'anno per ogni bambino diabetico e per la sua famiglia, durante gli incontri in Day Hospital, si ripete, si adegua e si rafforza l'intervento educativo.

In questa prima fase, bambino e genitori sono istruiti nuovamente nei settori di maggiore carenza (eventualmente con l'ausilio di un programma computerizzato). Segue l'incontro tra equipe e famiglia che dispongono, in tal modo, di tutte le variabili valutabili per poter avere una visione complessiva della conduzione diabetica del bambino. Equipe e famiglia analizzano insieme la situazione per individuare gli obiettivi terapeutici da conseguire.

Alla famiglia si consegna un modulo prestampato che viene conservato nella cartella clinica con i dati rilevati, gli obiettivi individuali e i compiti concordati.

L'equipe diabetologica insegna ed addestra i bambini e gli adolescenti con diabete e le loro famiglie nella gestione della malattia. L'educazione, effettuata con corsi di educazione, che si svolgono settimanalmente per tutto l'anno, include la conoscenza di: eziologia, ereditarietà, terapia insulinica, dieta, sintomi, trattamento, auto-monitoraggio e complicanze acute (ipoglicemia e chetoacidosi). La priorità è data ai problemi che il trattamento comporta alla vita psicosociale e alla vita quotidiana.



L'educazione è adattata allo stadio di sviluppo del bambino ed al livello sociale delle famiglie e ripetuta regolarmente. Oltre alle informazioni verbali e all'addestramento, viene consegnato materiale da leggere. Il corso di educazione viene effettuato in gruppo, bambini adolescenti e genitori separatamente, anche se nella stessa giornata, per evitare alla famiglia troppi spostamenti. Sono organizzati anche campi-scuola e week-end educativi per bambini (i bambini più piccoli accompagnati dalla madre) ed adolescenti con diabete. L'educazione è estesa a tutte le persone che svolgono un ruolo importante nella vita di questi pazienti (ad esempio i nonni con cui molti bambini vivono gran parte della giornata ed il personale scolastico).

## **PASSAGGIO DELL'ADOLESCENTE CON DIABETE TIPO 1 AL DIABETOLOGO DEGLI ADULTI**

Il passaggio dell'adolescente affetto da diabete tipo 1 dal Servizio di Diabetologia Pediatrica a quello degli adulti presenta numerose problematiche legate in parte al rifiuto della malattia e di una sua cura continua che spesso i ragazzi adolescenti manifestano. Tutto questo espone l'adolescente a rischio di gravi squilibri metabolici acuti con rapida progressione verso le complicanze croniche.

E' importante preparare l'inserimento dei pazienti che hanno superato i 18 anni di età nelle Strutture Diabetologiche dell'adulto, alla luce dei numerosi problemi che sono stati posti ai pediatri che li hanno seguiti fino a quel momento: burocratici, in caso di ricovero e di gestione, in quanto l'età adulta ha diverse esigenze rispetto a quella pediatrica. E' noto che i giovani adolescenti affetti da diabete di tipo 1 gestiscono spesso male la malattia, non seguendo i consigli dietetici, dimenticando la somministrazione di insulina, omettendo di controllare la glicemia e talora falsificandone i valori. In tutto questo contesto, è importante che comunichino il pediatra diabetologo e il diabetologo degli adulti che subentrerà nella gestione della malattia, cercando di comprendere insieme come il giovane affetto da diabete di tipo 1 si trovi spesso in precario equilibrio psicologico. Il diabetologo dell'adulto, in collaborazione con il pediatra diabetologo, dovrà instaurare un rapporto di fiducia necessario alla gestione futura del paziente, che dovrà affrontare anche il mondo del lavoro. I Centri di Diabetologia per adulti dovrebbero impegnarsi a garantire un graduale inserimento dei giovani diabetici, evitando che questi, istruiti in modo adeguato dai pediatri all'autocontrollo della malattia possano passare all'autogestione della malattia ritenendo inutile la consulenza del medico specialista.

Il programma del passaggio al Centro Diabetologico per adulti deve svolgersi attraverso:

- la comunicazione e interazione tra i servizi pediatrici e quelli per adulti organizzando, quando è possibile, incontri tra i centri ;
- la decisione sull'età ottimale per il passaggio definitivo ai servizi territoriali del paziente adulto
- la preparazione dell'adolescente a tale passaggio ;
- assicurare che non avvenga alcuna interruzione della gestione della malattia durante il trasferimento e che non venga trascurato l'autocontrollo;

## **PREDIZIONE E POSSIBILITÀ DI PREVENZIONE**

Un lungo intervallo di tempo (anche di anni) precede, di solito, l'esordio clinico del diabete di tipo 1, nel corso del quale i pazienti rimangono asintomatici e normoglicemici.

Oggi è possibile identificare le fasi pre-cliniche del diabete, ricercando e valutando i marcatori immunologici, metabolici e genetici. In accordo alle linee guida stabilite dal gruppo di lavoro della



SIEDP sul "Depistaggio e trattamento dello stato preclinico del diabete mellito tipo 1", 4 sono le categorie di persone considerate ad elevato rischio di sviluppare la malattia:

- 1) familiari di 1° grado di pazienti con diabete (fratelli/sorelle o figli);
- 2) individui con iperglicemia occasionale (iperglicemia a digiuno > 100 mg/dl, confermata in almeno 2 o più occasioni), senza familiarità per diabete tipo 1, in assenza di eccesso ponderale e di assunzione di farmaci che possono alterare l'omeostasi glicemica;
- 3) individui con endocrinopatie autoimmuni;
- 4) individui con rosolia congenita.

I **marcatori immunologici**, identificano gli individui in cui si è sviluppata una risposta autoimmune contro uno o più antigeni della Beta-cellula pancreatica. Essi sono i più utilizzati per lo screening degli individui a rischio e possono comparire fino ad alcuni anni prima della comparsa clinica della malattia. Attualmente vengono presi in considerazione 4 differenti autoanticorpi: ICA (anticorpi anti-insula pancreatica), GADA (anticorpi anti-glutamico decarbossilasi), IAA (autoanticorpi anti-insulina) e IA2-A (anticorpi anti-tirosinfosfatasi). I GADA sono presenti in un'alta percentuale dei parenti di I grado che in seguito svilupperanno la malattia diabetica; essi correlano significativamente con la presenza di ICA e sono indipendenti dalla comparsa degli IAA. Anche gli IA2-A sono importanti marcatori predittivi di progressione verso il diabete di tipo 1 negli individui a rischio, mentre gli IAA sono più specifici dell'età pediatrica. La presenza di più autoanticorpi contro antigeni insulari, la persistenza degli stessi nel tempo e l'incremento del loro titolo aumentano fortemente il rischio di sviluppare la malattia conclamata entro 5 anni.

Tra i **marcatori metabolici** la FPIR (First Phase Insulin Response) dopo IVGTT (intravenous glucose tolerance test) è il test più utilizzato per valutare la funzione Beta-cellulare allo scopo di predire la comparsa della malattia diabetica. Esistono degli standard di normalità in età pediatrica che valutano la FPIR (somma dell'insulinemia al 1° e 3° minuto dopo somministrazione di glucosio e.v.). Un progressivo declino della FPIR, fino a valori inferiori al 1° centile, è considerato predittivo di esordio imminente di diabete, specialmente in presenza di elevati titoli di uno o più autoanticorpi contro antigeni insulari. Esistono tuttavia delle variabilità di risposta al test nello stesso individuo.

La **predisposizione genetica** alla malattia diabetica è soprattutto legata al sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) e in particolare alla presenza di DR3/DR4, DQB1 \*0302.

I marcatori genetici nella predizione del diabete non sono considerati indicatori di prima scelta. La loro determinazione è effettuata in genere dopo il riscontro di un marcatore immunologico o metabolico.

Solo combinando insieme marcatori genetici, immunologici e metabolici si ottiene una valutazione realistica del rischio che un individuo ha di sviluppare il diabete di tipo 1.

## PREVENZIONE SECONDARIA

Da quanto appena esposto, si può concludere che oggi è possibile individuare individui a rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 (p.e. gli individui positivi per gli autoanticorpi specifici), ma non si dispone al momento di sostanze farmacologiche e non, capaci di arrestare in modo sicuro (senza effetti indesiderati) il processo autoimmune e quindi di bloccare la sua evoluzione verso il danno beta cellulare irreversibile e, quindi, prevenire l'insorgenza della sintomatologia clinica.

Alcuni anni fa, sono iniziati due *trials* per la prevenzione del diabete di tipo 1. Il primo chiamato ENDIT è ancora in corso, mentre il secondo, DPT1, è stato in parte interrotto.

- Studio ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) che utilizza la nicotinamide per os ad alte dosi (*farmaco che dovrebbe essere in grado di favorire la rigenerazione beta-cellulare ed inibire il danno indotto dai radicali liberi prodotti nel corso del processo autoimmune*) in familiari di 1° grado risultati ICA positivi; il follow-up è di 5 anni e i primi risultati saranno resi noti nel 2003.

- Studio DPT1 (Diabetes Prevention Trial), che utilizza l'insulina orale (per l'induzione della tolleranza immunologica) o l'insulina parenterale (e.v. o s.c.) in familiari di 1° grado ICA positivi in base al rischio quantificato (rispettivamente moderato ed elevato) a seconda della concomitante presenza di IAA e/o di compromissione della secrezione insulinica (FPIR). Mentre il trial con insulina orale sta continuando ed i risultati dovranno essere noti tra il 2002-2003, il trial che utilizza insulina parenterale (e.v. o s.c.) è stato sospeso nell'ottobre del 2000, perché i risultati ottenuti non evidenziavano differenze dal punto di vista dell'evoluzione verso il diabete conclamato nei familiari di 1° grado trattati, rispetto a quelli non trattati.

#### PREVENZIONE PRIMARIA

Non è possibile attuarla con certezza e in modo definitivo, in quanto non conosciamo esattamente quali siano i meccanismi e/o i fattori che innescano il processo autoimmune e che ne precipitano la sua azione di aggressione delle Beta cellule pancreatiche.

I tentativi di prevenzione primaria sono più recenti e si basano perciò su alcune osservazioni:

- L'esposizione precoce ad alcuni fattori ambientali (latte vaccino, nitrati/nitriti, glutine, infezioni, vaccinazioni ecc.) potrebbe determinare una risposta immune più spiccata nei soggetti che diventano diabetici, rispetto ai familiari sani e alla popolazione generale;
- Negli animali da esperimento è possibile ritardare o impedire lo sviluppo del diabete modulando la risposta immune con "vaccini" aspecifici (BCG, T cell receptor, ecc.);
- Sempre negli animali da esperimento, geneticamente a rischio di sviluppare il diabete, la somministrazione precoce degli antigeni delle Beta-cellule contro cui è diretta la risposta autoimmune (GAD, insulina, frazione B9-B23 dell'insulina stessa) è in grado di ritardare o di evitare la comparsa del diabete.

Tali studi potrebbero aprire una speranza concreta per la prevenzione del diabete di tipo 1 se dessero gli stessi risultati anche negli individui prediabetici.



## C) ASPETTI SOCIALI CHE CONCORRONO A MIGLIORARE LA GESTIONE DEL BAMBINO DIABETICO

### PROBLEMI SOCIALI E DIABETE

Il diabete mellito, per l'elevata frequenza della malattia, ma soprattutto per le ripercussioni sulla salute futura che comporta un cattivo controllo metabolico, è stato da qualche tempo inserito tra le malattie ad elevato interesse sociale; tali patologie richiedono una tutela legislativa dal paziente al fine di garantire una buona qualità di vita e un buon inserimento sociale e lavorativo senza alcun tipo di discriminazione.

Per quanto riguarda gli interventi medico-sociali a favore del paziente diabetico, ad eccezione della fornitura gratuita dei presidi diagnostici e terapeutici stabilita con Decreto del Ministero della Sanità nel 1982 (GU 17/2/1982 n° 46) e che comunque va perfezionata, questi sono stati attuati in modo limitato e spesso grazie ad iniziative isolate o delle associazioni.

Un miglioramento si sarebbe dovuto avere con l'approvazione della "legge 115 del 1987", unica legge emanata in Italia per una malattia di interesse sociale; in parte, purtroppo, è stata disattesa soprattutto a causa di un inadeguato finanziamento e dalla mancanza di coordinamento tra Stato e Regioni.

Gli obiettivi di questa legge sono quelli di migliorare l'assistenza e la cura e di creare le premesse di una prevenzione efficace del diabete, anche favorendo lo sviluppo di centri di riferimento per ogni regione italiana, sia per gli adulti che per i bambini.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, con tale legge si desiderava raggiungere i seguenti risultati:

1. prevenzione e diagnosi precoce del diabete tipo 1;
2. miglioramento e uniformità di cura per i bambini e adolescenti diabetici;
3. prevenzione e diagnosi precoce delle complicanze;
4. miglioramento della qualità di vita dei bambini e adolescenti diabetici, favorendone la normale integrazione nelle attività scolastiche, sportive e ricreative;
5. promozione dell'educazione all'autocontrollo con attività di istruzione differenziate e continue;
6. preparazione e aggiornamento professionale del personale sanitario e non, addetto alla tutela del bambino e adolescente diabetico.

Il 4° articolo di tale legge stabilisce inoltre, che ad ogni individuo affetto da diabete, su certificazione del medico del Centro Diabetologico, sia rilasciata una tessera personale; con tale documento è possibile ottenere la fornitura gratuita degli strumenti diagnostici (reflettometro, pungidito e relative microlance, strisce reattive per la glicemia, glicosuria e chetonuria, siringhe o penne con relativi aghi e/o presidi più recenti utili all'autocontrollo) e terapeutici (flaconi o penfil di insulina, glucagone), l'esecuzione periodica gratuita di tutti gli esami utili per il controllo metabolico e la prevenzione delle complicanze in regime di day-hospital e, infine, le visite ambulatoriali esenti da ticket.

La distribuzione della tessera, se rilasciata in modo completo dalle ASL e controllata dalla Regione, potrebbe consentire di definire con precisione la diffusione del diabete di tipo 1 in età pediatrica e adolescenziale in determinati territori, attraverso studi epidemiologici e, quindi, migliorare le conoscenze sulle cause e modi d'insorgenza della malattia e programmare eventualmente interventi di prevenzione.

Inoltre, la "legge 115" prevede che l'organizzazione della rete dei Servizi per la diagnosi e cura del diabete sia affidata alle singole Regioni e, in modo particolare, che i bambini e adolescenti diabetici siano seguiti presso strutture di Diabetologia Pediatrica.



In ogni Regione è prevista l'istituzione di almeno un Servizio di Diabetologia Pediatrica di riferimento, salvo condizioni di maggior necessità per le Regioni a più alta popolazione. La direzione di tali servizi è affidata a pediatri diabetologi.

Tenendo conto delle indicazioni della "legge 115", l'organizzazione di un'adeguata assistenza del diabete tipo 1 in età pediatrica nel territorio regionale deve essere attuata con la collaborazione del Pediatra di base, delle strutture ospedaliere, del Servizio o Servizi di Diabetologia Pediatrica Regionali di riferimento e delle Associazioni di Volontariato.

Al **Pediatra di base** spetta il compito: di una diagnosi precoce, del controllo della cura della malattia, del collegamento con la strutture sanitarie e sociali presso cui il bambino viene seguito. Al Pediatra di base inoltre, deve essere fornita la possibilità di partecipare all'opera di educazione all'autocontrollo, anche mediante interventi presso la scuola e altre strutture sociali, stabilendo per tali maggiori oneri eventuali incentivi economici.

Alle **Strutture ospedaliere** di 1° livello, spetta il compito di:

1. diagnosi e terapia alla diagnosi, collaborazione con il Servizio di Diabetologia Pediatrica Regionale di riferimento.

Al **Servizio o Servizi Regionali di Diabetologia Pediatrica** di riferimento di 2° livello, oltre alle prestazioni previste per i servizi di 1° livello, è richiesto:

1. la presenza di un reparto di degenza pediatrica con posti letto dedicati, di un reparto di Day-hospital e di strutture ambulatoriali;
2. la presenza di una terapia intensiva pediatrica per il trattamento della chetoacidosi e del coma diabetico;
3. la possibilità di un approccio multidisciplinare alla malattia con una stretta collaborazione tra pediatra diabetologo e vari specialisti di comprovata esperienza nel settore: psicologo, dietologo, vigilatrice d'infanzia, assistente sociale, oculista, nefrologo, neurologo, genetista, diabetologo dell'adulto (per favorire il graduale trasferimento dei pazienti);
4. la promozione di iniziative di educazione sanitaria, compresi i corsi di istruzione per i bambini diabetici e la famiglia, campi scuola, corsi per operatori sanitari;
5. un'attività di consulenza per i servizi di 1° livello;
6. Un'attività di prevenzione primaria e secondaria nei soggetti a rischio (familiari di 1° grado etc.);
7. la terapia in situazioni di particolare necessità clinica;
8. lo screening delle complicanze mediante esami e consulenze di tipo specialistico;
9. una collaborazione con la ASL per tutti i problemi di politica sanitaria riguardanti il diabete;
10. una disponibilità di *telephone care* 24 ore su 24 per tutto l'anno.

Alle **Associazioni di volontariato** che operano a favore di bambini e adolescenti diabetici, cui è stata riconosciuta una notevole importanza, prevedendone nei piani socio-sanitari la presenza nelle commissioni, la possibilità di organizzare corsi di educazione sanitaria (corsi di istruzione, campi scuola, miglioramento dei centri di assistenza) viene richiesto:

1. la sensibilizzazione al problema diabete infantile nei confronti dell'opinione pubblica attraverso una corretta informazione;
2. partecipazione al reperimento di risorse economiche per la ricerca, per il miglioramento delle cure e della prevenzione del diabete in età pediatrica;
3. l'istituzione di campagne d'informazione dove si impedisca una discriminazione dei giovani diabetici nella scuola, nel posto di lavoro e siano loro riconosciuti alcuni diritti (rilascio e rinnovo della patente di guida, possibilità di effettuare il servizio di leva, etc.)



## SCUOLA E DIABETE

È importante che gli insegnanti siano informati se un alunno è affetto da diabete, soprattutto quando frequenta le elementari o le medie. È necessario, inoltre, non discriminare i bambini e gli adolescenti con diabete, evitando atteggiamenti negativi, di pietismo, di diffidenza o di paura nell'assumersi determinate responsabilità. È fondamentale una buona collaborazione tra genitori, insegnanti e medici. Questi ultimi devono correttamente informare ed istruire gli uni e rendersi disponibili agli altri. Qualora il bambino non sia in grado di provvedere personalmente ad ipoglicemie improvvise o a situazioni di controllo instabile, gli insegnanti devono sapere che può essere necessario somministrare una quantità adeguata di zuccheri a rapido assorbimento o effettuare un controllo della glicemia con refllettometro. Nei casi in cui non sia possibile un contatto diretto, sempre auspicabile ed eventualmente mediato dall'Associazione, è indispensabile che i medici del Centro Diabetologico Pediatrico facciano pervenire agli insegnanti una lettera contenente le informazioni essenziali per la gestione del diabete a scuola. Gli insegnanti devono essere informati dell'importanza che ha l'alimentazione del bambino con diabete e sensibilizzati sulla necessità di rispettare determinati orari; è utile avvertire il personale della scuola che, in situazioni di scompenso metabolico, il bambino ha l'esigenza di bere ed urinare più frequentemente. Se la frequenza della scuola è a tempo pieno, occorre discutere della dieta con il personale preposto ed, eventualmente, favorire la presenza di un familiare per praticare la terapia insulinica dopo il controllo della glicemia.

Talvolta è utile richiedere la collaborazione del personale infermieristico specializzato o del pediatra di base, se i familiari non sono in grado di provvedere alle esigenze del bambino. Nelle situazioni di reale disagio socio-economico, sarà il personale del Centro Diabetologico Pediatrico, tramite l'assistente sociale e l'infermiera specializzata, a fornire l'adeguata assistenza scolastica e domiciliare.

## ATTIVITÀ FISICA E DIABETE

L'attività fisica, insieme con la terapia insulinica e l'alimentazione, è considerata una delle variabili che possono influenzare in modo decisivo l'equilibrio metabolico. Un esercizio fisico moderato e costante è sempre consigliato ad un bambino o ad un ragazzo con diabete, mentre un'attività fisica intensa o uno sport a livello agonistico richiede un controllo metabolico più stretto ed opportune modifiche del trattamento insulinico. Tranne rare eccezioni, nessun tipo di sport è precluso ai giovani con diabete, purché non sia pericoloso (alpinismo, paracadutismo, automobilismo, motociclismo, ecc.) e sia una libera scelta. Soprattutto se si ottengono prestazioni agonistiche a livello di eccellenza, come avviene ed è avvenuto per alcuni atleti con diabete tipo 1 (nel calcio, nell'atletica leggera, ecc.), lo sport aumenta la sensazione di benessere fisico, il senso di autostima, la volontà di misurarsi con se stessi e con gli altri, senza avvertire la diversità. Perché tutto questo avvenga, occorre aiutare il ragazzo con diabete ad evitare i rischi legati all'attività fisica (soprattutto l'ipoglicemia), insegnandogli come modificare la terapia insulinica e la dieta nelle diverse situazioni. L'esercizio fisico deve essere eseguito quando è presente insulina in circolo. Questa è una condizione indispensabile per l'utilizzazione del glucosio da parte dei muscoli. In caso contrario, infatti, vi è il rischio, durante e dopo l'esercizio, di un'iperglicemia associata a chetonemia, glicosuria e chetonuria. Questo avviene per un'aumentata produzione di ormoni controregolatori, per una maggiore produzione epatica di glucosio e per una mobilitazione ed utilizzazione dei grassi con sviluppo di corpi chetonici.

L'attività fisica deve essere possibilmente programmata, costante ed abituale, in modo che si possa diminuire la quantità di insulina prima, introdurre carboidrati a rapido assorbimento prima e durante, e carboidrati a lento assorbimento dopo l'esercizio fisico, sulla base dei controlli della

glicemia e delle esigenze metaboliche. Chi pratica sport a livello agonistico, con allenamenti quotidiani e gare una o più volte la settimana, ha un miglioramento della sensibilità insulinica sia a livello muscolare che epatico. Questo comporta un maggior rischio di ipoglicemia sia durante l'attività fisica che a distanza di diverse ore (fino a 8-12) dal suo termine (ipoglicemia tardiva).

E' quindi fondamentale informare ed istruire a prevenire tali situazioni, modificando la terapia insulinica, scegliendo la giusta sede di iniezione, intensificando il controllo metabolico ed introducendo una maggiore quantità di carboidrati dopo l'esercizio fisico per ripristinare le riserve di glicogeno epatico e muscolare. Per le certificazioni che occorrono, è necessario sapere che la malattia diabetica, priva di complicanze invalidanti, non costituisce ostacolo al rilascio del certificato di idoneità fisica per l'attività sportiva a carattere non agonistico (art. 8 legge 115, 1987). Il certificato riguardante l'attività agonistica deve invece essere rilasciato dal diabetologo curante che attesti lo stato di malattia diabetica ben compensato, con ottimo controllo metabolico. Esistono in Italia e all'estero delle Associazioni che si interessano e si prendono cura degli atleti con diabete che praticano attività agonistica, sia da un punto di vista medico che sociale (ANIAD, Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici), organizzando corsi di istruzione individuali e di gruppo, gare tra atleti diabetici e non diabetici.

### **SUPPORTO PSICOSOCIALE**

E' importante offrire ai pazienti ed alle loro famiglie un supporto psicologico per aiutarli ad accettare le limitazioni ed i cambiamenti dello stile di vita che il diabete comporta. Famiglie con altri problemi psicosociali (p.e. divorzi o grave povertà) dovrebbero ricevere un aiuto maggiore. Senza essere costretti a mettere in pericolo il loro lavoro, i genitori di questi bambini dovrebbero avere la possibilità di assentarsi durante il periodo della diagnosi e se necessario anche dopo, quando il bambino ha bisogno di un controllo clinico. Questo dovrebbe essere facilitato da supporti economici da parte del Governo e di altri Enti, a chi ne ha bisogno. Il Centro Diabetologico è in grado di fornire un supporto professionale e umano adeguato alle famiglie di tutte le estrazioni sociali, e a pazienti di tutte le età e di tutti i gradi di maturità.

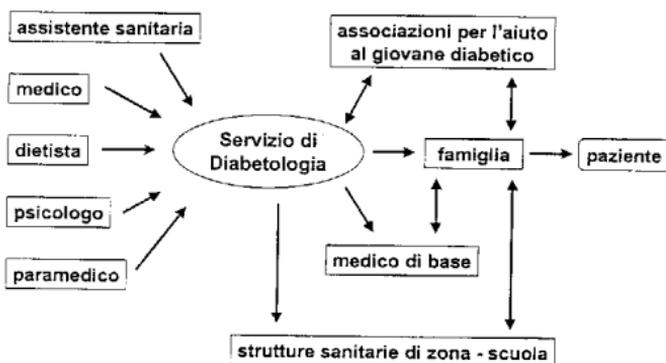
### **ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO**

Le Associazioni di Volontariato collaborano con le Strutture di Diabetologia Pediatrica all'educazione dell'autocontrollo ed autogestione del paziente con diabete, alla divulgazione della corretta conoscenza della patologia a livello sociale ed alla verifica della qualità del servizio. La Struttura Diabetologica Pediatrica ed il Pediatra di Famiglia/Medico di Medicina Generale impostano il programma educativo completo per il bambino/ragazzo ed i suoi familiari avvalendosi anche della collaborazione delle Associazioni di Volontariato.



## ORGANIZZAZIONE SERVIZIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA

Figura



### CONCLUSIONI

E' necessaria una continua verifica dello standard qualitativo d'assistenza erogato dalle strutture pubbliche a favore dei pazienti con diabete attraverso l'identificazione di alcuni indicatori di efficacia ed efficienza dell'intervento. Sarà necessario garantire l'informazione tra le varie figure professionali coinvolte al fine di ottimizzare la gestione dei problemi concernenti l'assistenza del bambino/adolescente diabetico. I Centri di Diabetologia Pediatrica dovranno collaborare con i Pediatri di Libera scelta ed i Medici di Medicina Generale al fine di razionalizzare delle risorse ed una ottimizzazione dei costi della malattia con diabete (vedi Figura). E' necessario prevedere dei programmi di formazione permanente, rivolti a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione della malattia diabetica, al fine di ottimizzare l'adozione e l'utilizzo delle linee guida e allestire iniziative formativo-culturali per sensibilizzare sia i pazienti con diabete che la popolazione generale, con la partecipazione di tutti gli operatori del percorso assistenziale. Non vi è dubbio che tali presupposti sono essenziali per la cura del bambino e adolescente affetto da diabete di tipo 1. Si auspica tuttavia che lo stesso bambino e adolescente diabetico diventi sempre più autonomo nel gestire la propria malattia.



