

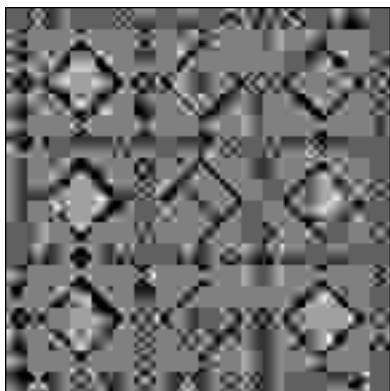
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 142 - Aprile 2000 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems Sp.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiano



Francesco Dammacco

Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

142

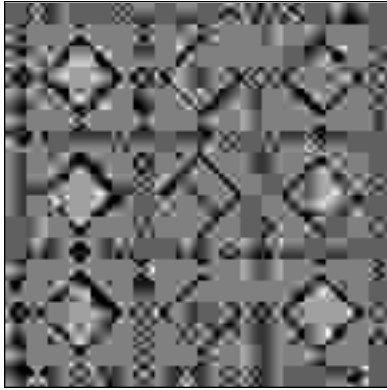
Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 2000

Dammacco F.

*Il trattamento integrato del Diabete tipo 1
nel bambino e adolescente (I)*

Caleidoscopio

Italiano



Francesco Dammacco

Unità Operativa Malattie Endocrine e Diabete del Bambino e
adolescente - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" - Azienda
Ospedaliera "Di Venere - Giovanni XXIII" - Bari

Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)

Direttore Responsabile
Sergio Rassu



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 2000

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Editoriale

Il diabete mellito di tipo 1 nei bambini e negli adolescenti rappresenta una malattia complessa che esige un approccio al trattamento multifattoriale o, come bene viene evidenziato nel titolo di questa monografia, integrato. I piccoli pazienti vengono trattati utilizzando una serie di combinazioni che comprendono le iniezioni di insulina, l'uso di pompe, i pasti pianificati e l'automonitoraggio della glicemia. Per tale motivo questi piccoli pazienti devono essere seguiti attentamente da un team preparato su queste tematiche capaci di gestire le difficoltà incontrate dai genitori e dai pazienti dovute alla complessità della conduzione quotidiana e delle complicazioni, a breve e lungo termine, di una malattia caratteristicamente cronica.

Questa monografia è unica poiché non esiste in distribuzione in Italia un altro lavoro che affronti in maniera così articolata e completa questa tematica. Infatti nel tentativo di abbracciare tutti gli aspetti di questo importante argomento analizzando tutti gli aspetti di più comune dibattito quali la fisiopatologia la diagnosi ed il trattamento del diabete mellito di tipo 1 e delle sue complicazioni ci siamo accorti che un solo volume finiva per essere insufficiente per ospitare gli altri aspetti, forse meno noti di questa patologia ma non per questo meno importanti.

E' nato così un secondo volume, che va considerato comunque in maniera del tutto unitaria, e che sviluppa dei temi di assoluta originalità ed importanza quali l'adattamento psicosociale, l'educazione sanitaria, il *counseling*, l'approccio comportamentale, l'intervento integrato e la conversazione terapeutica che contribuiscono ad un discorso ideale in cui il paziente non si colloca solo in quanto tale ma come individuo che necessita di un approccio globale ed umano. Ecco quindi ricomparire la tematica della umanizzazione dell'assistenza sanitaria che proprio recentemente abbiamo portato in primo piano con un bellissima monografia.

Ma, a dimostrazione della necessità di una continua rincorsa del progresso scientifico, mentre stiamo appena dando una risposta a questo tema, già si profila all'orizzonte il problema non meno importante dell'evidenza epidemiologica dell'aumento della incidenza del diabete di tipo 2 nei giovani, i problemi classificativi e diagnostici legati al diabete nella popolazione giovanile, i meccanismi fisiopatologici, il ruolo dei fattori genetici ed ambientali ed i problemi legati alla prevenzione ed al trattamento. In alcune popolazioni studiate del Nord America l'incidenza di questo tipo di diabete ha raggiunto, nella seconda decade, addirittura il 30% di tutti i nuovi casi mentre nel Giappone la sua incidenza è aumentata, negli ultimi venti anni, di oltre il 30% parallelamente alle modificazioni delle abitudini alimentari ed all'obesità.

Sono molto soddisfatto di questa monografia per la unicità ed il valore scientifico ed anche perché, a dimostrazione che i bei sogni finiscono per realizzarsi, abbiamo battuto ogni record di "allestimento". Questa monografia venne infatti "concepita" in occasione di una mia visita presso il reparto del Professore a Bari, nel lontano Giugno del 1985, ovvero quindici anni fa! sarete tutti d'accordo comunque con me nel dire che ne è valsa la pena.

Il Prof. Franco Dammacco, laureato in Medicina e Chirurgia ha conseguito la specializzazione in Pediatria presso l'Università di Bari e si è occupato, possiamo dire da una vita, di diabetologia ed endocrinologia pediatrica.

E' Primario Pediatra della "Divisione Malattie Endocrine e Diabete del Bambino e Adolescente" presso l'Ospedale Specializzato Pediatrico "Giovanni XXIII" ed è anche Direttore del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell'Ospedale "Giovanni XXIII".

E' stato inoltre Vice Presidente della "Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica".

E' autore di numerosissimi articoli di interesse endocrinologico e diabetologico pediatrico pubblicati su riviste nazionali e internazionali ed autore di manuali di trattamento del bambino obeso, di educazione del bambino diabetico e di un manuale di patologia dell'adolescente.

Sergio Rassa

Introduzione

- In questo manuale viene descritto il **trattamento del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente**.
- L'Autore non ha inteso presentare una messa a punto di tutti gli aspetti o problematiche del trattamento del diabete tipo 1 in età pediatrica, intento del resto impossibile da realizzare da parte di un solo autore allo stato attuale delle conoscenze.
- Piuttosto, sulla base della propria esperienza e del consenso della Letteratura, l'Autore ha cercato di organizzare in una visione unitaria i vari aspetti pratici del trattamento.
- **E la filosofia terapeutica proposta è quella di un trattamento integrato.**
- Ove per integrato si intende un **approccio terapeutico che integri, appunto, gli interventi più squisitamente medici con strategie di natura educativa e psicoterapeutica.**
- Questo approccio integrato è quello che viene offerto da un'équipe multidisciplinare.
- Ma l'Autore sostiene e si augura che ogni componente l'équipe diabetologica possa essere in grado singolarmente di acquisire competenze integrate e pertanto offrire al suo paziente con diabete l'assistenza completa, medica, educativa e psicosociale, che la condizione diabetica richiede.
- I primi dieci capitoli del manuale trattano gli aspetti medici (Parte I).
- Nei restanti vengono presentate problematiche e interventi educativi e psicosociali (Parte II).

Criteri diagnostici per il diabete tipo 1

I criteri per la diagnosi di diabete mellito sono stati modificati di recente.

a. I nuovi criteri diagnostici (1).

- **Cambio del nome.** Si raccomanda di eliminare i termini “insulino-dipendente” (IDDM) o “ non-insulino dipendente” e di sostituirli con **diabete tipo 1 e tipo 2** (non con numeri romani).

- **Criteri diagnostici.** Vi sono **tre possibili maniere** per diagnosticare il diabete ed ognuna deve essere **confermata in un giorno successivo** da uno dei 3 modi indicati nella tabella 1.

1. Presenza di sintomi classici del diabete (poliuria, polidipsia e inspiegabile perdita di peso) con un valore casuale di glucosio plasmatico 200 mg/dl (a qualunque ora del giorno).

2. Valore a digiuno di glucosio plasmatico 126 mg/ dl (a digiuno si intende assenza di apporto calorico da almeno 8 ore).

3. Valori plasmatici di glucosio di 200 mg/dl a 2 ore durante un test con carico orale di glucosio (OGTT).

- In assenza di inequivocabile iperglicemia con scompenso acuto metabolico, tali criteri andrebbero confermati ripetendo il test un altro giorno.

- Si raccomanda di usare il valore a digiuno per studi epidemiologici di screening e diagnosi.

- **Le categorie con alterata omeostasi glicidica.**

- Il valore di glucosio plasmatico di 110 mg/dl viene considerato il limite massimo della glicemia normale.

- Vengono considerate **due categorie di soggetti con alterato metabolismo glicidico:**

1.	Sintomi classici del diabete e livelli plasmatici “casuali” del glucosio 200 mg/dl (11.11 mM)
2.	Iperglicemia a digiuno (glicemia a digiuno 126 mg/dl; 7.0 mM)
3.	Glucosio plasmatico dopo 2 ore nel corso di un test orale di tolleranza al Glucosio (OGTT) 200 mg/dl (11.11 mM) (identificazione dell'iperglicemia dopo stimolazione)

Tabella 1. Criteri diagnostici per il diabete.

1. Soggetti con **intolleranza al glucosio a digiuno**, quando la **glicemia basale è ≥ 110 ma < 126 mg/dl**;
 2. Soggetti con **intolleranza glicidica**, quando i valori glicemici alle 2 ore del OGTT sono ≥ 140 ma < 200 mg/dl.
- Nella tabella 2 viene presentata l'interpretazione dei valori glicemici a digiuno e durante il carico orale di glucosio (OGTT).

b. Soggetti a rischio in età pediatrica. In età pediatrica sono a rischio di sviluppare il diabete tipo 1 le seguenti categorie di bambini (2):

1. **parenti di I grado dei pazienti con diabete tipo1** (fratelli e figli, con rischio dieci volte più elevato della popolazione generale);
2. **soggetti con iperglicemia occasionale** senza familiarità per diabete tipo 1 (mostrano nel follow up una evoluzione in diabete tipo 1 più frequente rispetto ai familiari dei diabetici tipo 1) (2-3);
3. **soggetti con endocrinopatie autoimmuni**;
4. **soggetti con rosolia congenita**.

c. Valori glicemici soglia in età pediatrica.

- In bambini sani il livello soglia della glicemia viene considerato un valore di glicemia di 100 mg/dl. Ogni valore eccedente va considerato anomalo e richiede una verifica (4).

- Pertanto, il ritrovamento di una glicemia superiore a 100 mg/dl ma < 110 mg/dl, in un bambino normopeso, senza familiarità per diabete tipo 1, non in trattamento con farmaci iperglicemizzanti e senza patologie associate, richiede l'invio presso un centro di diabetologia pediatrica.

Glucosio plasmatico a digiuno	Interpretazione	Glucosio plasmatico OGTT 2 ore	Interpretazione
< 110 mg/dl (< 6 mM)	Normale	< 140 mg/dl (< 7.78 mM)	Normale
110- 125 mg/dl (6.11 – 6.94 mM)	Intolleranza al glucosio a digiuno	140 – 199 mg/dl (7.78-11.06 mM)	Ridotta tolleranza al glucosio
126 mg/dl 7.0 mM	Iperglicemia	200 mg/dl 11.11 mM	Iperglicemia

Tabella 2. Interpretazione dei livelli di glucosio plasmatico a digiuno e di glucosio plasmatico due ore dopo il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT 2 ore).

• **Markers per lo sviluppo del diabete tipo 1.** Nei soggetti a rischio sopra indicati vanno ricercati i markers per lo sviluppo del diabete tipo 1 (44):

1. Markers immunologici.

- Anticorpi anticellula beta (ICA);
- Anticorpi anti insulina (IAA);
- Anticorpi anti decarbossilasi a. glutammico (GAD);
- Anticorpi anti protein tirosin fosfatasi (IA2).

2. Markers metabolici:

- test da carico endovenoso di glucosio (IVGTT);
- test da carico orale di glucosio (OGTT);
- profilo glicemico;
- emoglobina glicosilata (HbA1c).

3. Markers immunogenetici (HLA DR –HLA DQ alfa, beta).

d. Classificazione del diabete. Nella tabella 3 viene riportata una classificazione eziologica del diabete (1, 5).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diabete tipo 1 (distruzione delle cellule beta; con assoluta deficienza insulinica) <ul style="list-style-type: none"> a. Immuno- mediato b. Idiopatico • Diabete tipo 2 (da prevalente resistenza all'insulina e relativa deficienza insulinica fino a predominante difetto secretorio con resistenza all'insulina). • Diabete gestazionale. • Altri tipi. <ul style="list-style-type: none"> • Difetti genetici della funzione delle cellule <ul style="list-style-type: none"> - Cromosoma 12, HNF-1 (MODY 3) - Cromosoma 7, glucocinasi (MODY 2) - Cromosoma 2o, HNF-4 (MODY 1) - DNA Mitocondriale - Altri • Difetti genetici dell'azione insulinica <ul style="list-style-type: none"> Tipo A Lipoatrofia Leprecaunismo • Malattie del pancreas <ul style="list-style-type: none"> Fibrosi cistica Thalassemia Cistinosi Emocromatosi 1-antitripsina deficienza Trauma Infezioni Tossine |
|--|

segue

- Neoplasmi
- Congenita assenza del pancreas o isole di Langerhans
- Pancreatite
- **Farmaci**
 - Glucocorticoidi
 - L-Asparaginase
 - Pentamidina
 - Acido nicotinico
 - Diazossido
 - Ormoni tiroidei
 - Agonisti beta-adrenergici
 - Diuretici tiazidici
 - Dilantina
 - Interferone
- **Cromosomopatie**
 - Down Sindrome
 - Turner sindrome
 - Klinefelter sindrome
 - Cromosoma 6, parziale duplicazione 6q
 - Cromosoma 18, parziale delezione 18p
- **Endocrinopatie**
 - Polighiandolare autoimmune sindrome DIDMOAD (Diabete Insipido, Diabete Mellito, Atrofia Ottica, Perdita)
 - Cushing malattia
 - Deficienza di ormone della crescita
 - Panipopituitarismo
 - Laron nanismo
 - Feocromocitoma
 - Glucagonomi
 - Gigantismo (acromegalia)
- **Sindromi genetiche associate con diabete**
 - Prader Willi sindrome
 - Laurence Moon Biedl sindrome
 - Alstrom sindrome
 - Pseudoipoparatiroidismo
 - Cohen sindrome
 - Carpenter sindrome
- **Malattia celiaca**
- **Neurologiche /Neuromuscolari sindromi**
 - DIDMOAD (Diabete Insipido, Diabete Mellito, Atrofia ottica, sordità)
 - Muscolare distrofia
 - Miopatia prossimale tardiva
 - Huntington malattia
 - Machedo sindrome

segue

Herrman sindrome
Friedreich atassia
Pseudo Refsum
Edwards sindrome
Flynn-Aird sindrome
Kearn Sayre sindrome
• Difetti congeniti del Metabolismo
Acuta intermittente porfiria
Alaninuria
Cistinosi
Mannosidosi
Glycogen storage disease (Type I)
Iperlipidemie (Tipo II, IV, V)
Metilmalonica acidemia
Cutanee Sindromi
Buschke-Ollendorf sindrome
Ectodermal displasia e artrogrpposi
Gastrocutanea sindrome
Rud sindrome
• Miscellanea
Progeria Sindrome
Cockaynes sindrome
Werner Sindrome
Progeria
Mulvihill-Smith sindrome
Metageria
Bloom sindrome
Chadaverian-Kaplan sindrome
Borieson-Forsmann-Lehman sindrome
Fetal rubella sindrome
Intrauterino nanismo e atassia
Ritardato mentale e ipergonadotro ipogonadismo (Fryns-Vogel-Berghe tipo)
Pseudomongolismo
Renale displasia, asplenia, fibrosi pancreatica and portale
Retinite pigmentosa, sordità, ritardo mentale ipogonadismo
Retino-epato-endocrine sindrome
Nanismo, craniale iperostosi e epatomegalia
X-linked displasia scheletrica
Anemia, trombocitopenia e sordità
Displasia multipla epifisaria

Tabella 3. Classificazione eziologica del diabete mellito.

Fisiopatologia nel diabete tipo 1

a. Fisiologia del metabolismo alimentare

Il metabolismo alimentare è governato da un complesso sistema costituito da numerosi tessuti ed organi, da sistemi enzimatici cellulari per utilizzare i substrati energetici e da ormoni. Questi ultimi svolgono tre funzioni:

1. facilitano l'utilizzazione dei substrati dai vari tessuti secondo le esigenze funzionali e la crescita dei tessuti stessi;
2. organizzano il deposito dei nutrienti in eccesso sotto forma di glicogeno o tessuto adiposo;
3. consentono il rilascio dei substrati dai depositi in corso di digiuno o per necessità energetiche.

• Metabolismo glucidico

- Il glucosio è la maggior fonte di energia per il tessuto muscolare ed il sistema nervoso, che dipende esclusivamente dal glucosio.
- Le due fonti principali del glucosio plasmatico sono il fegato e l'alimentazione.
 1. Dopo il l'assorbimento del pasto, il rilascio del glucosio da parte del fegato fornisce il glucosio per gli organi che non contengono depositi di glucosio, in particolare il cervello. Questo rilascio basale da parte del fegato inizia circa 3-4 ore dopo il pasto; è nell'adulto di circa 2 mg/kg peso corporeo/minuto o di 173 mg/minuto. Il 75% proviene dalla glicogenolisi, il restante dalla neoglicogenesi. Con il protrarsi del digiuno la neoglicogenesi diventa la maggior sorgente di produzione epatica del glucosio (soprattutto a partire dall'alanina).
 2. I carboidrati assunti con i pasti vengono idrolizzati nell'intestino in zuccheri semplici e assorbiti con un aumento della glicemia postprandiale che raggiunge il picco a 90-120 minuti. L'ampiezza e la rapidità di raggiungimento del picco glicemico postprandiale dipende da numerosi fattori, quali quantità ingerita, stato fisico degli alimenti (solido, liquido, cotto, crudo) e la presenza di altre componenti (grassi e fibre che rallentano il processo di assorbimento). Questi fattori hanno maggiore importanza del tipo, semplice o complesso, dei carboidrati assunti, che, in quantità sovrapponibili, hanno lo stesso effetto sulla glicemia. Dopo i pasti, il fegato e il muscolo sono i maggiori utilizzatori del glucosio ingerito, per ricostituire le riserve di glicogeno; il cervello subentra come maggiore utilizzatore dopo 4-6 ore dal pasto.
- Il glucosio è liberamente filtrato dal rene e a concentrazioni normali è totalmente riassorbito nei tubuli prossimali. Superata una soglia di riassorbimento tubulare di 180 mg/dl, viene eliminato con le urine.

- Il glucosio può essere ossidato per produrre energia o depositato sotto forma di glicogeno o tessuto adiposo: il 60-70% del glucosio ingerito viene immagazzinato sotto forma di glicogeno; il resto utilizzato per il fabbisogno energetico immediato.
- **Metabolismo proteico.** Le proteine ingerite con il pasto vengono assorbite come aminoacidi che possono essere utilizzati per la sintesi di nuove proteine, possono essere ossidati a scopi energetici o trasformati in glucosio (neoglucogenesi).
 1. Gli aminoacidi a catena ramificata ingeriti possono essere ossidati per produrre energia, utilizzati per la sintesi proteica o essere trasformati in alanina, che a sua volta è impiegata per produrre glucosio.
 2. L'alanina costituisce il principale substrato per la neoglucogenesi.
- **Metabolismo lipidico.** I lipidi rappresentano la principale fonte di deposito energetico.
 1. La maggior parte dei grassi ingeriti viene immagazzinata nel tessuto adiposo o nei depositi adiposi del tessuto muscolare, che può utilizzare i lipidi come fonte di energia. I grassi vengono depositati come trigliceridi.
 2. I trigliceridi depositati vengono trasformati nel corso della lipolisi in acidi grassi liberi e glicerolo.
 3. Gli acidi grassi liberi dal tessuto adiposo vengono trasportati al tessuto muscolare per essere ossidati.
 4. L'ossidazione degli acidi grassi liberi porta alla produzione di corpi chetonici, acetoacetato e betaidrossibutirrato (chetogenesi). Questi possono essere ulteriormente metabolizzati come fonte di energia.
 5. Solo una piccola parte degli zuccheri viene depositata come grasso nel tessuto adiposo: questa quota di deposito aumenta in condizione di cronica ipernutrizione (nella quale i grassi ingeriti non sono utilizzati) determinando un accumulo di grasso.
- **Il controllo ormonale.** Il metabolismo alimentare è controllato dagli ormoni, come indicato nella tabella.
 - **L'insulina.** L'insulina è il solo *ormone ipoglicemizzante*.
 - a. **Riduce direttamente la glicemia:**
 1. consentendo l'entrata del glucosio nelle cellule muscolari ed epatiche
 2. stimolando la *neoglucogenesi* soprattutto nel fegato (ove non c'è bisogno dell'insulina per l'entrata del glucosio nelle cellule).
 - b. **Inibisce il rilascio del glucosio immagazzinato:**
 1. inibisce la glicogenolisi, che immette glucosio rapidamente nel circolo,
 2. inibisce il catabolismo dei protidi (proteolisi) e dei lipidi (lipolisi, riducendo la formazione di acidi grassi e quindi dei corpi chetonici).

	Insulina	Glucagone	Catecolamine	Cortisolo	GH
Captazione di glucosio	+	0	0	0	0
Neoglucogenesi	-	+	+	0	
Glicogenolisi	-	+	+	+	+
Lipolisi	-	+	+	+	+
Chetogenesi	-	+	+	+	+

+, aumento; -, riduzione; 0, nessun effetto.

Tabella 4. Regolazione ormonale del metabolismo alimentare.

- c. **Secrezione.** L'insulina viene secreta dal pancreas secondo due modalità: 1) secrezione basale e 2) secrezione postprandiale.
1. **Secrezione basale.** Si verifica nell'intervallo tra i pasti e nelle ore notturne, inducendo una **insulinemia bassa e costante**, che controlla il rilascio di glucosio dal fegato e inibisce la lipolisi e neoglucogenesi. Se manca questa secrezione basale si ha iperglicemia, iperlipidemia e chetosi (per aumento della produzione di glucosio da parte del fegato, per aumento della lipolisi e della chetogenesi). Nel digiuno e nell'esercizio fisico, appunto, la produzione basale d'insulina diminuisce per far aumentare i substrati energetici, liberandoli dai depositi (glicogenolisi e lipolisi).
 2. **Secrezione postprandiale.** Con l'assunzione del pasto, l'insulinemia aumenta rapidamente, fino a livelli di gran lunga superiori a quelli basali. Questa elevata insulinemia postprandiale inibisce completamente la produzione di glucosio e la lipolisi, stimolando la captazione del glucosio da parte dei tessuti.
 3. **La glicemia rappresenta il principale meccanismo di controllo della insulinemia.** Le cellule pancreatiche adeguano la secrezione dell'insulina alle variazioni della glicemia.
- **Ormoni controinsulari.** Glucagone, catecolamine (adrenalina e noradrenalina), cortisolo e ormone della crescita hanno azioni contrarie all'insulina.
 1. **Glucagone.** E' l'ormone principale nella risposta all'ipoglicemia, perché aumenta rapidamente alla diminuzione della glicemia, stimolando la liberazione epatica del glucosio (glicogenolisi). Nei diabetici tipo 1 la risposta del glucagone viene persa.
 2. **Catecolamine.** Sono prodotte in risposta allo stress e rappresentano il maggior sistema di difesa contro l'ipoglicemia. Se la secre-

zione di catecolamine è deficitaria si verifica una insensibilità all'ipoglicemia e un lento recupero dell'ipoglicemia.

3. **Cortisolo.** E' l'ormone dello stress e stimola la neoglucogenesi. Ha un'azione lenta rispetto al glucagone e quindi non è efficace nella protezione dall'ipoglicemia.
4. **Ormone della crescita (GH).** Ha una modesta azione sul metabolismo glicidico, anche se i soggetti con deficit di ormone della crescita possono avere episodi ipoglicemici.
 - La sua secrezione è pulsatile e raggiunge **il picco durante le ore notturne**, ed è responsabile dell'aumento della glicemia durante le prime ore del mattino: questo fenomeno viene definito **fenomeno alba**. In condizioni fisiologiche un modesto aumento dell'insulina durante queste ore compensa gli effetti della secrezione aumentata dell'ormone della crescita, ma nei diabetici può essere *un'iperglicemia mattutina, correlata alla secrezione notturna di GH.*

b. Caratteristiche del metabolismo glicidico nel bambino (6).

- La produzione epatica di glucosio nell'adulto è di 173 mg/min; nel bambino aumenta in relazione curvilineare al peso corporeo da 1 a 25 kg (6 anni) quando raggiunge un massimo di 140 mg/minuto. Nell'adulto è di 2-3 mg/kg di peso/ minuto; nel neonato e bambino piccolo la produzione epatica di glucosio è di 5-8 mg/kg/minuto; a partire dai 6 anni si riduce diventando equivale a quella dell'adulto.

- Dopo una notte di digiuno il fegato dell'adulto contiene 40-50 grammi di glucosio depositati come glicogeno; se il digiuno si protrae per oltre 23-36 ore questa riserva di glicogeno si esaurisce e la neoglucogenesi diventa la sorgente di glucosio epatico.

- Il fegato del bambino è relativamente piccolo e i suoi depositi di glicogeno sono ridotti e sono in relazione con l'apporto di glucosio del giorno precedente. Sono sufficienti per sole 12 ore di digiuno. Dopo tale intervallo la produzione epatica di glucosio dipende dalla gluconeogenesi.

- Il substrato principale per la neoglucogenesi è rappresentato dagli aminoacidi derivati soprattutto dal muscolo. **Il bambino ha una massa muscolare relativamente piccola e quindi minor disponibilità di substrati per la neoglucogenesi** (specie nei bambini con limitate masse adipose e muscolari).

- Dopo un digiuno di 30 ore, rispetto ai soggetti adulti, i bambini hanno più bassi livelli di glicemia (52 mg/dl) e di alaninemia ma più elevati di betaidrossibutirrato.

- **I bambini piccoli hanno una minore tollerabilità al digiuno rispetto agli adulti, con maggior rischio di ipoglicemia dopo 20 -24 ore di digiuno.**

- I livelli glicemici dopo 24 ore di digiuno aumentano progressivamente con l'età e dopo 10 anni non sono dissimili a quelli dell'adulto.

- Non solo dopo digiuno prolungato, ma anche dopo una notte di riposo, i bambini fino all'età di 10 anni, mostrano, inversamente con una più bassa glicemia, un aumento dei livelli di betaidrossibutirrato, espressione di una ossidazione degli acidi grassi utilizzati come substrato di riserva.

- Questi dati dimostrano che il **bambino piccolo fa ricorso più dell'adulto all'ossidazione degli acidi grassi come riserva di energia a risparmio del glucosio**. Questa differenza del metabolismo energetico è più utile nel bambino per la maggior richiesta di substrati per massa corporea da parte del cervello (che utilizza il 60-80% della produzione totale giornaliera di glucosio) e dato che i corpi chetonici rappresentano l'unica fonte energetica alternativa al glucosio.

c. Caratteristiche del metabolismo glicidico nell'adolescente (7, 8).

Il metabolismo glicidico va incontro a cambiamenti durante l'adolescenza che hanno notevoli implicazioni per il trattamento del diabete.

1. Nell'adolescente normale.

- **Fabbisogno d'insulina.** Il fabbisogno d'insulina raddoppia durante la pubertà ed è correlato con la massa magra meglio del peso corporeo.
 1. **Fabbisogno medio d'insulina:** 13 mU/kg/ ora.
 2. **Fabbisogno basale d'insulina:** prepuberi, 0.21 U/kg/die; stadio puberale 2, 0.29 U/kg/die; stadio puberale 3, 0.32 U/kg/die; stadio puberale 4, 0.40 U/kg/die; stadio puberale 5, 0.35 U/kg/die.
- **Concentrazioni aumentate di insulina.** I valori glicemici rimangono stabili nonostante si verifichi un contemporaneo *aumento della insulinemia (sia basale che stimolata)* in maniera progressiva fino alla tarda adolescenza (da 10 a 20 anni), per poi ridursi ai livelli dell'adulto.
- Questo aumento della insulinemia è in relazione ad un **aumento della resistenza all'insulina durante la pubertà**. Questa resistenza all'insulina è limitata all'uptake periferica del glucosio (la produzione epatica di glucosio rimane invariata).
- Uno dei principali fattori della resistenza all'insulina è ritenuta la **aumentata secrezione di ormone della crescita tipica della pubertà**.
- **Ruolo fisiologico permissivo sullo sviluppo puberale.** L'aumentata resistenza all'insulina con l'aumento appropriato dell'insulina assicura la normalità della omeostasi glicidica, ma anche contribuisce al normale accrescimento e sviluppo puberale.
 1. La resistenza all'insulina è limitata perifericamente solo all'uptake del glucosio, per cui i valori più elevati di insulina *stimolano l'anabolismo proteico*, favorevole allo spurt puberale (si riducono i livelli plasmatici di aminoacidi ramificati).
 2. L'insulina ha un ruolo permissivo (per stimolo dei recettori epati-

ci per il GH) sulla generazione epatica di IGF-1, che aumenta in pubertà in parallelo con la insulinemia. D'altra parte, la insulinoemia è inversamente correlata alle concentrazioni della proteina legante la IGF-1 (IGFBP-1), che progressivamente si riducono in pubertà. La proteina legante IGFBP-1 inibisce l'azione della IGF-1. Pertanto, l'aumento dei valori insulinemici favorisce l'azione della IGF-1 (sia sulla crescita che sullo sviluppo ovarico).

2. Nell'adolescente con diabete.

- Nel diabetico la produzione di ormone della crescita è maggiore rispetto al soggetto normale.
- Nelle ore notturne l'aumentata secrezione di GH induce un'aumentata resistenza all'insulina e quindi una sua maggiore richiesta all'alba (fenomeno alba) a partire dalle ore 3 del mattino.
- Le anomalie persistenti dell'asse GH/ IGF-1 (per insufficiente presenza di insulina, specie nel territorio portale, si ha riduzione dei livelli di IGF-1 e aumento della IGFBP-1) possono non solo interferire con la crescita normale ma, per l'aumento della resistenza all'insulina, causare un peggioramento della omeostasi glicidica.
- L'aumento della resistenza all'insulina rende problematico l'adeguamento della terapia insulinica, specie per il cambio della sensibilità all'insulina nelle ore notturne.
- **Nell'adolescente con diabete la resistenza all'insulina è maggiore (fino a due volte) rispetto ai soggetti non diabetici.**
- **Il fenomeno alba è più accentuato.** Con l'abituale trattamento sottocutaneo, si osserva una più elevata concentrazione d'insulina nelle prime ore della notte (fino alle ore 2-4, con rischio di ipoglicemia) e, viceversa, una riduzione dei livelli insulinemici nella seconda parte della notte, con un corrispondente innalzamento della glicemia mattutina.

d. Le alterazioni metaboliche nel diabete tipo 1 (9).

La **carenza di insulina** causa una serie di alterazioni nel metabolismo energetico.

- **Metabolismo glicidico in carenza d'insulina.**
- **In fase di digiuno.**
 1. **La produzione epatica di glucosio è aumentata**, fondamentalmente per la neoglucogenesi a partire dall'alanina, glicerolo e lattato. **Causa** la iperglicemia a digiuno, più della riduzione dell'utilizzazione periferica di glucosio. Viene controllata dalla somministrazione d'insulina.
 2. **La captazione periferica (muscolare) del glucosio è diminuita.** Si dimostra **una resistenza all'insulina** dovuta a: carenza d'insulina, iperinsulinismo periferico indotto dal trattamento; eccesso relativo degli ormoni controinsulari; elevazione dei livelli plasmatici degli acidi grassi liberi.

- **In fase postprandiale.** La captazione epatica del glucosio e deposito e ossidazione intraepatica sono ridotti
- **Metabolismo proteico in carenza d'insulina.**
 - **Riduzione della sintesi proteica, accelerazione del catabolismo degli aminoacidi e dell'ossidazione della leucina. Resistenza all'insulina** per cui i diabetici necessitano di una maggior quantità d'insulina per normalizzare il metabolismo proteico.
 - **Aumento della concentrazione ematica degli aminoacidi ramificati a digiuno.**
 - **Le neoglucogenesi a partire dall'alanina è raddoppiata** rispetto al normale.
 - **La ingestione di proteine,** che non influenza la glicemia nei soggetti normali, la eleva nei diabetici per la maggior neoglucogenesi proteica epatica.
- **Metabolismo lipidico in carenza d'insulina.**
 - **Aumento del colesterolo ematico e della LDL** in relazione al grado di squilibrio metabolico.
 - **Riduzione di livelli di HDL.**
 - **Aumento dei trigliceridi circolanti e della VLDL** (per ridotta attività della lipoproteinlipasi nel muscolo e tessuto adiposo).
 - **Aumento della lipolisi,** con aumento dei livelli circolanti di glicerolo e di acidi grassi liberi circolanti. L'aumento degli acidi grassi liberi facilita una loro utilizzazione nel muscolo, con competizione nella utilizzazione del glucosio e resistenza all'insulina.
 - **Aumento dei corpi chetonici circolanti.** La carenza d'insulina e il relativo aumento degli ormoni controinsulari sono causa di una maggior produzione di corpi chetonici. L'aumento delle concentrazioni circolanti oltre un livello di saturazione (10-12 millimoli) ne riduce il loro smaltimento (soprattutto del betaidrosibutirrato). La insulinoterapia riduce i livelli circolanti di corpi chetonici.
- **Le alterazioni ormonali.**
 - Il rapporto insulina/glucagone è diminuito con prevalente effetto dell'azione metabolica del glucagone, specie nei soggetti non trattati e nella chetoacidosi. La risposta del glucagone all'ipoglicemia diminuisce con la durata del diabete.
 - Le catecolamine plasmatiche sono aumentate nei soggetti in controllo scadente e in chetoacidosi. La risposta della catecolamine all'ipoglicemia diventa prevalente con la riduzione della secrezione del glucagone.

e. L'accrescimento nel diabetico (10-13).

- Un controllo metabolico scadente sicuramente influenza negativamente l'accrescimento e lo sviluppo puberale. *Il miglioramento della qualità del controllo glicemico favorisce uno sviluppo praticamente normale.*

- **Dopo la diagnosi.** E' stata riportata una riduzione della deviazione standard in altezza nei primi 3-4 anni dopo la diagnosi.

- **Alla pubertà.** Il tempo di sviluppo e la durata dello sviluppo puberale è normale, ma la crescita staturale puberale è ridotta specie nelle ragazze. In quest'ultime sono più frequenti irregolarità mestruali rispetto alle coetanee non diabetiche.

- **Altezza finale.** Anche in soggetti apparentemente ben controllati si può rilevare una statura finale lievemente inferiore rispetto ai controlli non diabetici. Questo può essere più frequente nei soggetti diagnosticati nell'età prescolare.

- **Aumento del peso.** Può essere rilevato nei primi anni dopo la diagnosi. E' sicuramente evidente nelle ragazze diabetiche durante l'adolescenza.

- **Correlazioni con l'asse GH-IGF-1.**

- a. Nei diabetici i livelli circolanti di ormone della crescita (GH) sono elevati, mentre le concentrazioni di IGF-1 sono invariabilmente ridotte, specie durante la pubertà. Quest'ultimo dato può spiegare in buona parte le influenze negative sull'accrescimento staturale. Le concentrazioni della GH protein binding sono ridotte (espressione di ridotti recettori epatici per il GH) mentre i livelli di IGFBP-1 sono aumentati, inversamente ai livelli di insulinemia (espressione di una ridotta bioattività della IGF-1).

- b. La riduzione dei recettori epatici per il GH e i livelli elevati di IGFBP-1 sono da attribuire **alle ridotte concentrazioni portalì d'insulina** per effetto della terapia sottocutanea. L'insulina nel circolo portale stimola l'aumento numerico dei recettori epatici per il GH e quindi l'aumento della sintesi di IGF-1. L'aumento della secrezione di GH è secondario alla ridotta produzione di IGF-1 e, a sua volta, accentua la resistenza all'insulina nei diabetici con livelli insulinemici inadeguati.

- c. Si può ritenere dimostrata una relazione tra l'appropriato apporto d'insulina, la normalità dell'asse GH/IGF-1 e la normalità dell'accrescimento.

- d. Ma i ridotti livelli di IGF-1 possono anche condizionare l'asse ipofisi gonadi (con ridotti livelli di sex hormone binding protein (SHBG), aumento dei livelli plasmatici di androstenedione e/o di testosterone totale o free), con possibile sviluppo della sindrome di ovaio policistico e irregolarità mestruali (14).

f. Fisiopatologia del diabete nelle varie età (9, 15).

- Nel **diabete neonatale** transitorio (per ritardata maturazione delle cellule beta) o permanente l'iperglicemia si associa a ridotta o assente chetonuria, probabilmente per ridotta secrezione di ormoni controinsulari.

- Nel **bambino prescolare**.
 - La chetoacidosi è frequente alla diagnosi.
 - Dopo il primo episodio, la chetonuria è assente o modesta e la frequenza di episodi successivi di chetoacidosi è inferiore rispetto alle età successive (per una meno frequente omissione di iniezioni d'insulina da parte dei genitori).
 - Si documenta una aumentata sensibilità all'insulina.
 - E' presente una aumentata suscettibilità all'ipoglicemia.
 - E' presente anche in questi soggetti il fenomeno alba (ipoinulinismo funzionale).
- Nell'**adolescente**.
 - Il controllo glicemico peggiora.
 - Aumenta la resistenza all'insulina, che è massima nella tarda adolescenza
 - L'aumento della resistenza è correlata con le concentrazioni di 24 ore dell'ormone della crescita.
 - La resistenza all'insulina è confinata all'uptake di glucosio nel muscolo, e non ha effetto sulla produzione epatica di glucosio, sulla lipolisi, ketogenesi e anabolismo.
 - L'aumentata richiesta d'insulina nel fenomeno alba è correlata con la secrezione notturna di ormone della crescita.

g. Fisiopatologia delle complicanze (9, 16).

- La manifestazione clinica delle complicanze in età pediatrica è rara.
- L'ispessimento della membrana basale è già evidente dopo 5 anni di diabete. E' presente nei vari tessuti (muscolo); l'ispessimento della membrana basale del glomerulo è correlato al controllo glicemico.
 - Una persistente iperglicemia induce la glicosilazione non-enzimatica delle proteine. Viene alterata la configurazione stereochimica delle proteine e la loro attività funzionale. Si ritiene che possa predisporre a molte delle complicanze (la glicosilazione del collagene causa la rigidità delle articolazioni).
 - La produzione di polioli e l'accumulo di sorbitolo è in rapporto con lo sviluppo della neuropatia.
 - Il ruolo preciso dell'aumento dell'ormone della crescita nello sviluppo delle complicanze non è chiarito, ma si ritiene che possa avere un ruolo nello sviluppo della microangiopatia.
 - Il tipo di lipidi delle membrane cellulari è in relazione con i lipidi alimentari. L'introduzione in eccesso di lipidi saturi fa aumentare la saturazione dei lipidi di membrana che ne altera la funzionalità. L'insorgenza delle complicanze tardive nei vari organi sembra inversamente associata al grado di insaturazione delle membrane (16).

La diagnosi e il trattamento iniziale

Per il trattamento iniziale l'équipe deve proporsi i seguenti obiettivi:

- rapida conferma della diagnosi e trattamento adeguato alla gravità della presentazione iniziale;
- educazione di base della famiglia;
- sostegno e supporto per minimizzare il trauma emozionale della diagnosi.

a. Presentazione: sintomi (17-18). Sintomi e diagnostica differenziale sono riportati nella tabella 5.

- I sintomi clinici sono più tardivi rispetto all'alterazione biochimica (iperglicemia) in quanto si manifestano quando la glicemia ha superato la soglia renale di 160-180 mg/dl.
- Superata la soglia renale, compare glicosuria con diuresi osmotica e quindi poliuria, enuresi notturna (in un bambino che controllava gli sfinteri) e sete intensa.
- La polifagia è meno frequente; più caratteristico è il dimagrimento per la lipolisi dei grassi, così come la riduzione dell'appetito.
- E' presente astenia e affaticamento fisico.

b. Tipo di presentazione (17-18). Il periodo di manifestazione dei sintomi prima della diagnosi è generalmente breve, della durata di alcune settimane (generalmente 2-6 settimane). La maggior consapevolezza della malattia nella popolazione generale e nei Pediatri di base consente una diagnosi precoce in stadio iniziale non grave. Nella tabella sono riportate le cause di un ritardo nella diagnosi che può, invece, far aggravare la sintomatologia fino allo stadio di chetoacidosi.

c. La chetoacidosi iniziale (vedi anche capitolo sulla chetoacidosi). La chetoacidosi diabetica è uno stato di grave alterazione del metabolismo glicidico, che è caratterizzato da elevata glicemia, con squilibrio elettrolitico e acidosi metabolica, dovuto all'accumulo di corpi chetonici derivanti dalla lipolisi periferica.

1. Patogenesi.

- Le alterazioni metaboliche sono dovute alla carenza d'insulina con aumento relativo degli ormoni controinsulari.
- La iperglicemia causa una iperosmolarità plasmatica con passaggio di acqua ed elettroliti (K⁺ e fosfati) dal comparto intracellulare a quello extracellulare, con disidratazione intracellulare.

- La diuresi osmotica porta alla perdita di una grande quantità di glucosio e di elettroliti (Na⁺, K⁺, fosfati), con riduzione del volume circolatorio e grave disidratazione.
- La acidosi induce uno spostamento degli ioni potassio intracellulari allo spazio extracellulare, che accentua la iperosmolarità plasmatica. Inizialmente il valore della potassiemia può essere elevato, ma in seguito diminuisce per le perdite urinarie. La ipovolemia (aggravata dal vomito acetonemico) induce un iperaldosteronismo con aumento dell'eliminazione urinaria di potassio.

a) Sintomi e segni iniziali del diabete tipo 1

- Poliuria
- Polidipsia
- Perdita di peso
- Appetito aumentato o inappetenza
- Astenia e letargia
- Infezioni, particolarmente vulvite e candidosi genitale
- Ketoacidosi: dolore addominale e vomito, alito acetonemico, respiro di Kussmaul, disidratazione, obnubilazione del sensorio.

b) Diagnosi differenziale per poliuria e polidipsia

- Diabete mellito
- Polidipsia psicogena
- Diabete insipido
- Insufficienza renale

c) Diagnosi differenziale di acidosi

- Chetoacidosi diabetica
- Avvelenamento da salicilati
- Sepsi
- Distress respiratorio: asma, polmonite

d) Cause del ritardo della diagnosi iniziale

- In lattanti per difficoltà di riconoscimento dei sintomi
- In bambini prescolari per mancato riconoscimento dei sintomi
- Per concomitante infezione (virale o batterica; mononucleosi)
- Assistenza medica non disponibile
- Perdita di peso non considerata patologica ma erroneamente ritenuta positiva in bambini obesi
- Sintomi non dichiarati da adolescenti "indipendenti"
- Glicemia o glicosuria non ricercata
- Ritardo nella consegna di analisi richieste da parte dal laboratorio pubblico.

Tabella 5. Sintomatologia iniziale del diabete tipo 1.

- Una ipovolemia accentuata riduce il flusso urinario con riduzione dell'eliminazione urinaria di glucosio e corpi chetonici con un'ulteriore accentuazione dell'iperglicemia e acidosi metabolica.

2. Sintomi. I sintomi della chetoacidosi diabetica con la diagnosi differenziale sono riportati in tabella. Il bambino in chetoacidosi presenta respiro profondo e frequente (Kussmaul), alito acetone, segni di disidratazione, disturbi del sensorio, tachicardia e ipotensione. In alcuni casi i dolori addominali e il vomito possono simulare un addome acuto (appendicite, pancreatite).

d. Trattamento iniziale.

- Il colloquio iniziale (18- 20). Dopo la conferma e comunicazione della diagnosi, la famiglia necessita di un pronto sostegno per affrontare emotivamente la nuova ed inaspettata realtà. A tal fine riteniamo utile, dalla nostra esperienza, un iniziale colloquio con entrambi i genitori, al letto del bambino, poco dopo la conferma della diagnosi e l'inizio del trattamento. Il colloquio si svolge in un clima di empatica comprensione e sincera partecipazione, che, però, non impedisce di rispondere in maniera realistica e sincera a domande, dubbi, pregiudizi che sono comuni in tutte le famiglie alla diagnosi di diabete. Dalla esperienza maturata, possiamo affermare che un colloquio ben condotto consente alla famiglia di trarre notevole beneficio, con una più pronta disponibilità, sin dal giorno successivo, alla partecipazione al trattamento nel breve periodo di ricovero iniziale. Gli argomenti e i punti da chiarire sono i seguenti.

- Una iniziale, breve, semplice ma chiara informazione su sintomi, patogenesi autoimmune e predisposizione del diabete, sul periodo preclinico, sulla impossibilità a diagnosticarlo nei casi sporadici, sulla impossibilità attuale a prevenire la comparsa del diabete. Ai genitori va chiarito che il bambino aveva una genetica predisposizione al meccanismo autoimmune di distruzione delle cellule beta che fattori causali ancora non ben noti hanno messo in moto, portando alla manifestazione del diabete. Questo chiarimento serve moltissimo ai genitori per eliminare sensi di colpa, di rimprovero, di incapacità e altre preconcizioni connesse al diabete.
- Bisogna spiegare che l'unica terapia attualmente possibile è quella con insulina sottocute. E che sarebbero state in futuro prontamente proposte altre maniere di trattamento non appena disponibili e realizzabili.
- Che non si tratta di dieta ma di sana alimentazione, da cui può trarre beneficio l'intera famiglia.
- Che il diabete ha delle regole che, se rispettate, consentono al bambino una vita non diversa da quella dei coetanei.
- Che, comunque, la famiglia avrebbe potuto e dovuto far sempre ricorso all'équipe diabetologica, sia con libero accesso al centro che attraverso linee di comunicazione diretta (telefono, fax e altro), per ogni necessità ed esigenza del trattamento.

- Che un buon controllo del diabete può essere conseguito quando la famiglia ed équipe stabiliscono un rapporto di collaborazione e partecipazione responsabile alla gestione del diabete.
- Il trattamento insulinico (17, 18, 21). Dipende dalla gravità della presentazione iniziale.
 - In presenza di chetoacidosi il bambino va ospedalizzato e trattato seguendo lo schema descritto nel capitolo della chetoacidosi.
 - Anche in presenza di iperglicemia e chetosi è utile la reidratazione e somministrazione di insulina rapida fino scomparsa della chetosi (schema della chetoacidosi) , per proseguire poi con la terapia sottocutanea.
 - In assenza di chetosi si può direttamente iniziare con il trattamento con insulina sottocute.
 - Lo schema di trattamento insulinico sottocutaneo iniziale è quello a 3 iniezioni (insulina rapida prima di colazione e pranzo e miscela di rapida + intermedia prima di cena). Questo schema va poi adattato nelle settimane e mesi successivi (vedi capitoli sulla terapia insulinica e sul follow up).
 - Nel bambino prescolare può essere utilizzato lo schema a due iniezioni di intermedia (vedi capitolo sul trattamento del bambino in età prescolare).
 - In genere il fabbisogno insulinico della prima settimana è in media di 1 U/kg/die, data la possibile iniziale resistenza all'azione dell'insulina. Nel bambino prescolare può essere inferiore (0.5 U/kg/die), per la particolare sensibilità all'insulina in questa età. La dose totale giornaliera d'insulina va poi suddivisa secondo il fabbisogno d'insulina ai pasti e per il controllo della glicemia notturna (vedi capitoli sulla terapia insulinica e sul follow up).
- **Monitoraggio.** Va impostato uno schema di monitoraggio glicemico secondo il protocollo di terapia insulinica. Sin dall'inizio va chiarita la necessità e opportunità del monitoraggio glicemico e la opportunità di variarlo secondo la necessità di adeguamento del trattamento.
- **Alimentazione.** Va impostata una corretta alimentazione equilibrata. Il termine "dieta", va chiarito e possibilmente non usato.
- **L'educazione iniziale.** Il primo ricovero rappresenta la prima importante occasione di educazione sanitaria. Durante questo iniziale ricovero, in genere di una settimana, è possibile fornire alla famiglia una completa istruzione di base: informazioni sul diabete; monitoraggio della glicemia, glicosuria, acetonuria; iniezione d'insulina e adeguamento dose; sintomi e prevenzione ipoglicemia; pianificazione dell'alimentazione.
- **Il ruolo dell'équipe.** La famiglia va fatta familiarizzare con i diversi componenti l'équipe possibilmente multidisciplinare (Pediatra, Infermiera, Dietista e Psicologo). E' essenziale che i componenti l'équipe forniscano messaggi ed assumano comportamenti concordanti.

La terapia insulinica

La terapia insulinica nel diabete tipo 1 è una terapia sostitutiva e deve cercare di riprodurre la secrezione insulinica fisiologica.

- Anche se in continua evoluzione, la terapia insulinica attuale non consente ancora di ottenere un perfetto controllo glicemico con la normalizzazione dei vari metabolismi. La terapia insulinica in senso stretto, inoltre, è solo uno dei molti componenti del programma terapeutico del diabete tipo 1.

- L'attitudine più corretta è quella di realizzare un **trattamento personalizzato**, che comprenda uno schema d'insulina individualizzato e promuova l'autogestione da parte del diabetico e famiglia, nell'ambito di una stretta interazione con l'équipe diabetologica (22 -25).

a. La secrezione fisiologica d'insulina. E' di due tipi:

1. **Secrezione basale** (che riduce la produzione epatica di glucosio, tanto da assicurare il fabbisogno di glucosio soprattutto del cervello); questa secrezione (soprattutto notturna) ammonta a circa il 40-59% della quantità totale delle 24 ore.

2. **Secrezione associata all'assunzione del pasto** (per stimolare l'utilizzazione del glucosio e il suo deposito nei tessuti, inibendo la produzione epatica di glucosio); le concentrazioni d'insulina aumentano rapidamente in relazione alla composizione, quantità e durata del pasto e ritornano in genere ai valori basali entro 2 ore.

b. Nel diabetico tipo 1.

- E' assente sia la secrezione basale che quella associata ai pasti. La terapia insulinica dovrebbe consentire al diabetico di raggiungere una glicemia quanto più possibile vicina a quella fisiologica. A tal fine gli obiettivi da realizzare sono:

1. garantire una modesta e relativamente costante insulinemia durante il digiuno (durante la notte e tra i pasti) ;
2. indurre un rapido aumento dell'insulinemia dopo i pasti, in quantità adeguata al cibo ingerito;
3. indurre una riduzione dell'insulinemia in corso di digiuno o di esercizio fisico prolungato o intenso.

c. Lo schema di terapia insulinica. Nelle tabelle 6-8 sono riportate le notizie sulle varie insuline e i vari schemi (25 - 28).

- Lo schema ideale dovrebbe tentare di emulare la secrezione fisiologica.
- Gli schemi più flessibili danno **importanza alla somministrazione di insulina ad azione rapida prima di ogni pasto**; tale dose può essere adegua-

ta individualmente al pasto; in tal modo si consente una notevole flessibilità nella programmazione della dieta, con scelta libera dei cibi in termini di quantità e di orari; l'insulina rapida deve essere iniettata con un adeguato intervallo prima dei pasti; l'analogo ad azione pronta dell'insulina (attualmente Lispro) può essere iniettato al momento del pasto o anche subito dopo, con un ulteriore vantaggio nella flessibilità dello schema, specie nei bambini piccoli con irregolarità nell'assunzione dei pasti; tuttavia la più breve durata d'azione dell'analogo ad azione pronta richiede un aggiustamento della dose di intermedia interprandiale.

- **Il fabbisogno d'insulina basale** può essere soddisfatto con la somministrazione di una dose di insulina intermedia (NPH o lenta) all'ora di cena o prima di coricarsi per il fabbisogno basale notturno e con la somministrazione di intermedia al mattino o a pranzo per il fabbisogno basale fra i pasti.

- **L'autocontrollo frequente della glicemia** consente di apportare le modifiche appropriate alla dose d'insulina e alla programmazione dell'alimentazione e dell'attività fisica.

- **La dose d'insulina.** Ovviamente va *individualizzata*.

1. La dose oscilla in generale tra 0.5 – 1U /kg peso corporeo/ die. Varia durante le fasi della malattia diabetica (fabbisogno aumentato durante il primo ricovero; riduzione nel periodo di remissione, 0.3 U/kg/die; aumento successivo nella fase di diabete stabilizzato) e secondo le età (vedi di seguito e capitoli relativi).

2. Frazionamento.

- Meglio stabilire le dosi preprandiali di insulina rapida sulla base dei carboidrati dei pasti (fabbisogno medio 0.1 U /grammo di carboidrati del pasto; il fabbisogno varia secondo l'età e va individualizzato; vedi capitolo sull'alimentazione). Oppure secondo le seguenti percentuali della dose totale: colazione, 15-20%; pranzo, 30%; cena, 30% (vedi tabella).
- Per la dose di intermedia serale regolarsi sui livelli di glicemia al mattino oppure come 20-25% della dose totale; per le eventuali dosi d'intermedia a colazione e a pranzo basarsi sulle glicemie prima di pranzo o prima di cena (vedi schemi in tabella).

3. Gli algoritmi di aggiustamento.

- **Algoritmo pre-prandiale.** Modifiche della dose di rapida preprandiale sulla base della glicemia rilevata prima dei pasti (vedi tabella 9).
- **Algoritmo basato sul profilo glicemico** (vedi tabella 10)

- **Controllo dell'aumento del peso.** La terapia insulina, specie quella intensificata, può comportare l'aumento del peso corporeo (per una migliore efficienza metabolica; per un bilancio metabolico positivo). Per correggerlo:

1. ridurre l'apporto calorico giornaliero;
2. controllare o ridurre l'assunzione di spuntini;

3. correggere le ipoglicemie con glucosio e non con altri cibi ricchi di calorie;
 4. intensificare l'attività fisica riducendo le dosi d'insulina in caso di esercizio fisico programmato (invece di assumere solo carboidrati).
- **Iperglicemia mattutina.** E' un frequente problema. Può essere dovuta a:
 1. **Fenomeno alba.** Il fabbisogno d'insulina aumenta a partire dalle ore 4 del mattino ed è causato dall'incremento della secrezione dell'ormone della crescita durante le ore notturne. Durante le stesse ore si verifica una diminuzione dell'effetto della insulina intermedia iniettata prima di cena.
 2. **Fenomeno Somogyi,** consistente in una iperglicemia reattiva (da ormoni controinsulari) ad una ipoglicemia notturna, causata da una dose eccessiva di insulina prima di cena. Le ipoglicemie notturne possono passare inosservate o con sintomi lievi o non considerati (sudorazione, incubi, cefalea mattutina, difficoltà al risveglio, acetoneuria la mattina senza glicosuria o con glicemia bassa).
 3. **Algoritmo diagnostico e terapeutico dell'iperglicemia al risveglio.**
Controllare la glicemia alle ore 2-3 del mattino:
 - **Se glicemia elevata: ipoinsulinizzazione; aumentare la dose di intermedia serale.**
 - **Se glicemia normale: fenomeno alba; opzioni terapeutiche:**
 - **aumentare la dose di intermedia serale;**
 - **schema a 4 iniezioni con la dose di intermedia serale ore 22;**
 - **uso di infusione con pompa.**
 - **Se glicemia bassa: effetto Somogyi: ridurre la dose di intermedia serale.**

Insulina	Inizio d'azione	Picco d'azione	Durata
Rapida	30min	2 -4 ore	6-8 ore
Lispro	5 min	30 min -2 ore	3 ore
Intermedia:			
NPH(isofano)	1-2 ore	4-5 ore	8 ore
Lenta (insulina-zn)	2-4 ore	5-6 ore	12-20 ore
Protratta:			
Ultralenta	10-16	18-24	
Miscela:			
10/90 (10% R , 90% NPH)	30 min	5-7 ore	16 -18
20/80 (20% R , 80% NPH)	30 min	7-8 ore	14 -16
30/70 (30% R , 70% NPH)	30 min	6-7 ore	14 -16
40/60 (40% R , 60% NPH)	30 min	6-7 ore	14 -16
50/50 (50% R , 50% NPH)	30 min	6-7 ore	14 -16
Dati osservati dopo iniezione di 0.1-0.2 U/kg/ peso corporeo di insulina umana in sede addominale.			

Tabella 6. Tempi di azione delle diverse insuline.

a) Schemi di terapia insulinica				
Iniezioni Numero	Colazione	Pranzo	Cena	Prima di coricarsi
a) 2	Rapida+ Intermedia	Rapida+ Intermedia		
b1) 3	Rapida+Intermedia	Rapida	Rapida+Intermedia	
b2) 3	Rapida	Rapida	Rapida + Intermedia	
b3) 3	Rapida	Rapida+Intermedia	Rapida + Intermedia	
c) 4	Rapida	Rapida	Rapida	Intermedia
c1) 4	Rapida+Intermedia	Rapida+Intermedia	Rapida	Intermedia
<p>La Lispo può sostituire la Rapida prima dei pasti, aggiungendo e/o adeguando la dose di Intermedia in caso di iperglicemia prima del pasto successivo. Le premiscelate possono essere usate nei soggetti in controllo stabile.</p>				
b) Suddivisioni delle dosi (fare riferimento alla parte a)				
Schema	Colazione	Pranzo	Cena	Prima di coricarsi
Schema a	60-70% ; 1/3 ; 2/3		40-30% 1/2; 1/2	
Schema b1	70%; 1/4; 1/2	1/4	30% 1/2; 1/2	
Schema b2	20-25%	40%	15-20%; 20%	
Schema b3	20-25%	30-40%; 10-15%	15-20%; 20%	
Schema c	20-25%	30-40%	15-20%;	15-20%
<p>Percentuali della dose totale. Le frazioni indicano i rapporti nelle miscele</p>				
<p>Commento all'uso agli schemi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schema a. E' il meno flessibile. Può essere usato quando le dosi sono molto piccole , per esempio durante il periodo di remissione. Il momento più critico è il controllo della iperglicemia del pranzo. Per correggere quest'ultima bisogna aumentare la dose di intermedia del mattino, con possibile ipoglicemia nella tarda mattinata. Il bambino deve fare uno spuntino durante la mattinata. • Schema b. Questo schema è il più usato. L'aggiunta di intermedia dipende dalla necessità di controllare la glicemia prima di pranzo o prima di cena, specie se l'intervallo tra i pasti è lungo. Anche l'uso della Lispro in sostituzione della rapida convenzionale richiede l'aggiunta o l'adeguamento delle dosi di intermedia. Le percentuali dei due tipi d'insulina dipendono dai valori glicemici. • Schema c. E' il più fisiologico. E' indicato, inoltre, soprattutto nell'adolescente, quando le dosi sono elevate (1-1.5 UI/kg/die) o per migliorare il controllo metabolico (fenomeno alba, ipoglicemia notturne alle ore 2-4 del mattino). Per l'aggiunta di intermedia valgono le considerazioni fatte allo schema b. 				

Tabella 7. Schemi di terapia insulinica.

a) Fattori che influenzano l'assorbimento dell'insulina	
1) Sede d'iniezione:	
Addome-deltaide -glutei- coscia :	
rapidità d'assorbimento rispettivamente decrescente.	
Compartimento errato: tessuto adiposo.	
2) Profondità dell'iniezione:	
picco d'assorbimento:	30 min per sede intramuscolare profonda;
	60 min per sede intramuscolare superficiale;
	90-120 min per sede sottocutanea.
3) Le lipoipertrofie rallentano l'assorbimento	
4) Assorbimento più rapido:	
	nei soggetti magri rispetto ai grassi;
	dopo esercizio fisico;
	per massaggio nella sede d'iniezione;
	per aumento della temperatura cutanea nella sede d'iniezione;
	nelle sedi più vascolarizzate.
5) Variabilità intra individuale : 25% circa	
6) Variabilità inter individuale : 50% circa	
7) Caratteristiche dell'insulina:	
	tipo d'insulina (rapida-NPH- miscela);
	concentrazione (nessuna differenza tra U40 e U100);
	volume: più rapido per piccole dosi
	rispetto a grosse dosi;
	più rapido con insulina umana rispetto a quella suina e bovina.
b) Fattori che influenzano l'azione dell'insulina	
1 Perdita nella sede dell'iniezione	
2 Errore nella preparazione della dose (inclusa manipolazione)	
3 Rotazione continua della sede dell'iniezione	
4 Intervallo dall'inizio dei pasti	
5 Variazione dei carboidrati dei pasti	
6 Esercizio fisico variabile	
7 Infezioni e malattie	
8 Resistenza all'insulina in pubertà (ormone della crescita)	
9 Fase del ciclo mestruale	

Tabella 8. Fattori che influenzano assorbimento e azione dell'insulina.

- **Se la glicemia è < 50 mg/dl:**
 - Ridurre l'insulina rapida pre-prandiale di 2-3 U.
 - Ritardare l'iniezione al momento del pasto.
 - Includere una porzione di 10 gr di carboidrati.
- **Se la glicemia è 50-70 mg/dl:**
 - Ridurre l'insulina rapida pre-prandiale di 1-2 U.
 - Ritardare l'iniezione al momento del pasto.
- **Se la glicemia è 70- 130 mg/dl:**
 - Assumere la dose stabilita di insulina rapida.
- **Se la glicemia è 130- 150mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 1 U.
- **Se la glicemia è 150- 200 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 2 U.
- **Se la glicemia è 200-250 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 3 U.
 - Considerare la possibilità di ritardare il pasto di 15 min (fino a 45 min dopo la somministrazione).
- **Se la glicemia è 250-300 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 4 U.
 - Considerare la possibilità di ritardare il pasto di 20-30 min (fino a 40-60 min dopo la somministrazione).
- **Se la glicemia è 300-350 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 4 U.
 - Considerare la possibilità di ritardare il pasto di 20-30 min (fino a 40-60 min dopo la somministrazione)
 - Dosare corpi chetonici. Se aumentati assumere liquidi e supplemento di insulina 1-2 unità. Ricontrollare dopo 2-3 ore.
- **Se la glicemia è 350-400 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 6 U.
 - Considerare la possibilità di ritardare il pasto di 20-30 min (fino a 40-60 min dopo la somministrazione).
 - Dosare corpi chetonici. Se aumentati assumere liquidi e supplemento di insulina 1-2 unità. Ricontrollare dopo 2-3 ore.
- **Se la glicemia è > 400 mg/dl:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 7 U.
 - Considerare la possibilità di ritardare il pasto di 30 min (fino a 50-60 min dopo la somministrazione).
 - Dosare corpi chetonici. Se aumentati assumere liquidi e supplemento di insulina 1-2 unità. Ricontrollare dopo 2-3 ore.
- **Se il pasto è più abbondante del solito:**
 - Aumentare la dose di insulina rapida di 1-2 U.
- **Se il pasto è meno abbondante del solito**
 - Ridurre la dose di insulina rapida di 1-2 U.
- **Se dopo il pasto è prevista attività fisica superiore all'abituale:**
 - Assumere supplemento di glucidi o ridurre la dose di rapida di 1-2 U.
- **Se dopo il pasto è prevista attività fisica inferiore all'abituale:**
 - Ridurre la dose di rapida di 1-2 U.

Tabella 9. Algoritmo pre-prandiale. Lo schema seguente è orientativo per modificare la dose di insulina rapida pre-prandiale.

- L'insulina somministrata con modalità basale (insulina intermedia al momento di coricarsi) agisce durante la notte con effetti che si riflettono sulla glicemia notturna e al risveglio.
 - L'insulina rapida somministrata prima di colazione svolge la sua azione principale tra la colazione e il pranzo. Il suo effetto si riflette soprattutto sulla glicemia precedente al pranzo.
 - L'insulina rapida somministrata prima di pranzo svolge la sua azione principale tra il pranzo e la cena. Il suo effetto si riflette soprattutto sulla glicemia precedente alla cena.
 - L'insulina rapida somministrata prima di cena svolge la sua azione principale tra la cena e le prime ore della notte. Il suo effetto si riflette soprattutto sulla glicemia al momento di coricarsi.
- 1. Iperglicemia non spiegabile da modificazioni nella dieta, nell'esercizio fisico o nelle dosi di insulina.**
- Se la glicemia prima di colazione è >130 mg/dl per 3 giorni di seguito, aumentare l'insulina basale (intermedia iniettata prima di coricarsi) di 1-2 U. Prima di mettere in pratica questo adeguamento, verificare che la glicemia tra le 2-4 ore del mattino non sia inferiore a 70 mg/dl.
 - Se la glicemia prima di pranzo è >130 mg/dl per 3 giorni di seguito, aumentare l'insulina somministrata a colazione di 1-2 U.
 - Se la glicemia prima della cena è >130 mg/dl per 3 giorni di seguito, aumentare l'insulina somministrata a pranzo di 1-2 U.
 - Se la glicemia al momento di coricarsi è >130 mg/dl per 3 giorni di seguito, aumentare l'insulina somministrata a cena di 1-2 U.
 - Aumentare la dose di una sola componente del trattamento per volta, iniziando da quella relativa alla prima glicemia da correggere nel corso della mattinata.
- 2. Ipoglicemia non spiegabile da modificazioni nella dieta, nell'esercizio fisico o nelle dosi di insulina.**
- Se la glicemia prima di colazione è <70 mg/dl, o se il paziente presenta ipoglicemia notturna, ridurre l'insulina basale (intermedia iniettata prima di coricarsi) di 1-2 U.
 - Se la glicemia prima di pranzo è <70 mg/dl, o se il paziente presenta ipoglicemia tra la colazione e pranzo, ridurre l'insulina prima di colazione di 1-2 U.
 - Se la glicemia prima di cena è <70 mg/dl, o se il paziente presenta ipoglicemia tra la colazione e pranzo, ridurre l'insulina prima di pranzo di 1-2 U.
 - Eseguire un dosaggio della glicemia in presenza di sintomi di ipoglicemia. Trattare le ipoglicemie con l'assunzione di 10-15 grammi di carboidrati.

Tabella 10. Algoritmo di adeguamento basato sul profilo glicemico.

d) Terapia insulinica nelle varie età (vedi anche capitolo diabete nelle varie età).

- Nei bambini in età prescolare l'obiettivo del controllo metabolico è un livello di HbA1c (espressione della concentrazione integrata della glicemia delle 4-5 settimane precedenti) compreso tra 7.0 e 8.0%, tale comunque da prevenire episodi di ipoglicemia (difficili da riconoscere e da trattare e potenzialmente dannosi per il sistema nervoso centrale) e di chetoacidosi. Gli schemi di terapia insulinica andranno personalizzati in considerazione della marcata instabilità metabolica in questa fascia d'età.

- Per i bambini prepuberi l'obiettivo del controllo metabolico può essere una HbA1c inferiore a 7.5%. Lo schema di terapia insulinica più fisiologico prevede 4 iniezioni con 3 dosi di insulina pronta ai pasti ed una di insulina ritardata prima di andare a letto. La riduzione a 3 iniezioni, con associazione di insulina ritardata con insulina rapida prima di cena può essere effettuata in assenza di ipoglicemie notturne e di aumento glicemico al mattino per effetto alba. L'aggiunta di insulina ritardata alle prime due iniezioni di rapida prima di colazione e pranzo può essere necessaria in relazione all'orario ed al numero dei pasti (spuntini compresi).

- **Adolescenti.** L'obiettivo del controllo metabolico è una HbA1c inferiore a 7.5%. Gli schemi di terapia insulinica sono i medesimi proposti per l'età scolare.

- **Il fabbisogno insulinico.**

- Nei primi due gruppi di pazienti è in genere inferiore o uguale ad 1 U / kg / die (la dose d'insulina media è di circa 0.80 U / kg / die nei prepuberi); superare queste dosi nei prescolari e scolari è raramente efficace e, piuttosto, suggerisce la necessità di rivedere l'intero programma terapeutico (alimentazione, attività fisica, schemi di insulina).
- Negli adolescenti la dose può superare 1 U / Kg / die, fino a 1.5 U / kg / die per un fisiologico aumento del fabbisogno insulinico. Va posta attenzione all'incremento ponderale che può far seguito ad un trattamento insulinico intensificato. Per fabbisogni molto elevati valgono le considerazioni fatte per l'età scolare.
- E' possibile, e preferito specie in età adolescenziale, l'uso di penne per iniezione d'insulina, di cui si consigliano i modelli con variazioni di 1 singola unità (per i più piccoli sarebbero utili anche variazioni di 0.5 U).
- L'uso di insuline premiscelate, pur non considerato ottimale per la necessità in età pediatrica di modificare frequentemente il rapporto tra le 2 insuline, può essere preferito da soggetti con controllo stabile per la maggiore praticità d'uso (e con riduzione della frequenza delle crisi ipoglicemiche per la minor quantità d'insulina ritardo in genere somministrata) (29, 30).

e. Trattamento insulinico in situazioni particolari.

- Nelle tabelle 11 e 12 sono schematizzati gli algoritmi terapeutici per il trattamento insulinico nel corso di malattie intercorrenti e durante interventi chirurgici.
- Il trattamento della chetoacidosi è descritto nel relativo capitolo.

<p>a) Monitoraggio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glicemia ogni 4 ore (raramente 2 ore) e registrare i valori sul diario; • continuare tale controllo anche durante le ore notturne; • controllare acetonuria ogni 4 ore e registrare sul diario. <p>b) Trattamento della malattia intercorrente (antipiretici, antibiotici, eventualmente antiemetici).</p> <p>c) Somministrazione di liquidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mantenere idratazione con assunzione frazionata ogni ora di liquidi senza calorie; • in caso di nausea, vomito o inappetenza: • per glicemie > 250 mg/dl: sostituire il pasto con liquidi senza calorie; • per glicemie 180- 250 mg/dl: sostituire il pasto con 15 g CHO in liquido (in 1-2 ore); • per glicemie < 180 mg/dl: liquidi o cibi con stessa dose di CHO del pasto. <p>d) Somministrazione d'insulina: secondo i valori della glicemia</p> <p>1) Glicemia moderatamente elevata (72 -280 mg/dl) somministrare dose abituale d'insulina con mantenimento idratazione</p> <p style="padding-left: 40px;">controllo glicemia e acetonuria ogni 4 ore</p> <p>2) Glicemia elevata (> 280 mg/dl) senza acetonuria: dose abituale d'insulina + supplemento Rapida 20% dose giornaliera</p> <p style="padding-left: 40px;">controllo glicemia e acetonuria ogni 4 ore</p> <p style="padding-left: 40px;">in assenza di acetonuria somministrazione di supplementi di Rapida e con controlli ogni 4 ore</p> <p>3) Glicemia elevata (> 280 mg/dl) con acetonuria: in presenza di sintomi di chetoacidosi (vomito, sensorio, Kusmaull): ricovero in ospedale</p> <p style="padding-left: 40px;">in assenza di sintomi: dose abituale d'insulina + supplemento Pronta 25% dose giornaliera</p> <p style="padding-left: 40px;">controllo glicemia e acetonuria ogni 2-4 ore: se riduzione glicemia e acetonuria: proseguire con supplementi di Rapida se peggioramento con comparsa di sintomi o persistenza acetonuria: ricovero in ospedale</p> <p>4) Glicemia bassa (< 72 mg/dl) : ridurre dose d'insulina (fino al 50% dell'abituale) e somministrare bevande</p> <p style="padding-left: 40px;">controllare glicemia ogni ora: se persiste glicemia bassa ricovero</p>
--

Tabella 11. Protocollo di trattamento a domicilio nel corso di malattie intercorrenti.

Fase pre-operatoria	
Controllare: Glicemia, azotemia, elettroliti, acetonuria.	
Approntare:	
1) Infusione venosa: glucosata al 5% con KCL (10 mmol per 500 ml) +/- NaCl (infondere secondo il peso: vedi schema).	
2) Soluzione d'insulina (infusione con pompa preferibile) : 1 unità di Rapida / 1 ml (Pronta in fisiologica normale allo 0.9%); infondere secondo lo schema in tabella, in modo da mantenere la glicemia tra 110 e 200 mg/dl.	
Fase intra-operatoria	
Controllare la glicemia secondo la stabilità del paziente: ogni 30 minuti intra-operativamente fino ad intervalli di 2 ore post-operativamente. Iniziare infusione d'insulina quando la glicemia supera 180 mg/dl.	
Fase post-operatoria	
Controllare glicemia e potassiemia, elettroliti. Continuare infusione d'insulina secondo la tabella fino alla ripresa dell'alimentazione orale. Sospendere gradualmente l'infusione d'insulina.	
a) Schema d'infusione di liquidi.	
Peso corporeo	Volume di liquidi
1-10 kg	4 ml/kg/ora
10-20 kg	aggiungere 2 ml/kg/ora
> 20 kg	aggiungere 1 ml/kg/ora
b) Schema d'infusione d'insulina (velocità standard 0.05 U /kg/ora; variare secondo glicemia)	
Glicemia mg/dl	Infusione d'insulina unità/kg/ora
0 -90	0
108 - 180	0.05
198 - 270	0.1
288 - 360	0.15
> 360	0.2

Tabella 12. Trattamento peri-operatorio del bambino con diabete.

Alimentazione

L'alimentazione di un bambino e adolescente con diabete non differisce sostanzialmente da quella di un soggetto non diabetico. Non dieta ma alimentazione ed educazione alimentare del bambino e famiglia per una corretta scelta e distribuzione di cibi nell'arco della giornata, in relazione con lo schema di terapia insulinica e l'attività fisica (32- 37).

a. Obiettivi. Gli obiettivi di una corretta alimentazione nel diabete tipo 1 sono i seguenti:

- fornire la quantità di calorie necessarie ad una normale crescita staturponderale;
- contribuire al mantenimento di livelli glicemici adeguati;
- consentire ottimali concentrazioni plasmatiche di lipidi;
- prevenire, ritardare o trattare fattori di rischio o complicazioni come ipoglicemia, malattie intercorrenti, problemi correlati all'attività fisica, malattie renali, ipertensione e malattie cardiovascolari;
- favorire un buon stato di salute attraverso uno stato ottimale di nutrizione;
- promuovere un senso di normalità in relazione ai cibi e ai comportamenti alimentari, con uno schema di terapia insulinica e un piano alimentare personalizzato ai bisogni del bambino e famiglia.

b. Distribuzione dei principi nutritivi (32-37).

- **Calorie:** in relazione al fabbisogno energetico individuale.
- **Carboidrati:** 58-60% delle calorie totali; preferenza agli alimenti naturali, ricchi di carboidrati a lento assorbimento e di fibre. Il saccarosio e gli altri zuccheri non hanno di per sé una influenza negativa sul controllo della glicemia.
- **Proteine** 10-12% delle calorie totali (10% in presenza di nefropatia).
- **Lipidi** 30% delle calorie totali (colesterolo < 250 mg/ die)
Distribuzione:
 - < 10% acidi grassi saturi
 - 10% (7-10%) acidi grassi poliinsaturi
 - la quota restante acidi grassi monoinsaturi
- **Sodio** (meno di 300 mg/die) (1.5 –8 grammi /die).
- **Alcol:** rischio di ipoglicemia se assunto a digiuno.
- **Fibre:** 0.5 g/kg die.

c. I componenti nutritivi (32-37).

- **L'apporto energetico.** L'apporto delle calorie deve essere pari al di-

spendio energetico **in modo da mantenere un peso adeguato**. Da qui il consiglio dei LARN (1996) (32) a non indicare il fabbisogno predeterminato di calorie/kg corporeo, quanto piuttosto il peso corporeo medio adeguato per età e il fabbisogno di grammi proteine/die (vedi tabella LARN). Il fabbisogno di calorie varia da soggetto a soggetto secondo diversi parametri (età, sesso, attività fisica) e pertanto va individualizzato. Il peso corporeo è un buon parametro per l'adeguamento calorico che va ridotto in caso di eccesso ponderale. Per un'indicazione delle calorie per le varie età è possibile fare riferimento ai dati LARN.

- **I carboidrati.** Il fattore critico che condiziona il livello glicemico postprandiale è **soprattutto il quantitativo di carboidrati del pasto più che il tipo dei carboidrati assunti**. La necessità di eliminare gli zuccheri a rapido assorbimento non è più una richiesta imperativa. Nella pianificazione alimentare si può quindi essere più elastici. *I cibi contenenti carboidrati e il loro inserimento nell'alimentazione del diabetico vanno discussi in termini di valore nutritivo (indice di densità nutritiva dell'alimento, ossia il rapporto tra percentuale di copertura del fabbisogno in nutrienti e percentuale di copertura del fabbisogno calorico) (39) e non secondo la necessità di eliminarli dalla dieta.* In tabella 13 è riportato l'indice glicemico dei diversi alimenti (ossia il raffronto tra la risposta glicemica dovuta all'alimento con quella standard dell'ingestione del glucosio): esso dipende da diversi fattori (tipo dei glucidi; stato liquido o solido dell'alimento; modalità di cottura; presenza contemporanea di altri nutrienti che rallentano l'assorbimento come grassi e fibre o che aumentano anche la glicemia come le proteine) e quindi andrebbe individualizzato; tuttavia viene mostrato per dare un'idea di come non si possa considerare solo la semplice classificazione degli zuccheri in semplici e complessi per consigliarne o eliminarne l'introduzione nell'alimentazione del diabetico.

- **Le proteine.** Il fabbisogno non differisce dai soggetti non diabetici (da 2.2 grammi/kg/die nei lattanti a 0.9 grammi/kg/die nell'adolescente). Metà di origine animale e metà di origine vegetale.

Anni	Peso (kg)	Proteine (g/die)
1- 3	9-16	13-23
4- 6	16-22	21-28
7- 9	23-33	29-42
Maschi		
11- 14	35-53	44- 65
15- 17	55- 56	64 - 72
18 - 29	65	62
Femmine		
11-14	35 -51	43 - 58
15-17	52-55	56 - 57
18-29	56	53

Tabella. Fabbisogno di proteine e peso corporeo (LARN, 1996)

Amido/ pane:	
Pane tostato	95
Grano bianco	100
Grano integrale	99
Cereali:	
Riso	96
Spaghetti bianchi.....	83
Spaghetti integrali.....	66
Mais.....	87
Cerali colazione:	
Corn flakes.....	119
Biscotti.....	82
Legumi:	
Fagioli	60
Lenticchie	43
Vegetali:	
Piselli.....	74
Patata.....	116
Frutta:	
Arancia	66
Mela.....	53
Ciliegia	32
Pera	47
Pesca	40
Banana	79
Uva	62
Uva passa	93
Latticini:	
Gelato	52
Latte scremato	46
Latte intero.....	49
Yogurt	52
Zuccheri:	
Fruttosio	30
Glucosio	138
Miele	126
Maltosio	152
Saccarosio.....	86

Tabella 13. Indice glicemico degli alimenti in relazione con pane bianco (10 grammi).

- **I grassi.** Riduzione dei grassi totali e dei grassi saturi (di origine animale) a meno del 10% per ridurre i fattori di rischio cardiovascolare. Favorire i grassi monoinsaturi (olio d'oliva e pesce). I lipidi introdotti con l'alimentazione influenzano la componente lipidica delle membrane cellulari, influenzandone fluidità e funzione (aumento della insulino-resistenza dovuta

ai lipidi saturi); inoltre la alterazione delle membrane cellulari può essere una concausa delle complicanze tardive (16, 40).

- **Fibre.** In particolare quelle solubili (contenute nella frutta, verdura e legumi) che hanno un effetto favorevole nel ritardare l'assorbimento di zuccheri e grassi.

- **La piramide degli alimenti.** Per l'assunzione quotidiana dei cibi :

- **alla base cereali, legumi e farinacei;**
- **abbondante l'introduzione di vegetali e frutta;**
- **latte, latticini, carne e equivalenti essenziali ma in moderate quantità**
- **grassi e dolci in maniera molto limitata.**

d. Distribuzione e composizione dei pasti.

- Distribuire il cibo in tre pasti principali (**colazione, pranzo e cena**) e tre spuntini (**metà mattinata, merenda ed eventualmente prima di coricarsi**).

- Distribuire le calorie approssimativamente come segue: colazione 20%; pasti principali 30-40%; spuntini 10%.

- Sottolineare l'importanza dell'assunzione di carboidrati a lento assorbimento (cereali e farinacei) e raccomandare che ad ogni pasto ne venga introdotta una quota (pasta, riso, farinacei nei pasti principali e pane o equivalenti negli spuntini).

- Limitare il consumo di cibi animali a due sole porzioni al giorno, per controllare l'assunzione di proteine e grassi animali.

- **Formaggi.** L'abuso di formaggi può essere più dannoso di un'assunzione troppo frequente di carni.

- Non sostituire i grassi animali saturi con le margarine, che se anche di origine vegetale contengono acidi grassi aterogeni e trombogenici.

- **Dolci.** Assunzione concessa un paio di volte alla settimana alla fine di un pasto principale, quando la contemporanea presenza di altri alimenti rallenta l'assorbimento di zuccheri semplici e grassi in essi contenuti.

- **Bibite.** Sconsigliarne l'uso indiscriminato che, specie negli adolescenti, contribuisce al peggioramento del controllo glicemico.

e. La prescrizione dietetica.

- **La prescrizione dietetica deve essere personalizzata.** La pianificazione di un programma alimentare deve essere fatta sulla base di una valutazione nutrizionale e successivamente modificata, se necessario, in base ai dati clinici. Questa indicazione sostituisce quella precedente di una dieta standard adatta a tutti i pazienti.

- Tuttavia è utile fornire il diabetico di una "dieta" tipo, a titolo esemplificativo, con indicazione di calorie e contenuto di carboidrati in grammi per ogni pasto, corredata di liste di scambio, in modo che diabetico e famiglia possano essere informati sulla composizione dei pasti ed abbiano la possibilità di effettuare scambi e sostituzioni.

- **Valutazione nutrizionale.** Si basa sui seguenti parametri.
 - Valutazione dell'accrescimento staturale e ponderale ad ogni vista, confrontate con tabelle di accrescimento. Le deviazioni staturali e soprattutto le variazioni ponderali richiedono una rivalutazione dell'apporto calorico.
 - Storia alimentare e dell'attività fisica del bambino e adolescente (vedi tabella).
 - Parametri biochimici (valori glicemici, HbA1c); lipidi plasmatici.
 - Schema di terapia insulinica.
 - Livello socioeconomico.
 - Aspetti psicologici (barriere, disponibilità al programma dietetico).
- 1. **Formulare la dieta iniziale sulla base dell'alimentazione abituale** del bambino e adolescente, considerando calorie, cibi preferiti, orario e luogo dei pasti.
- 2. **Scegliere lo schema insulinico che sia compatibile** con i ritmi abituali del bambino e adolescente (orario pasti, ore di sonno e attività fisica).
- 3. **Adattare la somministrazione d'insulina ai pasti** (osservando l'andamento delle glicemie e modificando dosi e altri aspetti della terapia insulinica sulla base dell'apporto dei carboidrati).
- 4. **Seguire andamento delle glicemie, HbA1c, peso corporeo, lipemia, pressione arteriosa e modificare la dieta secondo gli obiettivi prefissi.**
- 5. **Mettere a punto algoritmi personali** per le relazioni tra consumo dei carboidrati, insulina ed esercizio fisico, in modo che diabetico e famiglia possano effettuare variazioni.
- **Ruolo dell'autocontrollo della glicemia.** La valutazione del profilo glicemico è necessaria per adeguare alimentazione e schema terapeutico.

Orario glicemia	Informazione ricercata	Strategie correttive
A digiuno	Efficacia della insulina notturna nel sopprimere produzione epatica di gluc.	Aggiustare dose/orario della insulina attiva di notte; rivedere spuntino notturno.
2 ore dopo il pasto o prima del pasto successivo	Efficacia della dose di insulina pre-preandiale.	Aggiustare dose/orario insulina pre-preandiale; mettere a punto algoritmo di aggiustamento; rapporto insulina/ g carboidrati; rivalutare metodi per quantificare i glucidi (tabelle, porzioni).

- **Comportamenti alimentari e ipoglicemia.** I comportamenti alimentari inadeguati che contribuiscono all'ipoglicemia sono i seguenti.
 - ritardo o salto di un pasto o spuntino programmato;
 - inadatta sincronizzazione tra somministrazione di insulina e pasto;
 - eccessive dosi d'insulina rispetto al pasto (per errore del calcolo della dose o per consumo di quantità minore di carboidrati);
 - supplemento glucidico inadeguato all'esercizio fisico (in assenza di aggiustamenti insulinici);
 - consumo di alcool a digiuno.
- **Calcolo dei carboidrati e del rapporto insulina/ carboidrati (38).**
 - a. I carboidrati assunti con il pasto rappresentano il principale fattore che influenza le escursioni glicemiche postprandiali; inoltre, circa il 90% dei carboidrati dei pasti è convertito in glucosio entro 1-2 ore dal pasto.
 - b. **I glucidi introdotti con la dieta sono il fattore principale nella determinazione del fabbisogno insulinico associato al pasto** e pertanto una quantificazione dei carboidrati contenuti in ogni pasto è importante per stabilire la dose di insulina pre-prandiale.
 - c. Durante la dieta abituale, le porzioni di cibo vengono pesate (per acquisire la capacità di valutare la grandezza delle porzioni).
 - d. Viene annotata la glicemia pre-prandiale, i grammi di carboidrati assunti al pasto, la dose d'insulina ad azione rapida pre-prandiale e la glicemia post-prandiale (1.5 – 2 ore dopo il pasto). In tal modo si può stabilire il **rapporto insulina/carboidrati**, ossia le dosi medie di insulina necessarie per utilizzare una specifica quantità in grammi di carboidrati (ottenendo una glicemia post-prandiale nel target stabilito).
 - e. Il rapporto solito per bambini in età scolare e adulti è di **1 unità d'insulina ogni 15 grammi di carboidrati (0.06 U /grammo CHO)**. Gli adolescenti presentano maggiore resistenza con un fabbisogno di **1 U per 7-8 grammi di CHO**. All'altro estremo, bambini in età prescolare sono più sensibili all'insulina e richiedono **0.5 unità d'insulina ogni 15 grammi di CHO**.
 - f. **E' necessario stabilire il rapporto insulina/ carboidrati per il singolo paziente** per tentativi ed errori. In maniera più sofisticata anche per i vari pasti (maggiore per colazione).
 - g. Il calcolo dei grammi dei carboidrati per pasto può essere fatto
 - **sommando il contenuto dei carboidrati** contenuto in ogni cibo del pasto (indicati nel menù tipo consegnato al paziente),
 - oppure con il **calcolo delle sostituzioni contenenti carboidrati** (liste di scambio o tabelle degli equivalenti alimentari: vengono indicate le porzioni di cibo che forniscono la stessa quantità di carboidrati) (nella tabella sono riportati gli alimenti contenenti una porzione o 10 grammi di carboidrati).

- h. La dose d'insulina pre-prandiale andrà calcolata sulla base dell'assunzione anticipata dei carboidrati del pasto in aggiunta all'aggiustamento per i livelli di glicemia pre-prandiali (vedi algoritmi nel capitolo della terapia insulinica).
- i. L'adeguamento insulina/carboidrati può essere introdotto gradualmente:
- ad un singolo spuntino;
 - suggerendo la introduzione di quantità stabilite di carboidrati ai pasti (indicate nella dieta tipo), lasciando invariata la dose d'insulina;
 - con scelte di carboidrati usando liste di scambio o sostituzioni (**considerare equivalenti 1 sostituzione o porzione di farinacei, latticini e frutta**). In alcuni pazienti può essere utile considerare l'effetto glucidico delle proteine per un miglior controllo della glicemia (tre sostituzioni di proteine equivalgono a 1 sostituzione di CHO, poiché il 50-60% delle calorie derivanti dalle proteine contribuiscono alla glicemia) (tabella 14).
 - L'uso di analogo dell'insulina lispro in combinazione con la conta dei carboidrati può consentire un ottimale controllo delle glicemie post-prandiali, specie nelle fasce d'età con maggiore irregolarità dell'alimentazione, nei bambini prescolari e negli adolescenti; l'insulina lispro può essere iniettata prima o anche dopo i pasti.

f. Aumento del peso durante il trattamento intensivo. Un aumento del peso si verifica con frequenza quando si raggiunge un buon controllo glicemico per effetto di un trattamento glicemico intensivo. Le cause sono l'attività anabolica dell'insulina in presenza di eccessivo introito calorico. Le strategie nutrizionali per correggere e prevenire l'aumento del peso sono indicate nel capitolo della terapia insulinica.

g. Ruolo dell'educazione all'autogestione nutrizionale (35). E' necessario un programma educativo per l'autogestione dell'alimentazione da parte del diabetico e della sua famiglia. In generale l'approccio in età pediatrica è quello di fornire la famiglia di iniziali nozioni nutritive e di un piano alimentare strutturato con possibilità di scambi. Inizialmente si istruisce la famiglia ad una certa flessibilità nell'ambito degli scambi consigliati sul menù. Segue l'istruzione alimentare continua ed in profondità per consentire alla famiglia l'autogestione e la personalizzazione dell'alimentazione.

• **Nozioni.**

- Informare sui principi alimentari di una corretta alimentazione (39).
- Influenza dei cibi (tipo e quantità) sul controllo della glicemia e lipemia.

	Quantità (gr) con 10 gr CHO	Calorie	Fibre gr in 100 gr
a. Latticini			
Latte	200	135	
Yogurt	230 (2 porzioni)	150	
b. Farinacei			
Pane (bianco, integrale)	20	50	0.3 integrale
Biscotti	14 (2 porzioni)	60	0.3 integrale
Croissant	20	60	
Legumi	50	50	3
Pasta/ semola	50	55	----
Patata:			
(bollita)	50	35	0.25
(fritta)	33	75	----
(chips)	17		
Riso	33	40	----
Farina di grano	12 (1 cucchiaino)	40	----
c. Frutta			
Quella abituale	100	55	1
Banana	50	45	3
Uva	50	35	0.25
Anguria	150	45	2
Melone	150	45	0.5
Fragola	180	45	1.5
Frutta secca	50	300	10
d. Verdura /ortaggi			
Cavoli (cotti)	200	40	1.2
Funghi	175	380 (fritti)	
Carciofi	150	2	
Peperoni	150	40	1.2
Carote:			
(cotte)	150	40	1.2
(crude)	100	40	1.2
Cipolla	100	355 (fritta)	1.3
Barbabietola	100	35	3
Piselli	100	70	3
Fave	100	110	3

Tabella 14. Alimenti contenenti 1 porzione di carboidrati (10 grammi).

- Importanza della regolarità dell'orario dei pasti.
- Orari e composizione di spuntini.
- Educare alla scelta dei cibi, misura delle porzioni, sostituzioni o scambi; contenuto in carboidrati e lipidi.
- Dimostrare come pianificare l'alimentazione in maniera flessibile.
- Importanza delle fibre; elenco cibi con fibre e strategie per assunzione.

- Effetti dell'alcool.
- Lettura della composizione dei cibi dalle etichette.
- Modalità di cottura.
- Scelta di cibi in particolari circostanze (ristorante, feste, ecc.).
- Alimentazione durante le malattie intercorrenti.
- Controllo alimentare della ipoglicemia.
- Introduzione di carboidrati prima, durante e dopo attività fisica.
- Importanza dell'alimentazione sul controllo glicemia, accrescimento, benessere.
- Importanza del controllo del peso.
- Educare ad *analizzare il profilo glicemico non solo in rapporto all'insulina ma anche all'alimentazione (tipo, quantità e tempo di assunzione dei cibi)*. Utile confrontare in parallelo il menù o la registrazione di assunzione di cibi.
- Educazione a *prendere decisioni e risoluzione dei problemi di ogni giorno per mantenere insulina, alimentazione e attività fisica in rapporti adeguati al raggiungimento degli obiettivi terapeutici*.
- **Stadi educativi.** L'intervento educativo va svolto in stadi successivi, con prescrizioni graduali.
 1. **Istruzione iniziale:** nozioni di base, cibi consigliati, piramide alimentare; menù con alternative.
 2. **Istruzione approfondita:** liste di scambio; conteggio carboidrati; conteggio grassi; conteggio calorie.
 3. **Educazione al problem-solving:** adeguamento insulina, alimentazione, attività fisica.
 4. **Incontri educativi di gruppo; istruzione individuale ad ogni visita.**
 5. **Centrata sul diabetico e famiglia:** storia alimentare e pianificazione alimentare; stile di vita; motivazione; capacità ad apprendere (tabella 15).

<p>1. Lattante</p> <ul style="list-style-type: none">- Tipo di allattamento diurno e notturno- Tipo e quantità di cibi solidi- Regolarità dell'alimentazione- Ritmi del sonno- Scelta dei cibi/ preferenze/ conflittualità nelle preferenze <p>2. Bambino prescolare e scolare</p> <ul style="list-style-type: none">- Orari e luogo di pasti e spuntini- Alimentazione abituale in casa, a scuola, asilo- Preferenze e avversioni per i cibi- Orari familiari, scolastici e in weekends di pasti e attività fisica- Coinvolgimento nella scelta dei cibi- Scelta dei cibi per eventi speciali- Uso del cibo come premio o punizione- Regole ai pasti, comportamenti alimentari, regolarità nei pasti <p>3. Adolescente</p> <ul style="list-style-type: none">- Partecipazione ai pasti in casa- Orari in casa, scuola, lavoro, attività fisica e sportiva- Bevande e cibi assunti durante attività fisica- Frequenza, luogo e tipi di cibi dei pasti fuori casa- Uso di alcool- Influenza dei compagni sulla scelta di cibi e immagine corporea- Coinvolgimento nell'acquisto e preparazione dei cibi- Capacità nell'assunzione di responsabilità per la scelta dei cibi e pianificazione alimentare- Attitudini rispetto al peso corporeo

Tabella 15. Aspetti della storia nutrizionale e di attività fisica nelle diverse età pediatriche.

Esercizio fisico

L'esercizio fisico, con la terapia insulinica, la corretta alimentazione e l'autogestione, è una variabile importante da controllare per un trattamento ottimale del diabete.

- L'attività fisica moderata va sempre consigliata mentre lo sport o un'attività fisica programmata e intensa non deve essere un'imposizione ma una libera scelta, dettata da un desiderio motivato: in quest'ultimo caso il giovane potrà trarre dallo sport più che un miglioramento del suo stato glicemico un beneficio per la sua autostima e il suo senso di benessere.

- In ogni caso una corretta istruzione consentirà di evitare rischi per l'attività fisica e di non disturbare il controllo glicemico.

a. Adattamento all'attività fisica nel soggetto non diabetico (41, 42).

- Durante l'esercizio fisico la glicemia rimane stabile per un equilibrio tra la captazione del glucosio da parte del muscolo e la produzione epatica del glucosio.

1. Nei primi 5-10 minuti il muscolo utilizza il glucosio derivante da glicogeno depositato nei muscoli.
2. Quando l'esercizio fisico si protrae oltre 20-30 minuti, per l'esaurimento del glicogeno muscolare, viene utilizzato il glucosio immesso nel sangue dal fegato (che lo ottiene dalla glicogenolisi e in seguito dalla neoglicogenesi).
3. Quando l'esercizio fisico si protrae ulteriormente, il muscolo utilizza come fonte di energia, in percentuale sempre maggiore, i grassi del tessuto adiposo.

- La stabilità glicemica è il risultato di un **adattamento ormonale**:

1. diminuisce la produzione d'insulina, che facilita la produzione epatica di glucosio e la lipolisi;
2. aumenta la produzione di ormoni controinsulari:
 - aumenta il glucagone, che stimola la glicogenolisi;
 - aumenta la adrenalina, che stimola la neoglicogenesi;
 - aumentano cortisolo e ormone della crescita, in un secondo momento, per stimolare la lipolisi necessaria in un esercizio fisico protratto.

- Nel periodo che segue l'esercizio fisico, aumenta il passaggio del glucosio dal sangue nei muscoli e fegato per ricostituire i depositi di glicogeno.

1. Per ricostituire i depositi di glicogeno possono essere necessarie 24-48 ore.
2. Nel periodo post-esercizio i muscoli sono più sensibili all'azione dell'insulina.

b. Esercizio fisico e diabete (41- 42).

• Nel soggetto diabetico l'omeostasi ormonale è alterata e la risposta all'esercizio fisico varia secondo lo stato di insulinizzazione del soggetto, come è schematizzato nella tabella seguente:

	Non diabetici	Diabetici	
		bene insulinizzati	con deficienza d'insulina
Insulina	ridotta	aumentata	insufficiente
Glicemia	invariata	ridotta	aumentata
Corpi chetonici	ridotti	ridotti	aumentati
Glucagone	aumento	aumento	aumento
Catecolamine	aumento	aumento	aumento
Ormone della crescita	aumento	aumento	aumento
Cortisolo	aumento	aumento	aumento

Modifiche metaboliche e ormonali durante l'esercizio fisico in bambini diabetici e normali

- **Effetto dell'esercizio fisico nel diabetico.** Dipende dallo stato di insulinizzazione del soggetto.
 - **Ipoglicemia quando la dose d'insulina è adeguata.** La crisi ipoglicemica può verificarsi nel corso o dopo l'esercizio.
 - a) **Nel corso:** per maggior presenza d'insulina (assorbimento aumentato dai siti d'iniezione corrispondenti ai muscoli in attività per la maggior vascolarizzazione del muscolo in funzione; impossibilità della riduzione dell'insulina iniettata parallelamente alla diminuzione della glicemia) che inibisce la liberazione epatica di glucosio. La zona addominale è indicata come sede d'iniezione nel diabetico sportivo, anche se l'assorbimento è più rapido rispetto alle altre sedi.
 - b) **Dopo l'esercizio:** per il protrarsi del passaggio del glucosio nei muscoli e nel fegato data la necessità di ricostituire, durante il riposo, i depositi di glicogeno; per l'aumento della sensibilità all'insulina nel periodo post-esercizio. Il diabetico corre il rischio di crisi ipoglicemica tardiva, fino a 6-14 ore dopo un esercizio intenso. Particolare attenzione va posta alla prevenzione dell'ipoglicemia notturna dopo intenso esercizio fisico pomeridiano.
 - c) **Tuttavia l'effetto dipende** anche dalla sensibilità all'insulina che varia nel corso della giornata. Per esempio, data la resistenza all'insulina durante le prime ore della mattinata, dopo colazione l'esercizio fisico può non indurre una riduzione della glicemia.
 - **Peggioramento dell'iperglicemia.** Il diabetico mal controllato corre il rischio di peggiorare la iperglicemia in mancanza di adeguata

quantità d'insulina circolante: il glucosio non viene utilizzato dai muscoli; la produzione epatica di glucosio non viene inibita; non viene inibita la lipolisi e la produzione di corpi chetonici; processi accentuati dall'aumento degli ormoni controinsulari. Tale situazione di verifica quando la glicemia > 250 mg/dl, e/o in presenza di corpi chetonici. La iperglicemia post-esercizio per carenza d'insulina può essere intensa e protratta durante il giorno.

- **Altri rischi per esercizio fisico.**
 - Nelle lesioni microvascolari: emorragie retiniche; proteinuria.
 - Lesioni degenerative articolari.
 - Lesioni ortopediche per la neuropatia.
- **Vantaggi dell'esercizio fisico.** L'attività fisica nel diabetico va incoraggiata per i seguenti vantaggi:
 - Migliora la utilizzazione periferica del glucosio.
 - Aumenta la sensibilità periferica all'insulina.
 - Migliora il profilo lipidemico.
 - Diminuisce l'ipertensione.
 - Controlla il peso corporeo.
 - Migliora la sensazione di benessere e l'immagine di sé.

c. Adeguamento nell'esercizio fisico. Il diabetico deve ricevere le informazioni necessarie per l'adeguamento in occasione di attività fisica occasionale o per lo svolgimento di attività sportiva.

1. Attività fisica occasionale.

a. Considerazioni generali. Per l'adeguamento in previsione di un esercizio fisico è necessario osservare l'andamento della glicemia. Per scegliere se modificare la dose di insulina o assumere carboidrati, bisogna tener presente l'anticipo con il quale è stato programmato l'esercizio fisico. Se è sufficiente, è preferibile modificare la dose d'insulina maggiormente implicata per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Se l'esercizio fisico non è stato programmato in tempo tale da poter modificare la dose d'insulina, bisogna assumere un supplemento calorico. A seconda, poi, della glicemia e della durata dell'esercizio fisico, il supplemento di carboidrati potrà essere assunto prima, durante o dopo l'esercizio. Se, infine, l'esercizio fisico è stato intenso e prolungato, il rischio di ipoglicemia perdura anche nelle ore seguenti e spuntini addizionali possono essere necessari nelle ore successive. Nei soggetti in cui è importante il controllo del peso corporeo, l'esercizio fisico è necessario, ma si dovrebbe farlo senza la necessità di aumentare l'introito calorico (per esempio nelle ore successive ai pasti e comunque più con l'adeguamento della dose d'insulina).

b. Linee guida.

- **Adeguamento della dose dell'insulina quando l'esercizio è programmato.**
 1. Orientativamente, riduzione dal 20 al 50% della dose totale.
 2. Varia individualmente in relazione a diversi fattori (intensità dell'esercizio, glicemia, sviluppo puberale).
- **Monitoraggio della glicemia prima**, ogni 30 minuti durante e soprattutto **dopo l'esercizio** (fino a 12- 24 ore dopo, per evitare la ipoglicemia tardiva).
- **Assunzione di carboidrati in relazione con la glicemia prima dell'esercizio.**
 1. Glicemia <130 mg/dl. Assumere 2 porzioni da 10 grammi di carboidrati a lento assorbimento ogni 30 minuti di esercizio moderato; 3 porzioni se intenso.
 2. Glicemia 130-180 mg/dl. Assumere 1 porzione da 10 grammi di carboidrati a lento assorbimento ogni 30 minuti di esercizio; 2 porzioni se intenso.
 3. Glicemia 180-240 mg/dl. Non assumere zuccheri prima dell'esercizio. In caso di esercizio prolungato oltre 30 minuti o intenso controllare la glicemia.
 4. Glicemia >250 mg/dl. Rinviare l'esercizio fisico e controllare i corpi chetonici. Possibile supplemento di insulina. Rischio di peggioramento della glicemia e comparsa di chetosi.
- **Per la prevenzione dell'ipoglicemia e iperglicemia da esercizio fisico.**
 1. *Prima dell'esercizio.*
 - Valutare intensità e durata.
 - Pasti 1-3 ore prima; iniezione d'insulina 1 ora prima.
 - Riduzione dell'insulina con massima azione durante l'esercizio.
 - Se glicemia <100 mg/dl. Assunzione di carboidrati prima (vedi sopra).
 - Se glicemia >250 mg/dl: rinviare l'esercizio, dosare acetoneuria, aggiungere supplemento d'insulina.
 2. *Durante l'esercizio.*
 - Assunzione di carboidrati secondo la glicemia, specie se intenso.
 - Rimpiazzare la perdita di liquidi.
 - Monitorare la glicemia, specie se esercizio prolungato.
 3. *Dopo l'esercizio.*
 - Monitorare la glicemia, specie per esercizio fisico intenso. Nel caso di esercizio fisico intenso pomeridiano fino a 12 ore dopo, alle ore 2-3 del mattino, per evitare la ipoglicemia tardiva.

- In caso di esercizio fisico intenso programmato nel pomeriggio, ridurre la dose d'insulina con la massima azione durante le ore serali e le prime ore del mattino.
- Importante che il diabetico impari a riconoscere i propri sintomi d'ipoglicemia e la loro variazione con la durata del diabete.
- Correggere l'ipoglicemia grave con glucagone quando è impossibilitata l'assunzione orale di zuccheri.

2. Per lo svolgimento di sport.

- Praticare sport che non comportino rischio, né notevole sforzo anaerobico muscolare. (Sport sconsigliati: pugilato e simili, lotta. Sport proibiti: alpinismo, paracadutismo, sci, sport subacquei e motoristici).
- Consigliati sport aerobici, graditi e in orari compatibili.
- Necessario un buon livello di educazione diabetologica.
- Necessario un buon controllo glicemico.
- Adattamento della dose, della sede d'iniezione e dell'alimentazione come sopra in caso di esercizio non periodico.
- Svolgere attività sportiva in compagnia di altra persona, informata sul trattamento dell'ipoglicemia grave.
- Controllo di HbA1c (in valori di buon controllo); controllo glicemico almeno 3 volte al giorno; controllo della chetonuria; disponibilità di glucagone.

Il controllo periodico

In attesa di una definitiva cura del diabete tipo 1, da realizzarsi con la sua prevenzione nei soggetti geneticamente predisposti o con un trapianto di tessuto pancreatico o tessuto in grado di secernere insulina in maniera fisiologica, allo stato attuale è possibile seguire il bambino con diabete con un trattamento convenzionale o intensivo, le cui caratteristiche generali sono descritte in questo capitolo (45-49).

a. Generalità del trattamento (47-49).

• **Obiettivi.** Gli obiettivi che si prefigge il trattamento del diabete tipo 1 nel bambino e nell'adolescente sono:

1. ottenere un **controllo glicemico soddisfacente**, con assenza di sintomatologia clinica;
2. assicurare livelli di glicemia che **non comportino nell'immediato complicanze acute** (rischio di frequenti e gravi ipoglicemie o iperglicemie)
3. mantenere un controllo metabolico che, a lungo termine, **prevenga l'instaurarsi o rallenti l'evoluzione di complicanze;**
4. **prevenire l'aumento di peso;**
5. conseguire un **regolare accrescimento e sviluppo fisico e psichico** del bambino e adolescente con diabete;
6. **favorire l'adattamento** del bambino e famiglia alle nuove modalità di vita imposte dalla condizione diabetica ;
7. assicurare una **normale qualità di vita** del bambino con diabete e della sua famiglia.

• Nel controllo del bambino con diabete vanno tenuti in conto i seguenti aspetti:

1. **le peculiarità relative alle diverse età del bambino (età prescolare, scolare e adolescenza);**
2. **le fasi evolutive della condizione diabetica stessa.**

• **Necessità di équipe multidisciplinare e di competenze integrate.** Dagli obiettivi e caratteristiche indicate deriva la necessità che il bambino e l'adolescente con diabete tipo 1 siano **seguiti in ambito pediatrico da un'équipe curante multidisciplinare**, composta oltre che dal pediatra, con competenza diabetologica, anche da altri operatori (dietista, psicologo, assistente sociale, personale infermieristico) che abbiano acquisito formazione specifica diabetologica e **capacità operative integrate (mediche e psico-pedagogiche).**

- Nelle tabelle 16 e 17 sono schematizzati i ruoli e compiti dei vari componenti dell'équipe.
- **Il trattamento del diabete tipo 1 si basa:**

1. Ruolo del Pediatra con competenze specifiche.

- Porre la diagnosi e stabilire la terapia.
- Stabilire obiettivi del trattamento.
- Collaborare con il paziente e il resto dell'équipe per mettere a punto e applicare un protocollo terapeutico.
- Incoraggiare il paziente a collaborare con l'équipe per mettere a punto e aderire al protocollo terapeutico.
- Controllare la gestione globale del paziente.

2. Ruolo dell'infermiere che si occupa di aspetti organizzativi, educativi, clinici.

- Valutazione del livello raggiunto dal paziente nell'autogestione della malattia.
- Educazione del paziente: capacità di autogestione, capacità tecnica, aggiustamenti terapeutici, capacità di affrontare problematiche varie.
- Educazione dei membri della famiglia.
- Controlli a intervalli regolari: risoluzione di problemi acuti, educazione preventiva, revisione dell'andamento della glicemia.

3. Ruolo del dietista

- Valutazione dell'alimentazione del paziente.
- Messa a punto di un programma dietetico.
- Terapia nutrizionale finalizzata a problematiche mediche.
- Controlli a intervalli regolari: modificazioni/integrazioni della dieta, aggiustamenti compensatori in caso di variazioni nell'introito calorico e/o nell'esercizio fisico, revisione dell'andamento della glicemia.

4. Ruolo dell'operatore nel campo della salute mentale.

- Aiutare paziente e famiglia a prendere consapevolezza e a identificare preoccupazioni e paure.
- Fornire supporto al paziente e famiglia.
- Sostenere altri membri dell'équipe.

Tabella 16. Ruoli e responsabilità degli operatori dell'équipe diabetologica.**a) Comunicazione all'interno del gruppo.**

- Filosofia e messaggi comuni.
- Aspettative comuni.
- Flessibilità nei limiti delle competenze professionali.
- Condivisione di responsabilità.
- Apertura ad ogni possibilità terapeutica

b) Riunioni di gruppo.

- Concentrare l'attenzione su obiettivi e filosofie comuni.
- Rivedere i progressi e/o i problemi dei pazienti.
- Identificare nuove tendenze cliniche.
- Stabilire modalità di supporto all'interno del gruppo.

Tabella 17. Comunicazione e riunioni di gruppo.

- tripode terapeutico: terapia insulinica, adeguamento alimentare e controllo dell'attività fisica;
- l'auto- monitoraggio glicemico;
- l'educazione all'autocontrollo della famiglia e del paziente nell'ambito di efficaci interazioni con l'équipe curante.
- **Qualità del controllo.**
 - L'obiettivo è quello di mantenere l'omeostasi metabolica quanto più vicina possibile alla normalità. In termini pragmatici, il termine "qualità del controllo" indica quanto i valori glicemici ritrovati siano vicini ai target glicemici scelti.
 - Attualmente, sulla base di una serie di recenti studi, si ritiene che un controllo soddisfacente per la prevenzione o riduzione delle complicanze tardive sia indicato da valori glicemici medi di 155 mg/die e di HbA1c < 7.5%.
 - Tuttavia, in questi stessi studi risulta che con un controllo glicemico "quasi normale", negli adolescenti e giovani adulti studiati, la frequenza delle ipoglicemie è triplicata e si è notato un aumento del peso corporeo. Inoltre, specie nei bambini piccoli, frequenti crisi ipoglicemiche possono avere ripercussioni sullo sviluppo di facoltà intellettive in età successive.
 - Pertanto, è opinione generalizzata cercare di conseguire **un controllo glicemico più stretto nell'adolescente**, con i valori sopra indicati, mentre **può essere accettabile un controllo meno stretto nei bambini in età pre-scolare**.
 - In considerazione dell'età del bambino, si ritengono accettabili:
 - a. glicemie preprandiali tra 90 e 200 mg/dl nel bambino di età < 6 anni,
 - b. e tra 72-140 mg/dl nell'adolescente;
 - c. glicemie postprandiali (2 ore dopo i pasti) inferiori a 180 mg/dl (di poco più elevati nel bambino piccolo).
 - d. In caso di incapacità a riconoscere l'ipoglicemia (hypoglycemia unawareness), per la prevenzione di gravi e ricorrenti ipoglicemie, target glicemici più elevati possono essere accettati (anche se con un ripristino di valori glicemici normali si recupera la capacità a riconoscere l'ipoglicemia).
 - L'uso di termini quali "buono" o "cattivo" controllo, poiché implicano aggettivi descrittivi esprimenti un giudizio, andrebbero evitati per prevenire reazioni ostili o demotivanti nel bambino e famiglia.
 - In pratica, la valutazione della qualità del controllo è complessa. E' opportuno far riferimento a un raggruppamento di sintomi e segni oltre che a dati di laboratorio.
- **Indicatori di controllo non soddisfacente:**
 1. Poliuria, enuresi o nocturia; polidipsia.
 2. Dimagrimento.

3. Infezioni cutanee, candidosi.
4. Ridotto accrescimento staturale.
5. Ritardo puberale.
6. Peggioramento del rendimento scolastico; assenteismo scolastico.
7. Segni di complicanze diabetiche tardive.
8. Emoglobina glicosilata elevata.
9. Profilo lipidico alterato.

• **Ruolo dei fattori individuali.** La qualità del controllo dipende non solo dallo schema d'insulina o dal monitoraggio (49).

1. Alcuni soggetti hanno una reale difficoltà personale con inerente controllo instabile, che dovrebbe essere accettato senza ulteriore condanna o rimprovero.
2. Alcuni diabetici scelgono volontariamente di non seguire le prescrizioni terapeutiche, e questo rientra nei loro diritti, sebbene sia sempre necessario continuare ad assisterli e a fornire loro consigli (49).
3. Altri desiderano conseguire un miglior controllo, ma non riescono a ottenerlo, per carenze di conoscenze, o per cause psicologiche o impedimenti sociali. Questi ultimi traggono vantaggio da un'équipe multidisciplinare che fornisca loro il trattamento integrato di cui hanno bisogno.
4. **Gli studi citati hanno mostrato che il controllo in grado di avere effetti positivi sullo sviluppo di complicanze tardive era stato ottenuto da una équipe multidisciplinare, con frequenti (mensili) visite presso il centro, oltre che con disponibilità di collegamenti telefonici.**

• **L'insulina è un ormone anabolizzante per il deposito energetico.** La sua deficienza ha un impatto sul profilo lipemico, sugli effetti delle prostaglandine, sulle azioni delle citochine, sulla vascolarizzazione locale, sulle capacità di scambio di ossigeno dei globuli rossi, su parametri reologici, sulle funzioni di numerosi enzimi e su altri parametri correlati. Pertanto, il riferimento ai soli valori glicemici è una maniera pratica ma molto semplicistica di valutare la qualità del controllo.

b. Automonitoraggio (47, 49).

• Frequenza e modalità vanno adeguate alla capacità di **autocontrollo** da parte del diabetico e dei suoi familiari, allo schema di trattamento ed alla qualità del controllo glicemico.

1. Il monitoraggio domiciliare effettuato dalla famiglia del bambino diabetico è necessario per l'aggiustamento del dosaggio insulinico; la individuazione e trattamento della crisi ipoglicemica (specie quelle asintomatiche o sospette); l'adeguamento nel corso di malattie intercorrenti; nel diabete instabile e con abnorme soglia renale per il glucosio.

2. **L'automonitoraggio svolge un importante ruolo educativo e di acquisizione di responsabilità** da parte del diabetico e della sua famiglia nel trattamento della condizione diabetica.
3. E' però preliminarmente importante sottolineare come l'équipe debba evidenziare al bambino e adolescente con diabete ed alla sua famiglia **che l'automonitoraggio deve essere effettuato per essere utile al soggetto con diabete** nella gestione della sua condizione. Non ha lo scopo di "far piacere" all'équipe.
4. Il monitoraggio **domiciliare della glicemia**, divenuto sempre più facile con l'attuale tecnologia, viene utilizzato con sempre maggior preferenza; il dosaggio della glicosuria trova sempre minor impiego.
5. In condizioni di stabilità metabolica e con valori di HbA1c accettabili (minori di 7.5%) è possibile eseguire almeno due controlli glicemici capillari giornalieri; gli orari dei controlli andranno adattati allo schema di somministrazione dell'insulina.
6. In periodi di instabilità glicemica e con valori di HbA1c maggiori di 7.5% andranno consigliati almeno tre controlli glicemici al giorno, o più frequenti, per l'adeguamento della terapia.
7. E' un comune errore quello di trascurare di controllare i valori glicemici post- prandiali.
8. Può essere routine quella di consigliare di effettuare per una settimana al mese *tre controlli glicemici giornalieri più un controllo postprandiale rotatorio*.
9. Nei bambini prescolari la frequenza dei dosaggi può essere maggiore, data la difficoltà di comunicazione dei bambini di questa età.
10. **La famiglia e il giovane con diabete richiedono un costante rinforzo da parte dell'équipe per variare opportunamente tempi e frequenza di controlli**, in maniera da ottenere profili glicemici utili ad un efficace adeguamento della terapia.
 - Per la prevenzione dell'ipoglicemia notturna è opportuno programmare un controllo glicemico notturno (tra le ore 2-4 del mattino) ogni 15 giorni, se non una volta a settimana (specie dopo intensa o non usuale attività fisica pomeridiana, dopo salto o riduzione del pasto serale o in fase di aggiustamento insulinico).
 - L'**acetonuria** va controllata con regolarità, specie in presenza di iperglicemia nel corso di malattie intercorrenti o di glicemie elevate prima di attività fisiche intense.
 - E' necessaria la **registrazione dei risultati e la discussione** dei dati registrati con i relativi aggiustamenti della dose d'insulina ad ogni visita di controllo.
 - E' essenziale assicurare e stabilire regolari **contatti telefonici** con l'équipe curante per l'adeguamento della dose (settimanali in periodo di aggiustamento insulinico; più diradati in periodi di maggiore stabilità glicemica).

- Al paziente va richiesto di recare con sé l'apparecchio per il dosaggio della glicemia in occasione delle visite di controllo presso il centro diabetologico per verificarne il funzionamento.

- Andrà verificata, altresì, la capacità del paziente di dosare correttamente glicemia capillare, glicosuria e acetonuria.

- **Fattori che interferiscono con la misurazione accurata della glicemia domiciliare.**

- 1 Valori elevati di ematocrito (> 50%) danno risultati falsamente bassi.

2. Non rispetto delle istruzioni operative:

- goccia di sangue insufficiente;
- strisce scadute;
- temperatura ambientale elevata;
- pulizia inadeguata dell'apparecchio;
- calibrazione inadeguata;
- conservazione non appropriata delle strisce.

c. Consultazione ambulatoriale (47,49).

- Il bambino e adolescente con la sua famiglia devono avere possibilità di **accesso facile al centro diabetologico**.

- Deve essere possibile incontrare i vari componenti dell'équipe diabetologica.

- E' importante e necessario che **i messaggi** ricevuti dai vari componenti l'équipe **non siano discordanti**. L'équipe potrà pianificare incontri preliminari e successivi all'incontro onde assumere comportamenti concordanti e unitari nei confronti del bambino e famiglia (tabella 17).

- Deve essere dedicato **tempo sufficiente** per discutere le varie necessità assistenziali della singola famiglia.

- Il centro diabetologico potrà opportunamente pianificare le visite anche in gruppi diversi secondo le età dei diabetici.

- Deve essere resa possibile la **comunicazione libera tra le famiglie diabetiche convocate** nella stessa giornata, senza l'intermediazione dell'équipe.

- **Periodicità dei controlli**. Nelle prime due settimane dopo la diagnosi il nucleo familiare andrà contattato ogni giorno. In seguito può essere proposto il seguente calendario:

- incontro ogni 15 giorni per i primi due mesi;
- incontro ogni 30 giorni nei primi sei mesi;
- dopo il 6° mese, incontro trimestrale.

- In ogni **incontro ambulatoriale** (della durata di non meno di 45 minuti per i bambini prepuberi e di 60 minuti per gli adolescenti) devono essere valutati:

1. **parametri auxologici** (altezza, peso, maturazione sessuale), cute e siti di iniezione (per la verifica delle zone di lipodistrofie);
2. **pressione arteriosa** (accertare familiarità ipertensiva);

3. andranno attentamente considerati e discussi: i risultati del monitoraggio delle glicemie e della glicosuria riportati sul diario; la capacità del paziente e dei suoi familiari di adattare le dosi di insulina ai livelli di glicemia; frequenza, gravità e possibili cause di manifestazioni ipo e iperglicemiche; abitudini alimentari e frequenza e tipo di attività fisica; equilibrio psicologico del paziente e dei familiari.

d. Controlli di laboratorio (47,49).

- **Emoglobina glicosilata (HbA1c) ogni 3 mesi.**
 - a. Il glucosio ematico si lega con reazione non enzimatica all'emoglobina nei globuli rossi e forma l'HbA1c. Quanto più elevate sono le glicemie e più a lungo i globuli rossi del sangue sono esposti a queste glicemie tanto maggiore sarà la percentuale di HbA1c. I valori normali secondo le varie tecniche sono inferiori a 6%.
 - b. Attualmente l'HbA1c è l'indice oggettivo più attendibile della qualità del controllo glicemico nei precedenti 1-2 mesi. Da un punto di vista clinico, controlli trimestrali forniscono una sufficiente valutazione come controllo annuale.
 - c. Sono considerati indice di **buon controllo glicemico valori inferiori a 7.5-8%**. Il mantenimento di tale percentuale di HbA1c è ritenuto indispensabile per la prevenzione e/o il rallentamento dello sviluppo delle complicanze tardive già presenti. Tuttavia, si ritiene da valutazioni prospettiche dello studio DCCT, che anche la diminuzione dell'ordine di 0.4-0.5% dell'HbA1c si traduca in riduzioni del 20% del rischio di microangiopatia.
 - d. Attualmente è possibile conoscere le percentuali di HbA1c entro pochi minuti, nel corso della stessa visita con il diabetico.
 - e. **La conoscenza immediata del valore di HbA1c è un dato che può influenzare in maniera significativa il corso della consultazione con il diabetico e la sua famiglia?** E' possibile che rappresenti un dato motivante in una significativa percentuale delle famiglie di ragazzi con diabete.
 - f. Il beneficio maggiore lo si ha quando si documenta una **significativa discrepanza** tra i profili glicemici riportati nel diario del paziente e le percentuali di HbA1c. Questa discrepanza si verifica:
 1. quando i profili glicemici sono falsificati;
 2. per malfunzionamento o errato uso dell'apparecchio di dosaggio domiciliare della glicemia;
 3. quando non vengono evidenziati picchi iperglicemici per schema di monitoraggio non appropriato, soprattutto dei picchi iperglicemici post prandiali.
- **Con periodicità annuale dosare:**
 - assetto lipidico (compreso HDL e LDL);

- azotemia e creatininemia;
- microalbuminuria (dopo 5 anni di diabete e in pubertà).
- Controllo annuale per le **malattie autoimmuni** frequenti nel diabete:
 - individuazione precoce per trattamento adeguato oltre che evitare influenza negativa sul controllo glicemico;
 - anticorpi antiglutine, per diagnosi della malattia celiaca (si manifesta non solo nei primi anni di vita, ma anche in altre età; spesso con espressione paucisintomatica; con riduzione del fabbisogno insulinico o sintomatologia ipoglicemia);
 - anticorpi anti-tiroide con T4, T3 totale e TSH per evidenziare patologia auto-immunitaria tiroidea (ipotiroidismo, più raramente ipertiroidismo; controllare presenza di gozzo; influenza sull'accrescimento);
 - più raramente altre endocrinopatie (Addison, ipoparatiroidismo, ipogonadismo, vitiligo).
- Controllo annuale della **radiografia del polso per valutazione dell'età ossea**.

e. Riconoscimento precoce delle complicanze.

1. Considerazioni generali (50-53).

- Le manifestazioni cliniche delle complicanze tardive sono rare in età pediatrica ma l'équipe diabetologica ha il compito di effettuare *uno screening per evidenziare i soggetti a maggior rischio di sviluppo di complicanze e tentare di prevenirle con un trattamento intensivo (50-51)*.
- Lo sviluppo delle complicanze è multifattoriale e dipende:
 - del controllo glicemico scadente e dalla sua durata;
 - dal processo puberale (le complicanze si manifestano dopo lo sviluppo puberale);
 - dalla durata del diabete (dopo almeno 5 anni di diabete nei puberi);
 - da fattori ambientali e individuali (nutrizionali, quali dieta con eccesso di grassi saturi, iperproteica, ipersodica; ipertensione; tabagismo; aumento di peso; ipercolesterolemia);
 - da suscettibilità genetica (ipertensione, malattie cardiovascolari);
 - associazione tra le varie complicanze; associazione con ipertensione, ipercolesterolemia, limitazione della mobilità articolare (43).
- Il soggetto diabetico con rischio di complicanze è un adolescente con sviluppo puberale in corso o completato (di età > 14-15 anni); con durata di diabete > 10 anni; con scadente controllo metabolico (HbA1c > 8%) per almeno 5 anni; e la presenza degli altri fattori di rischio sopra elencati.
- Per identificare questi soggetti a maggior rischio è utile l'assegnazione di un punteggio come indicato nella tabella 18: **il rischio è assen-**

te per punteggi uguali o inferiori a 6, mentre è totale per il punteggio 10 (nello studio che ha utilizzato il punteggio nessun bambino con punteggio 6 aveva in atto indicatori di complicanze, che erano presenti in tutti i soggetti con punteggio 10) (non va assegnato il punteggio per quella complicanza per la quale si vuole valutare il rischio di comparsa) (54).

2. Screening:

- Retinopatia - Alla diagnosi di diabete valutazione di acuità visiva e del fondo oculare. Esame del fondo con scadenza annuale. Retinografia dal quinto anno di malattia, annualmente a partire dall'esordio della pubertà (55).
- Nefropatia - Determinazione della microalbuminuria (raccolta urine della notte) ogni 12 mesi, dopo 5 anni di diabete. I valori di microal-

Punteggio	0	1	2	punti
Pubertà	assente	in corso	completa	
Anni durata diabete	< 5	5-10	10	
Grado di controllo				
HbA1c Media/anno (3-4 misure/anno)	<7%	7 <10%	10%	
Regolarità visite (4-6 visite/anno)	presente/ buon autocontrollo	saltuario e/o buon autocontrollo	assente e/o non autocontrollo	
Anni controllo non buono (Media HbA1c >10%)	0-1	2-5	> 5	
Colesterolemia	< 180 e/o	180-220 e/o	220	
LDH / HDL	< 2.2	2.2 < 3	3	
Pressione arteriosa	Normale (età/sexo)	140/90	150/100	
Rischio familiare (HTA, infarto)	assente	TA solo	accidenti +	
Retinopatia (microoessudati, microaneurismi, microemorragia)	assenti	> 5	5 e/o ischemia	
Microalb.uria persistente (microgr/min o mg alb/mg creatininuria)	< 20 (<0.3)	20-200 (0.3-2,9)	> 200 (> 2.9)	
Velocità conduzione nervosa (m/seg motoria o sensoriale)	> 45	40-45	< 40	
Mobilità articolare limitata	assente	> 1 dito	5 dita	
			totale	

Tabella 18. Rischio di sviluppo delle complicazioni tardive.

buminuria vanno espressi in $\mu\text{g}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$. Nei pazienti con persistente aumentata escrezione di albumina (in tre raccolte) deve essere valutata ogni 6 mesi l'escrezione di albumina, la pressione arteriosa ed il profilo lipemico. Importante il contenimento dell'apporto proteico entro il 12% delle calorie/die (56-58).

- Neuropatia - Dopo 5 anni di diabete, a scadenza triennale, valutazione di velocità di conduzione motoria (VCM), sensoriale (VCS), soglia vibratoria (biotesiometro) e test per la funzione neurovegetativa (58).

f. Educazione diabetologica (20).

- Il diabetico va istruito insieme con i genitori all'autogestione del trattamento. Nella adolescenza particolare attenzione andrà posta per l'acquisizione di una consapevole autogestione da parte dell'adolescente diabetico, in costruttiva relazione con le responsabilità e necessità di controllo dei genitori.

- Devono essere fornite sufficienti **informazioni** generali sul diabete e più specifiche sull'azione dell'insulina e sullo schema terapeutico prescritto al paziente. Le norme di una sana alimentazione e dello svolgimento e controllo dell'attività fisica andranno opportunamente illustrate nei loro aspetti generali e nella loro pratica applicazione nella gestione quotidiana del diabete.

- Al diabetico ed ai suoi familiari andrà fatta **acquisire in pratica** la capacità di dosaggio della glicemia, della glicosuria, della preparazione e somministrazione delle dosi d'insulina e del glucagone.

- L'équipe curante dovrà istruire diabetico e famiglia sugli **algoritmi di adeguamento delle dosi d'insulina**, in considerazione dei risultati del monitoraggio glicemia/glicosuria, dello schema alimentare e dell'attività fisica giornaliera.

- Istruzione intensiva va riservata al riconoscimento, trattamento e prevenzione delle **ipoglicemie** (registrazione degli episodi, verifica e discussione degli aspetti terapeutici e preventivi ad ogni visita di controllo).

- La famiglia andrà informata sul trattamento in **occasioni di malattie intercorrenti**.

- L'educazione del paziente va articolata **in fasi successive**: una prima istruzione essenziale durante il periodo di ricovero iniziale; una approfondita reistruzione in occasione dei programmati controlli periodici e nell'ambito di corsi d'istruzione o di incontri di gruppi educativi appositamente pianificati.

- Sono necessarie **periodiche verifiche e rinforzi** delle conoscenze e capacità acquisite.

- I **soggiorni** per diabetici sono opportune occasioni di verifica e rinforzo del livello acquisito di conoscenze e accettazione della condizione diabetica da parte del bambino e famiglia.

- **Obiettivi dell'assistenza durante i soggiorni per diabetici:**

- 1) completamento dell'educazione diabetologica;

- 2) convivenza con altri bambini o adolescenti con diabete;
- 3) autogestione al di fuori dell'ambito familiare (aumento senso di sicurezza e maturazione);
- 4) verificare i vantaggi dell'attività fisica per il controllo;
- 5) iniziare all'età di otto anni e ripeterli durante l'adolescenza.

g. Il centro diabetologico. Nella tabella 19 sono schematicamente riassunte struttura e attività dell'équipe diabetologica pediatrica.

a. Struttura.

1. E'quipe multidisciplinare:
 - pediatra con interesse e competenze specifiche,
 - personale infermieristico dedicato,
 - consulenza dietologica specifica,
 - consulenza psicologica specifica.
2. Ambienti designati.
3. Ambienti e strumentazioni per educazione.
4. HbA1c (dosaggio disponibile).

b. Processi.

1. Appuntamenti (rispettati, cancellati).
2. Valutazione tempi di attesa.
3. Valutazione fisica annuale:
 - Accrescimento staturale-ponderale
 - Sedi d'iniezione
 - Fondo dell'occhio
 - Pressione arteriosa
 - Microalbuminuria.
4. Educazione del bambino e famiglia.
5. Valutazione alimentare.
6. Prescrizione terapeutica personalizzata.
7. Interventi psico-sociali.
8. Controllo complicanze tardive.
9. Integrazione dell'équipe. Valutazione e formazione al lavoro in équipe.
10. Integrazione con i servizi del territorio.

Tabella 19. Struttura e attività di un Centro di diabetologia pediatrica.

Il trattamento del diabete tipo 1 nelle varie età

a. Storia evolutiva del diabete tipo 1. Il quadro clinico e anche il trattamento cambia in funzione dello stadio evolutivo della malattia e dell'età del bambino e adolescente con diabete.

1. Stadi del diabete.

- **Fase preclinica** (sviluppo dell'aggressione autoimmune alle cellule beta) (44).

- **Presentazione iniziale.** Si giunge a questo stadio quando la gran massa delle cellule beta è stata distrutta o non è funzionale. Compaiono i sintomi clinici. In percentuale variabile (20-40%), anche secondo l'età, la prima manifestazione è in forma di chetoacidosi.

- **Remissione transitoria.** Una rilevante percentuale di bambini va in remissione con fabbisogno insulinico basso (< 0.25 U/kg/die) per mantenere una glicemia normale. Il minor fabbisogno insulinico si osserva intorno al terzo-quarto mese dalla diagnosi. La frequenza delle remissioni è minore nel bambino prescolare e aumenta con l'età.

- **Fase di diabete conclamato.** Dopo il periodo di remissione, la cui durata è variabile, ma in genere a partire dalla fine del primo semestre di malattia, il fabbisogno progressivamente aumenta fino alle dosi stabili.

- **La produzione endogena d'insulina può essere valutata con la risposta del C-peptide plasmatico** alla somministrazione di glucagone (30 microgrammi /kg, fino alla dose massimo di 1 mg) o al pasto di prova.

- Un certo numero di pazienti conserva una certa capacità di produzione endogena d'insulina per vario periodo, anche di anni. Il controllo metabolico può essere più facile in questi soggetti.

2. Caratteristiche in funzione dell'età. E' possibile descrivere le caratteristiche cliniche delle diverse età pediatriche.

- Nel lattante e bambino prescolare
- Nel bambino in età scolare.
- Nell'adolescenza.

b. Il diabete tipo 1 in età prescolare. Questo gruppo di bambini costituisce una piccola percentuale (20%) dei diabetici seguiti presso un centro di diabetologia pediatrica, ma è un gruppo ben distinto per caratteristiche cliniche e problematiche terapeutiche (59-63).

- Ricordiamo le **caratteristiche fisiopatologiche** del bambino prescolare (vedi capitolo sulla fisiopatologia).

- La chetoacidosi è frequente alla diagnosi.

- Dopo il primo episodio, la chetonuria è assente o modesta e la frequenza di episodi successivi di chetoacidosi è inferiore rispetto alle età successive (per una meno frequente omissione di iniezioni d'insulina da parte dei genitori).
- Si documenta una aumentata sensibilità all'insulina.
- E' presente una aumentata suscettibilità all'ipoglicemia.
- E' presente anche in questi soggetti il fenomeno alba.
- **Aspetti epidemiologici.** L'incidenza del diabete è più bassa della restante popolazione diabetica (in media 6%) ma sembra in aumento (62-63). Le variazioni stagionali dell'incidenza sarebbero meno evidenti rispetto alle altre età, senza il calo d'incidenza estiva. La familiarità diabetica sembra più elevata (14% circa) con maggior frequenza di padri diabetici (63).
- **Aspetti caratteristici.** Esordio più rapido e grave, difficoltà nell'adeguamento dello schema terapeutico alle variazioni giornaliere dell'alimentazione e dell'attività fisica, aumentata sensibilità all'insulina con ampie oscillazioni glicemiche in risposta a piccole variazioni della dose d'insulina sono le caratteristiche principali del diabete in questa fascia d'età.
 1. **L'esordio** può essere più rapido, con un breve periodo di sintomi prodromici e maggior frequenza di chetoacidosi. Questo quadro iniziale può dipendere in parte anche dalla difficoltà, specie nel bambino più piccolo, a diagnosticare i classici sintomi della poliuria, polidipsia e polifagia, o alla possibilità di scambiare i sintomi della ketoacidosi con altre condizioni patologiche (asma o altro). Il pediatra deve essere allertato a sospettare la diagnosi di diabete in quest'età in presenza di: recente perdita di peso; evidente disidratazione; respiro difficile con rientramenti subcostali e intercostali (fame d'aria, respiro di Kussmaul); odore di acetone nell'alito, alterazione del sensorio. In queste condizioni, e comunque in ogni stato grave di malattia in quest'età, è essenziale dosare la glicemia o glicosuria per non correre il rischio di omettere la diagnosi.
 2. **Caratteristiche cliniche.** Le caratteristiche del diabete in quest'età sono:
 - *variabilità* giornaliera dell'assunzione di alimenti e dell'attività fisica, con difficoltà all'adeguamento dello schema terapeutico;
 - *aumentata sensibilità* all'insulina, con oscillazioni anche notevoli della glicemia per piccole variazioni della dose d'insulina, eccessivo effetto cumulativo dell'aumento delle dosi d'insulina, variazioni stagionali ampie del fabbisogno d'insulina;
 - maggior frequenza e gravità delle *crisi ipoglicemiche*, specie notturne;
 - difficoltà di adattamento al diabete.
 3. **Trattamento.** Il principale obiettivo è quello di assicurare un buon controllo metabolico, per evitare le complicanze acute (ipoglicemie e chetoacidosi) e consentire un normale accrescimento staturale e sviluppo psicosociale.

- **Schemi di terapia insulinica** (vedi tabella 20). La dose standard di 0.80 U/kg di peso corporeo /die è sufficiente per quest'età, anche se può essere ulteriormente ridotta, specie nel periodo di remissione. Dosi più elevate non migliorano il controllo glicemico: considerare altre cause di un controllo inadeguato. È sufficiente lo schema standard di due dosi giornaliere di miscele di insulina rapida/ intermedia (30% e 70% rispettivamente): la percentuale di rapida può essere ancora ridotta (20 / 80%; 10 / 90%) in alcuni bambini. Non raramente possono essere sufficienti due dosi di sola intermedia o addirittura una singola iniezione di insulina ad azione prolungata. Usualmente la miscelazione viene effettuata dalla famiglia, ma possono anche essere usate le insuline premiscelate (29,30). Lo analogo dell'insulina ad azione rapida (Lispro) può essere indicato nei bambini con notevole irregolarità dell'assunzione dei pasti, per adeguarne la posologia alla quantità di carboidrati assunti dal bambino, anche con somministrazione immediata dopo il pasto. Gli schemi ad iniezione multipla, o addirittura l'uso di infusori,

	Età prescolare	Età scolare	Adolescenza	Tutti
	6 anni	6-10 anni 6-12 anni	10 -18 anni 12-18 anni	(Femmine) (Maschi)
Numero	41	32	156	229
Età (anni)	4.7 ± 0.2	9.1 ± 0.2	15.7 ± 0.4	
Maschi n (%)	21 (51.2%)	21 (67.7%)	76 (47.8%)	
Femmine n (%)	20 (48.8%)	18 (32.3%)	83 (52.2%)	
Durata diabete (anni)	2.2 ± 0.2	4.3 ± 0.4	7.3 ± 0.3	
HbA1c (%)	7.9 ± 0.1	7.2 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.8 ± 0.08
Dose (UI/kg/die)	0.68 ± 0.03	0.8 ± 0.03	0.9 ± 0.02	
1 iniezione/die	2 (5 %)			2 (0.9%)
2 iniezioni/ die	31 (77.5%)	7 (24 %)	1 (0.6 %)	39 (17.5%)
3 iniezioni/ die	7 (17.5%)	21 (72.4%)	144 (93.5%)	172 (77.1%)
4 iniezioni /die		1 (3.4%)	9 (5.8%)	10 (4.5%)

I dati sono media ± errore standard.

Tabella 20. La terapia insulinica del diabete tipo 1 per gruppi di età nel Centro di diabetologia pediatrica; anno 1999. Osp. Pediatrico Giovanni XXIII - Bari.

possono essere utilizzati in alcuni casi, sotto la stretta supervisione di èquipe con esperienza specifica (65, 65). L'attitudine da apprendere da parte dei genitori, e da questi mantenuta nei confronti del bambino, è che si può "negoziare la sede dell'iniezione ma non il dover fare l'iniezione". La zona d'iniezione va ruotata, evitando le iniezioni ripetute nello stesso punto per prevenire le lipodistrofie cutanee locali. Può essere utile in alcuni casi far partecipare il bambino stesso all'iniezione, per esempio, spingendo lo stantuffo dell'ago.

- **Monitoraggio.** I genitori dovrebbero essere istruiti ad utilizzare il controllo sia della glicosuria che della glicemia, invitandoli ad usare il metodo più conveniente. Lo schema di monitoraggio deve essere flessibile (una o più volte al giorno, prima dei pasti e di andare a letto), con l'invito ad effettuare i controlli quando fossero utili per ricavare informazioni necessarie per l'adeguamento delle dosi.
- **Obiettivi glicemici e adeguamento della dose.** Per evitare il rischio di ipoglicemie, è prudente proporsi **obiettivi glicemici meno rigidi**, con valori di glicemia pre-prandiali superiori a 100 mg/dl (anche tra 130 e 180 mg/dl), valori serali oltre 140 mg/dl e corrispondenti percentuali di HbA1c (intorno a 8%). I genitori dovrebbero essere invitati a **considerare il trend delle glicemie per adeguare le dosi**: queste vanno modificate in risposta ad alterazioni persistenti e ripetitive delle glicemie, evitando di concentrarsi su singole variazioni glicemiche.
- **Dieta ed attività fisica.**
 - **Alimentazione.** Atteggiamento flessibile e più rilassato. Maggior introduzione anche di carboidrati semplici. Cercare di far rispettare le regole alimentari, evitando il più possibile conflittualità ai pasti. La somministrazione di analogo a rapida azione anche subito dopo i pasti può aiutare a gestire le situazioni più difficili.
 - **L'attività fisica** non prevedibile induce a controllare i rischi ipoglicemici più con supplementi di carboidrati che con la modifica della dose d'insulina.
- **Considerazioni generali sul trattamento del diabete nel bambino prescolare.**
 - Il bambino ha bisogno di un ambiente familiare salutare con regole ben chiare, espresse e fatte rispettare con decisione e concordanza dai genitori, con un atteggiamento affettuoso e disponibile, senza molte restrizioni, che consenta lo svolgimento dei processi di indipendenza.
 - In incontri, ai genitori dovrebbero sin dall'inizio essere prospettate queste esigenze, così come il fatto che il diabete può essere sentito come pu-

nizione da bambini e da questi utilizzato come “ arma” (vedi capitolo sulle problematiche psicosociali). La famiglia può necessitare di particolari interventi psicosociali educativi e di consiglio e supporto.

- In questa età, rigide e limitanti prescrizioni di trattamento insulinico e alimentari non sono praticamente realizzabili. Così come può essere difficile ottenere sempre un controllo glicemico ottimale del diabete.

- E' necessario raggiungere un compromesso tra le diverse esigenze. Con dieta sana ma flessibile e schemi di terapia che consentano di mantenere un ragionevole controllo glicemico senza frequenti e gravi crisi ipoglicemiche.

c. Il diabete tipo 1 nell'adolescente. Anche in questa fascia d'età il diabete tipo 1 ha peculiarità che ne richiedono una trattazione separata (66-70).

- Nel capitolo sulla fisiopatologia sono state descritte le caratteristiche del metabolismo glicidico nell'adolescente normale e con diabete che vengono qui riassunte:

- Il controllo glicemico peggiora.
- Aumenta la resistenza all'insulina, che è massima nella tarda adolescenza.
- L'aumento della resistenza è correlata con le concentrazioni di 24 ore dell'ormone della crescita.
- La resistenza all'insulina è confinata all'uptake di glucosio nel muscolo, e non ha effetto sulla produzione epatica di glucosio, sulla lipolisi, ketogenesi e anabolismo.
- L'aumentata richiesta d'insulina nel fenomeno alba è correlata con la secrezione notturna di ormone della crescita.

- **Aspetti epidemiologici.** La maggior incidenza del diabete è tra i 10-15 anni, con tipica stagionalità (picchi nei periodi autunno- invernale e primavera). Gli adolescenti con diabete (10 - 18 anni) rappresentano il 70% circa dei pazienti diabetici seguiti presso un centro di diabetologia pediatrica: circa un 25% di questi adolescenti ha già una storia di diabete insorto in anni precedenti.

- **Presentazione clinica.** E' quella con i classici sintomi iniziali (poliuria, polidipsia, perdita di peso, dimagrimento, stanchezza, a volte vulvovaginiti, nocturia). La frequenza dei casi iniziali in chetoacidosi è in riduzione, in rapporto ad un sempre più precoce sospetto diagnostico da parte del pediatra curante.

- **Aspetti fisiopatologici** (vedi anche capitolo sulla fisiopatologia). Le fisiologiche maturazioni fisiche dell'adolescenza, sostenute da modifiche endocrine, inducono una fisiologica resistenza all'insulina. Questa esigenza fisiologica comporta un aumento della dose totale giornaliera d'insulina. Ma l'adolescenza è anche un periodo di profondi cambiamenti mentali (pensiero

razionale), emozionali e relazionali (indipendenza dalla famiglia, inserimento negli ambienti scolastici e lavorativi), con risultanti problematiche di adattamento psicosociale. I comportamenti problematici dell'adolescente (di ribellione e sperimentazione) inevitabilmente compromettono il suo rispetto (compliance) della terapia. Lo sviluppo dell'immagine corporea spiega le attenzioni che l'adolescente ha per il proprio aspetto fisico e quindi per le variazioni del peso corporeo, con una predisposizione per disturbi del comportamento alimentare come mezzo per il controllo del peso corporeo. *Le difficoltà del controllo glicemico che caratterizzano questa fascia d'età sono, pertanto, non solo di natura fisiologica ma, soprattutto, di ordine psicosociale.*

- **Aspetti caratteristici**

- Non sorprende come, in conseguenza della fisiologica resistenza all'insulina e delle difficoltà psicosociali, sia praticamente inevitabile un peggioramento dell'equilibrio glicemico in questo periodo. La maggior parte degli adolescenti riesce ad avere, comunque, un controllo glicemico accettabile. Un certo numero, tuttavia, mostra un accentuato peggioramento.

- L'aumento della dose giornaliera d'insulina non riesce sostanzialmente a migliorare il controllo glicemico,

- anzi è causa di un significativo aumento del peso corporeo, specie nelle adolescenti.

- Il controllo glicemico "caotico" dell'adolescente dipende da una serie di cause:

- eccessiva ingestione di cibo, soprattutto di carboidrati (abbuffate), fino a quadri completi di disturbi del comportamento alimentare;
- riduzione od omissione dell'iniezione d'insulina, anche deliberata come comportamento manipolativo;
- timore dell'ipoglicemia, che induce a tollerare alti livelli glicemici;
- scarsa importanza data al trattamento del diabete, con precipitazione verso la chetoacidosi;
- iperinsulinizzazione, con notevoli oscillazioni glicemiche, ipoglicemie seguite da iperglicemie per eccessiva assunzione correttiva di carboidrati, con aumento di peso corporeo;
- eccessiva introduzione di alcool, causa di chetoacidosi o gravi crisi ipoglicemiche;
- diabete instabile (brittle diabetes), con frequenti ospedalizzazioni per episodi di chetoacidosi e/o ipoglicemie.

- **Trattamento**

- **Obiettivi**

1. Promuovere un normale sviluppo fisico;
2. evitare frequenti ospedalizzazioni per chetoacidosi e ipoglicemia;
3. conseguire un buon controllo glicemico per prevenire le complicanze tardive;

4. screening delle complicanze;
 5. integrazione del giovane in una normale vita sociale.
- **La terapia insulinica** (tabella 20). Deve essere personalizzata per adeguarsi alla vita dell'adolescente, che richiede flessibilità negli orari e quantità dei pasti e la partecipazione ad attività sportive, oltre che alle sue caratteristiche fisiopatologiche. Sin dall'inizio sono consigliati gli schemi a 3 iniezioni (vedi capitolo sulla terapia insulinica), con frequente ricorso all'iniezione con penna. Per il possibile e frequente aumento delle dosi e del fenomeno alba (vedi capitolo sulla terapia insulinica) un sempre maggior numero di adolescenti accetta lo schema a 4 iniezioni, con l'intermedia prima di coricarsi. La dose d'insulina aumenta nel corso dello sviluppo puberale, in media 0.9 U/kg/die (fino a 1-1.5 U/kg/die), per poi ridursi nel periodo post-puberale. Dosaggi superiori quasi sempre indicano eccessiva insulinizzazione, che richiedono una guidata riduzione della dose con revisione degli schemi di trattamento ed analisi delle cause. La conseguenza di dosi eccessive è un circuito vizioso di ipoglicemia, eccessiva correzione alimentare, aumento di peso, elevata HbA1c e aumento della dose.
 - **Monitoraggio.** Gli adolescenti preferiscono il dosaggio della glicemia e rigettano il dosaggio della glicosuria. Frequenza e schema del monitoraggio andrà concordata. E' frequente una falsificazione dei risultati riportati sul diario da parte degli adolescenti che temono di sottoporsi ad incontri inquisitori da parte dei genitori e dell'équipe diabetologica. In questa fase di acquisizione di autogestione, è bene chiarire importanza e significato dei controlli (non devono essere fatti per "piacere all'équipe"). Bisogna evitare che l'analisi del diario diventi un'occasione di scontro con l'adolescente. Durante le visite presso il centro, può essere più motivante la discussione sistematica dei valori di HbA1c ritrovati in occasione della visita stessa.
 - **Alimentazione.** Valgono le norme di una alimentazione non differente da quella dei coetanei (vedi capitolo sull'alimentazione). Se l'adolescente ha necessità caloriche aumentate, l'apporto calorico dovrebbe essere sufficientemente ricco con carboidrati semplici adeguatamente concessi, specie prima delle attività fisiche. Un effetto negativo della flessibilità dell'autogestione con alimentazione incontrollata e non appropriata (frequenti pasti fuori casa) può essere un aumento del peso corporeo, che va pertanto corretto (vedi capitolo alimentazione). I disturbi del comportamento alimentare possono essere frequenti, specie nelle ragazze (e vengono descritti di seguito). Particolare attenzione va posta all'uso dell'alcool, per i rischi che esso comporta.

- **L'attività fisica e sportiva** va consigliata, con suggerimenti per gli adeguamenti terapeutici onde evitare disturbi metabolici (ipo e iperglicemie) (vedi capitolo sull'attività fisica).
- Per le adolescenti è opportuna adeguata informazione sulle problematiche inerenti contraccezione e gravidanza.
- Ripetuti episodi di chetoacidosi o di ipoglicemia, oltre che alla ricerca delle cause organiche, deve invitare all'individuazione delle concause di natura psicosociale che frequentemente li sottendono (vedi capitolo sulle problematiche psicosociali).
- **Screening delle complicanze.** Anche se rare è possibile che un certo numero di adolescenti presenti delle complicanze iniziali (iniziale retinopatia, microalbuminuria o escrezione d'albumina ai valori soglia, neuropatia, soprattutto autonoma), per cui è parte della routine del centro lo screening delle complicanze (vedi capitolo sul controllo periodico). La valutazione sistematica della pressione arteriosa, congiunta con lo studio dell'escrezione urinaria di albumina, servirà ad individuare quei soggetti che potrebbero necessitare di un trattamento antipertensivo per la possibile prevenzione della nefropatia.
- **Considerazioni generali sul trattamento del diabete tipo 1 nell'adolescente.**
 - Un buon controllo glicemico è essenziale in questa fase per la prevenzione delle complicanze. Pertanto, bisogna tendere con il maggior impegno a conseguire e mantenere un adeguato controllo (51).
 - L'adolescente va istruito ad acquisire una sempre maggiore autogestione, secondo le sue reali capacità di autocontrollo, nell'ambito di un rapporto equilibrato di autonomia/ dipendenza dai genitori (vedi capitolo problematiche psicosociali).
 - **Gli schemi terapeutici debbono essere personalizzati, con l'inclusione dell'adolescente come partner consapevole e attivo.**
 - Il rapporto con i genitori e il centro diabetologico deve evitare di essere inquisitorio e giudicante, quanto piuttosto ispirato a comprensione e reciproco riconoscimento e accettazione di ruoli e compiti.
 - Sin dal momento della diagnosi l'adolescente richiede un atteggiamento empatico e di sostegno, con tempi, attività e settori del centro diabetologico dedicati a questa fascia d'età (ambienti, gruppi educativi e di supporto, campi scuola).
- **I disturbi del comportamento alimentare nell'adolescente diabetico (71-74).** I disturbi del comportamento alimentare possono avere un ampio spettro di manifestazione, presentandosi in espressione clinica completa oppure in forma subclinica.
 1. *Le forme cliniche* sono anoressia nervosa, bulimia nervosa o disturbi alimentari non specificati.
 - **L'anoressia nervosa** è caratterizzata da estrema riduzione del-

- l'apporto alimentare con aspetto emaciato, rifiuto del mantenimento di un peso minimo, timore di recupero del peso, distorta immagine corporea e amenorrea.
- Nella **bulimia nervosa**, a frequenti episodi di introduzione eccessiva di alimenti (più di quanto, cioè, ne vengono introdotti in genere nello stesso limitato periodo di tempo, abbuffate) si contrappongono comportamenti compensatori non appropriati per eliminare calorie (vomito autoindotto, uso di lassativi, digiuni, attività fisica), in aggiunta a sensi di colpa e a preoccupazione eccessiva per l'immagine corporea.
 - Tra i disturbi non specificati viene classificato il **binge eating disorder**, con frequenti episodi di abbuffate (binge eating) non associate a episodi compensatori di eliminazione.
 - Nelle adolescenti con diabete la frequenza delle forme cliniche conclamate non è diversa dalla quella delle coetanee non diabetiche, tuttavia possono essere rilevate **forme subcliniche di disturbi alimentari** (preoccupazioni per il peso; senso di colpa dopo introduzione di certi alimenti; eccessiva attività fisica, qualche abbuffata o al contrario eccessiva riduzione di alimenti, comportamenti compensatori, tra cui riduzione o omissione dell'iniezione d'insulina).
2. **Sintomi di avvertimento.** In una giovane con diabete è opportuno sospettare l'esistenza di un disturbo alimentare quando si rilevano, in maniera isolata o più spesso associata, le seguenti situazioni (73-74).
- **Frequenti episodi di chetoacidosi**, che possono essere causati dall'omissione della dose di insulina.
 - **Elevati valori di HbA1c**, che, specie in un soggetto ben istruito, possono indicare l'omissione o la riduzione d'insulina per controllare o per evitare l'aumento di peso dovuto alle abbuffate.
 - **Episodi di ipoglicemie frequenti e gravi.** Possono essere dovuti all'omissione di pasti in un soggetto che può anche avere percentuali di HbA1c normali o buone, e quindi, sfuggire al sospetto di disturbo alimentare da parte di familiari o medici.
 - Diabete instabile, con estreme fluttuazioni di valori glicemici.
 - Non rispetto del trattamento in numerosi aspetti della terapia.
 - Ansia o rifiuto del controllo del peso, indicativi di una distorta immagine corporea o del timore del rimprovero per un peso non adeguato.
 - **Ritardo nello sviluppo puberale o nella crescita**, specie in presenza di valori normali o buoni di HbA1c.
 - **Stress familiare intenso** (divorzio, forme di violenza familiare, o presenza di familiari con disturbi alimentari) che mette l'adolescente a rischio per tali disturbi.

3. Perché e come prevenire i disturbi alimentari. Soprattutto nelle adolescenti tali disturbi sono in aumento e resistenti al trattamento, con associata sindrome depressiva e aumentato rischio di complicanze (retinopatia e neuropatia) (75). Pertanto, è imperativo per l'equipe diabetologica cercare di prevenirli con le seguenti strategie (73-74).

- Assicurare al giovane con diabete un approccio individualizzato e flessibile; con atteggiamenti non inquisitori o critici e discussioni, in un clima rilassato, in maniera onesta ed empatica, dei comportamenti alimentari e del trattamento insulinico.
- Deenfaticizzare la dieta (flessibilità versus proibizioni; consigli guida versus regole; non dieta ma programma alimentare).
- Aiutare la giovane ad avere un adeguato e realistico approccio nei confronti del controllo del peso e dell'immagine corporea.
- Prendere in considerazione le specifiche necessità, difficoltà e attitudini negative del giovane nei confronti del diabete e del suo controllo (per evitare che il comportamento alimentare distorto sia usato come un meccanismo di compenso).
- Sostenere il giovane nel riconoscere e confrontarsi con i normali problemi evolutivi (indipendenza, autostima, relazioni sociali).
- Chiarire le difficoltà di controllo glicemico nell'età dell'adolescenza (la qualità del controllo della glicemia non deve divenire un criterio di giudizio morale per il giovane e per la sua autostima)
- Individuare e rispondere ad atteggiamenti depressivi.
- Sostenere la famiglia guidandola nello sviluppo di atteggiamenti e comportamenti aperti, organizzati e positivi.
- Sostenere il giovane nell'acquisizione di adeguati atteggiamenti di autocontrollo e di partecipazione responsabile al trattamento, evitando che si valutino sulla base del peso o del valore glicemico le sue capacità di successo, le sue qualità e la sua autostima.

La crisi ipoglicemica

La crisi ipoglicemica è una complicanza acuta del trattamento insulinico. Per correggerla e prevenirla è necessario conoscerne cause e manifestazioni cliniche (76, 77).

a. Frequenza

- E' stato rilevato nel Diabetes Control and Complication Trial statunitense che il trattamento insulinico intensificato anche in adolescenti ritarda sviluppo e progressione di complicanze microvascolari ma triplica il rischio di crisi ipoglicemiche gravi, specie notturne (78, 79).
- L'incidenza di crisi ipoglicemiche gravi è rara nei primi 12 mesi di diabete (82).
- **Le ipoglicemie gravi sono più frequenti nei soggetti con HbA1c <8% (80-82).**
- Inoltre, le ipoglicemie gravi sono più frequenti **nei diabetici di età inferiore a 6 anni**, nei quali prevalgono le **ipoglicemie notturne** anche con trattamento convenzionale (80-83).
- L'ipoglicemia grave, specie notturna, è frequente anche negli adolescenti, spesso asintomatica (78, 80).
- Tuttavia, l'ipoglicemia grave può non risultare più frequente se il trattamento intensificato è seguito del centro diabetologico con educazione preventiva sull'ipoglicemia (84).

b. I meccanismi della crisi ipoglicemica.

1. Nel soggetto non diabetico (77).

- Nel bambino la riduzione della glicemia a circa 70 mg/dl causa iniziale lieve sofferenza cerebrale con liberazione di ormoni quali glucagone e adrenalina.
- Quest'ultimi inducono i sintomi adrenergici che stimolano il soggetto ad assumere glucosio.
- L'ulteriore abbassamento della glicemia è causa di una più accentuata sofferenza cerebrale con il manifestarsi dei sintomi neuroglicopenici (fino a convulsioni e coma).
- Le risposte degli ormoni controinsulari all'ipoglicemia rappresentano il principale meccanismo omeostatico per riportare alla norma i valori glicemici.
- Meccanismo e gerarchia di risposte all'ipoglicemia nel bambino sono ritenuti simili a quello dell'adulto. Tuttavia, le risposte controinsulari nel bambino sono di maggior ampiezza e iniziano a livelli glicemici più elevati.

2. Nel soggetto diabetico (76, 77, 85).

- Negli adulti e bambini diabetici la risposta iniziale del glucagone si riduce rapidamente e scompare nei soggetti C-peptide negativi. Diventa, pertanto, prevalente ed essenziale la risposta catecolaminica.
- Nei bambini diabetici la risposta dell'adrenalina è ridotta rispetto ai coetanei non diabetici, anche se permane più elevata dei diabetici adulti e si verifica ad una soglia glicemica più alta.
- Nel bambino diabetico la soglia glicemica di risposta iniziale si innalza nel controllo glicemico scadente (i sintomi possono manifestarsi per rapida caduta della glicemia anche a livelli glicemici elevati).
- Al contrario, l'iperinsulinemia sopprime la risposta catecolaminica e la **soglia glicemica si abbassa nel trattamento intensivo**.
- La soglia glicemica si abbassa anche dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- Dopo 5 anni di diabete la comparsa dei sintomi premonitori adrenergici si riduce per la ridotta risposta catecolaminica: il diabetico perde la capacità di riconoscere l'ipoglicemia (hypoglycaemia unawareness) (83, 86, 87).
- I soggetti diabetici mostrano un eccessivo rebound iperglicemico dopo una ipoglicemia, rispetto ai normali. Tale rebound è il risultato di una relativa insufficienza insulinica e ad una introduzione eccessiva di carboidrati per correggere l'ipoglicemia.

c. I sintomi (83, 86-87).

- Il diabetico deve imparare a riconoscere i sintomi iniziali adrenergici (tremore, sudorazione, palpitazioni, fame) e neuroglicopenici (confusione, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e articolazione delle parole) (vedi tabella 21).
- Dopo 5 anni di diabete la frequenza dei sintomi adrenergici comincia a ridursi mentre aumenta quella dei sintomi neuroglicopenici (83, 86-87).
- Nei bambini più piccoli prevalgono come sintomi iniziali fame, sonnolenza e le anomalie del comportamento (irritabilità, comportamenti insoliti e bizzarri) (vedi tabella 21) (87-88).
- Possono anche verificarsi episodi transitori di emiparesi, in genere senza esiti permanenti.

d. Le cause (83).

- Le cause più frequenti di ipoglicemie gravi a tutte le età sono attività fisica intensa, che può avere effetto ipoglicemizzante ritardato, e irregolarità nei pasti (riduzione, salto, ritardo) (vedi tabella 22).
- Più di recente è stata riconosciuta l'importanza di altre cause, quali precedenti ipoglicemie e trattamento insulinico intensivo. Quest'ultime circostanze inducono adattamenti cerebrali che consentono una più efficiente utilizza-

zione del glucosio per la preservazione delle funzioni cerebrali: la conseguenza di tali adattamenti è che la soglia glicemica per la stimolazione adrenergica si abbassa con ridotta manifestazione dei sintomi adrenergici e minore capacità di riconoscere e correggere la crisi ipoglicemica.

- Un'altra causa poco riconosciuta di ipoglicemia sono gli *episodi di gastroenterite*, per il ridotto assorbimento intestinale di glucosio (per ridotto apporto o ridotto assorbimento per danno della mucosa intestinale).

- Il 30% degli adolescenti non è in grado di riconoscere i sintomi iniziali (hypoglycaemia unawareness) (83, 86).

Sintomi	Prescolari n: 40 %	Scolari n: 39 %	Adolescenti n: 173 %
Sintomi autonomici			
Tremore	27	36	7
Palpitazioni	12	23	40
Fame	90	59	64
Sudorazione	47	46	56
Sintomi neuroglicopenici			
Confusione	15	18	32
Sonnolenza	57	31	22
Comportamenti strani	22	10	17
Difficoltà nel parlare	10	18	14
Scarsa coordinazione	15	38	36
Difficoltà di concentrazione	5	44	43
Irritabilità	32	44	13
Anomali comportamentali			
E' triste	7.5	5	8
E' polemico	5	31	9
E' cattivo	7	8	3
E' aggressivo	15	10	8
Ha incubi notturni	13	8	5
Bagna il letto	5	5	3
Ha mal di pancia	22	20	4
Sintomi generali			
Debolezza	65	79	23
Pallore	55	51	33
Cefalea	30	26	26

Tabella 21. Percentuali di manifestazione di sintomi e segni di ipo-glicemia nelle diverse età (dati ricavati presso Div. Endocrinologia/Diabete; Ospedale Giovanni XXIII, Bari. Anno 1999).

<p>a) Gradi della crisi ipoglicemica</p> <p>0 Ipoglicemia asintomatica con valori di glicemia < 50 mg/dl.</p> <p>1 Ipoglicemia lieve : lievi sintomi adrenergici con diabetico vigile in grado di assumere glucosio per os.</p> <p>2 Ipoglicemia moderata: diabetico non in grado di riconoscere i sintomi neuroglicopenici lievi; richiesta assistenza straordinaria nel bambino piccolo o aiuto esterno nel bambino più grande per far assumere glucosio per os.</p> <p>3 Ipoglicemia grave: convulsioni o perdita di conoscenza; necessario glucagone sc e/o ricovero.</p> <p>b) Cause dell'ipoglicemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irregolarità nei pasti (salto, ritardo; riduzione carboidrati). • Attività fisica (in corso di esercizio fisico; tardiva dopo esercizio fisico intenso). • Eccesso d'insulina (errore di tecnica o di calcolo dose). • Nel corso di trattamento insulinico intensivo. • Dopo una recente ipoglicemia. • Per incapacità a riconoscere i sintomi. • Assunzione di alcool. • In corso di gastroenterite. • Cause non identificate nel 10% dei casi. <p>c) Trattamento dell'ipoglicemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'aumento della glicemia indotto da una data quantità di carboidrati cambia da persona a persona, soprattutto in funzione del peso corporeo ed è maggiore nei soggetti magri. • In genere 5 grammi di glucidi inducono un aumento di 20 mg/dl; l'esperienza con il controllo glicemico indicherà la risposta individuale. <p>1) Ipoglicemia lieve e moderata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ai primi sintomi assumere 15-20 g di zuccheri a rapido assorbimento (3-4 zollette di zucchero; 1 tazza di latte; 200 cc di Coca Cola; _ bicchiere di succo di frutta); - ripetere dopo 15 minuti, se sintomi non si attenuano; - con il ritorno della glicemia normale, assumere 10-20 g CHO complessi (pane, biscotti). <p>2) Ipoglicemia grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A casa, glucagone sc o im (lattanti : 0.25 mg; bambini < 8 anni: 0.5 mg; nei più grandi: 1 mg); con il miglioramento dei sintomi, somministrare zucchero per os; - se non miglioramento, ripetere glucagone e ricovero. - In ospedale: glucosio e.v. in bolo (0.2 -0.5 g/kg), seguito da infusione continua (4-6 mg/kg min).
--

Tabella 22. Trattamento della crisi ipoglicemica.

- **Le cause alimentari.**

- a Non consumare o ritardare un pasto o spuntino.** Il rischio è importante nei soggetti in trattamento convenzionale, nei quali una percentuale significativa della dose è rappresentata dall'insulina intermedia, soprattutto bambini prescolari. Nei soggetti in cui l'orario dei pasti non è regolare è necessario scegliere regimi terapeutici più flessibili.

- b Inadeguata sincronizzazione tra insulina e pasto.** Il rischio di ipoglicemia si verifica quando non coincidono picco d'azione d'insulina e aumento della glicemia dopo i pasti. E' importante, con l'insulina rapida convenzionale, adeguare l'intervallo tra l'iniezione e l'inizio del pasto. Se prima di colazione è stata iniettata l'insulina intermedia è importante conoscere l'orario del pranzo, specie nei bambini prescolari. Con l'uso dell'analogo ad azione rapida, Lispro, si può semplificare l'organizzazione degli orari dei pasti e la somministrazione della dose pre o post prandiale, soprattutto nei bambini piccoli. Un'altra strategia per eliminare o ridurre il rischio di ipoglicemie tra i pasti è quella di includere nella dieta o regolarizzare l'assunzione di spuntini, soprattutto negli schemi a due iniezioni. Tuttavia è altresì importante sottolineare che un'eccessivo ricorso a spuntini può contribuire ad un controllo scadente e a eccessivo aumento del peso corporeo.

- c Squilibrio tra quantità di carboidrati e dose d'insulina preprandiale.** Per errore nel calcolo della quantità di carboidrati del pasto con iniezione di una dose eccessiva d'insulina o per mancata individualizzazione del rapporto insulina/ carboidrati. E' utile ad alcuni pazienti pesare sistematicamente i cibi per un certo periodo di tempo in modo da esercitarsi a valutare ad occhio le porzioni. Gli schemi fissi di terapia insulinica richiedono un programma dietetico fisso: se cambia un parametro deve cambiare anche l'altro.

- Il diabetico e famiglia devono ricevere consigli su come prevenire l'ipoglicemia in caso di riduzione del pasto: algoritmi per ridurre le dosi d'insulina (vedi capitolo sulla terapia insulinica); sostituzione delle calorie mancanti con frutta; spuntini equivalenti alla riduzione praticata 2-3 ore dopo il pasto.

- **Insufficienza del supplemento calorico in caso di esercizio fisico** (vedi capitolo sull'esercizio fisico).

- e. Il timore dell'ipoglicemia (83).**

- In adolescenti diabetici e nei genitori di bambini diabetici in età prescolare può ingenerarsi un eccessivo timore della crisi ipoglicemica per i sintomi e le situazioni spiacevoli che ad essa possono accompagnarsi.

- Tale timore dell'ipoglicemia può contribuire a indurre i diabetici o i loro genitori a non rispettare le prescrizioni terapeutiche o a comportamenti

per mantenere livelli glicemici più elevati, che contribuiscono ad un controllo glicemico inadeguato.

- In queste condizioni è opportuno rendere consapevole il diabetico e la sua famiglia del fatto che un eccessivo timore dell'ipoglicemia può limitare i tentativi per ottenere un controllo glicemico migliore.

f. Ipoglicemia notturna (79-83).

- Le cause sono il mancato riconoscimento dei sintomi durante il sonno; la riduzione del fabbisogno insulinico tra la mezzanotte e le ore 3 del mattino a fronte del picco d'azione della intermedia nelle stesse ore.

- Spesso queste ipoglicemie sono gravi e asintomatiche.

- **La risposta catecolaminica sembra essere ridotta durante le ore notturne negli adolescenti (89).**

- Prevenzione: controllo della glicemia alle ore 2-3 del mattino una volta a settimana nei soggetti con ipoglicemia ricorrente.

g. Conseguenze. Le ipoglicemie gravi con convulsioni in età prescolare possono causare tardivi deficit neurocognitivi (85, 90-93). Anche minime riduzioni dei livelli glicemici comportano alterazioni delle funzioni cerebrali, con possibili ripercussioni sull'apprendimento e rendimento scolastico (85).

h. Trattamento. E' schematizzato in tabella 22.

i. Come ridurre il rischio di ipoglicemie.

- **Monitorare frequentemente** la glicemia per adeguare le dosi d'insulina, specie nei periodi di trattamento insulinico intensificato, nei soggetti con ipoglicemia ricorrente, dopo intense o inusuali attività fisiche, dopo irregolarità alimentari, nel corso di viaggi. Sono necessari contatti frequenti con il centro diabetologico per consigli sull'adeguamento delle dosi.

- **Per prevenire l'ipoglicemia notturna.** Controllare periodicamente la glicemia alle ore 2-3 del mattino, adeguando la dose di insulina ad azione ritardata iniettata prima di cena o di andare a letto; può essere necessario spostare l'iniezione di intermedia prima di andare a letto per non far coincidere il suo picco d'azione con il periodo di minor richiesta d'insulina. In particolare, il controllo glicemico notturno va effettuato almeno una volta alla settimana, specie nei soggetti con ipoglicemia ricorrente. Inoltre è necessario il controllo notturno dopo un'intensa e prolungata attività fisica pomeridiana per il suo effetto ipoglicemizzante protratto nelle ore notturne.

- Evitare aggressivi supplementi d'insulina, specie prima di andare a letto.

- Controllare regolarmente la glicemia prima di andare a letto (ore 23-24): se glicemia inferiore a 120 mg/dl, specie nei giorni di intensa attività fisica pomeridiana, assumere uno spuntino con carboidrati e proteine.

- Genitori o chi può svolgere un ruolo preventivo devono saper usare il glucagone e correggere le crisi ipoglicemiche; in particolare occorre disporre sempre di zuccheri a rapido assorbimento e di tesserino di riconoscimento come diabetico.
- Porre attenzione ai primi sintomi neuroglicopenici, in particolare sonnolenza, fame (nei prescolari), difficoltà di concentrazione (negli adolescenti), che richiedono un trattamento immediato.
- Nei soggetti con ripetuti episodi di gravi ipoglicemie, specie in età prescolare, considerare la possibilità di livelli glicemici e di HbA1c più elevati come obiettivi del controllo metabolico.

Trattamento della chetoacidosi diabetica

La chetoacidosi diabetica è la complicanza acuta più grave del diabete tipo 1 (94-95).

a. Cause. Si presenta nel soggetto neo-diagnosticato, anche se attualmente con frequenza minore, e con incidenza più elevata nel bambino piccolo. Nei diabetici in età prescolare, può essere precipitata da infezione intercorrente o da omissione occasionale d'insulina. Nell'adolescente già diabetico può essere causata da sotto-dosaggio o omissione volontaria d'insulina; da eccessi alimentari con/ senza assunzione di alcool.

b. Patogenesi. I disturbi metabolici ed elettrolitici della chetoacidosi sono di seguito elencati (vedi anche paragrafo sulla chetoacidosi nel capitolo sulla diagnosi iniziale).

1. Aumento della glicemia per produzione epatica di glucosio (rapporto glucagone/insulina aumentato nel circolo portale) e ridotta utilizzazione periferica per carenza d'insulina e resistenza all'insulina.

2. Aumento di tutti gli ormoni controinsulari, con iperproduzione di glucosio.

3. L'iperglicemia provoca diuresi osmotica e disidratazione.

4. Elevati livelli di corpi chetonici (acetoacetato e betaidrossibutirrato) per la carenza d'insulina (con mobilitazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo e ossidazione a corpi chetonici).

5. Acidosi per dissociazione di chetoacidi organici.

6. Deficit di acqua maggiore del deficit di sodio; deplezione costante globale di potassio e di fosforo.

c. Sintomatologia. Oltre ai sintomi classici (poliuria, sete, polidipsia) perdita di peso, disidratazione, dolore addominale, vomito, respiro difficile (Kussmaul), alito acetone, alterazione del sensorio (stato confusionale, perdita di coscienza).

• **L'alterazione del sensorio peggiora in relazione con il grado di iperosmolarità.**

• Il dolore addominale può mimare un addome acuto o pancreatite (può documentarsi un'elevazione non specifica di amilasi).

• Può essere presente una leucitosi aspecifica.

• Può esserci febbre.

• In alcuni pazienti documentata sepsi, polmonite, infezione urinaria o gastroenterite acuta.

d. Confermare diagnosi. La diagnosi è confermata in presenza di :

- iperglicemia 300 mg/dl;
- presenza di corpi chetonici (acetone, beta-idrossibutirrato);
- acidosi metabolica (pH < 7.3 e/o bicarbonato < 15 mEq/L);
- disidratazione.

e. Monitoraggio clinico. Controllare :

- grado di disidratazione (valutazione clinica; bilancio idrico; peso corporeo 2 volte al giorno);
- alterazione del sensorio e valutazione neurologica (scala di coma; riferire ogni cambiamento del sensorio);
- frequenza cardiaca, respiratoria; temperatura; pressione arteriosa;
- monitoraggio con EEG (alterazione onda T).

f. Controlli di laboratorio.

- glicemia ogni ora (su sangue capillare per diagnosi e seguire trattamento);
- glicosuria e chetonuria (ad ogni minzione; calcolare diuresi);
- equilibrio acido-basico (pH-bicarbonati; su sangue arterioso o capillare) inizialmente ogni 2-4 ore per le prime 24 ore (in presenza di pH < 7.1 e/o bicarbonato < 15 mEq/L);
- elettroliti serici ;calcio ;
- osmolarità plasmatica (calcolare : mosM = 2(Na+K) meq/L + glicemia (mg/dl) / 18);
- emogramma completo e proteinemia totale;
- amilasi e lipidi plasmatici (per dolore addominale persistente per escludere pancreatite);
- Radiografia torace, emocultura, tampone faringeo (se indicati dall'anamnesi e clinicamente).

g. Principi del trattamento:

- a) reidratazione (correzione perdite e mantenimento);
 - b) insulinoterapia;
 - c) somministrazione di potassio;
 - d) correzione acidosi.
 - Se coma: intubazione, aspirazione gastrica; ossigenoterapia.
 - Se shock (tachicardia, ipotensione): 10 ml /kg di soluzione albumina al 4.5% rapidamente in 30 minuti e ripetere se necessario.
- a) Reidratazione.
- Le prime due ore:
 - se presente coma, 20 ml /kg /ora di soluzione fisiologica 0.9%;
 - se sensorio normale, 10 ml /kg /ora di soluzione fisiologica 0.9%.

- **Fabbisogno giornaliero: fabbisogno basale + deficit + perdite.**
 1. Fabbisogno basale secondo il **peso corporeo e l'età (tabella)** oppure **1500 ml/m²**

Volume di liquidi per fabbisogno basale	
Età (anni)	Volume di liquidi (ml/kg/ 24 ore)
0-2	100
3-5	90
6-9	75
> 10	50

2. Valutazione disidratazione: lieve, moderata, grave.

Segni/sintomi	Lieve	Moderata	Grave
sensorio	normale	poco compromesso	coma
sete	+ -	+	++
secchezza mucose	+ -	+	++
bulbi oculari infossati	+ -	+	++
cute	normale	fredda	fredda, marezzata
turgore cute: riduzione	+ -	+	++
iperpnea	+ -	+	++
polso	pieno	rapido e debole	rapido, debole impalpabile
urine (volume)	scarso	oliguria	oliguria, anuria
perdita peso corporeo (%)	4-5	6-9	10
deficit liquidi (ml/kg)	40-50	60-90	100-110

3. Deficit in litri: disidratazione (%) x peso corporeo (kg)
4. Deficit calcolato: 50% nelle prime 12 ore; il resto entro le 24 ore seguenti (per prudenza calcolare un deficit sempre inferiore al 10%). Perdite straordinarie: diuresi > 3 ml/kg/ora ; diarrea; febbre (500 ml/m²).
5. Dividere la quantità totale in 24 per il volume di liquidi da infondere ogni ora.
6. **Non infondere una quantità di liquidi > 4 litri/m² nelle 24 ore.**
7. Per una più lenta correzione della iperosmolarità del siero (ed evitare il passaggio di liquidi dallo spazio extracellulare a quello intracellulare, ed evitare edema cerebrale) iniettare la metà del fabbisogno nelle prime 12 ore; il resto in altre 24 ore.
8. **Iniettare fisiologica 0.9% fino a valori di glicemia di 250 mg/dl; proseguire con infusione glucosalina diluita a 1/2 (glucosata al 5% con l'aggiunta di 75 mEq/l Na) o a 1/3 (glucosata al 5% con l'aggiunta di 50 mEq/l Na) secondo la natremia corretta (Na corretto: Na attuale + 1.6 x glicemia (mg/dl) -100/ 100.)**

b) Insulinoterapia.

- **Infusione continua endovenosa di insulina Rapida alla dose di 0.1 UI/kg/ora.** Non è necessario un bolo iniziale di insulina rapida.
- Se calo glicemico è troppo rapido, > 90-100 mg/dl, ridurre la infusione di insulina.
- **Quando la glicemia scende a 250 mg/dl passare a infusione di glucosalina.**
- **Mantenere la glicemia tra 200 e 300 mg/dl finché persiste l'acidosi.**
- **L'infusione continua d'insulina con glucosalina va mantenuta finché persiste la chetosi** (sia l'insulina che il glucosio sono necessari per la correzione della chetogenesi e glicogenolisi).
- Ridurre gradualmente l'infusione d'insulina a 0.05 o a 0.02 UI/kg/ora in modo da far ritornare lentamente la glicemia fino a valori intorno a 100 mg/dl normali entro le 24 ore.
- A reidratazione raggiunta, quando il bambino tollera l'alimentazione orale si può passare alla terapia sottocutanea d'insulina Regolare ogni sei ore (0.25 UI/kg/dose). Proseguire con questo schema per uno o due giorni prima del trattamento insulinico sottocutaneo di mantenimento.
- Riprendere l'alimentazione per via orale quanto prima possibile, con apporto di carboidrati a lento assorbimento (circa 150 grammi/die; dieta antichetogenica).
- E' importante mantenere la glicemia quanto più possibile prossima al range normale per consentire un recupero più rapido e prolungato delle cellule insulari residue.

c) Somministrazione di potassio.

- Somministrare potassio **quando inizia la diuresi**, o se si documentano segni elettrocardiografici di ipopotassiemia (onde T elevate).
- **Aggiungere 20 mmol di KCL ad ogni flacone di soluzione da 500 ml.**
- Controllare elettroliti plasmatici dopo 2 ore ed in seguito ogni 4 ore.
- Non superare 6 meq /kg /die di potassio, tranne per potassiemia molto bassa (< 3.5 meq/L).

d) Correzione dell'acidosi.

- **Somministrare bicarbonato se pH < 7.1: 80 mM/m² HCO₃ in 60-120 minuti e rivalutare.**
- Non somministrare per bolo.
- La correzione dell'acidosi con bicarbonato è controversa. L'acidosi dovrebbe essere corretta dalla reidratazione, che ripristina il volume ematico, e da una tempestiva terapia insulinica. L'uso del bicarbonato può peggiorare l'acidosi cerebrale; d'altro canto un pH inferiore a 7.1 produce una depressione respiratoria, un'ipotensione e induce resistenza all'insulina.

e) Edema cerebrale.

- La complicanza più pericolosa. Eziopatogenesi non chiarita: diminu-

zione brusca dell'osmolarità plasmatica con iperidratazione cerebrale; reidratazione eccessivamente rapida; riduzione della sodiemia. Un edema subclinico può essere presente nella chetoacidosi anche prima dell'inizio della reidratazione.

- Comparsa dopo 4-12 ore dall'inizio del trattamento, quando le condizioni sembrano migliorare.
- **Sintomatologia:** progressivo aggravamento del coma; oppure improvviso deterioramento delle condizioni generali dopo un miglioramento: comparsa di cefalea, peggioramento del sensorio, midriasi fissa bilaterale, edema della papilla, vomito, bradicardia.
- **Prevenzione. L'obiettivo più importante.** Evitare: reidratazione rapida e somministrazione di liquidi ipotonici; correzione brusca dell'acidosi; cadute rapide della glicemia (> 100 mg/dl); iponatriemia.
- **Trattamento.** Iniziare terapia tempestivamente prima del coma.
 - Ridurre infusione endovenosa di liquidi.
 - Somministrare mannitolo rapidamente, in 15 minuti, 0.5 g/kg e.v. (2.5 ml/kg di mannitolo al 20%). Ripetere in 2-4 ore, se necessario.
 - Consultare neurologo.
 - Trasferire paziente in terapia intensiva.
 - Eseguite TAC per accertare diagnosi.

h. Algoritmo terapeutico.

1. Confermare diagnosi e impiantare flowchart per protocollo terapeutico e dati di laboratorio.
2. Infusione endovenosa di soluzione fisiologica per 1 ora.
3. Rivalutazione e inizio protocollo: infusione liquidi e trattamento insulinico.
4. Controllare glicemia ogni 1-2 ore; elettroliti ed equilibrio acido-base ogni 2-4 ore per 24 ore.
5. Infusione di soluzione fisiologica fino a glicemia 250 mg/dl; poi glucosata e adeguamento infusione di insulina.
6. Controllare reidratazione, caduta glicemica, elettroliti secondo gravità dell'acidosi per la prevenzione dell'edema cerebrale.
7. Anticipare edema cerebrale con valutazione clinica e trattamento precoce.

Liquidi/elettroliti	Mantenimento	Perdite
Acqua	1500 ml/ m2	100 ml/kg (60- 100)
Sodio	45 meq/ m2	6 meq/kg (5-13)
Potassio	35 meq/ m2	5 meq/kg (4-6)
Cloruro	30 meq/ m2	4 meq/kg (3-9)
Fosfati	10 mM/ m2	3 meq/kg (2-5)

**Tabella 23. Fab -
bisogno di li -
quidi ed elettro -
liti nella che -
toacidosi.**

Bibliografia

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. ADA. Clinical Practice Recommendations 2000. Diabetes Care, 23: supplement 1, S4-S19.
2. Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica- Gruppo di Studio di Diabetologia: Linee guida 1995 per la pratica clinica. Editoriale Bios, 1995.
3. Herskowitz-Dumoiit R., Wolfsdorf J.I., Jackson R.A., Eisenbarth G.S. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: A prospective study of the incidence and prognostic factors. J Pediatr 1993; 123: 347-354.
4. Vanelli M., Boselli E., Neri T., Zanelli P., Chiari G., Vittorangeli R., Rasoli E., Bilzi I., Savi M. Markers per diabete tipo 1 in bambini con iperglicemie occasionali a digiuno > 100 mg/dl . Riv. Ital. Pediatr. 1988; 14: 404 -407.
5. Batch J.A., Werther G.A. Unusual diabetes and diabetes in the context of other disorders. In Kelnar C.J.H. Eds. Childhood and Adolescent diabetes. Chapman & Hall Medical , London, 1995, 397-417.
6. Stirling H.F., Kelnar C.J.H. Glucose homeostasis in the normal child. In Kelnar C.J.H. Eds. Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman & Hall, London, 1995, 19-29.
7. Rosenbloom A.L., Wheeler L., Bianchi R. Age-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. Diabetes, 1975; 24:820-28.
8. Dunger D.B., Edge J.A. Glucose homeostasis in the normal adolescent. In Kelnar C.J.H. Eds. Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman & Hall, London, 1995, 31-45.
9. Gregory J. W., Taylor R. Biochemistry and intermediate metabolism. In Kelnar C.J.H. Eds. Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman & Hall, London, 1995, 191-210.
10. Dunger D.B. Endocrine evolution, growth and puberty in relation to diabetes. In Kelnar C.J.H. Eds. Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman & Hall, London, 1995, 75-87.
11. Salardi S., Tonioli S., Tassoni. N. Growth and growth factors in diabetes mellitus. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 57-62.
12. Brown M., Ahmed M.L., Clayton k.L. L. Dunger D.B. Growth during

- childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 182-7.
13. Salerno M., Argenziano A., Di Maio S., Gasparini N., Formicola S. De Filippo G., Tenore A. Pubertal Growth, Sexual Maturation, and Final Height in Children with IDDM. *Diabetes Care* 1997, 20:721-724.
 14. Adcock C., Perry L.A., Lindsell D.R.M. Menstrual irregularity are more common in adolescents with Type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabetic Med.*, 1994; 11: 465-70.
 15. De Beaufort C.E., Bruining G.J., Home P.D. Overnight metabolic profiles in very young insulin-dependent diabetic children. *Eur. J. Pediatr.*, 1986; 145:73-76.
 16. Riuз-Giutierrez V., Stiefel P., Villar J., Garcias-Donas M.A., Acosta D., Carneado J. Cell-membrane fatty acid composition in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia* 1993; 36: 850-856.
 17. Brink S.J. Presentation and ketoacidosis. In Kelnar C.J.H. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman & Hall, London, 1995, 214-240.
 18. Jefferson I., Kibirige M. Diabetes- Management of the first few weeks. In Court S., Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997, 27-40.
 19. SIEDP. Dialoghi sull'educazione. In Dammacco F., Falorni A. Ed. *Il diabete nel bambino e nell'adolescente. Manuale d'istruzione*. Ed. Terre, Firenze. 1997, 169-196.
 20. Dammacco F., Frezza E., Torelli E., Piccinno E., Tansella F., Vendemiola M. L'educazione del bambino e adolescente diabetico. In Tonini G. Ed. *Il diabete insulino-dipendente. Quaderni di endocrinologia pediatrica*. Pharmacia & Upjohn; Archimedita, Torino, 1997; vol 6: 31-46.
 21. Cerasoli G., Pocecco M., Ravioli E., Zondini M. La terapia del diabete mellito in età pediatrica. In Tonini G. Ed. *Il diabete insulino-dipendente. Quaderni di endocrinologia pediatrica*. Pharmacia & Upjohn; Archimedita, Torino, 1997; vol 6: 13-30..
 22. *Intensive Diabetes Management*. ADA-American Diabetes Association. Clinical Education Series. American diabetes Association. Inc., Alexandria, VA, 1995.
 23. Gruppo di studio di Diabetologia della SIEDP. Standards di assistenza al bambino e all'adolescente con diabete. *Riv Ital Pediatr (IJP)*, 1995; 21: 897-899.
 24. Stoppoloni G., Prisco F., Iafusco D., Genovese S. La terapia insulinica del diabete mellito. *Medico e Bambino*, 1991; 2: 23-26.
 25. SIEDP. Terapia insulinica. In Dammacco F., Falorni A. Ed. *Il diabete nel bambino e nell'adolescente. Manuale d'istruzione*. Ed. Terre, Firenze. 1997, 35-52.

26. Swift P.G.F. Insulin: types and regimens. In Court S. Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997, 253-270.
27. Pinelli L., Gonfiantini E. Le nuove insuline. *Riv Ital Pediatr (IJP)*, 1996; 22: 605-611.
28. Bolli G. B., Di Marchi R.D., Park G.D., Pramming S., Koivisto V.A. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999; 42:1151-1167.
29. Dammacco F, Romondia A, Mastrangelo C, Ricciardi A. Uso di insuline premiscelate nel trattamento del bambino diabetico. *Riv Ital Pediatr (IJP)*, 1995; 21: 813-817.
30. O'Hagan M., Greene S.A. Pre-mixed insulin delivered by disposable pen in the management of children with diabetes. *Diabetic Medicine*, 1993; 10: 972-975.
31. Milaszkiwicz R.M., Hall G. M. Peri-operative management of the diabetic child. In Court S. Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997, 345-350.
32. LARN. Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana. Società Italiana di Nutrizione Umana. Revisione 1996.
33. SIEDP. Alimentazione. In Dammacco F., Falorni A. Eds. *Il Diabete nel Bambino e nello Adolescente: Manuale d'istruzione*. T.R. Editrice, 1997, 99-116.
34. Holzmeister L.A. Medical Nutrition Therapy for Children and Adolescent with Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 1997; 10: 258-275.
35. ADA. Diabetes education Goals. American Diabetes Association. Inc. Alexandria, VA 22314, 1995.
36. Nutrition Recommendations and Principles for People With Diabetes Mellitus. ADA. Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care*, 2000; 23: supplement 1, S43-S46.
37. Pinelli L., Gonfiantini R., Mormile R., Piccoli R. L'alimentazione del bambino e dell'adolescente affetto da diabete insulino-dipendente (IDDM): strategia di prevenzione per un futuro meno complicato. *Il Diabete nell'Età Evolutiva*. 1998, 2: 10-12.
38. Brackenridge B. P. Carbohydrate gram counting: a key to accurate meal-time boluses in intensive therapy. *Pract Diabetol* 1992; 11:22-28.
39. Dammacco F. Raccomandazioni per una corretta alimentazione. *Il Trattamento Sistemico del Bambino Obeso*. T. R. Editrice, 1997, 93-117.
40. Pan A. D., Lillioja S. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest*, 1995; 96: 2802-2808.
41. Greene S.A., Thompson C. Exercise. In Kelnar C.J.H. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman & Hall, London, 1995, 283-293.

42. SIEDP. Esercizio fisico. In Dammacco F., Falorni A. Eds. *Il Diabete nel Bambino e nello Adolescente: Manuale d'istruzione*. T.R. Editrice, 1997, 85-97.
43. Cerutti F., Costabello L. La sindrome da limitazione della mobilità articolare. *Il diabete nell'età evolutiva* 1998; Anno III, 4: 11-13.
44. Chiumello G., Bonfanti R., Bognetti E., Meschi F. Screening e terapia del pre-diabete. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1996; 22: 587-590.
45. Meschi F. Trattamento del diabete tipo 1 nel bambino e nell'adolescente. In Pagano G., Navalesi R., Pontiroli A., Riccardi G. Eds. *SID Il Diabete Mellito. Guida pratica alla diagnosi e trattamento*. Kurtis Editrice, 1997, 189-196.
46. Becher D. Individualized insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Padiatr* 1998; 87: suppl 425, 20-24.
47. Dammacco F. Il follow up del bambino diabetico. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1996; 22:597-599.
48. Shield J.P.H., Baum J.D. Long-term management: scope and aims. In Kelnar C.J.H. Eds *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman & Hall Medical, London,1995, 241-252.
49. Silink M. Testing for control-home and hospital. In Kelnar C.J.H. Eds *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman & Hall Medical, London,1995, 311-322.
50. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-987.
51. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994 125: 177-188.
52. Court S. Long- Term Complications - Prevalence and Management. In Court S., Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997, 225-238.
53. Dahl-Jorgensen K. Diabetic microangiopathy. *Acta Padiatr* 1998; 87: suppl 425, 31-34.
54. Comision de diabetes infantil de la Sociedad Espanola de Endocrinologia Pediàtrica (SEEP): Barrio R., Gussinyè M.,Hermoso F.,Igea J.M., Lopez M.J., Oyarzabal M.,Rodriguez M. Protocolo de estudio y seguimiento de complicaciones tardias en la diabetes infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1993; 38 Suppl 53: 73-85.
55. Danne T., Kordonouri O., Enders I., Hovener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Padiatr* 1998; 87: suppl 425, 35-41.
56. Dammacco F., Torelli C., Frezza E., Pacifico A., Dammacco A., Bafun-

- di N., Cavallo T., Pesce S., Griseta D., Chiarelli F. Early detection of renal dysfunction in diabetic children. In Sakamoto N., Kinoshita J.H., Kador P.F., Hotta N. Eds. Polyol Pathway and its Role in Diabetic Complications. Excerpta Medica, International Congress Series no. 760, 1988, 354-359.
57. Chiarelli F., Casani A., Verrotti A., Morgese G., Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescents : a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr* 1998; 87: suppl 425, 42-45.
 58. Verrotti A., Morgese G., Chiarelli F. Diagnosi e trattamento delle complicanze croniche del diabete. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1996; 22: 612-615.
 59. Golden M.P., Russel L.B., Ingersoll G.M., Gray D.L., Hummer K.M. Management of diabetes mellitus in children younger than 5 years of age. *Am J Dis Child* 1985; 448-52.
 60. Jefferson I.G., Smith M.A., Baum J.D. Insulin dependent diabetes in under 5 year old. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1144-8.
 61. Hurter P. Diabetes mellitus im Kindesalter. In Berger M. Eds *Diabetes mellitus*. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1995: 346-66.
 62. McCowen C. Diabetes in Under-Fives. In Court S., Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997,41-50.
 63. Kiess W., Kapellen T., Siebler T., Deutscher J., Raile K., Dost A., Meyer K., Nietzschmann U. Practical aspects of managing preschool children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1998; 87, Suppl 425: 76-71.
 64. Joseph M.G., Ginies J.L., Chomienne F., Limal J.M. Traitement du diabète insulino-dépendant par pompe à insuline chez l'enfant d'âge inférieur à 7 ans. *Arch FR Pédiatr* 1992; 49: 505-10.
 65. Tubiana-Rufi N., de Lonlay P. Bloc J., Czernichow P. Disparition des accidents hypoglycémiques sévères chez le tres jeune enfant diabétique traité par pompe sous- cutanée. *Arch Pédiatr* 1996; 3: 969-76.
 66. Mortensen H.B. Practical aspects of managing diabetes in adolescents. *Acta Paediatr* 1998; 87 , Suppl 425: 72-76.
 67. Mortensen H.B., Hougaard P. for the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-720.
 68. Newton R.W. , Greene S.A. Diabetes in the adolescent. In Kelnar C.J.H. Eds. *Childhood and Adolescent diabetes*. Chapman & Hall Medical, London, 1995, 365-374.
 69. Thompson C.J., Greene S.A. Diabetes in the Older Teenager and Young Adult. In Court S., Lamb B. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. England. 1997, 67-85.
 70. Wolfsdorf J. I. Improving Diabetes Control in Adolescents with Type 1 Diabetes. In Anderson B. J., Rubin R. R.: *Practical Psychology for*

- Diabetes Clinicians. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1996, 23-35.
71. Rodin G M, Daneman D. Eating disorders and IDDM. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1402- 1412.
 72. Levine M D, Marcus M D. Women, Diabetes, and Disordered Eating. *Diabetes Spectrum*, 1997, 10, number 3, 191-195.
 73. Steel J. M. Eating disorders. In Kelnar C.J.H. Eds. *Childhood and Adolescent diabetes*. Chapman & Hall Medical , London, 1995, 373-384.
 74. Rapaport W.S., La Greca A., Levine P. Preventing Eating Disorders in Young Women with Type 1 Diabetes. In Anderson B. J., Rubin R. R.: *Practical Psychology for Diabetes Clinicians*. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1996, 133-143.
 75. Steele J.M., Young R.J., Lloyd G.G., Clarke B.F. Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: association with painful neuropathy and other complications. *BMJ* 1987; 294:859-62.
 76. Soltész G. Hypoglycemia in the diabetic child. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 3: 741-755.
 77. Gold A.E. , Frier B.M. Hypoglycemia- practical and clinical implications. In Kelnar C.J.H. Eds. *Childhood and Adolescent Diabetes*. Chapman & Hall, London, 1995, 351-366.
 78. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-78.
 79. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complication Trial. *Am J Med* 1991; 90: 451-459.
 80. Porter P.A., Kaeting B., Byrne G., Jones T. W. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130:366-72.
 81. Lòpez M. J., Oyarzabal M., Barrio R., Hermoso F., Lòpez J.P., Rodriguez M., Blasco L., Gastaldo E. Nocturnal hypoglycemia in IDDM patients younger than 18 years. *Diabetic Med* 1997; 14: 772-777.
 82. Davis E.A., Keating B., Byrne G.C., Russel M., Jones T.W. Hypoglycemia: Incidence and clinical predictors in a large population based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-25.
 83. Dammacco F., Torelli C., Frezza E., Piccinno E., Tansella F. and the Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology & Diabetes. Problems of Hypoglycemia Arising in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of*

- Pediatric Endocrinology Metabolism 1998; 11, supplement 1: 167-176.
84. Nordfeldt S., Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. A prospective population study, 1992-1994. *Diabetes Care* 1997; 20: 497-503.
 85. Davis E.A., Jones T.W. Hypoglycemia in Children with Diabetes: Incidence, Counterregulation and Cognitive Dysfunction. *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism* 1998; 11, supplement 1: 177-182.
 86. Dammacco F., Tansella F., Amodeo E., Frezza E., Piccinno E., Torelli C., Schiraldi F., Iafusco D., Stoppoloni G. Ipoglicemia in adolescenti diabetici: Sintomi, cause, consapevolezza, timore, comportamenti. *Minerva Pediatrica* 1995; 47: 356.
 87. Dammacco F., Torelli C., Frezza E., Piccinno E., Palombo S., Monopoli M. La sintomatologia dell'ipoglicemia nei soggetti con diabete tipo 1 in età pediatrica e nell'adolescenza. *Atti XII Congresso Nazionale SIEDP*, 1999, 211.
 88. McCrimmon R.J., Gold A.E., Deary I.J., Kelnar C.J.K., Fier B.M. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 858-61.
 89. Porter P.A., O'Leary P., Stick S. Byrne G., Jones T. W. Altered epinephrine responses to hypoglycemia during sleep in adolescents with IDDM. *Diabetes*, 1997; 46(suppl 1): abstract no.0158.
 90. Ryan C., Vega A., Drash A. Cognitive deficit in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921-927.
 91. Rovet J.F., Ehrlich R.M., Hoppe M. Intellectual deficits associated with early onset of IDDM in children. *Diabetes Care* 1987; 10: 510-515.
 92. Goldstein D., England J., Hess R., Rawlings S., Walker B. A prospective study of symptomatic hypoglycemia in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1981; 4: 601-605.
 93. Goldstein M.P., Ingersoll G.M., Brack C.J., Russel B.A., Wright J.C., Huberty T.J. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 89-93.
 94. Sperling M A: Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am*, 1984; 31: 591-610.
 95. Rosenbloom A. Diabetes Ketoacidosis. *Biochemistry, physiology, treatment and prevention. Clinical pediatrics* 1996; 261-266.

Indice

Introduzione	»	5
Criteria diagnostici per il diabete di tipo 1	»	6
Fisiopatologia nel diabete di tipo 1	»	11
La diagnosi e il trattamento iniziale	»	20
La terapia insulinica	»	24
Alimentazione	»	34
Esercizio fisico	»	44
Il controllo periodico	»	49
Il trattamento del diabete tipo 1 nelle varie età	»	60
La crisi ipoglicemica	»	70
Trattamento della chetoacidosi diabetica	»	77
Bibliografia	»	82
Indice	»	89

Caleidoscopio

Italiano

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83.
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83.
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83.
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84.
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84.
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84.
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86.
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.

73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I linfociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodelamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.

107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli M., Chiamanti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*. Novembre '99.
138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*. Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 18, numero 142

Direttore Responsabile

Sergio Rasso
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: sergio.rasso@medicalsistemas.it
sergiorasso@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE



Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Carmen Tiberti

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciassi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 2000
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano