



MANAGEMENT · MONITORING PAEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES

EUROPEAN ROADSHOW

MILANO, PALAZZO DEI GIURECONSULTI

VENERDÌ 29 GIUGNO 2018

Un evento di formazione
medica indipendente per
professionisti della salute
coinvolti nella gestione
di bambini e adolescenti
con diabete

RELAZIONE DELL' INCONTRO

INDICE

INTRODUZIONE	3
PROGRAMMA	3
L'OBIETTIVO DI QUESTO CORSO	4
FACULTY DI ESPERTI	4
PREDIZIONE E PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 1 NEI BAMBINI	5
COMPLICANZE ACUTE: LA CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA)	7
COMPLICANZE ACUTE: L'IPOGLICEMIA	11
COMPLICANZE CRONICHE	14
LA TERAPIA INSULINICA NELLA PRATICA CLINICA	16
PROGRESSI TECNOLOGICI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE	17
BIBLIOGRAFIA	19
INFORMAZIONI AGGIUNTIVE	21

INTRODUZIONE

Il “Monitoring and Management of Paediatric and Adolescent Diabetes (MMPAD) Roadshow” (Progetto educativo itinerante su monitoraggio e gestione del diabete dei bambini e degli adolescenti) fa parte di una serie di attività formative indipendenti su scala europea, organizzate da Springer Healthcare IME per gli operatori sanitari coinvolti nella cura e nella gestione di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1. L’incontro di Milano, un’intera giornata condotta da esperti della patologia, ha offerto ai partecipanti l’opportunità di apprendere da specialisti della materia e di condividere e discutere con loro le proprie esperienze nell’ambito della diagnosi, del trattamento e della possibile prevenzione del diabete di tipo 1 in Italia.

Il programma ha affrontato le complicanze acute e croniche della malattia, le informazioni pratiche sulla terapia insulinica e i più recenti progressi tecnologici nel trattamento dei pazienti giovani con diabete di tipo 1.

Ci auguriamo che troverete utile questo report del convegno e che vi possa essere d’aiuto nell’approfondimento delle vostre conoscenze sulla gestione e il monitoraggio del diabete dei bambini e degli adolescenti.

PROGRAMMA

Sessioni mattutine

- Previsione e prevenzione del diabete di tipo 1 nei bambini
- Chetoacidosi diabetica (DKA)
- Ipoglicemia
- Complicanze croniche

Sessioni pomeridiane

- Gestione della terapia insulinica
- Progressi tecnologici nel trattamento del diabete

LO SCOPO DI QUESTO CORSO

Lo scopo di questo corso è diffondere la consapevolezza e le conoscenze sul diabete nei bambini e negli adolescenti, una patologia che ha conosciuto un grande sviluppo scientifico negli ultimi anni, ma che, tuttavia, troppo spesso viene ancora diagnosticata tardivamente, quando i pazienti sono già in condizioni gravi, proprio perché non c'è sufficiente coscienza della malattia.

Gli obiettivi di apprendimento sono:

- Conoscere i criteri predittivi per il diabete di tipo 1 (T1D) in età pediatrica e gli studi condotti e tutt'ora in corso per la sua prevenzione
- Conoscere e prevenire le complicanze acute del T1D (la chetoacidosi e l'ipoglicemia)
- Diagnosticare precocemente e prevenire le complicanze croniche del T1D, in particolare quelle microvascolari, che sono di maggiore importanza in età pediatrica
- Apprendere come gestire correttamente la terapia insulinica e conoscere le nuove tecnologie applicate al trattamento del T1D nei bambini.

FACULTY DI ESPERTI



Professor Francesco Chiarelli
Università di Chieti



Dott. Riccardo Bonfanti
Ospedale San Raffaele, Milano



Professor Claudio Maffeis
Università di Verona



Dott. Cosimo Giannini
Università di Chieti

PREDIZIONE E PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 1 NEI BAMBINI

Presentato da Professor Francesco Chiarelli - Università di Chieti

Nel mondo ci sono circa 550.000 bambini affetti da T1D e ogni anno sono circa 85.000 le nuove diagnosi. Le stime attuali prevedono un'incidenza della patologia in crescita di circa il 3% all'anno. Ben note sono le numerose e temibili complicanze acute e croniche del T1D, dalla chetoacidosi alle ipo- e iperglicemie, dalla retinopatia alle complicanze macrovascolari, dalla nefropatia alla neuropatia, che nel lungo termine possono portare a disabilità e morte.¹

La patogenesi del T1D è complessa e vede l'evento fondamentale nella distruzione delle beta-cellule pancreatiche su base autoimmunitaria, tuttavia non è ancora noto che cosa determini l'innescò del meccanismo che determina l'attacco alle beta cellule del pancreas, anche se diverse sono le ipotesi in studio: ruolo di alcuni virus, come i virus Coxsackie; una ridotta tolleranza immunologica legata a un'alterata attività delle cellule T-regolatorie; citochine, come IL-2, IL-10, ecc.²



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Professor Chiarelli

Riflettore: È possibile predire l'insorgenza del T1D

Esistono marcatori sufficientemente affidabili nel predire l'insorgenza della malattia: i più importanti sono GADA e IA-2, e gli anticorpi anti-insulina, particolarmente utili questi ultimi per la diagnosi di prediabete nella prima infanzia.

Fig. 1. Marcatori immunologici di autoimmunità umorale nei confronti delle beta-cellule

Glutamic acid decarboxylase autoantibodies (65kD isoform)	GADA
Tyrosine phosphatase related islet antigen 2	IA-2
Insulin autoantibodies	IAA
Zinc transporter 8	ZnT8
Islet cell antibodies	ICA

Skyler J et al., Diabetes 2009

È importante sapere che la presenza di autoanticorpi è da considerare già di per sé una fase iniziale del T1D, in accordo con quanto indicato dalla JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation), dalla ADA (American Diabetes Association) e dall'Endocrine Society.

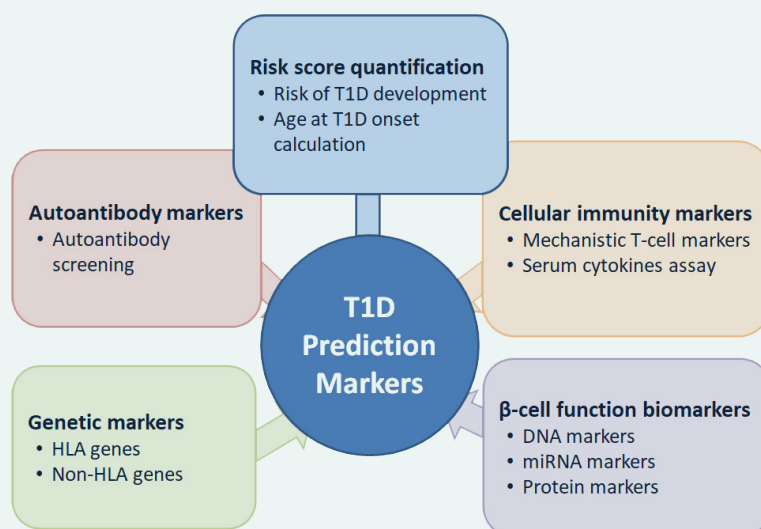
Infatti, nel T1D si riconoscono 3 stadi, nei quali è comunque presente la reazione autoimmune verso le beta-cellule:³

- Stadio 1: la glicemia è nella norma, il paziente non ha alcun sintomo
- Stadio 2: la glicemia è alterata a digiuno o dopo carico, ancora non ci sono sintomi
- Stadio 3: c'è iperglicemia e il paziente è sintomatico.

Nello stadio 3 è in realtà già troppo tardi, mentre riconoscere la malattia negli stadi più precoci consente di evitare le chetoacidosi e di intervenire quando il patrimonio di beta-cellule residuo è maggiore e c'è ancora la possibilità di preservarle.

Riflettore: Predire il T1D è possibile, grazie ai diversi biomarcatori emergenti

Fig. 2. Marcatori predittivi di T1D



I geni più affidabili nella predizione del rischio di T1D sono tuttora gli **HLA (soprattutto DR3/DR4)**; anche i geni dell'insulina (INS) sono indicativi di un rischio significativamente aumentato, anche se in misura inferiore agli HLA. Nei bambini tra i 3 e i 10 anni, la presenza di autoanticorpi anti-isole è altamente correlata al rischio di sviluppare un T1D e, in particolare, la presenza di 3 anticorpi aumenta notevolmente il rischio rispetto alla presenza di 1-2 anticorpi.^{4,5}

Prevenire l'insorgenza di T1D

La prevenzione del T1D è stata finora molto deludente, con molti trial anche eccellenti che non hanno dato i risultati sperati. Le strategie di prevenzione dovrebbero essere stadio-specifiche, basate sulla prevenzione dell'autoimmunità nello stadio 1, con l'aggiunta della preservazione delle beta-cellule nella fase prediabetica, mentre nel diabete di recente insorgenza è anche necessario migliorare il controllo glicemico e nella malattia conclamata è opportuno focalizzarsi sulla prevenzione delle complicanze.⁶ Perché non ha funzionato la prevenzione? Le cause sono molteplici, dalla tuttora limitata comprensione della patogenesi e dell'eterogeneità del T1D ai costi dello screening, dalle difficoltà di validazione dei marcatori e di identificazione di molecole in grado di arrestare la progressione della malattia

alla mancata ottimizzazione di terapie preventive di combinazione. L'immunoterapia può essere aspecifica, diretta contro cellule T e B, citochine o molecole co-stimolatorie (agiscono come anti-CD3, abatacept e teplizumab, contro CTLA4-Ig sempre abatacept, e come anti-CD20 rituximab), oppure antigene-specifica (ASI), basata sulla somministrazione di autoantigeni (insulina, GAD65, MonoPepT1De, MultiPepT1De). Molte sono anche le possibilità di combinazioni di terapie, fra agenti antinfiammatori (come anti-IFN e anti-TNF), immunomodulatori, autoantigeni, preservatori di beta-cellule (come GLP1-Receptor Agonist). Il vero problema è caratterizzare adeguatamente i bambini da trattare. Le prospettive future vedono infatti al centro la caratterizzazione dei piccoli pazienti e il disegno di studi "su misura" che potrebbero forse riuscire nella prevenzione, dove i precedenti approcci hanno fallito.

COMPLICANZE ACUTE: LA CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA)

Presentato da Dott. Riccardo Bonfanti – Ospedale San Raffaele, Milano

Epidemiologia e diagnosi

La chetoacidosi diabetica (DKA) è definita, in base alle Linee Guida ISPAD 2014, da:⁷

- iperglicemia (>200 mg/dL)
- pH venoso <7,3 o HCO₃⁻ <15 mmol/L
- chetonemia >3 mmol/l
- presenza di glicosuria e chetonuria.

Può essere di grado lieve (pH <7,3 o HCO₃⁻ <15 mmol/L), moderato (pH <7,2 o HCO₃⁻ <10 mmol/L) o grave (pH <7,1 o HCO₃⁻ <5 mmol/L). Alle origini del quadro clinico della DKA c'è una riduzione spontanea o indotta dell'insulina, che causa iperglicemia, chetonemia, poliuria e polidipsia, disidratazione e acidosi metabolica.

L'epidemiologia della DKA riconosce una grande variabilità geografica – dal 15 al 67% all'esordio e dall'1 al 10% all'anno nei pazienti diabetici – e ha una correlazione inversa con l'incidenza del diabete.⁸



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Dott. Bonfanti

In Italia, l'incidenza media della DKA all'esordio, relativa al periodo 2005-2012, è del 40% e, nonostante l'ingente lavoro svolto per aumentare la sensibilità al problema, non si è riusciti a modificarla nel tempo.⁹ In molti casi, la diagnosi è misconosciuta, per cui è stato suggerito di imporre l'esecuzione di una glicemia capillare a tutti i bambini in Pronto Soccorso. Infatti, la mortalità per DKA all'esordio è relativamente elevata (circa 1 caso/anno in Italia nel periodo 2004-2013), come pure la morbilità, che può comprendere disturbi elettrolitici, ipoglicemia, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza renale cronica, pancreatite acuta e rhabdmiolisi.¹⁰ Anche le sequele neurologiche possono essere importanti e permanenti. Se, come abbiamo visto, è difficile prevenire il diabete, **la DKA deve essere prevenuta.**

Riflettore: Messaggi chiave per la gestione della DKA

In presenza di sospetto diagnostico di DKA, è necessario inviare il paziente a centri specializzati che siano in grado di gestire la situazione.

Le raccomandazioni chiave per la gestione della DKA sono:¹¹

- modesta reidratazione (soluzione fisiologica allo 0,9%, alla velocità di 5-10 mL/kg/h), con attento monitoraggio degli elettroliti (e non della glicemia)
- modesta quantità di insulina per una correzione lenta della glicemia (nessun bolo)
- non somministrare bicarbonati
- visitare attentamente il paziente e prestare particolare attenzione ai dati cardiovascolari
- monitorare l'eventuale insorgenza di edema cerebrale.

L'edema cerebrale è la causa più frequente di mortalità e morbilità nella DKA, con una prevalenza dello 0,3-1% nei casi di DKA, particolarmente frequente nei bambini in età prescolare. I criteri diagnostici sono riportati nella tabella sottostante

Riflettore: Criteri per la diagnosi di edema cerebrale nella chetoacidosi diabetica (Rabbone et al., Acta Biomedica 2015)¹¹

CRITERI DIAGNOSTICI	CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI
Risposta motoria o verbale anomala al dolore	Alterato stato di coscienza	Vomito
Postura decorticata o decerebrata	Ridotta frequenza cardiaca (<20 battiti/minuto)	Cefalea
Paralisi dei nervi cranici (soprattutto III, IV e VI)	Incontinenza	Stato letargico
Respiro alterato (respiro affannoso, tachipnea, respiro di Cheyne-Stokes)		Pressione diastolica >90 mmHg
Apnea		Età <5 anni

La diagnosi, con 92% di sensibilità e 96% di specificità, è data dalla presenza di 1 criterio diagnostico o 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 1 criterio minore

Fondamentale è anche conoscere i **fattori di rischio per edema cerebrale**.¹¹

- Creatininemia elevata alla diagnosi
- Acidosi grave all'esordio
- Alcalinizzazione eccessiva e rapida
- Elevati livelli di sodio corretti all'inizio del trattamento
- Mancato aumento di sodio durante il trattamento
- Iperidratazione nelle prime ore di trattamento
- Rapida riduzione della glicemia e dell'acidosi
- Somministrazione di insulina nelle prime ore di trattamento.

La **gestione dell'edema cerebrale** richiede:¹¹

- Inizio del trattamento in presenza di sospetto diagnostico
- Somministrazione di MANNITOLO 18% ev, alla dose di 0.5-1 g/kg, in 20-30 minuti, con ripetizione dopo 2 ore se necessario
- Riduzione di 1/3 dell'infusione di liquidi
- In caso di mancata risposta al mannitolo, somministrare soluzione salina ipertonica (3%), 2,5-5 g/kg in 10-15 minuti
- Intubazione e ventilazione artificiale, se necessarie
- TAC cerebrale, dopo il trattamento, per valutare altre possibili cause (trombosi, emorragie, infarto cerebrale).

Un recentissimo lavoro di Kupperman ha valutato l'infusione di liquidi nella DKA in età pediatrica, evidenziando come né la velocità di infusione né il contenuto di sodio si correlano con le complicanze acute e croniche a livello del SNC, ma modulare la velocità di infusione di liquidi è importante per correggere i parametri cardiovascolari.¹²

Prevenzione della DKA

È fondamentale cercare di prevenire la DKA a 3 diversi livelli: prevenirne l'esordio, prevenirne le recidive e prevenirne le conseguenze mediante la diffusione di un solido protocollo di trattamento; nella prevenzione è cruciale anche l'esperienza del medico. Un esperimento condotto nella provincia di Parma negli anni '90 ha ridotto drasticamente l'incidenza di DKA attraverso una campagna di informazione nelle scuole e ai pediatri di libera scelta, ai quali era anche stato fornito un kit per la misurazione della glicemia e della glicosuria, una copia delle Linee Guida e un numero di telefono di riferimento.¹³

Le linee-guida ISPAD 2014 stimano il rischio di DKA secondarie nei bambini con T1D conclamato intorno all'1-10%/anno e riconoscono come fattori di rischio le seguenti condizioni:⁷

- Mancato trattamento insulinico
- Scarso controllo metabolico o pregressi episodi di DKA
- Gastroenteriti con vomito persistente e incapacità di mantenere l'idratazione
- Disturbi psichiatrici, compresi i disturbi dell'alimentazione
- Condizioni familiari difficili o instabili (p. es. abusi familiari)
- Pubertà e adolescenza nelle ragazze
- Accesso limitato ai servizi sanitari
- Terapia mediante microinfusore di insulina (CSII) non usata correttamente (dal momento che nei microinfusori si usa solo insulina rapida o a breve durata d'azione, l'interruzione per qualunque motivo porta rapidamente a un deficit di insulina).

Riflettore: Strategia per la riduzione delle recidive di DKA

Una corretta strategia di riduzione delle recidive di DKA comprende un'accurata istruzione del paziente in CSII e della sua famiglia a:¹⁴

- o misurare la chetonemia a ogni episodio di ipoglicemia (è preferibile la chetonemia alla chetonuria)
- o verificare la corretta assunzione di insulina, soprattutto
 - nei pazienti adolescenti con disturbi del comportamento alimentare,
 - nei soggetti che perdono peso, che hanno un elevato BMI o alti livelli di HbA1c;
 - nei soggetti affetti da ansia o depressione o con situazioni familiari difficili.

È importante fornire al paziente regole e istruzioni chiare, possibilmente scritte, e un numero di telefono per eventuali dubbi.

COMPLICANZE ACUTE: L'IPOGLICEMIA

Presentato da Professor Claudio Maffei - Università di Verona

Diagnosi di ipoglicemia

La tabella sottostante riassume i criteri per la definizione di ipoglicemia lieve e grave nei bambini e negli adolescenti.

Ipoglicemia nei bambini e negli adolescenti

Ipoglicemia	Neonati (0-30 giorni)	Bambini (1 mese-11anni)	Adolescenti (12-17 anni)
Lieve	≤70 mg/dL*	≤70 mg/dL	≤70 mg/dL
Grave	Coma o convulsioni richiedenti terapia parentale	Coma o convulsioni o sintomi neurologici richiedenti terapia parentale	Coma o convulsioni o sintomi neurologici richiedenti terapia parentale e assistenza da parte di un'altra persona

* Nei neonati non diabetici si definisce ipoglicemia una glicemia < 40 mg/dL

Raccomandazioni Italiane per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete di tipo 1 in età pediatrica, Acta Biomedica, 2018;89:1-34.

Riflettore: Segni e sintomi di ipoglicemia

I segni e sintomi dell'ipoglicemia sono prevalentemente a carico del SNC, dove si configura una condizione di neuroglicopenia:¹⁵

Autonomici	Neuroglicopenici	Comportamentali
Agitazione	Scarsa concentrazione	Irritabilità
Sudorazione	Visione offuscata o doppia	Comportamento erratico
Tremori	Alterata visione dei colori	Agitazione
Palpitazioni	Difficoltà di udito	incubi notturni
Pallore	Eloquio baciato	Pianto inconsolabile
	Ridotta capacità di giudizio e confusione	Sintomi aspecifici
	Problemi di memoria a breve termine	Fame
	Vertigini e deambulazione instabile	Cefalea
	Perdita di coscienza	Nausea
	Convulsioni	Stanchezza
	Morte	

La sofferenza cerebrale è una tipica conseguenza delle ipoglicemie gravi e ricorrenti, con evidenti effetti anche macroscopici dal punto di vista anatomopatologico. D'altra parte, fortunatamente, in età evolutiva c'è una maggiore connettività cerebrale compensatoria.¹⁶ Va detto, peraltro, che, dal punto di vista epidemiologico, le ipoglicemie gravi sono in costante diminuzione dal 2002.



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Professor Maffei

Fattori di rischio per ipoglicemia

La patogenesi dell'ipoglicemia risiede in uno squilibrio tra i carboidrati (CHO) assunti con la dieta da una parte e quelli consumati con l'esercizio fisico dall'altra, in funzione anche della dose di insulina somministrata.

Tra i fattori di rischio di ipoglicemia si riconoscono:¹⁵

- età inferiore a 6 anni
- bassi livelli di HbA1c
- inconsapevolezza dell'ipoglicemia
- pregressi episodi di ipoglicemia grave
- lunga durata del diabete.

L'età è un fattore di rischio importante per l'elevata variabilità glicemica che caratterizza la prima infanzia. Un'altra età critica è quella dell'adolescenza, per gli stili di vita tipicamente irregolari e il consumo di alcool.

Terapia insulinica e ipoglicemia

In termini di terapia insulinica, è sempre meglio preferire la stabilità delle insuline regolari rispetto alle nuove ultrarapide, che sono sì più fisiologiche, ma espongono a picchi elevati. Vanno bene i nuovi analoghi a lunga durata (in particolare glargina e degludec). Recentemente, la tecnologia delle pompe di infusione con sensori di autoregolazione ha consentito di dimezzare le ipoglicemie gravi, soprattutto nelle ore notturne. Con queste nuove tecnologie che sembrano dare risultati positivi e riproducibili, non è più necessario correggere le ipoglicemie col cibo, una pratica che comunque tende a perturbare il sistema metabolico.

Esercizio fisico e ipoglicemia

L'esercizio fisico ha un forte impatto potenziale sulle ipoglicemie, in quanto:¹⁷

- aumenta il glucosio ossidativo disponibile
- aumenta la sensibilità all'insulina
- esaurisce i depositi di glicogeno
- induce un deficit di ormoni controinsulari.

Nei bambini piccoli è particolarmente difficile quantificare lo sforzo fisico, quindi predire correttamente i consumi e di conseguenza la dose di insulina. In rapporto all'esercizio fisico e alla terapia insulinica possono emergere altri fattori di rischio per ipoglicemia:

- dose di insulina scorretta
- sede di iniezione dell'insulina
- carenza di informazioni/istruzioni al paziente
- durata e intensità dell'attività fisica
- qualità del controllo metabolico
- stress.

Per una corretta informazione è bene che i giovani pazienti con T1D e i loro familiari siano adeguatamente istruiti su:¹⁸

- ruolo e azione dell'insulina
- effetti dell'attività muscolare sulla glicemia
- alterazioni metaboliche correlate all'attività fisica
- ipoglicemie tardive
- adeguate procedure di automonitoraggio
- segni e sintomi di ipo/iperglicemia
- modalità di correzione dell'ipoglicemia.

Riflettore: Prevenzione delle ipoglicemie in bambini/adolescenti che svolgono attività sportiva

È possibile prevenire le ipoglicemie adottando alcuni accorgimenti:¹⁹

- adattare lo schema insulinico all'attività fisica/sportiva
- decidere la riduzione della dose di insulina prima dell'esercizio fisico
- decidere il tipo e la quantità di CHO da assumere in base alla tipologia dell'esercizio fisico
- tenere a disposizione il kit d'emergenza con glucagone
- considerare il rischio di ipoglicemia tardiva e valutare l'ipotesi di ridurre la dose di insulina basale.

Per quanto riguarda l'ingestione di glucosio, è bene attenersi al limite massimo di 1,5 g CHO/kg di peso corporeo per ogni ora di esercizio fisico intenso o prolungato, sotto forma di zollette o caramelle di zucchero, biscotti, cracker, bevande energetiche o succhi di frutta, evitando invece cioccolato, latticini e patatine fritte. La raccomandazione generale per prevenire gli episodi ipoglicemici è di controllare l'assetto glucometabolico prima dell'esercizio fisico (glicemia >250 mg/dL con chetosi → evitare l'esercizio; glicemia di circa 300 mg/dL senza chetosi → esercitarsi con cautela; glicemia intorno ai 100 mg/dL → assumere CHO), misurare la glicemia durante lo sforzo e assumere CHO (ma non lipidi) per la prevenzione e il trattamento dell'ipoglicemia.²⁰

COMPLICANZE CRONICHE

Presentato da Dott. Cosimo Giannini - Università di Chieti



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Dott. Giannini

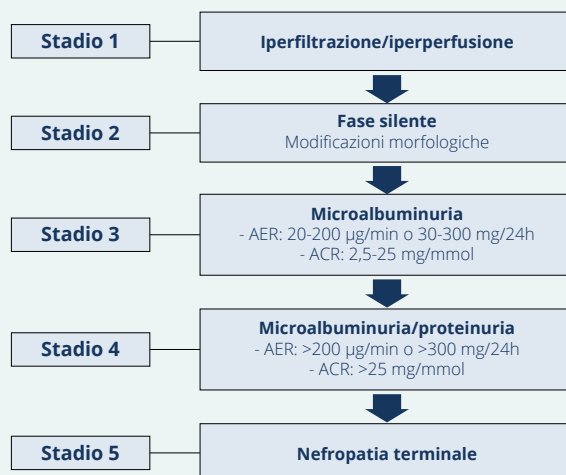
Le complicanze croniche del T1D sono di natura vascolare e comprendono la nefropatia, la retinopatia e la neuropatia diabetiche e un aumento di 2-4 volte del rischio di mortalità cardiovascolare (CV) e ictus. La presenza di una o più complicanze croniche del T1D nei pazienti giovani rende conto di quasi il 60% della mortalità. La patogenesi delle complicanze vascolari è complessa e ancora non del tutto compresa. Certamente la presenza di complicanze micro- e macrovascolari influisce negativamente sulla prognosi del T1D in bambini e adolescenti.

Nefropatia diabetica (DN)

La sua incidenza cumulativa va dal 15 al 40% e rappresenta la causa principale di insufficienza renale terminale, nonché una causa importante di morbidità e mortalità CV.²⁰

*Riflettore: Quadro clinico della nefropatia diabetica
Si riconoscono 5 stadi della malattia²¹*

Fig. 3. Stadi clinici della nefropatia diabetica



AER: albumin excretion rate; ACR: albumin/creatinine ratio

La manifestazione clinica più precoce della DN è la microalbuminuria, il cui rischio è correlato ai livelli di HbA1c e alla durata del diabete. Altri fattori di rischio di microalbuminuria durante l'adolescenza sono il sesso femminile e la pubertà, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo e uno squilibrio dell'asse GH/IGF-I a favore del GH. L'elevata variabilità glicemica rappresenta un ulteriore fattore di rischio.

Attraverso la proteomica e la metabolomica, è in corso la ricerca di nuovi biomarcatori di danno cellulare renale. Sono state identificate citochine/chemochine come marcatori urinari di iperfiltrazione renale in adolescenti con T1D.²² Le prospettive emergenti prevedono l'individuazione di biomarcatori di danno glomerulare (tra cui transferrina, albumina, ceruloplasmina) o tubulare (fra cui α 1- e β 2-microglobulina), di stress ossidativo e di infiammazione renale (fra cui TNF- α , VEGF, IL-6).²³

Per quanto riguarda lo screening per DN, è opportuno iniziarlo nei bambini a partire dai 10 anni o comunque all'inizio della pubertà, in caso di diabete di durata di 2-5 anni, mediante valutazione dell'ACR o dell'AER (linee guida ISPAD 2014 e 2018).

Per il controllo della DN sono stati proposti gli ACE-inibitori per prevenire la progressione da microalbuminuria a proteinuria, anche se un recente trial ha dimostrato un effetto non statisticamente significativo.

Retinopatia diabetica

Riflettore: i 4 stadi della retinopatia diabetica

1. Retinopatia non proliferativa con alterazioni microvascolari intraretiniche ed emorragie
2. Retinopatia pre-proliferativa con l'aggiunta di irregolarità venose
3. Retinopatia proliferativa con neoformazione di vasi alimentati dall'arteria retinica
4. Maculopatia, con edema maculare ed essudati duri.

La prevalenza della retinopatia tende ad aumentare con la durata del diabete e con l'età ed è maggiore nel sesso femminile. Altri principali fattori di rischio per retinopatia diabetica sono iperglicemia, ipertensione, iperlipemia, gravidanza e nefropatia; in misura minore obesità, fumo, alcool e inattività fisica. Anche per la retinopatia è opportuno sottoporre a screening i bambini dall'età di 10 anni e con diabete da 2-5 anni, mediante fotografia del fundus o oftalmoscopia midriatica. La prevenzione della retinopatia si avvale delle usuali strategie di prevenzione delle complicanze microvascolari nel T1D: ottimizzazione del controllo glicemico, correzione degli stili di vita, controllo della lipidemia e, soprattutto, controllo della pressione arteriosa.

LA TERAPIA INSULINICA NELLA PRATICA CLINICA

Presentato da Professor Claudio Maffei - Università di Verona

L'obiettivo fondamentale della terapia insulinica è di tentare di avvicinarsi alla fisiologia, quindi di mimare la secrezione insulinica ai pasti e l'insulinemia basale del soggetto non diabetico. I valori medi di HbA1c possono essere elevati in età evolutiva e soggetti a una grande variabilità glicemica.



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Professor Maffei

Il primo obiettivo è quindi abbassare la variabilità glicemica. Le principali insuline attualmente disponibili sono analoghi ad azione rapida, come lispro, aspart e glulisina, e analoghi dell'insulina basale, come glargina, detemir e degludec. L'insulina NPH è ormai poco usata. Dell'insulina glargina esiste anche un biosimilare, l'abasaglar.

Riflettore: Modalità pratiche per la somministrazione della terapia insulinica

Dal momento che gli schemi di somministrazione dell'insulina dovrebbero mimare il più possibile l'andamento nei non diabetici, nei bambini, più che negli adulti, è preferibile somministrare ancora un'insulina regolare al mattino.

Le caratteristiche dell'ago e le modalità di iniezione sono particolarmente importanti nei bambini, che, dopo i primi 2 anni di età, hanno una plica sottocutanea inferiore rispetto agli adulti. Ora sono disponibili degli iniettori a penna anche per i bambini. È molto importante, per il rischio di ipoglicemia, che l'iniezione sia sottocutanea e non intramuscolare: per questo in pediatria si usano aghi da 4 mm.

Se il tessuto sottocutaneo è molto scarso bisogna eseguire una pinzettatura o inclinare l'ago di 45°.

È anche opportuno cambiare il sito di iniezione per il rischio di sviluppo di lipoipertrofia.

Per i pazienti molto piccoli o con agofobia sono anche disponibili dei cateteri a permanenza per alcuni giorni.

Le linee guida ISPAD 2014 e 2018 forniscono una serie di raccomandazioni per la valutazione del corretto dosaggio dell'insulina, che deve tenere conto di numerosi fattori, legati alle caratteristiche del paziente, ai suoi stili di vita e alla durata e fase del diabete.²⁴ Nei bambini in età prepuberale sono richieste generalmente 0,7-1,0 UI/kg/die, mentre durante la pubertà la dose può aumentare sensibilmente, fra 1,2 e 2 UI/kg/die. Nella fase di remissione parziale, però, la dose totale giornaliera di insulina è generalmente <0,5 UI/kg. Ci sono poi situazioni di insulino-resistenza dovuta a vari fattori, soprattutto ormonali, che richiedono dosaggi di insulina elevati.

Una relazione diretta col fabbisogno insulinico ce l'ha l'assunzione di CHO con la dieta, che bisogna saper valutare con attenzione, perché sono presenti quasi ovunque e possono avere diverso indice glicemico, il quale va comunque valutato sul pasto completo e non sul

singolo alimento. Un'accurata conta dei CHO e una migliore qualità della dieta migliorano il controllo glicemico ed in particolare i livelli di HbA1c.²⁵

Anche la motivazione, il supporto familiare, l'equilibrio mentale dei pazienti hanno un impatto rilevante sul controllo metabolico. Talvolta sono presenti problemi sociopsicologici (ansia, depressione, disturbi del comportamento, conflitti familiari) che non consentono al paziente di avere la motivazione adeguata a ridurre i fattori potenzialmente dismetabolici. L'intervento di un professionista della salute mentale con competenze in materia di diabete sarebbe raccomandabile in questi casi.

L'attuale disponibilità di diversi analoghi dell'insulina, di pompe di infusione e di un monitoraggio continuo del glucosio offre la possibilità ai bambini e adolescenti con T1D di mimare efficacemente i profili glicemici dei soggetti non diabetici. Tuttavia, è necessario mantenere alto il livello di informazione e istruzione dei pazienti e dei loro familiari per ottimizzare la cura del diabete.

PROGRESSI TECNOLOGICI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE

Presentato da Dott. Riccardo Bonfanti – Ospedale San Raffaele, Milano

La tecnologia è ormai parte imprescindibile della terapia del diabete.

Riflettore: Tecnologie disponibili per la terapia del T1D

- *Multiple Daily Injections (MDI) e Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG)*, terapia convenzionale, oggi riservati ai pazienti con difficoltà di comunicazione col centro medico di riferimento, senza disponibilità di monitoraggio glicemico continuo (CGM) o con sistema "flash" (FGM), incapaci di usare correttamente le informazioni e/o con barriere linguistiche/culturali/psicologiche
- MDI più sensore, per i pazienti che non riescono a portare una pompa di infusione, ma sono in grado di usare un sensore
- *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) e SMBG* non sono consigliabili in età pediatrica; è preferibile, piuttosto, anche se non è la soluzione migliore, CSII con FGM per chi è in grado di usarla
- ***La Sensor Augmented Pump (SAP) rappresenta il gold standard della terapia insulinica in età pediatrica*** ed è indicata nei seguenti pazienti:
 - o <6 anni all'esordio
 - o con significativi eventi ipoglicemici
 - o non in range per l'HbA1c
 - o con elevata sensibilità all'insulina
 - o con diabete neonatale
 - o che non sono in grado di usare quotidianamente l'MDI
 - o che fanno sport.



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Dott. Bonfanti

L'FGM rappresenta il livello di ingresso della tecnologia nel diabete e può fornire molte più informazioni dell'SMBG. È indicato per tutti i pazienti con T1D di età superiore a 4-6 anni, in grado di portare il device per più del 70% del tempo. L'FGM *FreeStyle Libre* ha una grande portabilità, ma anche una notevole variabilità e ci vogliono strumenti per rendersene conto. Il Libre riduce del 30% le ipoglicemie. Uno studio presentato all'ADA 2017 ha dimostrato col Libre un aumento significativo del tempo in range glicemico e una riduzione dell'1,5% (altamente significativa) dell'HbA1c.



Clicca qui per vedere a frammento del presentazione di Dott. Bonfanti

L'*Ambulatory Glucose Profile* (AGP) è un software avanzato che riassume statisticamente i dati standardizzati sulla glicemia raccolti in più giorni e li visualizza graficamente. Non c'è molta esperienza in età pediatrica. Forlenza et al²⁶ hanno utilizzato il software per elaborare i dati dello studio JDRF, condotto su 3 gruppi di età (8-14, 14-25, >25 anni) con HbA1c sopra e sotto il range, per analizzare 1100 tracce da 393 pazienti. È emerso che la glicemia media è diversa nei diversi gruppi di età, ma sempre migliore nei più grandi, mentre le ipoglicemie sono minori nei bambini più piccoli e la variabilità glicemica è direttamente correlata ai livelli di HbA1c.

Il CGM rimane lo strumento più importante nella gestione del diabete e in futuro costituirà la base per il rilascio automatico di insulina (AID). Il rapporto costo-efficacia diventa favorevole già per 2 SMBG al giorno. Ha dimostrato di ridurre le ipoglicemie e l'HbA1c. È indicato in tutti i bambini di età inferiore a 6 anni, in tutti i pazienti con CSII, in quelli con ipoglicemie o che praticano sport, che necessitano di monitoraggio in remoto. Il trial REPLACE-BG ha dimostrato che il CGM da solo equivale a BGM + CGM, che non ci sono differenze in funzione dell'età, del livello di istruzione o di esperienza col CGM, che non aumenta i rischi in termini di dosaggio dell'insulina; il CGM ha consentito una riduzione del 52% del BGM, anche se il BGM era comunque consentito per situazioni ad alto rischio.²⁷

In sintesi, i sensori sono molto utili per ridurre l'HbA1c e le ipoglicemie senza peggiorare la qualità di vita dei pazienti, si possono usare per correggere la terapia insulinica, ma devono essere indossati per almeno il 70% del tempo e, nei bambini, necessitano di ulteriori studi.

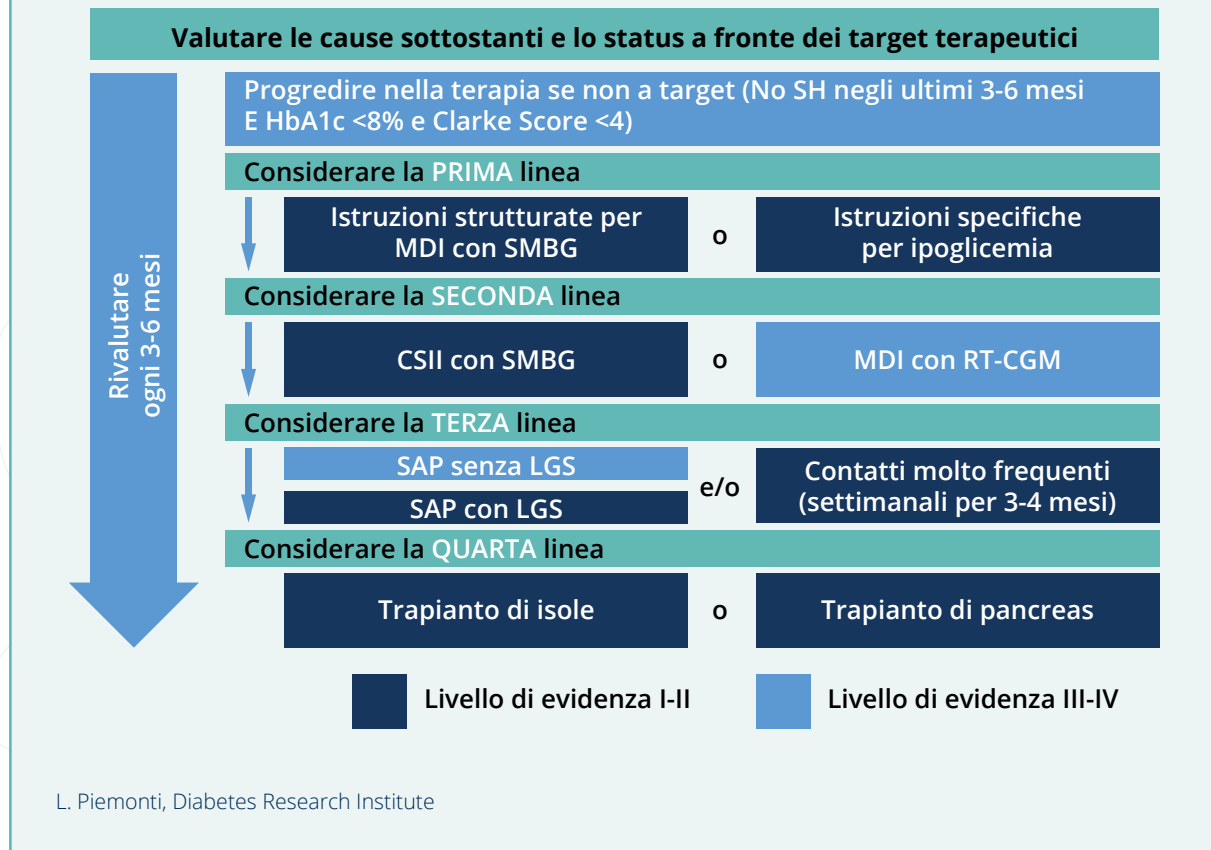
La PGLS (*Predictive Low Glucose Suspend*) è attualmente la tecnologia più importante per la prevenzione automatica delle ipoglicemie. Abbinata alla SAP è realmente importante nei pazienti con molti episodi ipoglicemici, non in target e nei quali è importante ridurre l'HbA1c riducendo anche le ipoglicemie; ha un favorevole rapporto costo-efficacia.

Il **pancreas artificiale ibrido**, già sul mercato USA da circa 1 anno, probabilmente arriverà presto in Europa. Sono stati condotti molti studi ed è stato usato da molti pazienti, dimostrando, in una metanalisi, di ridurre la glicemia in media di 10 mg/dL, riducendo

le ipoglicemie e aumentando il tempo nel range (TIR).²⁸ Anche il **trapianto delle isole pancreatiche** è una realtà e si è dimostrato in grado di curare il diabete, rappresentando la 4^a linea di trattamento del T1D.

Riflettore

Fig. 4. Algoritmo di trattamento proposto per i pazienti con T1D e ipoglicemie problematiche



BIBLIOGRAFIA

1. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, et al. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):161-75.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
3. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-74.
4. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014;164(2):110-21.
5. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035): 2331-9.
6. Ziegler AG, Bonifacio E, Powers AC, et al. Type 1 Diabetes Prevention: A Goal Dependent on Accepting a Diagnosis of an Asymptomatic Disease. *Diabetes.* 2016;65(11):3233-9.
7. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes.* 2014;15(Suppl. 20):154-79.
8. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014; 133(4): e938-e945.

9. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, et al. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: a multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(5):538-46.
10. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep.* 2016;6:38844.
11. Rabbone I et al. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica. *Acta Biomed.* 2015; 86:5-26
12. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018;378:2275-87.
13. Vanelli M, Chiari C, Ghizzoni L, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care.* 1999;22:7-9.
14. Albanese-O'Neill A, Wu M, Miller KM, et al. Poor adherence to ketone testing in patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:e38-e39.
15. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diab.* 2014;15 (suppl. 20):180-92.
16. Saggari M, Tsalikian E, Mauras N, et al. Compensatory hyperconnectivity in developing brains of young children with Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2017;66:754-62.
17. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:963-968.
18. Miciulis CP, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, Campos WD. Physical activity in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010;86 (4):271-8
19. Raccomandazioni Italiane per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete di tipo 1 in età pediatrica. *Acta Biomedica.* 2018;89:1-34.
20. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J.* 2004; 80(949):624-33.
21. Gross J, de Azevedo MJ, Silveiro SP. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28(1):164-76.
22. Har RL, Reich HN, Scholey JW, et al. The urinary cytokine/chemokine signature of renal hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2014;13;9(11):e111131.
23. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes.* 2014;5(6):763-76.
24. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 (Suppl. 20):115-34.
25. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, et al. Nutritional education and carbohydrate counting in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion: the effects on dietary habits, body composition and glycometabolic control. *Acta Diabetol.* 2013;50(6):959-64.
26. Forlenza G, Buckingham B, Maahs DM. Progress in Diabetes Technology: Developments in Insulin Pumps, Continuous Glucose Monitors, and Progress towards the Artificial Pancreas. *Pediatr Diabetes.* 2016;169:13-20.
27. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(4):538-45.
28. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;361:k1310.

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Educazione Continua in Medicina (ECM)

Quest'attività è stata approvata da Agenas (numero ref. 142 – 229386) per un totale di 6,5 crediti.

Educational Grant

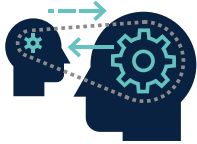
Il corso è stato organizzato grazie ad un grant educativo erogato da Novo Nordisk A/S.

Organizzazione

Questa attività educativa è stata progettata e implementata in modo indipendente da Springer Healthcare IME. In qualità di membro del "Good CME Practice Group", Springer Healthcare IME crea ed eroga attività educative indipendenti, nel rispetto degli standard ECM e dei codici di comportamento europei.

Per qualunque domanda, non esitate a contattarci all'indirizzo e-mail: ime@springer.com

More about the MMPAD Programme:



ROADSHOWS

European Roadshow

A collection of five meetings focusing on the diagnosis, management and possible prevention of diabetes in children, including both acute and chronic complications.

These meetings were held in Munich, Madrid, Milan, London and Paris involving leading local experts in the field of paediatric diabetes.



SATELLITE SYMPOSIUM
at ESPE 2018

Insulin Treatment and Advanced Technology in the Management of Children with Diabetes

Saturday 29th September 2018

Athens Megaron Conference Centre, Athens, Greece

With Professor Francesco Chiarelli & Professor Tadej Battelino



CASE STUDIES

Interactive Patient Case Studies

- Renal Complications in Diabetic Ketoacidosis
- Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)
- Hypoglycaemia and technology

Authored by Professor Francesco Chiarelli

**For more information and to access the enduring materials,
please visit our website:**

<https://ime.medicinematters.com/mmpad/>