

Il diabete nel bambino: come riconoscerlo, come curarlo

Alberto Marsciani¹, Vanna Graziani², Benedetta Mainetti³, Annalisa Pedini¹, Tosca Suprani⁴

1. UO di Pediatria, Rimini; 2. UO di Pediatria, Ravenna; 3. UO di Pediatria, Forlì;

4. UO di Pediatria, Cesena - AUSL della Romagna

Definizione e classificazione

Il termine “diabete mellito” definisce un disordine metabolico complesso, caratterizzato da iperglicemia cronica provocata da un’insufficiente secrezione insulinica, da un difetto della sua azione o da entrambi i fattori. L’inadeguata secrezione insulinica da parte delle cellule beta-pancreatiche e/o la ridotta risposta periferica all’azione dell’insulina, che possono anche coesistere nello stesso paziente, provocano complesse alterazioni nel metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine. Pur rientrando la maggior parte dei casi di diabete in due grandi categorie, il diabete di tipo 1 (T1DM) e il diabete di tipo 2 (T2DM), altri tipi di diabete sono comunque noti, benché più rari (tabella 1): poter differenziare queste forme è importante per le diverse implicazioni terapeutiche ed educazionali che ne conseguono. La diagnosi iniziale, che si basa prevalentemente sulle caratteristiche clinico-laboratoristiche all’esordio, è resa attualmente più complicata dall’aumentata prevalenza di eccesso ponderale nei giovani con T1DM, così come dalla presenza di chetoacidosi all’esordio in alcuni casi di T2DM; inoltre sono sempre più numerose (1-4% dei casi di diabete) le segnalazioni di iperglicemie familiari di lieve entità secondarie a diabete monogenico, in passato erroneamente confuse con altri tipi di diabete. Tra la normale omeostasi glucidica e il diabete è possibile identificare altre forme intermedie, quali la ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e l’alterata glicemia a digiuno (IFG). Mentre il primo caso è caratterizzato dall’intolleranza ai carboidrati dopo carico di glucosio, l’IFG è definita da una iperglicemia a digiuno. Entrambe le condizioni sono frequentemente associate alla sindrome metabolica, complesso disordine caratterizzato da obesità (di tipo addominale), dislipidemia (elevato livello di trigliceridi e basso livello di HDL) e ipertensione: possono inoltre rappresentare uno stadio intermedio in ciascuna delle forme di diabete conosciute.

Epidemiologia

Nel 2007 la popolazione pediatrica mondiale, tra 0 e 14 anni, era di circa 1,8 miliardi: di questi lo 0,02% era affetto da diabete. Questo equivale a circa 500.000

bambini affetti da diabete, con 80.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno.

Tuttavia i dati epidemiologici sono in molti Paesi ancora scarsi e inaccurati per la mancanza di una rete di sorveglianza efficace; inoltre a tutt’oggi, a quasi cento anni dal-

tabella 1

Classificazione eziologica del diabete

Diabete tipo 1 (T1DM)

Distruzione delle beta-cellule, con conseguente deficit assoluto insulinico

A. Immunomediato

B. Idiopatico

Diabete tipo 2 (T2DM)

Può variare da prevalente insulino-resistenza con deficit relativo di insulina a prevalente difetto secretorio con o senza insulino-resistenza

Altri tipi

A. Difetti genetici della funzione beta-cellulare

1. cromosoma 12. HNF1A (MODY 3); 2. cromosoma 7. GCK (MODY 2); 3. cromosoma 20. HNF4B (MODY 1); 4. altre forme rare di MODY [cromosoma 13. IPF-1 (MODY 4); cromosoma 17. HNF1B (MODY 5); cromosoma 2. NEUROD1 (MODY 6); cromosoma 2. KLF1 (MODY 7); cromosoma 9. CEL (MODY 8); cromosoma 7. PAX4 (MODY 9)]; 5. TNDM (cromosoma 6q24); 6. PNDM; 7. Mutazione del DNA mitocondriale; 8. altri

B. Difetti genetici dell’azione dell’insulina

1. resistenza insulina tipo A; 2. leprecaunismo; 3. sindrome di Rabson-Mendenhall; 4. diabete lipoatrofico; 5. altri

C. Malattie del pancreas esocrino

1. pancreatite; 2. trauma/pancreatectomia; 3. neoplasia; 4. fibrosi cistica; 5. emocromatosi; 6. ancretopatia fibrocalcifica; 7. altri

D. Endocrinopatie

1. acromegalia; 2. sindrome di Cushing; 3. glucagoma; 4. feocromocitoma; 5. ipertiroidismo; 6. somatostatina; 7. aldosteronoma; 8. altri

E. Indotto da farmaci o sostanze chimiche

1. vacor; 2. pentamidina; 3. acido nicotinico; 4. glucocorticoide; 5. ormoni tiroidei; 6. diazossido; 7. agonisti beta-adrenergici; 8. tiazidici; 9. dilantin; 10. interferone alfa; 11. altri

F. Infezioni

1. rosolia congenita; 2. citomegalovirus; 3. enterovirus; 4. altri

G. Forme non comuni di diabete immunomediato

1. sindrome dell’uomo rigido; 2. anticorpi antirecettore insulinici; 3. sindrome poliendocrina autoimmune; 4. IPEX; 5. altri

H. Altre sindromi talvolta correlate al diabete

1. sindrome di Down; 2. sindrome di Klinefelter; 3. sindrome di Turner; 4. sindrome di Wolfram; 5. atassia di Friedreich; 6. corea di Huntington; 7. sindrome di Laurence-Moon-Biedl; 8. distrofia miotonica; 9. porfiria; 10. sindrome di Prader-Willi; 11. altri

Diabete gestazionale

la scoperta della insulina, molti bambini muoiono prima ancora che la diagnosi di diabete venga formulata o per la mancanza di accesso alla terapia insulinica.

Diagnosi

La diagnosi di diabete è relativamente semplice e si basa sostanzialmente sul dosaggio della glicemia e sulla presenza di sintomi suggestivi. A tal fine sono utilizzati vari criteri (tabella 2), da rivalutare eventualmente nel tempo in caso di valori non inequivocabili.

In età pediatrica il diabete si presenta nella maggior parte dei casi con la sintomatologia caratteristica di poliuria, polidipsia, nicturia, enuresi notturna, perdita di peso associata talvolta a polifagia, annebbiamento visivo e a una maggiore suscettibilità alle infezioni.

Nelle forme più acute e gravi l'esordio può accompagnarsi a chetoacidosi o, meno comunemente, a scompenso iperosmolare non chetotico: in entrambi i casi, in assenza di un adeguato e tempestivo trattamento, il paziente può andare incontro a una grave compromissione delle condizioni cliniche generali fino al coma e al decesso.

In caso di semplice sospetto clinico è quindi importante eseguire tempestivamente un controllo capillare della glicemia e della chetonemia: in assenza di questi è possibile effettuare un test tramite stick per la ricerca di glucosio e chetoni nelle urine.

In caso di conferma dell'iperglicemia il bambino deve essere tempestivamente inviato presso un centro con adeguata esperienza nel campo della diabetologia pediatrica in quanto, soprattutto se è già presente chetonemia o chetonuria, lo scompenso chetacidotico può manifestarsi rapidamente.

In altri casi la diagnosi può risultare più complessa per l'assenza di sintomi pur in presenza di iperglicemia scoperta accidentalmente, oppure per la presenza di una sintomatologia più sfumata o di una iperglicemia transitoria in corso di eventi acuti quali infezioni, stress, traumi.

In queste circostanze la diagnosi di diabete non dovrebbe basarsi solo su un singolo rilevamento glicemico ma deve avvalersi di ulteriori controlli, prima e due ore dopo i pasti, eventualmente integrati con il test da carico di glucosio (OGTT).

In ambito pediatrico la maggior parte dei casi di diabete rientra in due grandi gruppi: il diabete di tipo 1 (T1DM) e il diabe-

tabella 2

Criteri per la diagnosi di diabete mellito

1. Sintomi classici del diabete (poliuria, polidipsia e calo ponderale) o scompenso iperglicemico con glicemia ≥ 200 mg/dl (≥ 111 mmol/l) <i>oppure</i>
2. Glicemia ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) a digiuno da almeno 8 ore <i>oppure</i>
3. Glicemia ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) a due ore durante un test da carico di glucosio (OGTT) <i>oppure</i>
4. HbA1C $> 6,5\%$ (un valore inferiore non esclude la diagnosi di diabete formulata con la glicemia. In età pediatrica il ruolo della HbA1C nella diagnosi di diabete non è ancora ben definito)

tabella 3

Caratteristiche principali di T1DM, T2DM e diabete monogenico

Caratteristiche	T1DM	T2DM	Diabete monogenico
Genetica	Poligenico	Poligenico	Monogenico
Età di esordio	Dal 6° mese al giovane adulto	Dall'età puberale in avanti	Spesso postpuberale eccetto il diabete neonatale
Presentazione clinica	Acuta, rapida	Variabile	Variabile (a volte occasionale)
Associazione			
Autoimmunità	Sì	No	No
Chetoacidosi	Comune	Non comune	Rara
Obesità	Non aumentata	Molto frequente	Non aumentata
Acanthosi	No	Sì	No
Frequenza	$>90\%$	$<10\%$ (in Giappone 60-80%)	1-4%
Familiarità	2-4%	80%	90%

te di tipo 2 (T2DM), che rispettivamente rappresentano il 94% e il 2% del totale dei casi di diabete in ambito pediatrico. Vanno inoltre menzionati i casi di diabete non autoimmuni monogenici, di relativamente recente definizione (4%). Le varie forme si differenziano, come vedremo in seguito, per aspetti clinici e per peculiari caratteristiche ormonali, immunologiche e genetiche (tabella 3).

Diabete di tipo 1 (T1DM)

Un tempo era definito diabete giovanile o diabete mellito insulino-dipendente, definizioni entrambe abbandonate non essendo l'unico diabete che può insorgere in età pediatrica o che necessita di terapia insulinica.

Epidemiologia

Il T1DM presenta una incidenza molto variabile nelle varie parti del mondo: è molto comune in Finlandia (oltre 60 casi per 100.000 abitanti/anno) e Sardegna (circa 35 casi per 100.000 abitanti/anno) e raro in Cina, India e Venezuela (circa 0,1 caso per 100.000 abitanti/anno).

Il range di variabilità nel tasso di incidenza del T1DM in Italia si estende dal 6,40/100.000 abitanti/anno della Regione Campania al 34,40/100.000 abitanti/anno della Sardegna. Questi dati confermano il primato attribuito alla nostra Nazione di Paese con la più ampia variabilità di incidenza al mondo.

In tutto il mondo si registra un aumento dell'incidenza dei T1DM (in Finlandia,

Germania e Norvegia del 2,4, 2,6 e 3,3% rispettivamente). Questo fenomeno non ha coinvolto in maniera uguale i vari gruppi di età: in Europa l'incremento è stato più evidente nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Altri studi segnalano una crescita principalmente nei Paesi in via di sviluppo e in quelli in recente transizione economica. Una stagionalità nell'esordio dei nuovi casi di T1DM è ben nota, con picco di incidenza nei mesi invernali e nei nati nei mesi primaverili. È comunque confermata una maggiore frequenza di esordio tra i 5 e i 7 anni di età e nel periodo puberale.

Contrariamente alla maggioranza della patologia autoimmune, che interessa prevalentemente il sesso femminile, una differenza di genere nel rischio di T1DM è stata descritta solo in alcune popolazioni. Il sesso maschile risulta essere prevalente negli esordi in tarda adolescenza e in età giovane-adulta.

Patogenesi

È ormai ampiamente accertato che la malattia abbia un'origine multifattoriale per una interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali scatenanti.

La suscettibilità genetica è confermata dal fatto che sono state identificate oltre 60 varianti genotipiche: il sistema di istocompatibilità HLA, localizzato sul cromosoma 6p21, conferisce circa la metà del rischio genetico per la malattia. In particolare alcuni aplotipi indicano un aumentato rischio di sviluppare T1DM, quali DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02 (chiamato anche DR3) e DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*02 (chiamato anche DR4), mentre ad altri è riconosciuto un ruolo protettivo, quali DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02.

Il rischio di T1DM per un gemello omozigote di un paziente con T1DM è intorno al 40%, per un fratello di circa il 4% a 20 anni e 9,6% a 60 anni, del 7% se il padre è affetto e del 4% se lo è la madre.

Il rischio cumulativo di diabete a 15 anni di età è maggiore per i fratelli con medesimo aplotipo HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 (17% vs 6% in coloro che condividono un aplotipo o nessuno).

In merito alla relazione tra fattori ambientali e T1DM, sono state considerate varie ipotesi ma molti ancora rimangono i punti da chiarire, anche per il fatto che il processo di distruzione delle beta-cellule pancreatiche sembra iniziare mesi o

anni prima della comparsa dei sintomi e questo lungo lasso di tempo rende difficile documentarne l'agente scatenante iniziale. L'aumento globale nell'incidenza del T1DM negli ultimi 30 anni, contestualmente alla riduzione del numero di individui ad alto rischio di suscettibilità genetica documentato in alcune popolazioni, conferma l'importanza dei fattori ambientali nella patogenesi della malattia, attraverso una complessa interazione di meccanismi genetici, ambientali ed epigenetici.

Da tempo si parla dell'azione delle infezioni virali, in particolare degli enterovirus, ma, sebbene numerosi studi abbiano considerato il ruolo degli agenti infettivi nel processo di innesco della malattia, di questi nessuno ha raggiunto risultati definitivi. L'ipotesi che ha visto coinvolta la pratica delle vaccinazioni nella prima infanzia non ha trovato finora alcun fondamento, mentre sono d'altra parte numerosi gli studi epidemiologici che la confutano.

Nel novero dei possibili agenti scatenanti sono stati inclusi gli alimenti: non ha trovato conferma l'ipotesi di un ruolo della sostituzione precoce del latte materno con il latte vaccino nella dieta del lattante, mentre la possibile influenza dell'ingestione precoce di cereali o glutine sull'aumento del rischio di insorgenza di T1DM deve ancora trovare conferma da studi più ampi. La vitamina D e gli acidi grassi omega-3 sembrano poter svolgere un ruolo protettivo nello sviluppo della malattia diabetica. Un interesse crescente si sta attualmente concentrando sull'ipotesi igienista e verso lo studio di una possibile relazione con il microbioma intestinale.

Infine, sono stati chiamati in causa l'iperalimentazione e l'eccesso ponderale nei primi anni di vita: la conseguente riduzione della sensibilità insulinica potrebbe in qualche modo accelerare sia lo sviluppo di autoanticorpi che la progressione verso la malattia. Verosimilmente, più che una singola causa ambientale, è quindi da ipotizzare un insieme di eventi che condizionerebbe la penetranza di un difetto immunitario geneticamente trasmesso.

Nel soggetto con suscettibilità genetica per la malattia diabetica, la presenza di un agente scatenante instaura un processo autoimmune di distruzione cellulo-mediata delle cellule beta-pancreatiche: i markers di questo processo sono gli autoanticorpi, presenti nella maggior parte (85-90%) dei casi al momento della diagnosi o in fase di pre-diabete. Dal 1974, anno di scoper-

ta degli anticorpi anti-insula pancreatica (ICA), ne sono stati identificati altri 4: gli anticorpi anti-insulina (IAA), gli anti-acido glutammico (GAD), gli anti-tirosina fosfatasi insulare (IA-2) e gli anti-trasportatori dello zinco (ZnT8).

La maggior parte dei soggetti che presentano autoanticorpi multipli manifestano il diabete entro i successivi 15 anni: di questi il 70% progrediscono verso il diabete entro 10 anni, rispetto al 15% di quelli che presentano un solo autoanticorpo. La progressione verso la malattia è inoltre più rapida nei bambini con autoanticorpi multipli di età inferiore a 3 anni e con suscettibilità genetica HLA DR3/DR4-DQ8.

Clinica

L'evoluzione del T1DM prevede una prima fase di pre-diabete in cui, in assenza di sintomatologia e di iperglicemia, sono presenti unicamente gli autoanticorpi. Dopo un periodo variabile di mesi o anni, pur permanendo il quadro asintomatico, progredisce il danno delle cellule beta-pancreatiche e iniziano a comparire alterazioni al test da carico orale e/o endovena di glucosio.

Successivamente si manifesta, nell'arco di 2-6 settimane, la classica sintomatologia ingravescente con poliuria, polidipsia e perdita di peso. La rapidità con cui la sintomatologia progredisce ed evolve verso un quadro di chetoacidosi può essere molto variabile da un individuo a un altro e, conseguentemente, anche il quadro clinico iniziale può presentare diversi livelli di emergenza. Per tali motivi è sicuramente importante, di fronte a un bambino con sintomi suggestivi di diabete all'esordio, effettuare tempestivamente un controllo glicemico e/o della glicosuria e acetoneuria: in caso di conferma del sospetto diagnostico il bambino deve essere tempestivamente inviato presso un centro di diabetologia pediatrica al fine di evitare la temibile evoluzione verso la chetoacidosi.

In circa l'80% dei bambini e adolescenti, dopo giorni o settimane dall'esordio e l'inizio della terapia, il fabbisogno di insulina si riduce temporaneamente (per settimane o mesi) per una parziale ripresa di attività delle beta-cellule con aumentata secrezione insulinica e aumentata sensibilità periferica alla sua azione. Tale fenomeno è meno evidente in caso di grave chetoacidosi all'esordio o nei bambini più piccoli.

In questo periodo di remissione, definito anche “luna di miele”, il fabbisogno di insulina diminuisce (<0,5 unità/kg), in alcuni casi fino ad annullarsi completamente: durante tale periodo i valori glicemici sono più stabili e meno influenzati dalla dieta e dall'esercizio fisico. È importante chiarire con genitori e pazienti che questa fase di remissione è transitoria e non indica una completa e definitiva guarigione: progressivamente la funzionalità pancreatica si ridurrà nuovamente e aumenterà il fabbisogno di insulina, come indicato dalla progressiva riduzione del peptide C.

Monitoraggio

L'indicatore più importante del controllo metabolico nel T1DM è l'emoglobina glicosilata (HbA1C) che riflette la media dei valori glicemici dei 90-120 giorni precedenti. Per tale motivo viene raccomandato di eseguire almeno 4 controlli annui dell'HbA1C, con l'obiettivo di ottenere un valore inferiore a 58 mmol/mol (7,5%): è in effetti ormai ben documentata la stretta correlazione tra il valore dell'HbA1C e il rischio di sviluppare complicanze a lungo termine.

Per ottenere questo risultato è fondamentale, tramite il glucometro, effettuare un monitoraggio glicemico capillare frequente durante la giornata, mediamente 4-6 volte al dì: possono essere necessari controlli più frequenti nel bambino piccolo, in corso di malattie intercorrenti, in occasione di attività sportiva o di particolare instabilità glicemica. Attraverso il monitoraggio glicemico, prima e due ore dopo il pasto, è possibile apportare i necessari aggiustamenti terapeutici al fine di ottenere dei valori glicemici il più possibile vicini ai range ottimali (al risveglio e prima dei pasti 90-120 mg/dl, due ore dopo il pasto 120-160 mg/dl).

Talvolta occorrono controlli glicemici particolarmente frequenti, come per esempio nel bambino molto piccolo, oppure quando il controllo metabolico risulta non soddisfacente o in caso di frequenti ipoglicemie inavvertite, soprattutto notturne: in tali casi può risultare molto utile il monitoraggio glicemico in continuo (r-CGM) che, tramite un sensore posizionato nel sottocute, rileva in continuo il valore del glucosio nei fluidi interstiziali con una lieve latenza temporale rispetto alla glicemia (circa 10'). Inoltre va segnalato che l'utilizzo integrato dell'r-CGM con il microinfusore (SAP =

Sensor Augmented Pump) sembra in grado di ottenere una riduzione significativa della HbA1C e delle ipoglicemie gravi.

Terapia

L'approccio terapeutico alla malattia diabetica si fonda su una serie di interventi che si integrano continuamente tra loro.

•Terapia insulinica

Essendo alla base del T1DM una riduzione della produzione insulinica da parte delle beta-cellule pancreatiche, è necessario intervenire con una terapia sostitutiva insulinica somministrata per via sottocutanea. Dai primi prodotti farmaceutici di derivazione animale si è passati alla produzione di una insulina tramite la tecnica del DNA ricombinante del tutto identica, nella sequenza aminoacidica, alla insulina umana: più recentemente la catena aminoacidica è stata ulteriormente modificata con la produzione degli analoghi dell'insulina umana. Grazie a queste nuove possibilità terapeutiche e alle attuali evidenze che suggeriscono, al fine di ottenere un buon controllo, di imitare il più possibile la normale funzionalità pancreatica, la maggior parte dei pazienti utilizza oggi lo schema terapeutico “basal-bolus” (figura 1).

La somministrazione dell'insulina, per via sottocutanea, può essere effettuata tramite multiple iniezioni quotidiane (terapia multiniettiva o MDI) con penne da insulina, oppure tramite microinfusore (CSII) con somministrazione continua di insulina.

La terapia multiniettiva prevede l'utilizzo di una insulina basale, ad azione lenta e costante, in grado di mantenere un livello di insulinizzazione minima nell'arco delle 24 ore, associata a boli di insulina

ad azione rapida da somministrare prima dei pasti o per correggere eventuali iperglicemie durante la giornata (figura 1). L'insulina basale più impiegata da oltre 10 anni, in grado di mantenere un profilo di insulinizzazione pressoché costante, è la insulina glargine (*Lantus*), utilizzabile sopra i due anni di vita: la sua lunga durata d'azione (20-24 ore) permette di praticarla in monosomministrazione giornaliera, all'orario che più si adatta alle caratteristiche del paziente. Di più recente commercializzazione è un'altra insulina basale, la insulina degludec (*Tresiba*), con una maggior durata di azione (fino a 42 ore) e un profilo di insulinizzazione costante. Le insuline da utilizzare prima dei pasti in grado di mimare meglio la cinetica pancreatica sono gli analoghi rapidi della insulina umana, vale a dire lispro, aspart e glulisina (rispettivamente *Humalog*, *Novorapid* e *Apidra*).

La farmacocinetica è del tutto sovrapponibile e caratterizzata da un rapido inizio di azione (10-15'), un precoce picco (60-90') e una breve durata (3-4 ore). Ancora in commercio, ma utilizzate sempre più raramente e solo in casi particolari, sono le insuline umane regolari e intermedie (rispettivamente *Humulin R*, *Actrapid* e *Humulin I*).

La terapia tramite microinfusore utilizza una pompa d'infusione che, attraverso un catetere e un'agocannula posizionata nel sottocute da sostituire ogni tre giorni, rilascia l'insulina rapida a velocità variabile, minore nelle ore di copertura del fabbisogno basale (durante la notte e nei periodi interprandiali), maggiore in occasione dei pasti; tale sistema permette una maggiore flessibilità e frazionamento nella dose di insulina da somministrare durante tutta la giornata (figura 2).

Uno dei principali svantaggi del mi-

Figura 1

Schema di terapia insulinica basal-bolus

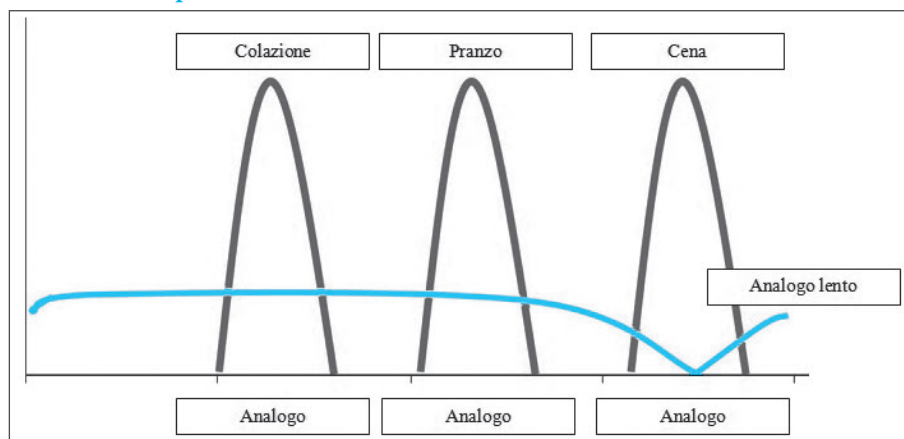


figura 2

Esempio di microinfusore con sistema integrato SAP



croinfusore è la possibilità di occlusione o distacco del catetere; tale evenienza, utilizzando solo insulina rapida a breve emivita, può rapidamente portare a una condizione di chetoacidosi.

Inoltre, la presenza del microinfusore, che ha le dimensioni di un telefono cellulare, rende visibile il diabete e questo, specialmente in età adolescenziale, non è sempre bene accetto. Infine, occorre considerare il costo decisamente maggiore che tale schema terapeutico comporta rispetto alla terapia multiniettiva, senza che le revisioni sistematiche della letteratura ne abbiano dimostrato vantaggi significativi in termini di miglioramento metabolico.

Sono quindi stati definiti dei criteri di appropriatezza dell'utilizzo del microinfusore, differenziati secondo l'età del paziente:

- età prescolare e scolare - ipoglicemia ricorrente, marcata variabilità glicemica, basse dosi richieste di insulina che richiedono eccessivo frazionamento, agorafobia, fenomeno "tramonto" con rialzo glicemico nel tardo pomeriggio, diabete neonatale;
- età adolescenziale - ipoglicemia ricorrente e non avvertita, fenomeno "alba" con rialzo glicemico prima del risveglio, insulinoresistenza, scarso controllo metabolico, qualità della vita scadente.

• Alimentazione

È importante sottolineare come oggi non sia più corretto parlare di dieta speciale per persone affette da diabete o di cibi a loro vietati: le indicazioni nutrizionali sono sostanzialmente le stesse che vengono

consigliate alla popolazione generale, nel rispetto delle esigenze di un adeguato sviluppo accrescitivo e delle caratteristiche culturali, etniche e familiari di ogni paziente. Vanno quindi garantite le corrette ripartizioni caloriche suggerite dalle linee guida internazionali con circa il 55-60% provenienti da carboidrati (di cui non oltre il 10% come zuccheri semplici), il 25-30% da grassi (di cui al massimo il 10% da grassi saturi) e il 10-15% da proteine. Negli ultimi anni si è inoltre progressivamente passati da una dieta a contenuto fisso di carboidrati, con dosi prefissate di insulina per cui il pasto si doveva adattare alla terapia insulinica, a un approccio più flessibile nel quale, attraverso il cosiddetto "calcolo dei carboidrati", viene di volta in volta calcolata la quantità di insulina rapida da somministrare in base alla quantità di carboidrati presenti nel pasto: in questo modo è la terapia insulinica ad adattarsi continuamente alle esigenze nutrizionali del bambino e non viceversa, pur nel rispetto di una sana alimentazione. Il calcolo dei carboidrati consente quindi uno stile di vita più flessibile e una migliore qualità di vita, garantendo contemporaneamente un maggior controllo della glicemia post-prandiale.

Il processo di apprendimento del calcolo dei carboidrati è ormai diffuso in buona parte dei Centri di Diabetologia Pediatrica in Italia e contempla tre livelli di apprendimento, da quello base al più avanzato. Occorre innanzitutto imparare quali cibi contengono i carboidrati e saperne quantificare il contenuto in grammi: per il calcolo della dose di insulina rapida da somministrare prima del pasto è infatti più importante cono-

scere la quantità, piuttosto che la qualità, di carboidrati presenti nel pasto stesso. È possibile desumere la quantità di carboidrati presenti nei singoli alimenti attraverso appositi manuali cartacei, oppure attraverso le tabelle nutrizionali dei prodotti confezionati e, più recentemente, da applicazioni scaricabili dalla rete internet. Il livello di apprendimento più avanzato prevede inoltre la capacità da parte del paziente di quantificare la dose di insulina necessaria per il singolo pasto attraverso l'identificazione del corretto rapporto insulina/carboidrati, vale a dire di quanti grammi sono metabolizzati da 1 unità di insulina rapida. Tale rapporto è molto variabile da soggetto e soggetto e, nello stesso soggetto, nelle varie fasi della giornata (mediamente da 1:5 a 1:30): si considera corretto il rapporto che permette di ottenere, due ore dopo i pasti, una glicemia nel range di normalità (120 e 160 mg/dl).

• Attività fisica

L'esercizio fisico svolge un ruolo molto importante nella gestione del bambino con diabete e contribuisce a ottimizzare il controllo glicemico. Va pertanto incoraggiato, sia esso di tipo agonistico o ricreativo, idealmente per almeno 60' al giorno, riducendo nel contempo gli stili di vita sedentari.

Non esistono sport sconsigliati in assoluto: anche gli sport più impegnativi e pericolosi, quali l'alpinismo o le immersioni, possono essere praticati, pur con le dovute precauzioni. Sono sicuramente da privilegiare gli sport di tipo prevalentemente aerobico, a impegno moderato-intenso e di media durata. In ogni caso, è necessario comunque prestare la dovuta attenzione: il ragazzo, specialmente se non è particolarmente allenato, può incorrere in episodi ipoglicemici sia durante lo sforzo fisico sia nelle ore seguenti, compresa la notte. Tale rischio può essere ridotto con un'adeguata supplementazione di carboidrati durante l'attività fisica e con la riduzione della dose di insulina rapida prima del pasto successivo allo sforzo e della insulina basale che agisce durante la notte. In caso di sport prevalentemente anaerobico e di breve durata o in concomitanza di stress agonistico intenso può invece aumentare considerevolmente il rilascio di adrenalina con conseguente iperglicemia transitoria.

Occorre ricordare che per svolgere l'attività sportiva, specialmente se intensa, occorre la presenza di una adeguata insu-

linizzazione: in caso di carenza insulinica infatti (svelata da glicemia > 250 mg/dl e presenza di chetonuria o chetonemia) lo zucchero non può essere utilizzato dal tessuto muscolare e la glicemia tenderà ad alzarsi ulteriormente. In tal caso è necessario rimandare l'attività ed effettuare un bolo correttivo di insulina rapida.

• Educazione terapeutica

L'approccio terapeutico integrato tra insulina, dieta e attività fisica richiede un notevole sforzo educativo da parte del team diabetologico, costituito dal medico pediatra diabetologo, dietista, infermiera e psicologo. Periodicamente vanno discussi, con il bambino e la sua famiglia, tutti gli aspetti inerenti alla gestione del diabete, garantendo un adeguato supporto non solo tecnico ma anche psicologico e socio-familiare: il paziente e i familiari vanno continuamente sostenuti e rimotivati all'autogestione della malattia, fornendo indicazioni specifiche in base alle necessità individuali e verificando periodicamente le competenze acquisite e il livello di compliance terapeutica. È un gioco di squadra, i cui attori non sono solo i "tecnici del mestiere" ma anche e soprattutto i pazienti con i loro familiari.

Altri tipi di diabete in età pediatrica

Non tutto il diabete mellito dell'infanzia è di tipo autoimmune (94%). Negli ultimi anni i profondi cambiamenti degli stili di vita della nostra società hanno talmente coinvolto l'età giovanile che anche questa fascia d'età inizia a essere interessata dal T2DM (2%). Inoltre, anche altre forme di diabete non autoimmune, scoperte grazie ai recenti studi di genetica, vengono diagnosticate in età pediatrica (4%). Affronteremo in questa rassegna, oltre al noto T2DM, alcune tra le forme di diabete meno note e più rare, con caratteristiche peculiari e meritevoli di essere considerate per le loro implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Diabete di tipo 2 (T2DM)

Il T2DM sta diventando sempre più frequente anche in età pediatrica e adolescenziale, in stretta correlazione con il progressivo aumento dell'obesità a cui si è assistito negli ultimi 30 anni nella fascia di popolazione giovanile.

Il T2DM si manifesta quando la secrezione di insulina, pur aumentata, risulta

inadeguata alle maggiori richieste indotte dall'insulino-resistenza periferica: questo porta a una condizione di deficit relativo di insulina, favorito anche da un progressivo esaurimento della capacità secretoria da parte delle beta-cellule per la concomitante glucotossicità e lipotossicità, vale a dire i danni indotti dalla prolungata esposizione delle beta-cellule a elevate concentrazioni, rispettivamente, di glucosio o acidi grassi. Il T2DM si associa generalmente ad altri disordini metabolici caratteristici del soggetto obeso con insulino-resistenza, quali dislipidemia, ipertensione, sindrome dell'ovaio policistico e steatosi epatica. Raro prima della pubertà, compare più spesso nella seconda decade di vita, a una età media tra 13 e 14 anni, in coincidenza con il fisiologico picco di insulino-resistenza puberale.

Negli Stati Uniti il fenomeno è noto da tempo e studi epidemiologici hanno identificato una prevalenza di T2DM in adolescenza molto variabile, a seconda delle aree geografiche e dei gruppi etnici considerati: sono risultati più a rischio gli americani nativi, gli afro-americani, gli ispanici e gli asiatici. L'incidenza del T2DM in Europa è di 1-7 casi ogni 100.000 soggetti in età pediatrica/anno. Anche in Italia stanno nettamente aumentando i casi diagnosticati: un recente studio multicentrico condotto nel nostro Paese nel 2012 ha evidenziato la presenza di 130 casi, rispetto ai soli 24 segnalati nel 2006.

La suscettibilità genetica è confermata dalla concordanza per il T2DM nei gemelli omozigoti (oltre il 90%) e dal rischio tre volte più elevato nei parenti di pazienti con T2DM. In USA e in Europa quasi tutti i giovani con T2DM presentano un indice di massa corporea (BMI) superiore all'85° percentile per età e sesso, con un rapporto tra maschi e femmine di 1:4-6, un minor livello di istruzione e un basso livello socio-economico.

I soggetti più a rischio per la comparsa di T2DM in epoca puberale sono quindi quelli con BMI superiore all'85° percentile che presentano almeno due tra i seguenti fattori di rischio: familiari con T2DM, appartenenza a gruppo etnico a rischio, segni di insulino-resistenza (acanthosis nigricans, sindrome dell'ovaio policistico, steatosi epatica non alcolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia), anamnesi materna di diabete (anche gestazionale), basso peso neonatale e, si ipotizza, anche il fumo materno in gravidanza. La diagnosi di T2DM può essere del tutto casuale in

seguito al riscontro, in un soggetto asintomatico, di iperglicemia e/o glicosuria: in altri casi (circa il 25%) l'esordio può essere invece caratterizzato da chetoacidosi o da scompenso iperglicemico iperosmolare.

Come nel caso di T1DM la diagnosi si basa sui criteri già indicati (tabella 2).

Per la conferma diagnostica è inoltre importante documentare gli alti livelli di insulina e peptide C a digiuno e dopo stimolo, l'assenza degli autoanticorpi contro la beta-cellula e l'assenza degli aptotipi HLA correlati al T1DM. È bene poi completare gli esami con il profilo lipidico, la funzionalità epatica e il dosaggio della microalbuminuria.

Il pediatra che ha in cura un giovane con T2DM deve avere come obiettivi il miglioramento del compenso metabolico, la normalizzazione della glicemia, la riduzione permanente del BMI attraverso la restrizione dell'introito calorico e l'incremento dell'attività fisica, il controllo e la prevenzione delle possibili patologie associate (ipertensione, dislipidemia, nefropatia, steatosi epatica, disturbi del sonno...) e il miglioramento del benessere psicofisico del paziente.

Non è facile ottenere tali risultati e per questo motivo risulta indispensabile un "team" curante che lavori in un clima di stretta collaborazione e di fiducia col nucleo familiare. Essendo i cardini della terapia la dieta e l'esercizio fisico, è indispensabile cercare di modificare in maniera incisiva le abitudini di vita non solo del paziente, ma anche della sua famiglia. Occorre per questo conoscere le consuetudini familiari su alimentazione e stili di vita, cercando di spiegare i potenziali danni provocati dall'eccesso ponderale e dal diabete.

In alcuni casi può essere necessario utilizzare la terapia farmacologica per ridurre l'insulino-resistenza.

Il farmaco attualmente più utilizzato in ambito adolescenziale è la metformina in grado, attraverso tale meccanismo, di migliorare la glicemia, i livelli di HbA1C e l'assetto lipidico, senza comportare ipoglicemie e/o aumento di peso. Nei rari casi di insuccesso nell'utilizzo della metformina può essere necessario aggiungere una dose di insulina basale una volta al dì.

Talora, a causa dell'aumento dell'obesità nella popolazione generale, possono insorgere dei dubbi diagnostici: da un lato bambini in sovrappeso potrebbero avere un esordio di T1DM, dall'altro ragazzi

tabella 4

Presentazione clinica compatibile con diabete monogenico

1. Diabete neonatale e diabete diagnosticato nei primi 6 mesi di vita
2. Familiarità per diabete con ereditarietà autosomica dominante (talvolta recessiva o mutazione <i>de novo</i>)
3. Riscontro di iperglicemia lieve (110-140 mg/dl) nel giovane e nei familiari
4. Associazione con altre anomalie extrapancreatiche
5. Assenza di autoimmunità e/o obesità

tabella 5

Caratteristiche dei MODY più frequenti

	Mutazione	Prevalenza	Clinica	Età diagnosi	Terapia
MODY1	HNF-4 alfa	<5%	Macrosomia fetale. Ipoglicemia neonatale. HDL ↓, LDL ↑	Prepubere	Dieta/ insulina
MODY2	GCK	30-70%	Iperglicemia a digiuno moderata, scarso incremento dopo OGTT	Neonatale o prima infanzia	Dieta
MODY3	HNF-1 alfa	30-70%	Bassa soglia renale per glicosuria, marcata sensibilità alle sulfaniluree	Prima infanzia	Sulfaniluree/ insulina
MODY4	IPF-1	<1%	Agenesia pancreatica	Neonatale (omozigote) giovane adulto (eterozigote)	Insulina (omozigote) dieta (eterozigote)
MODY5	HNF-1 beta	5-10%	Malformazioni genitourinarie (cisti renali), atrofia pancreatica, insufficienza esocrina		Dieta/ insulina

obesi con T2DM potrebbero presentare autoanticorpi contro la beta-cellula. La definizione di Diabete Doppio (DD) è stata creata proprio per indicare la presenza di autoanticorpi contro la beta-cellula (solitamente un solo anticor-

po, rispetto alla positività anticorpale multipla tipica del T1DM) in bambini con caratteristiche di insulino-resistenza (obesità, acanthosi nigricans, livelli aumentati di insulina e peptide C, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico

nelle ragazze). La positività per un solo autoanticorpo contro le beta-cellule conferisce un basso rischio di progressione verso il T1DM, ma potrebbe far progredire più rapidamente verso l'insulino-dipendenza rispetto ai soggetti con T2DM senza autoimmunità.

Diabete monogenico (MODY)

Negli ultimi 15-20 anni sono state identificate nuove forme di diabete causate da mutazioni monogeniche, che possono interessare l'età pediatrica e che pertanto devono essere conosciute per quanto riguarda il tipo di trasmissione, le caratteristiche all'esordio, gli aspetti metabolici e l'approccio terapeutico.

Il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) o MoDY (*Monogenic Diabetes of the Young*) rappresenta la forma più comune di diabete monogenico ed è dovuto a difetti dell'azione dell'insulina o a difetti di funzione beta-cellulare. Il sospetto di MODY si pone in base ai criteri riportati in [tabella 4](#).

La diagnosi è esclusivamente basata su test genetici molecolari. Non è ancora chiara la prevalenza dei vari tipi di MODY poiché molti casi sono ritenuti erroneamente T2DM o T1DM o semplicemente perché molte iperglicemie asintomatiche restano non diagnosticate fino all'età adulta: si stima che nel Regno Unito più dell'80% dei casi di MODY siano erroneamente classificati come T1DM o T2DM.

Occorre quindi valutare con attenzione in quali pazienti inizialmente diagnosticati come T1DM o T2DM è opportuno eseguire il test genetico per MODY.

Si può dubitare di una diagnosi di T2DM in caso di assenza di obesità, mancanza di sintomi di insulino-resistenza, etnia a bassa prevalenza di T2DM (esempio, caucasica), anamnesi familiare fortemente positiva per diabete senza obesità.

Allo stesso modo può essere rivalutata una diagnosi di T1DM in caso di diabete insorto nei primi 6 mesi di vita (probabile diabete neonatale), presenza di diabete in un parente di I grado (nel T1DM 2-4%), assenza di autoimmunità, preservata funzionalità della beta-cellula con necessità di basse dosi di terapia insulinica (<0,5 U/kg/die), peptide C dosabile (>0,2 nmol/l), lunga fase di remissione (>5 anni).

Attualmente sono state definite 11 forme di MODY, ciascuna caratterizzata dalla mutazione di un gene differente. Le forme più frequenti sono il tipo MODY2 e MODY3, che da sole rappresentano

l'80-90% del totale (tabella 5). È poi noto che molti *pedigree*, pur con fenotipo clinico MODY, non risultano portatori di nessuna delle mutazioni note e vengono definiti MODY di origine sconosciuta (20-25%) o MODY X.

MODY1: è dovuto a mutazioni di un fattore di trascrizione epatico (HNF-4 alfa) e si caratterizza per macrosomia, ipoglicemia neonatale e diabete a esordio clinico tra i 10-30 anni di età.

MODY2: è il diabete monogenico più frequente nel nostro Paese ed è associato a mutazioni del gene della glucochinasi (GCK) nel cromosoma 7p. Questo enzima funziona come un "sensore del glucosio" per la beta-cellula; un suo difetto porta all'incapacità di "sentire" la glicemia oltre i 90 mg/dl come alterata e sono quindi necessari livelli plasmatici di glucosio più alti per ottenere una adeguata secrezione di insulina. Questi pazienti hanno una leggera iperglicemia a digiuno (110-140 mg/dl) e normale o ridotta tolleranza al carico orale con glucosio. Vengono identificati spesso mediante controlli occasionali. I soggetti con MODY2 generalmente hanno un basso peso alla nascita, conseguente al deficit insulinico fetale, presentano un decorso benigno e vengono trattati con la sola dieta, non presentano complicanze microvascolari diabete-correlate, né rischio cardio-vascolare aumentato. Le ragazze con MODY2 potranno sviluppare in gravidanza un diabete gestazionale che potrebbe richiedere terapia insulinica.

MODY3: è il più frequente in ambito internazionale, benché in Italia rappresenti solo il 15-20% dei diabete monogenici. È dovuto a mutazioni nel cromosoma 12 di un fattore di trascrizione epatico, denominato fattore nucleare degli epatociti (HNF-1 alfa), che causa una diminuzione dell'assorbimento renale di glucosio con conseguente glicosuria. In questo tipo di MODY l'OGTT mostra una risposta dopo 120' già compatibile con diabete, in contrasto con la moderata iperglicemia propria del deficit di GCK. Il fenotipo del MODY3 è più grave di quello del MODY2, con un esordio caratterizzato da poliuria, polidipsia, talvolta da chetoacidosi, che facilmente può essere confuso con T1DM. Il MODY3 risponde bene alla terapia con ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), tuttavia nel 30% dei casi è necessaria l'insulina. Può presentare complicanze microvascolari (retina e rene) in relazione alla durata e allo scarso

compenso glicemico.

MODY4: nei soggetti eterozigoti per IPF1 è presente un incompleto sviluppo embrionale del pancreas, mentre nei pazienti omozigoti vi è una totale aplasia con insufficienza del pancreas endocrino (diabete neonatale) ed esocrino.

MODY5: è dovuto a mutazioni del fattore HNF-1 beta. Il diabete si associa a malformazioni renali (soprattutto cisti) e anomalie di sviluppo dell'apparato genitale.

La confusione nei confronti dei MODY ha riguardato per molti anni non solo la diagnosi, ma anche la terapia. Molti pazienti sono stati erroneamente trattati con insulina, mentre vari tipi di MODY generalmente rispondono bene alla sola dieta o agli ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree); solo in rari casi necessitano di terapia insulinica.

Diabete neonatale

Anche i lattanti possono essere interessati dal diabete. Mentre dopo il primo anno di vita si sospetta generalmente un T1DM con maggior rischio di rapido scompenso glico-metabolico e di grave chetoacidosi, entro i primi 6 mesi di vita bisogna considerare un altro tipo di diabete non autoimmune, il diabete neonatale, disordine su base genetica associato a difetto delle beta-cellule. Si tratta di una forma molto rara, con un'incidenza stimata di 1:90.000 circa in Italia negli anni 2005-2010. Si distingue in due forme: transitorio (TNDM) e permanente (PNDM). Da un punto di vista clinico, le due forme sono però indistinguibili all'esordio: basso peso alla nascita (per scarsa produzione di insulina in epoca fetale), iperglicemia con poliuria, polidipsia, assenza di chetoacidosi. Il TNDM nel 70% dei casi è dovuto a mutazioni dei geni ZAC e HHYMAI sul cromosoma 6q, esordisce con una glicemia molto elevata nella prima settimana, necessita di terapia insulinica, si risolve in genere entro le prime 12 settimane, con una possibile ricaduta nel 50% dei casi in adolescenza. In caso di ricaduta a questa età può essere a volte trattato anche con la sola dieta.

Il PNDM nel 40-60% dei casi è dovuto a una mutazione del gene KCNJ11 che codifica per il Kir 6.2, subunità del canale del potassio della beta-cellula. Questa mutazione fa in modo che il canale ATP dipendente sia sempre aperto rendendo impossibile la secrezione di insulina.

Nel 20% dei casi si associa anche una compromissione neurologica con ritardo psicomotorio, ipotonia, epilessia.

Questi bambini hanno un miglior controllo glicemico se trattati con gli ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree) anziché con l'insulina. Esistono poi altre forme di diabete neonatale dovute ad alterazioni genetiche ancor meno comuni. Tra queste c'è la forma causata dalla mutazione del gene dell'insulina "diabete INS", che provoca una mancata secrezione dell'insulina. Questi bambini hanno un peso normale alla nascita, un livello alto o normale di peptide C, e clinicamente il loro diabete non si distingue dal T1DM. In Italia le mutazioni INS rappresentano il 20-25% dei casi di diabete a insorgenza nei primi 6 mesi di vita.

Sindrome di Wolfram

Si tratta di una grave sindrome, molto rara, caratterizzata da un disordine degenerativo a lenta progressione, i cui sintomi sono riassunti nell'acronimo DIDMOAD (*Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*).

Nel Regno Unito è stimata una prevalenza di 1/770.000. Viene trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è dovuta a mutazioni del gene Wolframina (WFS1). Nella prima decade di vita insorgono diabete mellito e atrofia ottica, la cui associazione presenta un valore predittivo positivo pari all'83%, mentre nella seconda decade si manifestano diabete insipido e sordità. L'atrofia del nervo ottico può presentarsi anche prima del diabete mellito e si manifesta con perdita o riduzione della visione dei colori e riduzione dell'acutezza visiva, che può progredire fino alla cecità. Altri sintomi possono essere disfunzioni urinarie, disordini neurologici, dismotilità gastrointestinale, disturbi psichiatrici. La prognosi è infausta con decesso che può avvenire nel 60% tra la terza e la quarta decade di vita.

Il diabete mellito, che insorge in età pediatrica, è simile al T1DM, da cui differisce per l'assenza di autoimmunità.

La patogenesi è ignota e il trattamento si avvale della terapia con insulina.

Conclusioni

Negli ultimi anni si è assistito a una rapida evoluzione nelle conoscenze dei meccanismi patogenetici dei vari tipi di diabete mellito in età pediatrica. Contestualmente, grazie ai progressi tecnologici

ci e alla sempre maggiore comprensione della malattia, si sono modificati i comportamenti terapeutici e sono notevolmente migliorate le possibilità di un adeguato autocontrollo.

La conoscenza del complesso mondo del diabete mellito nel bambino e nell'adolescente, comprese le forme più rare e meno note, può permettere anche al pediatra non specialista di orientarsi di fronte al riscontro di una glicemia inaspettatamente alta o a sintomi suggestivi di diabete all'esordio, così come di collaborare con lo specialista nella corretta gestione a domicilio di un bambino con diabete già diagnosticato.

Corrispondenza

alberto.marsciani@auslromagna.it

• Alemzadeh R, Behre T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycaemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:1320-4.

• American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-69.

• Atkinson MA, Eisembarth GS, Michels

AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69-82.

• Blazik M, Pankowska E. The effect of bolus and food calculator diabetics on glucose variability in children with type 1 diabetes treated with insulin pump: the result of RCT. *Pediatr Diabetes* 2012;13:534-9.

• DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

• DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.

• Greeley SAW, Tucker SE, Worrell HI, et al. Update in neonatal diabetes. *Current Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:13-9.

• Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503-13.

• 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;50:959-64.

• Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst*

Rev 2010;CD005103.

• Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373:2027-33.

• Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:512-7.

• Roark CL, Anderson KM, Simon LJ, et al. Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2014;63:323-31.

• Spiegel G, Bortsov A, Bishop FK, et al. Randomized nutrition education intervention to improve carbohydrate counting in adolescents with type 1 diabetes study: is more intensive education needed? *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1736-46.

• Suprani T, Graziani V, Cirillo A, et al. La gestione del bambino con diabete di tipo 1. *Medico e Bambino* 2014;33:87-95.

• Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011;343: d6044.

• Tornese G, Rubert L, Tonini G, et al. Uno, cento, mille diabeti. Parte prima. *Medico e Bambino* 2011;30:360-6.

• Tornese G, Rubert L, Tonini G, et al. Uno, cento, mille diabeti. Parte seconda. *Medico e Bambino* 2011;30:635-43.

Come iscriversi alla Formazione a distanza ACP

Vi proponiamo il nuovo corso 2015, dopo il successo e l'ottima partecipazione alla formazione a distanza (FAD) delle edizioni precedenti.

Il percorso formativo manterrà la stessa struttura dello scorso anno con casi didattici selezionati e proposti in base ai moderni criteri della formazione: **problematicità, interattività, messa in pratica.**

- Responsabile scientifico dell'iniziativa Michele Gangemi
- Casi didattici a cura di Laura Reali

Quota di adesione

Qualora volessi aderire ti invitiamo a versare la quota di adesione di 50 euro, se sei socio ACP in regola con la quota sociale (puoi verificare la tua posizione accedendo all'area riservata), oppure di 70 euro se non sei socio ACP.

In quest'ultimo caso ti chiediamo di valutare la possibilità di iscriversi all'ACP con la quota associativa di 100 euro (usufruendo delle numerose agevolazioni) e con 50 euro di aderire anche alla FAD.

Sei socio?

Se sei socio puoi acquistare il corso accedendo con le tue credenziali all'area riservata del sito internet www.acp.it ed effettuando il pagamento nella sezione dedicata ai versamenti.

Per aderire come non socio registrarsi al portale e dopo aver ricevuto la mail con il nome utente e la password, puoi effettuare l'accesso, completare l'anagrafica e procedere con l'acquisto del corso.

Il pagamento del corso può essere effettuato anche dalla pagina "Come iscriversi", utilizzando le coordinate bancarie indicate o la procedura per il pagamento con carta di credito.

Il corso non è sponsorizzato.

Crediti ECM erogati e validi per il 2016: 18.

Maggiori dettagli sono disponibili alla pagina: www.acp.it/fad-acp