

REGIONE CAMPANIA Giunta Regionale - Seduta del 16 gennaio 2004 - Deliberazione N. 37 - Area Generale di Coordinamento N. 20 Assistenza Sanitaria - Linee Guida Regionali per l'assistenza al diabete in età pediatrica.

Allegato

**Linee Guida Regionali per l'Assistenza
AL DIABETE IN ETÀ PEDIATRICA**

PREMESSA

La peculiarità dell'approccio diagnostico e terapeutico al diabete in età evolutiva e la relativa rarità di alcune sue forme hanno già indotto il legislatore (legge 115/87) a ribadire l'esigenza di affidare la gestione della malattia a Centri di Riferimento Regionale Pediatrici di elevata specializzazione. A tali Centri, diretti secondo la legge suddetta da Pediatri Diabetologi impegnati culturalmente in maniera peculiare sull'argomento, spetta il compito di garantire il progresso delle conoscenze culturali e di allestire e coordinare la rete assistenziale regionale, provvedendo anche alla continua formazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti.

Emerge quindi dalla legislazione che:

- La gestione del diabete in età evolutiva spetta a specialisti in Pediatria di provata e prolungata esperienza specifica;
- I Centri Regionali hanno il compito di coordinare l'assistenza sul territorio, onde garantire l'omogeneità dell'approccio diagnostico e terapeutico al più alto livello di aggiornamento;

Nella Regione Campania sono istituiti due Centri di Riferimento per la Diabetologia Pediatrica (Legge Regionale n.2 del 26/2/98, B.U.R.C. 10 marzo 98) presso il Dipartimento di Pediatria della Seconda Università di Napoli ed il Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II.

CRITERI DI ELABORAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le presenti linee guida elaborate dal "Comitato Tecnico-Consultivo per le attività connesse alla diabetologia pediatrica" istituito con D.G.R. n. 3441 del 12.07.02, mirano ad indicare l'iter assistenziale delle varie forme di diabete in età pediatrica ed i compiti che le strutture sanitarie della Regione, ciascuna per le proprie competenze, sono tenute a svolgere. Il Comitato provvederà successivamente ad elaborare e divulgare aggiornamenti e protocolli diagnostico-terapeutici dettagliati e periodicamente adeguati delle conoscenze in materia.

Si è posta particolare cura, nell'elaborazione di queste linee guida, nel tener conto della complessità dei bisogni del bambino con diabete non solo per quel che riguarda gli aspetti assistenziali ma anche per quelli educativi e psico-sociali. Ciò al fine di garantire, al meglio delle attuali possibilità e conoscenze, il raggiungimento delle pari opportunità.

LE FORME DI DIABETE MELLITO IN ETÀ PEDIATRICA

Gli importanti progressi sulle conoscenze in tema di etiopatogenesi della malattia verificatisi nell'ultimo decennio hanno generato nuovi criteri classificativi che, a loro volta, hanno indotto importanti modifiche sui criteri di prevenzione, approccio diagnostico e terapeutico.

La fondamentale novità culturale è che non si può ritenere il Diabete Mellito di Tipo 1 autoimmune come esclusivo dell'età pediatrica ma solo come la forma di gran lunga più frequente. Ad esempio, la forma di diabete autoimmune ad esordio tardivo (dall'adolescenza all'età adulta), a lenta evoluzione e ad elevato rischio di insulino-dipendenza (LADA, Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) è infatti attualmente una realtà codificata.

Allo stesso modo numerose forme di diabete avente patogenesi non autoimmune e come tali considerate finora caratteristica esclusiva dell'adulto sono con sempre maggior frequenza diagnosticate in età pediatrica. Le più frequenti sono:

- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

- Diabete Mellito di Tipo 2
- Diabete mitocondriale.
- Forme secondarie ad altre patologie (talassemia, fibrosi cistica, neoplasie cerebrali e pancreatiche, etc. .)

Le caratteristiche di cronicità della malattia e l'elevato carattere invalidante delle complicanze fanno sì che attenti programmi di prevenzione e terapia della malattia, come quelli previsti nelle presenti linee guida, apportino importanti vantaggi fra cui, in particolare:

- Miglioramento dello stato di salute del singolo individuo, inteso come qualità e durata di vita.
- Ridotta interferenza della malattia sulla vita sociale del singolo e della comunità in cui egli vive (frequenza scolastica, attività lavorative, aspettative personali quali matrimonio e procreazione, etc.)
- Riduzione dei costi per l'assistenza sanitaria e dei costi sociali, questi ultimi prevedibilmente molto elevati per la gravità delle potenziali inabilità indotte dalla malattia.
- Riduzione del rischio di malattie cardiovascolari precoci e gravi , la cui premessa è, nell'età evolutiva, il Diabete Mellito di Tipo 2 nel soggetto obeso.

DIABETE MELLITO TIPO 1 (autoimmune)

Il Diabete Mellito Tipo 1 dell'età evolutiva (fino ai 18 anni), è la malattia metabolica più frequente in età pediatrica ed ha variabile incidenza nelle diverse aree del nostro Paese. E' una forma avente patogenesi autoimmune con predisposizione genetica prevalentemente legata al sistema HLA. Poco conosciuti sono i fattori "ambientali" che , in individui predisposti geneticamente, inducono l'innescò del processo autoimmune. Tale forma è caratterizzata dalla insulino-dipendenza e quindi da una gestione estremamente difficile in relazione alle peculiarità fisiologiche , psicologiche e nutrizionali tipiche dell'età.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della incidenza del Diabete Mellito di Tipo 1 , soprattutto nella fascia di età 0 - 4 a, essendo calcolato un incremento medio dell'incidenza del 3% annuo nella nostra come nelle altre Regioni.

Fin dall'esordio la malattia determina un grosso impatto psico-sociale, coinvolgendo non solo il bambino e/o l'adolescente affetto ma anche la famiglia e l'ambiente sociale (scuola, tempo libero, avviamento al lavoro, etc.) . Di qui la necessità di seguire i piccoli pazienti in strutture altamente specialistiche, dotati di team di adeguata preparazione specifica al fine di garantire da una parte un normale accrescimento psico-fisico e dall'altra di impedire o almeno ritardare l'insorgenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche. Le complicanze cardiache del Diabete Mellito di Tipo I appaiono raramente se l'assetto metabolico è controllato e non vi sono complicanze microvascolari.

I primi segni della retinopatia diabetica sono spesso rappresentati da microaneurismi capillari visibili all'oftalmoscopia al polo retinico posteriore. Le emorragie retiniche puntiformi e a macchia, l'edema profondo e gli essudati lipidici possono alterare la funzione maculare. I sintomi tardivi sono costituiti da una diminuzione generalizzata del visus provocata da una ridotta perfusione e da edema maculare.

La retinopatia proliferante è caratterizzata da una anomala neoformazione vascolare (neovascolarizzazione) che cresce sulla superficie retinica e si estende nella cavità vitreale. In casi avanzati possono formarsi membrane neovascolari provocando un distacco di retina trazionale. La retinopatia proliferante è estremamente rara in età pediatrica ed adolescenziale

Attualmente, si contano in Campania dagli 80 ai 120 nuovi casi per anno di Diabete mellito tipo 1, autoimmune, insulino dipendente in soggetti di età inferiore a 15 anni. Tale numero è sottostimato dalla difficoltà di validazione dei dati epidemiologici.

Ciò premesso, i soggetti con Diabete Tipo 1 in età pediatrica (stimati in Campania nel numero di 1400-1600), sono, per lo stato attuale, seguiti solo per il 50-60 % nei due Centri Universitari che la Regione Campania identificò nel 1993 in attuazione della legge 115/87 che mirava a standardizzare, con l'apporto di Centri di riconosciuta esperienza e livello culturale, l'assistenza di tali pazienti. E' verosimile che, per la maggior parte dei pazienti "dispersi", il rischio di complicanze invalidanti del diabete sia di varie volte aumentato rispetto ai pazienti regolarmente seguiti dai due Centri con i moderni protocolli.

Una quota dei pazienti è probabilmente soggetta a migrazione in altre Regioni.

**DIABETE MELLITO NON AUTOIMMUNE
MODY**

Con questo termine si indica una forma di diabete non autoimmune trasmessa con modalità autosomico-dominante ad elevata penetranza diagnosticabile già in età pediatrica o, comunque, giovanile (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Il progresso delle tecniche di biologia molecolare ha consentito, negli ultimi anni di evidenziare come il MODY sia dovuto a mutazioni genetiche che compromettono, con differenti meccanismi, la secrezione di insulina.

Sono attualmente note 7 forme di MODY, dovute a mutazioni di 7 differenti geni. (Vedi Tab.)

Tipo	Gene	Cromosoma
MODY-1	HNF-a alfa	20
MODY-2	Glucocinasi (GCK)	7
MODY-3	HNF-1 alfa	12
MODY-4	IPF-1	13
MODY-5	HNF-1 alfa	17
MODY-6	Neuro D1	2
MODY-7	Isl1	5

Si tratta di forme di diabete dovute a deficit più o meno marcato di secrezione insulinica dovute a mutazioni di singoli geni deputati al riconoscimento dell'iperglicemia ed alla secrezione insulinica oppure alla differenziazione embrionaria delle beta cellule pancreatiche.

Il MODY2 ed il MODY3 sono le forme per le quali esiste il maggior numero di casi descritti in letteratura. Il minor numero di descrizioni delle altre forme può, d'altronde, essere il risultato sia di una reale minore prevalenza che di una difficoltà di accertamento derivante dalla complessità delle procedure diagnostiche richieste.

Nel MODY2 vi è una relativamente modesta elevazione della glicemia, sì che meno del 50% dei pazienti può, su di un singolo prelievo, essere classificato come "diabete manifesto" secondo la classificazione corrente (glicemia a digiuno > 125 mg/dl, glicemia dopo 2h dal carico orale di glucosio = > 199 mg/dl). Ciò può limitare la possibilità di diagnosi.

Nella gran parte dei casi la diagnosi viene posta in occasione di un fortuito rilievo di iperglicemia (check up in occasione di visita militare o scolastica), per indagini conseguenti ad elevata familiarità per diabete o per diabete gestazionale. Tutte le età, compresa quella neonatale, possono risulterne affette.

L'incidenza delle complicanze microvascolari non è elevata, ma l'associazione con diabete Tipo 2 nello stesso individuo può nel tempo notevolmente peggiorare il fenotipo.

Il fenotipo del MODY3 appare essere, dal punto di vista dei livelli glicemici e delle complicanze microvascolari, più grave rispetto a quello del MODY2. Inoltre, i pazienti con MODY3 presentano un abbassamento della soglia renale al glucosio, da non ritenersi una complicanza del diabete ma un fenotipo associato direttamente alla mutazione genetica ed espressione di una alterazione del riassorbimento tubulare del glucosio.

Non è possibile una affidabile differenziazione clinica fra le varie forme di MODY né, per ciascuna forma, fra le varie mutazioni possibili. Non esisterebbe, dunque, una precisa correlazione tra genotipo e fenotipo. Il MODY1, MODY4 e MODY5 sono stati descritti in un numero troppo limitato di pazienti per poterne dedurre fenotipi caratteristici, anche se i casi finora descritti di MODY5 presentano associazione con policistosi renale.

DIABETE MITOCONDRIALE

Le prime segnalazioni su forme di diabete da mutazione del DNA (e relativa ridotta sintesi da alterazione della produzione di ATP) mitocondriale risalgono ai primi anni 90 soprattutto da parte di AA giapponesi. Fra le varie mutazioni individuate quella più costantemente legata al diabete è la tRNA(Leu)(UUR), responsabile di una caratteristica associazione fra diabete mellito e sordità neurosensoriale di variabile grado.

Caratteristica di queste forme è la trasmissione per via materna (solo la cellula uovo contiene mitocondri) e la variabile associazione con altre sintomatologie di organo (fegato, muscoli, miocardio, sistema nervoso) con possibilità di improvvisi peggioramenti del decorso.

Di notevole importanza è la prima ampia descrizione di diabete mitocondriale associato a sordità (o ipoacusia) neurosensoriale da parte di autori francesi su di una casistica di pazienti di etnia latina e quindi paragonabile a quella della nostra Regione.

Poiché la sordità può risultare evidente anche dopo l'esordio del diabete (che nel 46% dei casi è insulino-dipendente) è immaginabile che possano esservi pazienti in età pediatrico-adolescenziale con diabete insulino-dipendente senza, al momento, ipoacusia che verrebbero facilmente ritenuti affetti da Diabete Tipo 1. Ciò porterebbe a trascurare sintomi associati di patologia mitocondriale ed alla mancata diagnosi di altri membri del pedigree familiare, da sordità e diabete.

DIABETE TIPO 2

Il Diabete Mellito Tipo 2 nella sua accezione classica (resistenza periferica all'azione dell'insulina, obesità, ipertensione, acantosi nigricans) appariva, fino al decennio scorso, poco frequente in età pediatrico-adolescenziale e limitato, in questa fascia d'età, ad alcuni gruppi etnici indiano-americani o negro-americani. Negli ultimi anni numerose segnalazioni ne riportano un aumento dell'incidenza nella popolazione caucasica sia nel Nord America che in Europa. Il motivo del fenomeno non è conosciuto ma sembrerebbe correlato, almeno in parte, all'aumentata prevalenza di obesità in età pediatrica. È importante ricordare in questi casi le intime connessioni esistenti con la patologia cardiovascolare, tanto da delimitare il campo specifico della cosiddetta sindrome da insulino resistenza, caratterizzata oltre che dai componenti sopradescritti anche da iperlipidemia e rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare. I pazienti affetti da T2DM mostrano un rischio da 2 a 4 volte superiore di sviluppare malattia cardiovascolare a localizzazione coronarica, cerebrale ed arteriosa periferica. Il rischio è di pari entità anche se l'alterazione dell'omeostasi glicemica è limitata alla ridotta tolleranza al glucosio.

DIABETE NEONATALE

Il Diabete Neonatale è un'evenienza rara (1/400.000 nati vivi) ma la reale prevalenza è ancora da definire, poiché solo recentemente sono stati identificati casi di MODY già evidenti a quest'età della vita. Da un punto di vista prognostico si distinguono forme permanenti, transitorie e transitorie ricorrenti. Da un punto di vista etiopatogenetico le possibilità sono:

- diabete autoimmune ad esordio neonatale,
- diabete non autoimmune ad esordio neonatale, di cui esistono forme legate ad anomalie del cromosoma 6 (cosiddetto diabete neonatale transitorio) , forme di MODY e forme a patogenesi ancora ignota.

Le considerazioni assistenziali sul neonato con diabete sono legate alla particolare età di cui trattiamo, al ritmo di alimentazione, all'elevata velocità di crescita. Tuttavia da un punto di vista nosografico l'inquadramento è simile a quello del diabete Tipo 1 e Tipo 2 come sopra riportato per i bambini più grandi.

E' evidente comunque che la gestione del neonato diabetico è talmente complessa da richiedere un'assistenza diretta da parte del Centro di Riferimento Regionale, a cui questi casi vanno riferiti da parte delle strutture in cui viene posta la diagnosi..

OBIETTIVI PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI, CURA E FOLLOW UP DEL DIABETE IN ETÀ EVOLUTIVA

a) obiettivi per la prevenzione, diagnosi, cura e follow up del diabete Tipo 1

L'attuale terapia del diabete giovanile si articola nella terapia insulinica, nella corretta alimentazione, nell'autocontrollo, nell'attività fisica e nel supporto psico-pedagogico .

Il fine della terapia è :

- ottimizzare il controllo glicemico
- ottenere un regolare accrescimento staturale-ponderale e un normale sviluppo psichico;
- prevenire e curare le complicanze acute (chetoacidosi ricorrente e ipoglicemia acuta)
- prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze microvascolari invalidanti e rallentarne l'evoluzione.

- favorire l'adattamento del paziente e della sua famiglia al nuovo modello di vita imposto dalla malattia.

b) obiettivi per prevenzione, diagnosi e cura delle forme di diabete non autoimmune

- prevenzione primaria:
 - *individuazione di fasce di popolazione e categorie a rischio*
 - *informazione e formazione sul corretto stile di vita, mirato in particolare alla lotta all'obesità;*
- diagnosi precoce
 - *pazienti con iperglicemia di occasionale riscontro o già affetti da diabete non autoimmune*
 - *prevenzione nei soggetti di età pediatrica provenienti da famiglie a rischio*
- terapia
 - *da modulare per ciascun caso*

**RETE ASSISTENZIALE PER LA DIAGNOSI E TERAPIA DEL DIABETE MELLITO IN ETÀ PEDIATRICA
NELLA REGIONE CAMPANIA**

L'organizzazione dell'assistenza al diabete in età pediatrica nella Regione Campania prevede la suddivisione di compiti e competenze fra differenti strutture e figure professionali distribuite sul territorio. Ciò per soddisfare, a diversi gradi di complessità, tutti i bisogni di carattere medico e sociale dei pazienti.

DEFINIZIONE DEI COMPITI PECULIARI DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALE

Prima di delineare in dettaglio l'iter diagnostico terapeutico delle varie forme di diabete mellito in età pediatrica ed i compiti delle varie componenti dell'assistenza pubblica è opportuno delineare alcune peculiari attività dei Centri di Riferimento Regionale:

- Monitoraggio epidemiologico della malattia necessario quale supporto tecnico alla pianificazione delle attività assistenziali nella popolazione regionale;
- Accertamento diagnostico nel singolo caso del Tipo di diabete ai fini della relativa certificazione;
- Redazione del piano terapeutico individuale;
- Consulenza continua alle altre componenti della rete assistenziale;
- Formazione continua degli operatori sanitari coinvolti;
- Formazione degli operatori sanitari non medici coinvolti;
- Preparazione di protocolli di trattamento della patologia in fase acuta e loro condivisione con le Unità Ospedaliere di Pronto Soccorso per le urgenze metaboliche;
- Condivisione di protocolli di trattamento del paziente con diabete in corso di intervento chirurgico;
- Condivisione di protocolli di trattamento del paziente diabetico con altre patologie;
- Organizzazione della fase di transizione assistenziale al diabetologo dell'adulto.

Sulla base di quanto finora esposto si è ritenuto opportuno suddividere d'ora in avanti l'esposizione delle linee guida nei due fondamentali capitoli riguardanti il Diabete Tipo 1 e le forme di Diabete non autoimmune.

A. ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL BAMBINO CON DIABETE MELLITO TIPO 1

1. DIAGNOSI

La diagnosi viene in genere posta in due fondamentali circostanze:

- Riconcontro occasionale di iperglicemia in paziente senza altre manifestazioni cliniche;
- Iperglicemia in pazienti con sintomatologia clinica (con o senza chetoacidosi);

In ogni caso, il paziente dovrà essere ricoverato presso un centro di riferimento per la necessaria definizione diagnostica.

Il ricovero alla diagnosi dovrà essere utilizzato per:

- riequilibrio metabolico;
- valutazione anamnestica e clinica per la definitiva precisazione diagnostica;
- "Filtro cardiologico" di I livello operato dal pediatra (esame clinico/anamnestico mirato alla ricerca di fattori di rischio cardiovascolare-dislipidemia, obesità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica) in quanto la positività di tali fattori aumenta il rischio prospettico di complicanze micro e macrovascolari;
- valutazione laboratoristica e, nella fattispecie,
 - Markers autoimmunitari: Anticorpi anti-insulina pancreatica (ICA), anti-decarbossilasi dell'ac. Glutammico (GAD), anti-tirosin-fosfatasi (IA2), anti-insulina (IAA), tipizzazione HLA (in particolare, la tipizzazione fenotipica HLA-DQ e DR e il genotipo HLA-DQ);
 - Immunoglobuline;
 - Esami generali di routine, HbA1c e fruttosamina nei soggetti con emoglobinopatie;
 - Valutazione auto-anticorpi organo-specifici anti-tireoglobulina e antiperossidasi tiroidea, anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasi, anti-mucosa gastrica (APCA);
 - Screening per anticorpi non-organo specifici;

- Peptide C a digiuno;
- Funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH).

Per le forme rivelatesi non autoimmuni, l'iter diagnostico prosegue secondo quanto indicato nel capitolo successivo (ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL BAMBINO CON DIABETE NON AUTOIMMUNE)

- Comunicazione della diagnosi alla famiglia e informazioni sul futuro;
- Inizio di una educazione alimentare rivolta anche al nucleo familiare;
- Somministrazione delle nozioni fondamentali di autogestione della malattia (tecniche di somministrazione dell'insulina e di determinazione della glicemia e della glicosuria, riconoscimento di manifestazioni ipoglicemiche ecc.);
- Formulazione del piano terapeutico individuale;
- Impostazione dell'assistenza psico-pedagogica per il paziente e la famiglia;
- Contatti con le Associazioni di Volontariato.

2. FOLLOW-UP

Durante il follow-up, l'approccio terapeutico di tipo multidisciplinare integrato consente di limitare ulteriori ricoveri, privilegiando invece il ricovero diurno e la consultazione ambulatoriale.

2.1. CENTRO REGIONALE

2.1.1. Visite ambulatoriali

Il paziente sarà valutato a scadenza trimestrale, con eventuali modifiche dell'intervallo temporale in rapporto al grado di autogestione della malattia e ad altre eventuali necessità.. La visita ambulatoriale trimestrale deve avere lo scopo di formare e verificare l'autonomia del paziente e/o dei suoi familiari nei confronti del trattamento della malattia. Modifiche del calendario visite saranno valutate per ogni singolo caso.

Ogni visita consisterà in:

- Dosaggio dell'HbA1c;
- Esame clinico, con particolare riferimento alla cute e alle sedi di iniezione, alla palpazione della regione tiroidea e alla misura della pressione arteriosa;
- Eventuali modifiche della strategia terapeutica;
- Saranno inoltre valutate:
 - frequenza, gravità e possibili cause di manifestazioni ipo- o iperglicemiche, il monitoraggio domiciliare delle glicemie, della glicosuria e della chetonuria;
 - capacità del paziente e dei suoi familiari nell'adattare le dosi di insulina;
 - problematiche psicologiche del paziente e dei suoi familiari;
 - abitudini alimentari.
- Valutazione dei casi in cui applicare il microinfusore;
- Valutazione dei casi in cui applicare Holter glicemico.

La visita periodica di controllo presso il Centro Regionale di Riferimento è un fondamentale momento di valutazione dell'adeguatezza del piano assistenziale e della capacità operativa offerta dalle strutture coinvolte nella rete. Nel periodo fra le due visite trimestrali il Centro mantiene i collegamenti con tali strutture sia per ottimizzare l'assistenza che per condividere i risultati raggiunti.

2.1.2. Ricovero diurno

Il ricovero in DH si esegue annualmente presso il Centro Regionale nell'ambito di una delle quattro visite annuali.

Nel corso di ciascun DH verranno effettuati:

- valutazione clinico-auxologica (sviluppo puberale, velocità di crescita ecc.);
- check di laboratorio di routine;
- screening della celiachia (EMA e/o transglutaminasi);
- screening delle endocrinopatie associate (ormoni tiroidei e Ab anti-tiroide, anticorpi anti- surrene, ACTH, cortisolo);
- Autoanticorpi organo-specifici;

- Screening delle complicanze microvascolari, ed in particolare,
 - *Visita oculistica* con esame del fondo dell'occhio. Lo screening periodico annuale deve iniziare dopo 2-3 anni dalla diagnosi e l'esame oftalmoscopico andrebbe *integrato dalla foto del fundus nei casi ritenuti patologici ad una prima osservazione*. Alla comparsa dei primi segni di retinopatia va effettuato esame fluorangiografico;
 - *Ricerca della Microalbuminuria*, eseguita alla diagnosi e successivamente a partire dal quinto anno dopo l'esordio della malattia. Nei pazienti in età peripuberale deve essere eseguita ogni anno;
 - *Esame neurologico*, Valutazione della velocità di conduzione motoria (VCM), sensoriale (VCS), soglia vibratoria (biotensiometro e diapason) e tests per la funzione neurovegetativa (dopo 5 anni di malattia, a scadenza triennale).
- Nei pazienti positivi al "Filtro di I livello", Visita cardiologica (ogni 1-2 anni) con indagine specialistica
 - ECG,
 - Ecocardiogramma,
 - 2D/Color Doppler con il calcolo della massa miocardia e studio della funzione diastolica,
 - Holter pressorio,
 - Test di reattività arteria brachiale,
 - Eventuali esami per singolo caso (potenziali elettrici tardivi, ecografia carotidea per lo studio dell'intima, scintigrafia miocardia da sforzo).

Le consulenze specialistiche su patologie associate al diabete o che ne siano complicanze possono essere affidate a strutture regionali di riconosciuta esperienza e di elevato livello tecnologico, nell'ambito di percorsi strategici programmati.

2.2. STRUTTURE OSPEDALIERE

Assistono il paziente in follow-up mediante:

- Trattamento dell'urgenza (crisi ipoglicemica o chetoacidosi ricorrente) prima dell'invio al centro di riferimento, da eseguire con gli opportuni protocolli elaborati dai Centri regionali ed in contatto con gli stessi Centri.

2.3. PEDIATRIA DI COMUNITA'

Negli intervalli fra le visite ambulatoriali presso il Centro Regionale, le strutture ambulatoriali territoriali assistono il paziente mediante:

- Counseling, addestramento ed educazione permanente sull'autogestione della malattia;
- Counseling alimentare;
- Contatti con il Pediatra di Libera Scelta;
- Collegamenti con i Servizi Sociali;
- Collegamenti con luoghi di aggregazione sociale (Scuole, palestre, etc.);
- Contatti con il Centro Regionale cui il paziente afferisce.

2.4. PEDIATRIA DI LIBERA SCELTA

- Gestione delle emergenze al letto del paziente;
- Gestione delle malattie intercorrenti;
- Gestione del piano nutrizionale;
- Controllo del diario glicemico e adeguamento del trattamento insulinico.

3. EDUCAZIONE

3.1. L'EDUCAZIONE INIZIALE

Il periodo del ricovero al momento della diagnosi è la prima importante occasione di interazione educativa ed avviene presso il Centro Regionale.

Dopo l'iniziale reazione di shock e di rifiuto, la famiglia diventa progressivamente recettiva ad apprendere quanto necessario per un'iniziale autogestione della nuova condizione diabetica del bambino. E' necessario eliminare i sensi di colpa dei genitori e le speranze di guarigione immediata e definitiva. E' particolarmente rassicurante per la famiglia la reperibilità e il contatto telefonico continuo che il Servizio Diabetologico mette a disposizione esclusiva dei pazienti con diabete.

Durante questo iniziale ricovero presso il Centro è possibile fornire alla famiglia una completa istruzione di base su informazioni sul diabete (monitoraggio della glicemia, glicosuria, chetonuria), iniezione

d'insulina e adeguamento delle dosi; sintomi e prevenzione dell'ipoglicemia; pianificazione dell'alimentazione.

3.2. L'EDUCAZIONE SUCCESSIVA

L'istruzione impostata all'inizio va sempre più approfondita e adeguata, per consentire alla famiglia e al bambino una sempre maggiore comprensione della malattia e capacità di autocontrollo. L'istruzione può essere realizzata in maniera individuale o di gruppo in varie forme ed a vari livelli:

3.2.1. Educazione in gruppi di lavoro

a) Sono opportuni corsi di gruppo, divisi per fasce di età, quale esperienza collettiva di apprendimento e di accettazione. Per i pazienti in fase pre-adolescenziale i gruppi di lavoro devono comprendere paziente e genitori. Per le età successive sono opportuni gruppi per i soli pazienti e/o separatamente i genitori. I corsi vanno effettuati periodicamente ogni 2-4 anni e saranno organizzati dalla Pediatria di Comunità delle U.O.M.I. in collaborazione e sotto la supervisione didattica dei Centri di Riferimento Regionali.

Durante tali incontri è necessario valutare le nozioni di base già acquisite dal paziente e dai genitori, presentare in maniera concisa le informazioni da assimilare; evidenziare all'inizio della lezione in maniera chiara le nozioni da apprendere; fornire il paziente di materiale scritto da consultare dopo l'incontro; effettuare una valutazione formativa dopo l'incontro per il richiamo selettivo delle nozioni non assimilate; pianificare in stadi l'intervento educativo.

b) Un secondo modello di educazione di gruppo sono i Campi-Scuola, soggiorni educativo-terapeutici della durata di 4-7 giorni, rivolti a pazienti divisi per fasce d'età, che hanno lo scopo di affrontare il problema educativo e le dinamiche psichiche con l'aiuto di una atmosfera di vacanza.

Essi corrispondono a veri e propri progetti educativi e di recupero con valenze multiple sulla malattia, sull'equilibrio psichico e sulle dinamiche familiari e sono organizzati dai Centri Regionali di Riferimento.

3.2.2. Educazione personalizzata

a) L'educazione deve potersi integrare con altre modalità d'intervento dell'equipe diabetologica, per non correre il rischio di apparire ed essere intesa come facoltativa e di secondaria importanza. Essa va inoltre, per ciascun paziente, adeguata alla sua crescita in termini di età cronologica e percorso maturativo psico-fisico.

In tal senso, le occasioni ideali sono rappresentate dalle visite ambulatoriali periodiche che vanno vissute come un'occasione di apprendimento più approfondito dal bambino diabetico e dalla sua famiglia.

b) Il Diabete Mellito di tipo 1 ha come cardine di terapia l'apprendimento della gestione domiciliare della malattia, il che determina uno sforzo educativo permanente del team curante. In alcuni casi, specie riguardanti pazienti di livello socio-economico "a rischio", è opportuno che una famiglia con un bambino diabetico riceva almeno due volte (subito dopo il ricovero iniziale e 6-12 mesi dopo) la visita di un operatore sanitario della Pediatria di Comunità (vigilatrice d'infanzia esperta di diabete coadiuvata da assistente sociale) che controlli:

- il grado di istruzione della famiglia e del paziente,
- l'attrezzatura sanitaria presente in casa,
- il grado di aderenza al programma terapeutico.

In caso di esigenze particolari, possono essere necessarie più visite dell'operatore sanitario.

3.2.3. Scuola

È importante che gli insegnanti, previo consenso dei genitori, siano informati se un alunno è affetto da diabete, soprattutto quando frequenta le elementari o le medie. È necessario, inoltre, non discriminare i bambini e gli adolescenti con diabete, evitando atteggiamenti negativi, di pietismo, di diffidenza o di paura nell'assumersi determinate responsabilità.

La Pediatria di Comunità agisce come anello di congiunzione fra la componente assistenziale e la scuola mediante informazioni sulla malattia (gestione iniziale dell'ipoglicemia, caratteristiche dell'alimentazione, significato della terapia, etc.) e fornendo consigli e consulenze nei singoli casi.

3.2.4. Attività fisica e sportiva

a) L'attività fisica, insieme con la terapia insulinica e l'alimentazione, è considerata una delle variabili che possono influenzare in modo decisivo l'equilibrio metabolico. Un esercizio fisico moderato e costante è sempre consigliato ad un bambino o ad un ragazzo con diabete, mentre un'attività fisica intensa o uno sport a livello agonistico richiede un controllo metabolico più stretto ed opportune modifiche del trattamento insulinico. Tranne rare eccezioni (sport estremi e solitari), nessun tipo di sport è precluso a priori ai giovani con diabete. L'attività fisica deve però essere programmata, costante ed abituale, in modo che si possa diminuire la quantità di insulina prima, introdurre carboidrati a rapido assorbimento prima e durante, e carboidrati a lento assorbimento dopo l'esercizio fisico, sulla base dei controlli della glicemia e delle esigenze metaboliche. Chi pratica sport a livello agonistico, con allenamenti quotidiani e gare una o più volte la settimana, ha un miglioramento della sensibilità insulinica sia a livello muscolare che epatico. Questo comporta un maggior rischio di ipoglicemia sia durante l'attività fisica che a distanza di diverse ore (fino a 8-12) dal suo termine (ipoglicemia tardiva).

b) Norme per il rilascio dell'idoneità allo sport agonistico e non agonistico

In ossequio ai D.M. 18/02/82 (Norme per il rilascio della certificazione alla idoneità allo sport agonistico) e al D.M. 28/02/83 (Norme per il rilascio della idoneità allo sport non agonistico), in occasione della visita, il soggetto presenterà una specifica certificazione redatta dal medico diabetologo curante o dal servizio di diabetologia, identificato ai sensi del DM 115/87, in data non superiore a 15 giorni rispetto alla data della visita, che attesti lo stato di malattia diabetica compensata e l'assenza di complicanze clinicamente rilevanti a carico degli organi bersaglio della malattia. Il medico curante abilitato rilascerà il certificato per l'attività non agonistica mentre il medico Specialista in Medicina dello Sport, abilitato al rilascio della certificazione agonistica, seguirà il protocollo legislativo 18/02/1982. Inoltre, nei soggetti con malattia di durata superiore a 10 anni, la valutazione cardiocircolatoria dovrà prevedere un esame ecocardiografico con color Doppler e una prova da sforzo massimale.

4. SUPPORTO PSICO-SOCIALE

Premesso che:

- a) il perseguimento della salute dei soggetti con malattie croniche include il benessere psico-sociale individuale e familiare ed una soddisfacente qualità di vita;
- b) una malattia cronica, insorta in età evolutiva, grava sullo sviluppo emozionale e rientra tra i fattori di rischio per lo sviluppo della personalità;
- c) le implicazioni psico-affettive del diabete ed il rapporto bidirezionale fra salute fisica e psichica sono ampiamente documentati;

Si ritiene che l'assistenza ai bambini ed adolescenti con diabete, nonché alle loro famiglie, debba includere interventi volti a:

- a) individuare i bisogni psicologici e favorirne l'espressione;
- b) monitorare e favorire il processo di elaborazione psichica della malattia;
- c) prevenire, individuare e trattare il disagio emotivo conseguente alla presenza del disturbo cronico;
- d) migliorare l'adesione al trattamento e la relazione medico-paziente.

Appare quindi opportuna l'adozione, presso i Centri di Riferimento, di un *modello assistenziale di Consultazione e Collegamento* che preveda la collaborazione stabile e continuativa tra specialisti dell'area della salute mentale e pediatri, secondo quanto applicato da tempo in altri paesi occidentali, in ragione anche della riduzione della spesa sanitaria derivante da tali modalità assistenziali.

È auspicabile che il team minimo per una unità di Psichiatria di Consultazione e Collegamento in età evolutiva sia costituito almeno da un Neuropsichiatra Infantile ed uno Psicologo con formazione idonea nel settore clinico e dell'età evolutiva e preveda la presenza di almeno un educatore e/o terapeuta della neuro e psico- motricità dell'età evolutiva, con formazione idonea a svolgere interventi su soggetti affetti da disturbi cronici.

5. PASSAGGIO DELL'ADOLESCENTE CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1 AL DIABETOLOGO DEGLI ADULTI.

Il passaggio del paziente al diabetologo dell'adulto dovrà avvenire, secondo gli accordi previsti dal SSN, entro l'età di 18 anni, salvo diverse esigenze motivate del singolo paziente. La difficoltà di distacco dal diabetologo pediatra ed il disagio derivante dal passaggio all'ambulatorio dell'adulto rendono molto problematico che ciò avvenga in tale epoca. Con il diabetologo pediatra si stabilisce, infatti, un legame

affettivo talvolta tenace, il che può accentuare il senso di distacco quando, nell'ambulatorio per adulti, il paziente perde il senso di protezione e vede spesso concretizzato negli altri il rischio di complicanze. I Centri di Riferimento organizzano annualmente degli incontri informativi con i diabetologi dei Centri per Adulti e con il gruppo di ragazzi in fase di transizione, con la partecipazione delle Associazioni di Volontariato, per stabilire un primo contatto che faciliti il passaggio.

Nella pratica, il trasferimento dovrà avvenire in modo graduale e non traumatico, tenendo conto delle realtà locali e le modalità della transizione assistenziale potrebbero essere le seguenti:

- a) **PERIODO** - si potrà destinare a questo scopo un giorno ogni mese od ogni 15 giorni se i pazienti sono numerosi, oppure si potranno concentrare tutti i pazienti in limitati periodi dell'anno (p.e. inizio primavera o inizio autunno). Per facilitare ulteriormente l'omogeneità e la continuità della prestazione sarà opportuno che il diabetologo pediatra adatti l'ultima fase di assistenza alle modalità dell'internista. Da questo punto di vista risulterà particolarmente utile la realizzazione di periodici momenti di incontro tra le due équipes per la discussione di protocolli comuni e dei casi clinici, anche di età pediatrica, per risolvere insieme particolari situazioni, in cui l'esperienza del diabetologo dell'adulto può risultare utile al comune programma assistenziale.
- b) **LUOGO** - l'incontro avverrà nell'ambulatorio di diabetologia dell'adulto; in tale occasione si eviterà di visitare contemporaneamente pazienti adulti per ovviare al possibile contatto dei giovani pazienti con soggetti portatori di complicanze croniche della malattia.
- c) **VISITE** - il ragazzo sarà accompagnato all'inizio dal diabetologo pediatra che lo presenterà al nuovo medico curante e che consegnerà al collega l'epicrisi del paziente; i due controlli ambulatoriali successivi saranno condotti in assenza del pediatra che sarà ancora presente al terzo controllo per valutare globalmente l'adattamento del ragazzo e discutere eventuali problemi.

6. ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Ad esse viene riconosciuta notevole importanza prevedendone una attività di rilievo nella organizzazione dell'assistenza. Ad esse viene in particolare richiesto:

- sensibilizzazione al problema diabete in età pediatrica nei confronti dell'opinione pubblica attraverso una corretta informazione;
- partecipazione al reperimento di risorse economiche per la ricerca, per il miglioramento delle cure e della prevenzione del diabete in età pediatrica;
- istituzione di campagne d'informazione dove si impedisca una discriminazione dei giovani nella scuola, nel posto di lavoro e nella vita sociale;
- collaborazione nell'affrontare le esigenze di gruppi o singoli pazienti in condizione di disagio socioeconomico (es. patronato per la concessione di benefici di legge, appoggio a famiglie disagiate, etc.);
- promozione, quale supporto alle famiglie, di opportune norme legislative che consentano ai genitori dei pazienti con diabete in età pediatrica di poter adeguare i propri orari di lavoro alle esigenze poste dalla malattia;
- elaborazione di richieste migliorative dell'assistenza da proporre ai responsabili regionali e nazionali dell'organizzazione sanitaria;
- Collaborazione alle attività di educazione sanitaria dei pazienti e dei campi-scuola (legge 115/87).

B. ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL BAMBINO CON DIABETE MELLITO NON AUTOIMMUNE

1. DIAGNOSI

Data la molteplicità del tipo di manifestazioni cliniche, la diagnosi di diabete non autoimmune può essere posta in circostanze diverse, di cui le più frequenti sono di seguito elencate:

- Riconcontro occasionale di iperglicemia in paziente senza altre manifestazioni cliniche;
- Iperglicemia in pazienti con sintomatologia clinica (con o senza chetoacidosi);
- Pazienti di età pediatrica in cui l'iperglicemia è stata individuata sulla base della elevata familiarità per diabete nel pedigree;
- Pazienti obesi in età pediatrico adolescenziale con o senza acanthosis nigricans (segno di iperinsulinismo), soprattutto se con storia familiare di patologie ischemiche cardiovascolari;

Il rilievo di condizioni come quelle sopra elencate da parte dei Pediatri di Libera Scelta o dei Pediatri di Comunità deve indurre a riferire il paziente ad uno dei Centri Regionali per il prosieguo dell'approfondimento diagnostico e terapeutico.

L'iter diagnostico varia a seconda delle modalità di presentazione clinica del caso. Oltre l'eventuale immediato intervento terapeutico, verrà compiuta la valutazione anamnestica, clinica e laboratoristica, personalizzata al singolo caso, necessaria all'approfondimento della diagnosi con tecniche di biologia molecolare.

- Anamnesi familiare e personale, con particolare riferimento al tipo di trasmissione ereditaria del diabete ed a patologie associate nel paziente o nel pedigree;
- Trattamento dell'emergenza nei casi di squilibrio metabolico con o senza chetoacidosi;
- Istituzione della terapia insulinica nei casi in cui essa sia necessaria;
- Valutazione dei markers autoimmunitari (ICA, GAD, IA2, IAA), per la discriminazione diagnostica definitiva fra forma autoimmune (Diabete tipo 1) e forme non autoimmuni;
- Tests funzionali (HbA1c, Profilo glicemico nelle 24h, OGTT, IVGTT, C-peptide basale e dopo glucagone, insulinemia dopo arginina, etc.). A seconda dei casi, tali approfondimenti vanno eseguiti anche nei genitori;
- Valutazione cardiologica preliminare, esame clinico-specialistico e ricerca anamnestica di fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, obesità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica), la cui presenza assume rilievo patognomonico del Diabete di tipo II. E' da sottolineare che la presenza di tali fattori in altre forme di diabete aggrava ulteriormente la prognosi delle complicanze micro e macrovascolari; l'approfondimento cardiologico ulteriore, operativo già nei casi in cui l'alterazione metabolica sia limitata alla iperglicemia ed iperlipemia postprandiale, consiste in:
 - Indagini strumentali cardiologiche specifiche per *stratificazione diagnostica* da mirare al singolo caso:
 - ECG
 - Ecocardiogramma
 - 2D/Color Doppler con il calcolo della massa miocardia e studio della funzione diastolica
 - Holter pressorio
 - Test di reattività arteria brachiale
 - Eventuali esami per singolo caso (potenziali elettrici tardivi, ecografia carotidea per lo studio dell'intima, scintigrafia miocardia da sforzo);
 - Visita oculistica;
 - Approfondimento diagnostico di patologie potenzialmente associate, nel paziente e/o nel pedigree, a forme non autoimmuni, quali:
 - Sordità neurosensoriale, patologie muscolari e del miocardio, epatopatia, patologie neurologiche e psichiatriche (Diabete mitocondriale);
 - Rene policistico (MODY5);
 - Acanthosis nigricans, policistosi ovarica, irsutismo, ipertensione (Diabete Tipo 2);
 - Diabete gestazionale o casi di macrosomia nel pedigree (MODY2);
 - Diagnosi definitiva mediante tecniche di biologia molecolare (per le forme per le quali lo stato attuale delle conoscenze lo consente).

2. FOLLOW-UP

Nonostante la notevole variabilità delle forme non autoimmuni in termini di patogenesi, caratteristiche cliniche, evolutività del decorso ed esigenze terapeutiche, è opportuno che tutti i pazienti vengano inseriti in un follow-up trimestrale. Il tipo di assistenza fornito, sia pure sotto il comune denominatore della prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari, varierà a seconda dei singoli casi e delle singole forme.

2.1 CENTRI REGIONALI

2.1.1. Visita trimestrale, con le seguenti modalità

- Dosaggio dell'HbA1c
- Esame clinico generale
- Valutazione del diario glicemico
- Valutazione del decorso di eventuali patologie associate
- Valutazione del decorso di eventuali complicanze micro e/o macrovascolari

- Valutazione della efficacia della terapia e dell'adesione al piano terapeutico

Lo schema terapeutico sarà diverso a seconda delle singole forme. Per i pazienti in terapia insulinica si rimanda a quanto detto nel paragrafo inerente il Diabete mellito Tipo 1. Per i pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali o solo con dieta verrà valutata l'adesione allo specifico piano terapeutico.

2.1.2. Ricovero diurno

Il ricovero diurno si esegue ogni anno presso il Centro Regionale nell'ambito di una delle quattro visite annuali. Ad ogni DH verrà effettuata:

- Valutazione clinico-auxologica (sviluppo puberale, velocità di crescita ecc.);
- Check di laboratorio di routine;
- Valutazione cardiologica con eventuale ripetizione degli esami strumentali previsti per i pazienti a rischio cardiovascolare;
- Screening delle patologie associate alle singole forme e, nel caso esse siano già presenti, controllo della loro evoluzione;
- Screening delle complicanze microvascolari mediante
 - Visita oculistica con esame del fondo dell'occhio. Lo screening periodico annuale deve iniziare dopo 2-3 anni dalla diagnosi e l'esame oftalmoscopico andrebbe integrato dalla foto del fundus nei casi ritenuti patologici ad una prima osservazione. Alla comparsa dei primi segni di retinopatia va effettuato esame fluorangiografico;
 - Ricerca annuale della Microalbuminuria;
 - Esame neurologico generale. Valutazione della velocità di conduzione motoria (VCM), sensoriale (VCS), soglia vibratoria (biotesiometro e diapason) e tests per la funzione neurovegetativa (dopo 5 anni di malattia, a scadenza triennale).

2.2. STRUTTURE OSPEDALIERE

- Diagnosi e trattamento di forme di diabete non autoimmune in squilibrio metabolico secondario a stress;
- Trattamento del diabete non autoimmune in caso di incidente o di intervento chirurgico.

2.3. PEDIATRIA DI COMUNITA'

- Punto di riferimento per l'indagine dei casi sospetti, in particolare per
 - *Soggetti affetti da obesità (Diabete Tipo 2);*
 - *Soggetti inclusi in pedigrees ad elevata familiarità;*
- Interfacciamento con i Centri Regionali di Riferimento.

2.4. PEDIATRI DI LIBERA SCELTA

- Individuazione dei pazienti e dei pedigree sospetti;
- Terapia e prevenzione dell'obesità e/o del Diabete tipo 2.