

# ACTA BIOMEDICA QUADERNI

ATENEI PARMENSIS | FOUNDED 1887

*Official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma  
and Centre on health systems' organization, quality and sustainability, Parma, Italy*



The Acta Biomedica is indexed by Index Medicus / Medline Excerpta Medica (EMBASE),  
the Elsevier BioBASE

**RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE  
DELLE IPOGLICEMIE NEL DIABETE TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA  
GRUPPO DI STUDIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA S.I.E.D.P.**



MATTIOLI 1885



Con il contributo non condizionante di



---

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS

FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA  
AND CENTRE ON HEALTH SYSTEM'S ORGANIZATION, QUALITY AND SUSTAINABILITY, PARMA, ITALY

free on-line: [www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

## EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

## ASSOCIATE EDITORS

Antonio Mutti - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

## SECTION EDITORS

Gianfranco Cervellin - Parma, Italy

Vincenzo De Sanctis - Ferrara, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITOR FOR HEALTH

PROFESSIONS EDITION

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITOR FOR SERTOT

EDITION

Francesco Pogliacomì - Parma, Italy

---

## EDITORIAL BOARD

Franco Aversa - Parma, Italy

Cesare Beghi - Varese, Italy

Roberto Berretta - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Riccardo Bonadonna - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Ovidio Bussolati - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Duran Canatan - Antalya, Turkey

Fausto Catena - Parma, Italy

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Rossana Cecchi - Parma, Italy

Stefano Cecchini - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Graziano Ceresini - Parma, Italy

Gianfranco Cervellin - Parma, Italy

Alfredo Antonio Chetta - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Renato Costi - Parma, Italy

Domenico Cucinotta - Bologna, Italy

Alessandro De Fanti - Reggio Emilia, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Vincenzo De Sanctis - Ferrara, Italy

Giuseppe Fabrizi - Parma, Italy

Valentina Fainardi - Parma, Italy

Claudio Feliciani - Parma, Italy

Nicola Florindo - Parma, Italy

Lorella Franzoni - Parma, Italy

Antonio Freyrie - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Matteo Goldoni - Parma, Italy

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Annarosa Leri - Harvard, Boston, MA, USA

Giuseppe Lippi - Verona, Italy

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Umberto Vittorio Maestroni - Parma, Italy

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Federico Marchesi - Parma, Italy

Carla Mastroilli - Bari, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Anna Odone - Milano, Italy

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Antonio Pellegrino - Lecco, Italy

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Francesco Pogliacomì - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Edoardo Raposio - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Ashraf Tawfic Mohamed Soliman - Doha, Qatar

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Nicola Sverzellati - Parma, Italy

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Vincenti - Parma, Italy

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Francesco Ziglioli - Reggio Emilia, Italy

---

## LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio  
Parma, Italy

## EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti  
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice  
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
[contact@actabiomedica.it](mailto:contact@actabiomedica.it)

Francesco Covino  
Società di Medicina e Scienze Naturali  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
di Parma - Cattani Building, 2nd floor  
Via Gramsci, 14 - Parma, Italy  
Tel./Fax ++39 0521 033730  
[francesco.covino@unipr.it](mailto:francesco.covino@unipr.it)

## PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice  
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
E-mail: [edit@mattioli1885.com](mailto:edit@mattioli1885.com)





## MATTIOLI 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx  
43036 Fidenza (Parma)  
tel 0524/530383  
fax 0524/82537  
www.mattioli1885.com

*Direttore Generale*  
Paolo Cioni

*Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

*Direttore Commerciale*  
Marco Spina

*Formazione/ECM*  
Simone Agnello

*Project Manager*  
Natalie Cerioli  
Massimo Radaelli

*Editing Manager*  
Anna Scotti

*Editing*  
Valeria Ceci

*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

*Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF  
THE SOCIETY OF MEDICINE  
AND NATURAL SCIENCES  
OF PARMA

*President*  
Maurizio Vanelli

*General Secretary*  
Maria Luisa Tanzi

*Treasurer*  
Riccardo Volpi

### *Members*

O. Bussolati	A. Mutti
G. Ceda	P. Muzzetto
G. Cervellin	P. Salcuni
G. Ceresini	L. Sarli
N. Florindo	V. Vincenti
G. Luppino	V. Violi
A. Melpignano	M. Vitale

## INDEX

Volume 89 / Quaderno 1-2018

### **Consensus guidelines: raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica**

- 7 Obiettivi
  - 8 Premessa (importanza dell'Educazione Terapeutica)
  - 11 Definizione e sintomi
  - 13 Fisiopatologia e fattori di rischio
  - 14 Epidemiologia
  - 15 Eziopatogenesi e prevenzione
    - 15 • Remissione (luna di miele)
    - 16 • Terapia insulinica
    - 16 • Tecnologia
    - 18 • Alimentazione
    - 18 • Esercizio fisico
    - 20 • Alcool e comportamenti a rischio
    - 21 • Ipoglicemia fittizia
  - 21 Gestione e autocontrollo della ipoglicemia
  - 23 Complicanze (ipoglicemia non avvertita)
  - 25 Aspetti psicologici
  - 27 Trattamento
  - 28 Costi
  - 29 Bibliografia
- Schede:
- 34 Allegato 1
  - 35 Allegato 2



# Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

## *Presidenti:*

2015-2017: FRANCO CERUTTI

2017-2018: STEFANO CIANFARANI

## Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica

### *Coordinatori:*

2013-2015: IVANA RABBONE

2015-2017: FORTUNATO LOMBARDO

# **Consensus guidelines: raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica**

## *Gruppo di Studio sul Diabete*

*Expert Panel:* Ivana Rabbone, Riccardo Bonfanti, Valentino Cherubini, Anna Paola Frongia, Dario Iafusco, Fortunato Lombardo, Claudio Maffei, Nicola Minuto, Natalia Piana, Elvira Piccinno, Riccardo Schiaffini, Sonia Toni, Stefano Zucchini, Andrea Scaramuzza

## Abbreviazioni

ADA = American Diabetes Association (Società Americana di Diabetologia)

ADAG - A<sub>1c</sub> Derived Average Glucose (media della glicemia derivata dalla A<sub>1c</sub>)

CGM = Continuous Glucose Monitoring (monitoraggio continuo della glicemia)

CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (infusione di insulina continua sottocutanea)

DCCT = Diabetes Control and Complication Trial (Studio sul controllo e le complicanze del diabete)

EASD = European Association for the Study of Diabetes (Associazione Europea per lo Studio del Diabete)

EDIC = Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Epidemiologia degli interventi e delle complicanze del diabete)

GdS = Gruppo di Studio di Diabetologia

HbA<sub>1c</sub> = Emoglobina glicata

IDF = International Diabetes Federation

IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetology (Società Internazionale di Diabetologia Pediatrica e dell'Adolescente)

LGS = Low Glucose Suspend (sospensione se glucosio basso)

MDI = Multiple Daily Injections (iniezioni multiple giornaliere)

NHMRC = National Health and Medical Research Council

PLGS = Predictive Low Glucose Suspend (sospensione predittiva se glucosio basso)

QoL = Quality of Life

QALY = Quality-Adjusted Life-Year

SβCR = Secrezione Beta Cellulare Residua

s.c. = sotto cute

SIEDP = Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMBG = self monitoring blood glucose (automonitoraggio della glicemia)

SNA = Sistema Nervoso Autonomo

SNC = Sistema Nervoso Centrale

SSN = Sistema Sanitario Nazionale

UKPDS = UK Prospective Diabetes Study

# Consensus guidelines: raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica

## Obiettivi

L'ipoglicemia fu descritta negli esseri umani nei primi anni del ventesimo secolo ma fu caratterizzata come entità fisiopatologica solo dopo la scoperta dell'insulina avvenuta nel 1921.

Nonostante i progressi ottenuti nella terapia insulinica e nel monitoraggio glicemico, soprattutto a partire dagli anni '90 del secolo scorso, l'ipoglicemia resta la principale complicanza acuta del diabete tipo 1 (1) ed è causa di ansia e paura, sia per i pazienti che per le loro famiglie (2), rappresentando il principale fattore limitante al raggiungimento di un buon compenso glicemico (3,4).

Si definisce ipoglicemia, in pazienti con diabete mellito, "qualsiasi episodio in cui si riscontrano valori bassi di glucosio plasmatico, che possono essere dannosi per il paziente" sottolineando quindi l'elevata pericolosità di questi eventi, sia a livello fisico, che soprattutto per le conseguenze psicologiche e psicosociali che tale complicanza comporta, a qualsiasi età ma in particolare durante l'infanzia.

Obiettivi principali che il team di cura si deve porre sono, dunque, la prevenzione e la corretta terapia dell'ipoglicemia.

Il Gruppo di Studio (GdS) sul Diabete della nostra Società di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha pertanto deciso di redigere le "Raccomandazioni sulla prevenzione e trattamento dell'ipoglicemia nel diabete tipo 1 in età pediatrica". A tale scopo è stata fatta una revisione sistematica delle evidenze scientifiche a disposizione. Vista la mancanza di vere e proprie raccomandazioni o linee guida, si è deciso di consultare tutti i membri del GdS e, attraverso incontri macroregionali, durante i quali si è utilizzata l'interazione strutturata della metodologia del Metaplan, sono state individuate le aree critiche da gestire. In seguito il Panel di Esperti ha redatto le seguenti raccomandazioni, successivamente condivise con il GdS e il Direttivo della SIEDP, diventandone a tutti gli effetti uno strumento operativo.

Obiettivo delle presenti raccomandazioni è, pertanto, ottenere un'uniformità di comportamenti fra tutti i diabetologi pediatri italiani, tesi alla prevenzione, e nel caso al trattamento, dell'ipoglicemia, con un'attenzione particolare al benessere psico-fisico dei pazienti e delle loro famiglie.

# Consensus guidelines: raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica

## Premessa (importanza dell'Educazione Terapeutica)

*Invece di chiederci come sono fatte le cose in sé stesse,  
bisogna chiedersi come devono essere fatte per poter essere comprese*  
Immanuel Kant

Le seguenti riflessioni prendono spunto dal lavoro con il Metaplan che ha coinvolto più di cento pediatri diabetologi sulle tre macro-aree tematiche:

1. fattori che più influenzano la discesa della glicemia;
2. come migliorare la prevenzione dell'ipoglicemia;
3. barriere al trattamento dell'ipoglicemia.

L'idea di coinvolgere attivamente la comunità scientifica creando l'incontro e il confronto tra prospettive ed esperienze, è nata dalla consapevolezza dell'importanza di costruire "Raccomandazioni" che fossero non solo frutto del sapere e della conoscenza scientifica, ma che aderissero il più possibile alla "materialità" della vita e dell'esperienza quotidiana, e fossero per questo più pertinenti ed efficaci, in grado di rispondere alla complessità del reale.

L'educazione è il *dono* che questo lavoro condiviso ci ha regalato. La risposta che ritorna con forza a ogni domanda. Lo spazio di pensiero e intervento che realizza l'incontro tra il sapere e la pratica, il sé e l'altro. Il pensiero che tinge, colora e dà senso al lavoro di cura, che aiuta a stare nella difficoltà, che permette il dispiegarsi di nuove possibilità.

L'educazione che spesso, ancora oggi, rappresenta l'anello mancante, il progetto che tanto fatica a trovare spazio e valore nella riflessione scientifica, ma che emerge con forza quando la teoria si fa racconto, la tecnica incontra la vita, il sapere si apre all'esperienza.

Difficile dire cosa sia l'educazione, condensarne i tratti, tanta è la ricchezza che porta con sé e la sua estraneità a qualsivoglia definizione. Citando Edgar Morin (5), terremo sullo sfondo l'idea che educare è insegnare a vivere. E questa responsabilità pedagogica si fa ancora più difficile quando nella vita irrompe una malattia cronica, come il diabete tipo 1. Proporremo una visione dell'educazione che non perda mai di vista il suo senso ultimo, ma che sia in grado di calarsi nella specificità del contesto legato alla prevenzione e al trattamento dell'ipoglicemia.

Lo faremo restando fedeli al pensiero condiviso dalla comunità scientifica attraverso il lavoro con i Metaplan, dando ordine e organizzazione ai tanti contributi ricevuti e frutto della pratica clinica quotidiana, nella speranza che in tanti possano riconoscersi in questa riflessione e possano leggere le "Raccomandazioni" sull'Educazione come un invito all'attenzione e all'azione.

Premessa condivisa è che un'inadeguata educazione del paziente rappresenta una delle principali barriere alla prevenzione e al trattamento dell'ipoglicemia. Per contro, dedicare tempo, energie e cura all'educazione sembra essere la risposta a molte delle criticità che la gestione dell'ipoglicemia - e del diabete in generale - porta con sé.

Alcune parole chiave ci aiuteranno a individuare le buone pratiche per un'educazione efficace. *Educazione continua*: il riferimento è a un processo che non è dato una volta per tutte, ma che accompagna nel tempo la relazione di cura, attraverso continui rimandi, approfondimenti, verifiche, aggiornamenti. L'educazione continua - emersa come aspetto cruciale e determinante per la prevenzione dell'ipoglicemia - fornisce al paziente gli strumenti per una gestione ragionata e consapevole del diabete, attraverso un percorso che affronta le tre principali aree del sapere, saper fare, saper essere.

Il *sapere*, fare educazione significa trasmettere informazioni e conoscenze. In particolare, nel caso della prevenzione e cura dell'ipoglicemia è importante spiegare e approfondire tematiche relative a: fattori di rischio e cause dell'ipoglicemia; tipi e cinetica dell'insulina, quantità e tempi di somministrazione dell'insulina; l'insulina residua; la conta dei carboidrati; il rapporto insulina/carboidrati; il rapporto sport/alimentazione/insulina. Considerato inoltre che il non adeguato o errato dosaggio di insulina è stata la risposta più significativa alla domanda "I fattori che più influenzano la discesa della glicemia", appare chiaro come sia opportuno focalizzare l'obiettivo dell'approccio con i pazienti sui fattori di correzione della dose che è necessario considerare nei diversi momenti della giornata, in funzione dell'alimentazione, dell'esercizio fisico e di tutte quelle condizioni che possono influenzare la glicemia e il fabbisogno di insulina.

Il *saper fare* promuove l'autocontrollo e l'autogestione della malattia, intesa come capacità di saper interpretare i risultati del monitoraggio e di adeguare l'insulina alle attività di tutti i giorni e ai cambiamenti dello stile di vita.

Il saper essere rappresenta forse la parte più complessa e imprescindibile dell'esperienza educativa. Quella che rende efficaci il *sapere* e il *saper fare*.

La letteratura da anni ci conferma che una corretta informazione sul problema (sulla sua gestione e sui rischi a esso connessi) è sì fondamentale ma non sufficiente a motivare le persone a prendersi cura di sé, o cambiare. La malattia cronica investe la vita di una persona, chiedendo continui adattamenti, psicologici e pratici. Coinvolge la sfera familiare, amicale, sociale. Chiede tempo e strumenti per essere compresa, accolta, accettata. Il rifiuto della malattia è tra le più grandi barriere alla cura di sé e al cambiamento. Educare l'altro in questa dimensione significa accompagnarlo nella ridefinizione del proprio sé alla luce della nuova condizione imposta dalla malattia. Significa aiutarlo a sollevare le barriere cognitive, psicologiche, emozionali che impediscono il dispiegarsi delle possibilità individuali. Significa saper ascoltare e riconoscere dov'è l'altro, quali sono i significati che attribuisce alla sua malattia, quali le difficoltà, i disagi, ma anche le risorse individuali per gestirla al meglio. Significa, in una parola, *relazione*. È questo l'unico *setting* dell'educazione, a prescindere che avvenga in ambulatorio, in gruppo, in ospedale o nei campi scuola.

L'educazione è cosa complessa. Ecco perché si fa così fatica a pensarla, progettirla, realizzarla. Non ci si improvvisa educatori. Saper stare nella relazione richiede a tutto il team diabetologico una *formazione continua*, che permetta di acquisire le competenze adeguate e la giusta sensibilità pedagogica; che insegni ad aprirsi all'incontro, a mettere alla prova il proprio sapere e a confrontarlo con l'esperienza dell'altro, anche mettendo in discussione sé stessi.

Educazione continua, che abbiamo visto essere necessaria per poter pensare di prevenire ed eventualmente trattare efficacemente l'ipoglicemia, richiede una formazione continua.

Fra le declinazioni possibili dell'educazione, sempre più si sta facendo strada quella che viene chiamata *medicina narrativa*, un approccio per rendere la pratica medica più umana ed efficace (6). La capacità di *riconoscere e lavorare con le storie* rappresenta una competenza educativa e relazionale in grado di *rendere i percorsi diagnostici e i trattamenti terapeutici più pertinenti ed efficaci* (7). Le storie dei pazienti ci aiutano a individuare le principali barriere alla prevenzione e al trattamento dell'ipoglicemia legate a ipercorrezioni (paura di svenire, paura di usare il glucagone, malessere che fa perdere il controllo sul cibo, paura che succeda di notte, a scuola, etc.) o a distrazione (mancanza di fonti di zucchero a disposizione, difficoltà a riconoscere i sintomi, inadeguato monitoraggio). E le storie ci raccontano anche il disagio psicologico legato alla malattia (la difficoltà di accettarsi e sentirsi accettati, il sentimento di diversità che isola e discrimina, la vergogna e il pudore che portano a nascondersi) (8). Educare il paziente è non lasciare la sua storia fuori dalla porta. Non possiamo più ignorare la necessità di curare la storia per curare la malattia.

Altra possibilità è l'*educazione di gruppo*: il gruppo è oggi tra i contesti educativi più efficaci perché offre opportunità di incontro, condivisione, confronto. Quello che non arriva a comprendere o trasmettere il curante in una relazione individuale, lo può fare il gruppo dei pari. In gruppo si condivide lo stesso problema, si confrontano i tanti modi di vivere e gestire la malattia, si mettono in circolazione storie e vissuti legati al diabete, si attingono risorse e strategie. Si fa esperienza di accoglienza, riconoscimento, senso di appartenenza, solidarietà umana, libertà. Il gruppo diventa palestra per vivere le relazioni, riparare le ferite, ritrovare le parole per raccontare fuori dal gruppo che cosa significhi una vita con il diabete. In gruppo si costruisce la cura. In questa prospettiva, i campi scuola residenziali per bambini, adolescenti, famiglie, costituiscono una parte integrante e imprescindibile del percorso terapeutico. La raccomandazione è quella di poter realizzare incontri educativi di gruppo (tra bambini, adolescenti, genitori) anche all'interno dell'ospedale (dando così più continuità e valore all'esperienza dei campi scuola), trasformando, quando possibile, l'attuale impostazione del rapporto medico-paziente in momenti di cura e crescita collettiva.

Non ci si deve poi dimenticare che l'educazione deve comprendere anche l'ambiente dove il bambino/adolescente vive. La complessità del diabete e della sua cura ci chiama alla responsabilità pedagogica di educare non solo il paziente, ma anche il suo contesto di riferimento e l'ambiente circostante. A cominciare dai genitori, e dal nucleo familiare in generale, quello più colpito dal dolore e gravato, almeno inizialmente, dalla responsabilità della cura, che necessita di supporto, ascolto, incoraggiamento. E poi la scuola, che spesso fatica a gestire l'inserimento di un bambino che ha il diabete, che ha necessità di sapere e a cui, a volte, manca la cultura per rendere la malattia un'opportunità di crescita per tutti. E ancora, i centri sportivi e ricreativi, gli oratori, la collettività tutta, perché un ambiente accogliente è garanzia di una migliore cura di sé.

L'educazione dispiega possibilità esistenziali, la relazione informa e trasforma. In una parola, cura. E' una sfida alta, complessa, che dobbiamo accettare. Non ci si può sottrarre all'educazione, delegandola ad altri, se si è scelto di svolgere un lavoro che tratta di cura, se ci si imbatte ogni giorno nella relazione, e ancora di più, se in questa relazione si incontrano bambini e se si ha a che fare con la qualità e il benessere della loro vita.

## Definizione

Nella definizione del valore soglia dell'ipoglicemia è necessaria una distinzione tra soggetti non diabetici e soggetti con diabete. Nel primo caso viene abitualmente definita come ipoglicemia un valore di glucosio nel sangue inferiore a 60 mg/dl misurato su plasma venoso (alcuni laboratori indicano come normalità valori superiori a 70 mg/dl).

Simili discrepanze nel definire la soglia ipoglicemica sono presenti nella definizione di ipoglicemia anche nel soggetto con diabete, ed in particolare nel bambino con diabete tipo 1. Se non c'è accordo sui numeri, come si vedrà fra breve, c'è accordo nel riconoscere ipoglicemia qualsiasi episodio che si associ alla tipica sintomatologia.

Le linee guida ISPAD (9) riportano quale valore più accettato per definire l'ipoglicemia quello di 65 mg/dl (3.6 mmol/l), pur riconoscendo la soglia di 70 mg/dl (3.9 mmol/L) quale quella alla quale iniziare il trattamento nel bambino con diabete, proprio per prevenire il rischio di una successiva ipoglicemia più severa.

Il gruppo di lavoro della ADA/Endocrine Society (10) fornisce una definizione in qualche modo diversa, non legata strettamente ad un valore specifico del glucosio ematico/plasmatico. Viene infatti definita come crisi ipoglicemica un qualsiasi episodio caratterizzato da un valore di glicemia tale che esponga l'individuo ad un possibile rischio di ipoglicemia, sottolineando come non sia impossibile, vista la dinamicità del processo, stabilire un valore soglia che la definisca con esattezza. Tuttavia viene riportato che il valore di 70 mg/dl, misurato da sangue capillare, debba essere considerato per ogni soggetto con diabete la soglia di attenzione per il rischio di una imminente ipoglicemia. Nella definizione virtuale di crisi ipoglicemica vengono inclusi anche gli episodi di ipoglicemia asintomatica che possano in qualche modo mettere a rischio di successiva crisi ipoglicemica il soggetto diabetico.

Altri autori stabiliscono, invece, il valore soglia di 63 mg/dl (11).

In numerosi manuali divulgativi di diabetologia e diabetologia pediatrica, l'ipoglicemia viene suddivisa arbitrariamente in *lieve* se la glicemia si trova da 60 e 70 mg/dl, *moderata* se tra 50 e 60 mg/dl, e *severa* se inferiore a 50 mg/dl.

Tale suddivisione non trova riscontro nell'evidenza clinica, soprattutto perché è necessario tener conto che nella maggior parte dei casi la glicemia, sia in presenza che in assenza di sintomi, viene valutata su sangue capillare con l'utilizzo dei glucometri, che se di ultima generazione e aderenti alla norma ISO 2013 (12), hanno una tolleranza prevista per glicemie <100 mg/dl di  $\pm 15$  mg/dl.

Le linee guida ISPAD (10), che si riferiscono più nello specifico all'età pediatrica, riportano che l'ipoglicemia è definibile come severa quando si associa a perdita di coscienza e convulsioni, mentre la definizione spesso utilizzata per gli adulti di 'necessità di aiuto da parte di una terza persona' segno di grave neuroglicopenia, non è facilmente applicabile nei bambini, specie se piccoli, che quasi sempre hanno bisogno di assistenza. Qualsiasi altra forma di ipoglicemia viene definita dalle linee guida come lieve.

Per completezza bisogna ricordare che nelle definizioni di ipoglicemia, che si riferiscono al soggetto con diabete, non si tiene in considerazione l'età del soggetto. Tuttavia, è noto che il bambino sano, specie se in età prescolare, può mostrare livelli di glicemia a digiuno tra 60 e 70 mg/dl. Nel neonato di almeno 24 ore di vita (nelle prime 2 ore di vita sono possibili anche valori fino a 30 mg/dl) il valore soglia al quale intervenire è stato pragmaticamente stabilito in 40 mg/dl (13). Anche in quest'ultimo caso infatti viene riportato come non vi sia un'evidenza consistente né sulla durata dell'ipoglicemia, né sul livello di glicemia sotto al quale vi sia un rischio di danno acuto o cronico irreversibile della funzione cerebrale. Nel neonato, poi, non esiste una specifica soglia che possa scatenare una sintomatologia (14).

## Segni e sintomi

L'ipoglicemia può essere sintomatica e asintomatica. I sintomi derivano da due fattori principali, *attivazione adrenergica* e *neuroglicopenia* (Tabella 2) (1).

Essi sono molto variabili in base all'età, durata del diabete, entità della riduzione glicemica. Nei bambini più piccoli spesso si presentano 'sintomi aspecifici e comportamentali', dovuti alla combinazione di risposta adrenergica e neuroglicopenica (Tabella 2). Clinicamente si possono distinguere forme lievi, moderate e

**Tabella 1.** Valori di ipoglicemia nel bambino con diabete, in accordo all'età e alla gravità dei sintomi

	Neonato (0-30 gg)	Bambino (1 mese-11 anni)	Adolescente (12-17 anni)
Ipoglicemia lieve ( <i>mild</i> in lingua inglese)	Glicemia $\leq 70$ *	Glicemia $\leq 70$	Glicemia $\leq 70$
Ipoglicemia grave (severa)	Ipoglicemia con coma o convulsioni, che richiede trattamento parenterale	Ipoglicemia con coma o convulsioni o sintomi neurologici, che richiede trattamento parenterale	- Ipoglicemia con coma o convulsioni o sintomi neurologici, che richiede trattamento parenterale - Ipoglicemia con necessità di aiuto di altra persona

\* Nel neonato senza diabete il valore soglia dell'ipoglicemia è di 40 mg/dl

severe. Tuttavia la differenza tra forme lievi e moderate non ha importanza dal punto di vista pratico perché il bambino piccolo ha sempre bisogno di un aiuto esterno per la correzione dell'ipoglicemia e quindi queste due forme possono essere considerate insieme (9).

#### *Ipoglicemia lieve e moderata*

L'ipoglicemia è sintomatica quando il bambino/adolescente o il genitore si accorge della presenza di uno o più sintomi (Tabella 2), verifica che la glicemia sia  $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l) e corregge questa condizione con glucosio (o altri carboidrati) per bocca.

L'ipoglicemia è asintomatica quando il bambino/adolescente non ha o non si accorge di avere sintomi e si registra un valore glicemico  $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l).

Studi clinici in soggetti non diabetici confrontati con adulti, dimostrano che nei bambini i primi sintomi compaiono quando la glicemia scende al di sotto della soglia di 70 mg/dl (3,9 mmol/l); nell'adulto invece la soglia di comparsa dei sintomi è più bassa, intorno a 57 mg/dl (3,2 mmol/l) (16). Per primi compaiono i sintomi legati all'attivazione del sistema nervoso autonomo, tra questi la sensazione di instabilità, debolezza, fame e sudorazione. Quando la concentrazione di glucosio si riduce anche a livello del sistema nervoso centrale, compaiono i sintomi di neuroglicopenia tra cui mal di testa, difficoltà nella concentrazione, vista annebbiata, difficoltà di ascolto, difficoltà di eloquio e stato confusionale. Nei bambini in età prescolare la combinazione di neuroglicopenia e

attivazione adrenergica può manifestarsi con modificazioni del comportamento, in particolare irritabilità, agitazione, insolita tranquillità, testardaggine o capricci (Tabella 2).

L'iperglicemia cronica e lo scarso controllo metabolico modificano la soglia di comparsa dei sintomi, che si possono manifestare anche per una condizione di normoglicemia (16). D'altro canto frequenti ipoglicemie possono comportare una riduzione del livello di soglia dei sintomi ed esporre al rischio di ipoglicemie asintomatiche, o peggio inavvertite. Tali soglie di comparsa dei sintomi possono essere ristabilite.

#### *Ipoglicemia severa*

Nell'adulto l'ipoglicemia severa è definita come una condizione che richiede l'assistenza di un'altra persona per la somministrazione di carboidrati, di glucagone o per fare altre azioni per la sua correzione.

Nel bambino questa definizione pone problemi perché in generale la maggior parte dei bambini ha bisogno di assistenza di un adulto in corso di ipoglicemia. Di conseguenza l'ipoglicemia grave nei pazienti pediatrici è definita come quella condizione che si manifesta con convulsioni o coma, o altri sintomi neurologici da neuroglicopenia e richiede terapia parenterale (glucagone i.m. o glucosio e.v.). Sono state descritti utilizzando il CGM episodi convulsivi notturni dopo diverse ore trascorse in ipoglicemia (17), a conferma che i bambini con diabete non sempre sono in grado di risvegliarsi in caso di ipoglicemia notturna (18).

**Tabella 2.** Segni e sintomi di ipoglicemia

Adrenergici (autonomici)	Sensazione di instabilità Sudore Tremore Palpitazione Pallore
Nuroglicopenici	Scarsa concentrazione Vista offuscata o visione doppia Riduzione memoria a breve termine Capogiri, vertigini Scarsa capacità di ascolto Scarsa capacità di giudizio Afasia Emiparesi Perdita di coscienza Convulsioni Morte
Segni e sintomi aspecifici (comportamentali) tipici dei bambini più piccoli	Irritabilità Comportamento erratico Agitazione Incubi Pianto inconsolabile Fame Mal di testa Nausea Stanchezza

### Fisiopatologia e fattori di rischio

Come la maggior parte dei tessuti animali, il metabolismo del cervello dipende principalmente dal glucosio come fonte di energia. A differenza di altri organi quali muscoli, fegato, reni, che possono immagazzinare una certa quantità di glicogeno come riserva cui attingere, il cervello invece non ha riserve e dipende interamente dal sangue per il rifornimento di glucosio necessario. Perciò, se la concentrazione di glucosio nel sangue diminuisce, il cervello è il primo organo a risentirne.

L'importanza di fornire la necessaria quantità di glucosio al cervello è evidente dal numero e varietà di meccanismi (nervosi, ormonali e metabolici) che scattano appena la glicemia scende sotto il livello di guardia; la maggior parte sono difensivi o adattativi, e tendono a ridurre il consumo di energia e ad alzare la

glicemia agendo sulla glicogenolisi e sulla gluconeogenesi, o attivano fonti di energia alternative.

La secrezione di glucagone, fondamentale durante l'ipoglicemia, è indotta da tre meccanismi:

1. stimolo diretto sulle  $\alpha$ -cellule da parte del glucosio basso (+-);
2. riduzione dell'effetto inibitorio da parte delle  $\beta$ -cellule (+++);
3. effetto mediato dal SNA: innervazione simpatica, parasimpatica e epinefrina circolante (++++)

La risposta del glucagone all'ipoglicemia indotta dal trattamento insulinico è compromessa subito dopo lo sviluppo di diabete tipo 1 per la riduzione di  $\beta$ -cellule e per la perdita dell'innervazione simpatica all'interno delle isole distrutte dal processo autoimmune (19).

Il glucagone determina un aumento della glicemia stimolando la glicogenolisi epatica: incrementi di

glucagone di meno 10 pg/ml aumentano la produzione epatica di glucosio del 25%; l'attivazione della neoglucogenesi (mobilizzazione di glicerolo dal tessuto adiposo e aminoacidi dai muscoli) richiede anche una sostanziale riduzione dei livelli di insulina.

Gli effetti del glucagone, fisiologicamente, sono transitori: la produzione di glucosio epatico in risposta al glucagone dà un picco rapido seguito da un *plateau* inferiore, ma più sostenuto nel tempo.

L'aumento della glicemia, in condizioni fisiologiche, riduce la secrezione di glucagone, per la concomitante attivazione delle  $\beta$ -cellule; nei soggetti con diabete, l'iperglicemia si associa comunque a ipergluconemia basale relativa.

Nonostante aumentati livelli basali di glucagone, nei soggetti con diabete tipo 1 la risposta del glucagone all'ipoglicemia nel tempo progressivamente diminuisce fino a scomparire del tutto (20). In letteratura sono riportati miglioramenti quando si infonde insulina per raggiungere una normoglicemia (21).

La secrezione di glucagone in risposta all'ipoglicemia in corso di diabete tipo 1 sembra dovuta alla persistente secrezione di C-peptide: si ipotizza che fattori secreti dalle  $\beta$ -cellule possano frenare la secrezione basale di glucagone recuperando una funzione tonica (22,23).

L'innervazione simpatica e parasimpatica è mediata da neurotrasmettitori (acetilcolina secreta in prossimità delle  $\beta$ -cellule e noradrenalina rilasciata in prossimità delle  $\alpha$ -cellule). L'attivazione simpatica induce secrezione di glucagone indipendente dalla eventuale concomitante presenza di iperglicemia; l'attivazione parasimpatica induce una modesta liberazione di glucagone.

L'attivazione del SNA è mediata dalla presenza di ipoglicemia a livello del SNC. In risposta all'ipoglicemia il ruolo preminente è svolto dai mediatori del SNA sulla secrezione di glucagone ed è mediato dalla neuroglicopenia; purtroppo a livello delle insule in corso di diabete tipo 1 l'innervazione simpatica è ridotta e rende ragione della ridotta risposta all'ipoglicemia (24).

Inoltre ripetuti episodi di ipoglicemia possono alterare la risposta del SNA attraverso una sorta di desensibilizzazione "ipoglicemia associata a deficit autonomo": tale meccanismo sembra da imputarsi alla secrezione di cortisolo in risposta ad una precedente

ipoglicemia. Il cortisolo indurrebbe una sorta di desensibilizzazione centrale attraverso una *up-regulation* dei trasportatori del glucosio nel sistema nervoso centrale (25,26).

## Epidemiologia

L'incidenza dell'ipoglicemia lieve e moderata non è nota. Questi episodi accadono molto di frequente nella vita dei bambini e adolescenti con diabete e spesso non sono registrati, per cui è praticamente impossibile studiarne l'incidenza.

L'ipoglicemia grave, al contrario, è molto più semplice da conteggiare e molti studi si sono concentrati sull'incidenza in età pediatrica. Tuttavia differenze di definizione, variazioni del campione esaminato, oltre al fatto che in molti casi si tratta di studi retrospettivi, ne rendono difficoltosa l'interpretazione.

Nel DCCT (27), l'ipoglicemia che richiedeva assistenza da una persona esterna si manifestava in 86/100 pazienti/anno nel gruppo dei pazienti in trattamento intensivo, e in 28/100 pazienti/anno nel gruppo in terapia convenzionale (27). L'incidenza di coma o convulsioni era di 27/100 pazienti/anno nel primo gruppo e 10/100 pazienti/anno nel secondo.

Nell'era post-DCCT, pochi studi hanno valutato in modo prospettico o con studi su popolazione l'incidenza delle ipoglicemie gravi. Il Barbara Davis Center for Childhood Diabetes di Denver, CO, USA, riporta un'incidenza di ipoglicemia grave con perdita di coscienza o convulsioni di 19/100 pazienti-anno nella popolazione di età 0-19 anni negli anni 1996-2000 (28) ed una prevalenza di 27% in un periodo di quattro anni.

In uno studio condotto su bambini australiani l'incidenza delle forme di ipoglicemia grave con perdita di coscienza o convulsioni si riduceva da 17.3/100 pazienti/anno nel 2001 a 5.8/100 pazienti/anno nel 2006 (29).

In anni più recenti sono stati condotti studi su registri clinici che comprendono casistiche nazionali di pazienti e offrono una visione più ampia del fenomeno. Il T1D Exchange, che coinvolge 67 centri e oltre 25.000 pazienti riporta una prevalenza di 6.2% di uno o più episodi di ipoglicemia grave con convulsioni o

perdita di coscienza nella coorte di età 2-26 anni durante l'anno 2012 (30).

Il DPV (Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation), un registro clinico che comprende pazienti con diabete tipo 1 di Austria e Germania, ha analizzato una coorte di 37.579 soggetti con diabete tipo 1 di età 0-20 anni, negli anni 1995-2012, riportando una sensibile riduzione dell'incidenza di ipoglicemia grave da 42.28/100 pazienti/anno a 13.51/100 pazienti/anno e del coma da 17.63/100 pazienti/anno a 1.82/100 pazienti/anno. Questi dati evidenziano una riduzione dell'ipoglicemia grave del 2% per anno e del coma dell'8% per anno (31).

In Italia uno studio recente, multicentrico, condotto su oltre 2.000 pazienti con diabete tipo 1 di età 0-17 anni, condotto durante il 2012, ha trovato un'incidenza di ipoglicemie gravi, con perdita di coscienza e convulsioni, di 7.7/100 pazienti/anno, più elevata nei bambini al di sotto di 5 anni e nei figli di madri più giovani (32).

## Eziopatogenesi e prevenzione

### *Fase di remissione (luna di miele)*

La remissione temporanea, detta anche *luna di miele*, è quella fase, immediatamente successiva alla diagnosi clinica di diabete in cui la dose d'insulina richiesta per mantenere un buon controllo metabolico (HbA1c <7.5% secondo la raccomandazione ISPAD) è inferiore a 0.5 unità/kg/die, o in cui il risultato della formula:  $HbA1c \text{ (espressa in \%)} + [4 \times \text{dose di insulina/kg/die}] \text{ risulti } \leq 9$  (33).

Negli adulti la secrezione Beta Cellulare residua (SβCR) ha un effetto positivo sul controllo metabolico e sulla prevenzione delle complicanze (34): si associa a riduzione del rischio di ipoglicemia, migliore HbA1c, minor fabbisogno insulinico e più basso rischio di sviluppo delle complicanze (35). Sempre nella popolazione adulta, nel gruppo di soggetti in cui la SβCR è maggiore l'incidenza di ipoglicemia è minore. Tuttavia, anche nel gruppo con minima SβCR (definita dalla presenza di valori di C-peptide sotto stimolo compresi fra 0.04-0.2 nmol/l), l'incidenza delle ipoglicemie è inferiore rispetto al gruppo con SβCR assente (36).

Uno studio danese in pazienti pediatriche con diabete tipo 1 ha mostrato che, analogamente a quanto descritto per gli adulti ma con valori di secrezione residua anche più bassi, la presenza di SβCR >0.04 nmol/l si associa ad una minore incidenza di ipoglicemie severe e migliore HbA1c (37).

La secrezione residua di C-Peptide è correlata con diversi fattori: età alla diagnosi (più precoce l'esordio, minore SβCR), durata del diabete (relazione inversa), controllo glicemico, livello degli anticorpi anti β-cellule, fattori genetici e terapia insulinica intensificata (38,39). Dalla letteratura emerge inoltre che il C-peptide non è solo un marcatore della secrezione insulinica endogena, ma ha anche una funzione intrinseca sulla velocità di conduzione nervosa, sulla risposta del sistema nervoso autonomo, sulla riduzione dell'infiammazione e sulla stimolazione dell'attività legata all'ossido nitrico a livello endoteliale (40).

Queste osservazioni devono incoraggiare il nostro impegno per una diagnosi sempre più precoce del diabete tipo 1, per campagne di sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale, per programmi di screening rivolti ai soggetti a rischio.

In condizioni fisiologiche, alla riduzione della glicemia corrisponde una stimolazione delle α-cellule che secernono glucagone. La secrezione è indotta dalla diminuzione della secrezione insulinica attraverso un meccanismo paracrino; pertanto una secrezione β-cellulare residua sembra proteggere dall'ipoglicemia severa in quanto alla riduzione della glicemia corrisponde una riduzione della secrezione endogena di insulina, stimolando la secrezione di glucagone (36).

Pertanto, se da un lato in corso di remissione temporanea il paziente è esposto ad un rischio di ipoglicemia maggiore per la rapida diminuzione del fabbisogno insulinico esogeno legato alla residua produzione endogena di insulina, dall'altro i dati della letteratura sono confortanti perché la secrezione residua di insulina protegge nei confronti dell'ipoglicemia severa.

Il compito arduo del pediatra diabetologo è quello di educare il paziente/famiglia ad una attenta modulazione della terapia insulinica al fine di ridurre la variabilità glicemica e di cercare di preservare il più a lungo possibile questa secrezione insulinica residua.

## Terapia insulinica

L'ipoglicemia è la conseguenza del mancato bilanciamento tra dose insulinica, assunzione di carboidrati ed esercizio fisico. La riduzione della frequenza di episodi ipoglicemici gravi rappresenta uno degli obiettivi principali della terapia insulinica, partendo dal presupposto che l'insulina è un ormone ipoglicemizzante.

L'evoluzione della terapia insulinica, se da un lato ha contribuito al miglioramento del compenso glicometabolico dei pazienti con diabete tipo 1, dall'altro ha permesso una riduzione del rischio di ipoglicemie post-prandiali tardive, o notturne.

Diversi studi hanno confermato che usare analoghi rapidi riduce il rischio di ipoglicemie post-prandiali, specie ad insorgenza tardiva, e notturne, quando confrontati con insulina umana regolare (41-43). Nonostante all'epoca del DCCT (1) fu osservata una relazione diretta fra buon controllo ed episodi di ipoglicemia severa, studi successivi (44) hanno dimostrato come sia possibile ridurre gli episodi di ipoglicemia (specie notturni) nonostante il regime insulinico intensificato, utilizzando gli analoghi rapidi rispetto all'insulina regolare. Anche la sostituzione della NPH con l'analogo basale ha permesso una sostanziale riduzione delle ipoglicemie notturne grazie alla riduzione della variabilità di assorbimento e ad un profilo farmacocinetico più prevedibile.

Gli episodi ipoglicemici non attribuibili ad errori alimentari o all'attività fisica possono, tuttavia, ritrovare la propria causa d'insorgenza in dosi eccessive d'insulina. Un'attenta valutazione dell'andamento glicemico giornaliero può darci quindi indicazioni su quali siano gli aggiustamenti terapeutici da attuare, in termini di fasce orarie su cui intervenire e/o in termini di sostituzione di tipo di insulina (o di velocità basali e/o boli nel caso di terapia CSII) per diminuire il rischio di ipoglicemia (10,45).

Stabilire e standardizzare un regime insulinico ottimale per i pazienti con DMT1 rimane tuttavia controverso e sono in realtà pochi gli studi esistenti atti ad esaminare i benefici dei differenti regimi insulinici in merito al problema ipoglicemia.

Per quanto riguarda la terapia multiniettiva, si tende ad utilizzare il regime terapeutico con schema *basal-bolus*, basato su 3/4 iniezioni giornaliere di ana-

logo rapido (Lispro, Aspart o Glulisina) e/o di insulina regolare, a cui si associa una somministrazione di analogo ad azione prolungata (Glargine, Detemir o Degludec). E', inoltre, possibile utilizzare miscele pre-costituite di analogo rapido e lento in varie percentuali (Mix 25, 30, 50, 70).

L'utilizzo del microinfusore, grazie alla possibilità di modificare le diverse velocità di infusione basale nell'arco della giornata in rapporto alle esigenze del paziente, permette di mimare la fisiologica secrezione di insulina da parte del pancreas. Potenzialmente ciò garantisce un miglior controllo in termini di episodi di ipoglicemici in quanto è possibile adattare (o, se necessario, sospendere) l'erogazione di insulina in base al valore delle glicemie (alcuni modelli possono attivare questa funzione automaticamente) (46,47).

L'adattamento delle dosi insuliniche alle esigenze di ogni singolo paziente (con particolare attenzione alle diverse fasce d'età) è il modo migliore per cercare di prevenire le ipoglicemie. Ogni episodio di ipoglicemia che non si possa far risalire ad un errore alimentare o all'attività sportiva, richiede una attenta rivalutazione della terapia insulinica, con particolare attenzione ai vari momenti della giornata in cui l'episodio dovesse verificarsi (48-52).

## Tecnologia

Nell'epoca in cui la terapia insulinica per il diabete tipo 1 è andata sempre più intensificandosi, la prevenzione delle ipoglicemie nei pazienti con diabete tipo 1 in età pediatrica diventa di grande attualità ed appare fondamentale per un triplice motivo:

1. effetti negativi dell'ipoglicemia ripetuta sulle funzioni cognitive;
2. la paura dell'ipoglicemia (soprattutto nei genitori dei bambini più piccoli) costituisce una delle barriere principali all'ottenimento di un buon compenso glicometabolico e alla messa in opera di strategie terapeutiche corrette (attività fisica regolare, terapia insulinica intensiva, alimentazione corretta);
3. la paura dell'ipoglicemia riduce la qualità della vita di pazienti e famiglie.

Anche le raccomandazioni ISPAD (9) sottolineano l'importanza di riconoscere le ipoglicemie quale

componente chiave di un efficace processo di cura del diabete, e che le famiglie ed i pazienti ricevano adeguata educazione circa la prevenzione delle ipoglicemie. Tale percorso volto alla prevenzione prevede secondo le raccomandazioni ISPAD (9) i seguenti punti cardine:

1. educazione a pazienti e famiglie, soprattutto volta a favorire il riconoscimento precoce di segni/sintomi della ipoglicemia, al fine di evitare episodi di ipoglicemia severa;
2. target glicemico minimo >70 mg/dl con l'obiettivo di mantenere un buon controllo glicometabolico senza esporre il paziente al rischio di ipoglicemie severe;
3. evidenziare a paziente e famiglia quali siano i fattori di rischio dell'ipoglicemia severa e quali le strategie per prevenirla (correzione, dosi di insulina).

Alcuni lavori recenti evidenziano come identificare i fattori di rischio/protettivi per l'ipoglicemia sia la modalità più efficace in termini di prevenzione della stessa (53); in particolare, si sottolinea fra i fattori di rischio il livello socio-economico della famiglia affetta (più basso il livello, più alto il rischio), mentre fra i fattori protettivi la modalità terapeutica utilizzata (CSII è più protettiva rispetto a MDI). Vi è invece poco accordo sull'età dei pazienti: alcuni Autori suggeriscono che il bambino piccolo sembra più esposto al rischio di ipoglicemie gravi, mentre altri affermano che non vi è alcuna relazione (54).

Le strategie di prevenzione delle ipoglicemie, pertanto, debbono puntare ad identificare i fattori di rischio e le modalità di autocontrollo e autogestione più corrette, gli schemi insulinici più appropriati e le tecnologie possono rappresentare un valido aiuto. I sistemi più efficaci in questo ambito possono essere suddivisi in:

1. Educazione terapeutica volta a minimizzare gli effetti dei fattori di rischio e a far acquisire autonomia nella regolazione delle dosi di insulina. In tale ambito, sono fondamentali almeno 3 aspetti: la capacità di saper programmare l'attività fisica e conseguentemente regolare la terapia insulinica; l'attitudine ad operare un attento, regolare e frequente monitoraggio delle glicemie e, infine, la capacità di saper gestire lo scarico dei

dati glicemici (pattern glicemico) sempre con la finalità di modificare lo schema terapeutico.

2. Le strategie tecnologiche per prevenire le ipoglicemie sono diventate numerose e sempre più accurate e diffuse. Consolidato ormai il ruolo della terapia CSII come mezzo efficace, rispetto a MDI, nella riduzione degli eventi ipoglicemici moderati e severi. Attualmente il mezzo più efficace in termini di prevenzione delle ipoglicemie appare essere il sistema integrato microinfusore/sensore della glicemia. Tuttavia l'introduzione del monitoraggio glicemico in continuo "Stand alone" nella terapia MDI ne ha migliorato notevolmente l'efficacia. E' in particolare su due caratteristiche del CGM che si basa la capacità preventiva degli eventi ipoglicemici: allarme soglia e indicazione del trend glicemico. L'allarme soglia consente di allertare il paziente e la famiglia quando viene raggiunto un valore glicemico soglia individuale, tale da necessitare di un intervento correttivo; l'informazione sul trend glicemico, invece, consente di conoscere con quale velocità la glicemia sta scendendo e quindi di intervenire anche in questo caso con misure preventive (55,56). Più recentemente, lo studio condotto da Buckingham et al. (57) ha confermato l'efficacia e la sicurezza della funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS) in età pediatrica (bambini 4-14 anni), evidenziando una riduzione significativa delle ipoglicemie notturne, senza incremento del rischio di chetosi al risveglio. Inoltre è stato evidenziato come l'età dei pazienti sia un fattore predittivo positivo per l'utilizzo di tale funzione.
3. Infine, in termini di prevenzione degli eventi ipoglicemici, una adeguata educazione terapeutica e l'utilizzo sempre più competente delle tecnologie più avanzate sembrano cooperare insieme per raggiungere l'obiettivo prefissato. In particolare, il ricorso a sistemi di calcolo del bolo insulinico (calcolatori di bolo) (58) e a sistemi di monitoraggio remoto dell'andamento glicemico consentono di perfezionare sempre più la terapia insulinica ed intervenire tempestivamente in caso di rischio ipoglicemico.

### *Alimentazione*

E' fondamentale soffermarsi sui possibili fattori che predispongono a un episodio ipoglicemico, come l'omissione o una sensibile riduzione di un pasto o spuntino, un esercizio fisico inusuale, l'ingestione di alcool o un errore nel dosaggio insulinico (9). Prerequisito essenziale è l'acquisizione da parte dei pazienti e delle loro famiglie, del corretto uso dell'insulina in rapporto alla dieta, in particolare ai carboidrati ingeriti (9). Tra le cause più frequenti di ipoglicemie, legate all'alimentazione, ritroviamo:

1. una quantità di carboidrati ridotta o insufficiente per la dose di insulina iniettata;
2. l'omissione degli spuntini o il ritardo nell'assunzione;
3. un pasto ritardato rispetto all'iniezione di insulina.

Tre gli obiettivi più importanti dell'intervento preventivo:

1. promuovere la regolarità del consumo dei pasti e delle merende;
2. educare ad assumere un contenuto costante di carboidrati ai singoli pasti, idoneo alla dose consigliata di insulina. La quota di carboidrati complessivi della giornata, e quindi anche nei singoli pasti, dovrebbe rispettare la raccomandazione di 50-55% delle calorie totali giornaliere raccomandate per sesso ed età;
3. educare alle tecniche per riconoscere il contenuto di carboidrati dei vari alimenti, al fine di poter calcolare la dose più idonea di insulina da somministrare di volta in volta. Il conteggio dei carboidrati, infatti, permette di calcolare la dose di insulina in base al rapporto insulina/carboidrati assunti.

Oltre ai carboidrati è opportuno considerare altri componenti della dieta che possono influenzare il rilascio e l'assorbimento dei carboidrati e aumentare il rischio delle ipoglicemie, quali la quota di grassi contenuta nel pasto e l'eventuale assunzione di alcool (v. oltre). Una quantità eccessiva di grassi in un pasto, rallentando la digestione e lo svuotamento gastrico, riduce la velocità di assorbimento dei carboidrati favorendo la comparsa di ipoglicemia durante le due ore successive al pasto e inducendo una iperglicemia tardiva.

### *Esercizio fisico*

L'attività fisica costituisce una importante componente dell'attività ludica di bambini e adolescenti e nei pazienti con diabete tipo 1 comporta sicuri benefici sia fisiologici che psicologici a tutte le età. L'esercizio fisico può aumentare il rischio di ipoglicemia attraverso vari meccanismi:

1. aumento del consumo di glucosio;
2. aumento della insulino-sensibilità;
3. esaurimento delle scorte di glicogeno;
4. deficit degli ormoni controinsulari indotto dall'esercizio fisico e grado di allenamento (59).

L'attività fisica, quindi, soprattutto se non programmata, può costituire una delle più frequenti cause di ipoglicemia nei pazienti con diabete mellito tipo 1, per l'aumentato consumo di glucosio a livello del muscolo. Il rischio, inoltre, è in relazione al tipo di attività fisica praticata (minore per attività di tipo anaerobico e maggiore per attività aerobiche o di resistenza).

E', quindi, importante verificare la glicemia prima dell'esercizio fisico, che, in caso di ipoglicemia, anche asintomatica, è sconsigliato fino alla risoluzione della stessa. Per valori di glicemia <120 mg/dl, uno spuntino supplementare con circa 15-30 g di carboidrati è assolutamente raccomandato (60).

Nel caso in cui l'attività fisica venga praticata in periodo post-prandiale si consiglia di attendere almeno 1-2 ore dopo la somministrazione dell'insulina pre-pasto, la cui dose dovrà essere comunque ridotta in proporzione all'intensità e alla durata dell'esercizio fisico stesso. Se necessario ricordarsi di ridurre anche l'insulina del pasto successivo all'attività sportiva e/o l'insulina basale per evitare ipoglicemie tardive, specie notturne (61,62).

Il rischio di ipoglicemia, poi, è diverso in relazione al tipo di insulina utilizzata, più precoce in caso di insulina analogo, più tardiva se si usa insulina regolare (63,64).

Il paziente in terapia CSII ha una gestione dell'attività fisica e del rischio ipoglicemico più semplici, avendo la possibilità di intervenire sull'erogazione basale anche in corso di attività, e potendo comunque gestire facilmente anche i boli. Ove possibile il microinfusore può essere indossato durante l'attività sportiva, avendo cura di ridurre temporaneamente il basale. L'entità e

la durata della riduzione dipenderanno dall'intensità e dalla durata dell'esercizio (65,66). Quando, invece, è necessario interrompere l'erogazione di insulina perché il microinfusore va scollegato (sport di contatto o acquatici), se l'interruzione è <1-2 ore non si deve fare nulla durante la disconnessione, mentre va impostata una basale temporanea aumentata del 10-30% a seconda dei casi dopo la riconnessione. Se l'interruzione >2 ore va prevista un'aggiunta di insulina in bolo pari al 60-70% della mancata infusione di insulina nel periodo in cui il microinfusore resta sconnesso (67).

Il rischio di ipoglicemia post esercizio fisico comunque permane anche fino a 12-18 ore dopo il termine e dipende da numerosi fattori:

1. tipo di esercizio fisico (sport, durata, intensità, etc.);
2. età del bambino e caratteristiche del suo metabolismo;
3. assunzione di nutrienti (tipo di carboidrati, timing di assunzione, idratazione, etc.);
4. terapia insulinica (tipo di insulina, durata di azione, timing, sito di iniezione, etc.);
5. autocontrollo glicemico (determinazione della glicemia prima dell'esercizio, durante l'esercizio, associazione con la determinazione della chetonemia, etc.).

#### *Tipo di esercizio fisico*

Per quanto riguarda il tipo di sport, si è soliti distinguere gli sport di potenza, gli sport di squadra e gli sport di resistenza. I primi (*anaerobici lattacidi* come la corsa dei 200-800 metri o gli esercizi di tipo isometrico di forza) sono caratterizzati da attività *esplosive*, che sono prevalentemente anaerobiche durante le quali si utilizzano i substrati energetici già presenti nel muscolo quali l'ATP-fosfocreatina, con pochi rischi di ipoglicemia. In tali sport, la produzione di ormoni controinsulari, prevalentemente adrenalina, causa un aumento della glicemia durante ed immediatamente dopo lo sport e quasi mai ipoglicemia (68). Gli sport di squadra, invece, alternano momenti di sforzo muscolare a lunghi periodi di calma in attesa della palla. In tali sport ad ogni scatto corrisponde consumo di glucosio a bassa resa con depauperamento progressivo del glicogeno muscolare ed epatico e con rischio, quindi, di

ipoglicemia tardiva. Negli sport di resistenza, infine, (*aerobici alattacidi*, come nuoto, marcia, ciclismo, sci di fondo, canoa, etc.) si ha elevata resa energetica ottenuta dal consumo di glucosio e di lipidi. Nella prima ora l'energia è ottenuta per il 60% dal metabolismo del glucosio e per il 40% dal metabolismo dei grassi; nelle ore successive i metabolismi si invertono per cui il consumo di glucosio scende al di sotto del 30% mentre quello dei lipidi sale a più del 70% (69). Il tipo di metabolismo dipende, in questi sport, dall'entità dell'allenamento, dall'intensità e soprattutto dalla durata dello sport (65).

#### *Età del bambino*

I bambini piccoli, in età prescolare o dei primi anni della scuola elementare, durante l'attività fisica hanno un metabolismo prevalentemente anaerobico. Infatti, anche in corso di esercizio che dovrebbe sviluppare i meccanismi aerobici, questi restano marginali. Il bambino piccolo, infine, non ha mai scorte di glicogeno particolarmente ricche e ciò comporta la difficoltà dei bambini di svolgere sport di resistenza o di durata (70).

#### *Assunzione di nutrienti*

Il bambino e l'adolescente con diabete tipo 1 che fanno sport debbono alimentarsi correttamente, assumere la giusta quantità di carboidrati (anche semplici se immediatamente prima o durante l'attività). Al fine di evitare l'ipoglicemia (soprattutto tardiva) particolare importanza, poi, ha l'assunzione dei giusti nutrienti anche nel periodo successivo all'esercizio, preferendo sempre carboidrati complessi ed evitando i grassi, per prevenire la chetosi accentuata dalla difficoltà di demolizione completa degli acidi grassi non esterificati.

Bambini con peso  $\leq 30$  kg in terapia multi iniettiva possono prevenire l'ipoglicemia assumendo 30-45 grammi di carboidrati prima di iniziare un esercizio fisico, mentre adolescenti con peso  $> 50$  kg lo possono fare assumendo circa 50-75 grammi di carboidrati. Ulteriori quantitativi di carboidrati possono essere necessari se l'esercizio fisico si compie in coincidenza del picco di azione dell'insulina oppure se l'esercizio fisico è prolungato (65).

I carboidrati utilizzati per prevenire e trattare l'ipoglicemia possono essere tavolette di glucosio, *soft drinks*, bevande per sportivi, succhi di frutta diluiti in acqua. Non è consigliabile, invece, assumere cioccolata, patatine, biscotti con burro, formaggi grassi (71).

### *Terapia insulinica*

La riduzione della dose abituale di insulina dopo un esercizio fisico intenso (intesa come riduzione della dose di insulina basale notturna se in terapia CSII oppure dell'insulina a lunga durata d'azione se in terapia multi iniettiva) possono essere necessarie per prevenire l'ipoglicemia notturna, o comunque tardiva rispetto all'esercizio stesso.

Quando possibile, gli orari ideali per lo svolgimento di attività sportiva sono il primo mattino o la tarda mattinata, o il tardo pomeriggio. Nel caso non si possa rispettare questa norma di prudenza, è sempre opportuno aumentare l'apporto di carboidrati durante e dopo l'esercizio.

Per la scelta del sito di iniezione, è importante considerare il tipo di attività che si andrà a svolgere, in quanto l'esercizio fisico aumenta l'assorbimento di insulina dal sito di iniezione entro un'ora dalla somministrazione (per aumento della vascolarizzazione e temperatura locali). Per questo sarebbe meglio evitare di somministrare l'insulina nelle gambe e nelle braccia, frequentemente coinvolte nello svolgimento dell'attività sportiva. Altri fattori possono essere presi in considerazione quando si pensi all'assorbimento di insulina: un controllo metabolico scadente, o stress fisico e mentale legati alla competizione o meno, la fase progesteronica del ciclo mestruale, riducono in qualche modo l'assorbimento di insulina. Tipo e dose di insulina sono, poi, altrettanto importanti nel determinare l'entità e l'efficacia dell'assorbimento.

### *Autocontrollo glicemico*

Affinché un soggetto con diabete possa svolgere uno sport in piena sicurezza, è indispensabile l'educazione all'autogestione. Il paziente deve imparare ad adeguare il regime terapeutico (insulina e alimentazione) in relazione all'attività fisica praticata. L'esercizio fisico, infatti, espone il paziente con diabete a varia-

zioni della glicemia in entrambi i sensi (ipo-, iperglicemia).

### ***Alcool e comportamenti a rischio***

Da sempre il consumo di alcool fa parte integrante delle abitudini della nostra società. Tuttavia, negli ultimi tempi, i costumi stanno mutando velocemente e persino il consumo di superalcolici sta diventando una pericolosa moda tra i giovani e i giovanissimi. In questo senso internet e il web possono rappresentare una cassa di risonanza molto pericolosa che amplifica e, in qualche modo, legittima comportamenti molto pericolosi, come ad esempio il *binge drinking* (72).

Dai rischi derivanti dal consumo di alcool non sono immuni i ragazzi con diabete, per i quali l'eccessiva assunzione di alcool può comportare qualcosa di ben più pericoloso di una semplice *sbornia* (73).

Il metabolismo dell'alcool nell'organismo è complesso e può avere ripercussioni anche molto gravi sulla comparsa e percezione dell'ipoglicemia in un soggetto con diabete (74). L'alcool, infatti, ha un'azione sensibilizzante sull'insulina, interferisce sul metabolismo del glicogeno epatico riducendone l'utilizzazione ed inibendo sia la gluconeogenesi che la glicogenolisi, riduce i sintomi dell'ipoglicemia o la loro percezione, con il rischio che l'ipoglicemia non venga corretta in tempo.

In particolare, l'alcool assunto a digiuno, inibisce temporaneamente la capacità del fegato di produrre glucosio a partire dal glicogeno, portando a episodi anche gravi di ipoglicemia. L'alcool assunto, invece, nella fase post-prandiale può comportare, paradossalmente iperglicemia se non viene calcolato nel computo delle calorie totali.

L'alcool, in maniera analoga all'esercizio fisico, amplifica il rischio di ipoglicemia che può comparire anche il mattino seguente rispetto alla serata in cui si sia ecceduto nel bere. Un buon suggerimento per i pazienti con diabete sarà, quindi, quello di ridurre la dose serale di insulina ad azione prolungata e quella praticata prima di colazione, oppure di fare uno spuntino prima di andare a letto, di non dormire fino a tardi e di fare una colazione adeguata appena alzati.

È essenziale che il paziente sappia che anche la somministrazione di glucagone, effettuata per correggere l'ipoglicemia, può risultare poco efficace nel correg-

gere un'ipoglicemia grave da abuso di alcool, in quanto il fegato contiene poche scorte di glicogeno e quindi non è in grado di produrre glucosio per elevare la glicemia.

Può, infine, accadere che i sintomi di ipoglicemia vengano confusi con quelli dell'ubriachezza: questo porta a una drammatica sottovalutazione del problema anche da parte delle persone più vicine al paziente, con conseguenze che possono essere molto gravi fino alla morte. Per questo è buona norma che il paziente con diabete si assicuri che almeno uno dei componenti del suo *gruppo* sappia della sua condizione e sia in grado di riconoscere e trattare i sintomi dell'ipoglicemia. Può essere d'aiuto avere con sé un segno di riconoscimento del diabete (tipo braccialetto, medaglietta o piastrina) che sarà sicuramente d'aiuto in caso di perdita di coscienza.

Inoltre, se un moderato consumo di alcool è consentito nel paziente con diabete, occorre tenere presente che esso contiene calorie: è, dunque, un nutriente. Ogni grammo di alcool apporta 7 kcal, e un bicchiere di vino rosso corrisponde a circa 140 kcal da calcolare nel computo calorico totale del pasto.

### ***Ipoglicemia fittizia***

Si definisce ipoglicemia fittizia un'ipoglicemia secondaria alla somministrazione volontaria di dosi esagerate di insulina. Tale termine sta ad indicare la volontarietà del gesto e l'intenzione di tenere questo atto nascosto al fine (il più delle volte) di indurre il medico a pensare che ci sia qualche causa sconosciuta che determina la comparsa dell'episodio di ipoglicemia (75,76).

A volte non è facile individuare i pazienti che si inducono queste ipoglicemie; negli ultimi anni, la possibilità di utilizzare il CGM ha permesso di scoprire un po' più facilmente queste ipoglicemie.

I sintomi sono identici a quelli causati di un'ipoglicemia vera, solo a volte più accentuati, proprio a causa della somministrazione esagerata di insulina.

Qualche paziente si induce questo tipo di ipoglicemie anche per sperimentare l'ebbrezza della scarica adrenergica causata da una rapida diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue (71).

Il trattamento è quello di un episodio di ipoglicemia normale, ma il sostegno psicologico al paziente

(a volte addirittura psichiatrico) è d'obbligo, proprio al fine di evitare una reiterazione del comportamento (77).

### **Gestione e autocontrollo delle ipoglicemia**

Nei pazienti con diabete, in base al report pubblicato nell'anno 2013 dal workgroup dell'ADA e della Endocrine Society, è stata proposta la seguente classificazione dell'ipoglicemia (3):

1. ipoglicemia severa, in cui il soggetto presenta alterazione dello stato di coscienza e necessita dell'aiuto di terzi per la risoluzione del quadro clinico;
2. ipoglicemia documentata, sintomatica (sintomi neurogenici come tremori, palpitazione e sudorazione e/o sintomi neuroglicopenici come confusione e astenia), o asintomatica;
3. ipoglicemia probabile sintomatica, in cui sono presenti i sintomi tipici di ipoglicemia, senza però un'effettiva documentazione di bassi livelli glicemici;
4. pseudoipoglicemia, in cui sono presenti sintomi di ipoglicemia ma con valori glicemici documentati >70 mg/dl.

Sulla scorta di tale classificazione è fondamentale conoscere le modalità di gestione e trattamento delle varie forme di ipoglicemia, su cui devono essere adeguatamente educati i pazienti a rischio e le persone a loro vicine.

Per il trattamento dell'ipoglicemia lieve-moderata è necessaria la tempestiva assunzione di carboidrati, in forma di zuccheri semplici *per os* o sotto forma di qualsiasi carboidrato contenente glucosio (v. capitolo *Trattamento*).

La rivalutazione della glicemia va effettuata dopo circa 15-20 minuti, ripetendo il trattamento se necessario, fino al riscontro della glicemia in target (almeno > 80 mg/dl). Oltre alla gestione dell'episodio ipoglicemico vero e proprio, un capitolo fondamentale è rappresentato dalla prevenzione dell'ipoglicemia (v. capitolo *Fisiopatologia e fattori di rischio*). L'approccio include un accurato autocontrollo, una corretta educazione e conoscenza del problema ipoglicemia, al fine di riconoscere i sintomi, le modifiche da attuare riguar-

danti alimentazione ed esercizio fisico, gli adeguati aggiustamenti terapeutici.

Gli Autori di lingua anglosassone hanno coniato l'acronimo MEDEM che sta per *monitoring* (monitoraggio), *education* (educazione), *diet* (alimentazione), *exercise* (esercizio fisico), *medication* (terapia farmacologica) per ricordare i punti chiave delle strategie di prevenzione e trattamento dell'ipoglicemia (78).

1. Tutti i pazienti vanno istruiti in merito all'autocontrollo ed al monitoraggio glicemico, con attenzione alla storia clinica e alle fasce orarie e/o circostanze in cui si verificano le ipoglicemie (79).
2. Vanno sorvegliati in particolare quei pazienti con frequenti ipoglicemie notturne (i quali dovrebbero eseguire controlli intermedi anche durante la notte) o con ipoglicemie inavvertite (80), non sintomatiche, che necessitano di controlli supplementari, soprattutto prima di particolari azioni e circostanze, come quella di apprestarsi alla guida di un veicolo. In questi soggetti può venire in aiuto la tecnologia con il monitoraggio glicemico in continuo, lo scarico e l'analisi dei dati (vedi capitolo *Complicanze*) e con i dispositivi dotati di PLGS (55,56).
3. In generale il programma di training educazionale di ogni paziente con diabete dovrebbe comprendere un'appropriata e accurata discussione riguardo le ipoglicemie, i fattori di rischio e le modalità di gestione; specialmente i pazienti con storia di ipoglicemie severe vanno educati alla prevenzione e al riconoscimento di tali episodi, come anche i parenti e le persone vicine nella quotidianità.
4. Un momento educazionale importante ai fini della prevenzione delle ipoglicemie è sicuramente quello relativo al tipo di regime terapeutico, e quindi al tempo di inizio e di durata d'azione dei vari tipi di insuline o ai tempi di consumo dei pasti in relazione alla terapia insulinica.
5. In ogni caso il paziente va educato a cercare di identificare sempre un fattore responsabile dell'ipoglicemia (attività fisica eccessiva, scarso

introito alimentare o eccessiva terapia insulinica) in modo da poter, nei limiti del possibile, cercare di prevenirne gli episodi.

6. Il ruolo della corretta alimentazione risulta essere assolutamente primario nella prevenzione delle ipoglicemie (l'obiettivo cardine rimane sempre una dieta bilanciata che fornisca una nutrizione adeguata e permetta di mantenere un peso corporeo adeguato). Specifici accorgimenti alimentari possono essere utili in base alle glicemie nelle varie fasce orarie (ad esempio, lo spuntino a metà mattinata può minimizzare la tendenza all'ipoglicemia nella fascia oraria pre pranzo, oppure una piccola supplementazione alimentare prima di coricarsi può prevenire l'ipoglicemia notturna).
7. La regolare pratica dell'attività fisica rappresenta senza dubbio un *gold standard* nella terapia del diabete in quanto aumenta la sensibilità all'insulina, migliora il controllo glicemico e previene quindi le complicanze a medio e lungo termine. Il rischio è quello di poter indurre fluttuazioni glicemiche (ipoglicemie post esercizio fisico), che possono però essere facilmente prevenute con i dovuti accorgimenti. Importante è effettuare la misurazione della glicemia prima e dopo l'esercizio fisico. In base al valore pre (se <100 mg/dl), si può rendere necessaria una supplementazione alimentare in modo da prevenire l'ulteriore discesa della glicemia in corso di attività, mentre un valore pre- compreso tra 100 mg/dl e 160 mg/dl può essere considerato come una finestra sicura. Opportuna la misurazione notturna della glicemia (dopo esercizio) soprattutto se l'esercizio fisico pomeridiano è stato particolarmente intenso.
8. E' buona regola per il paziente, portare sempre con sé una scorta di zuccheri a veloce assorbimento ed il glucometro per valutare l'andamento della glicemia. Valutare l'eventuale correzione o aggiustamento delle dosi di insulina prima e dopo l'attività fisica.

## Complicanze (ipoglicemia inavvertita)

Questo capitolo è importante perché una volta che si è chiarito quali possono essere le conseguenze delle ipoglicemie si può poi passare con idee chiare alla parte terapeutica/preventiva ed al costo benefico delle azioni che si pianificano.

In primo luogo dobbiamo chiarire che le conseguenze dell'ipoglicemia dipendono dalla frequenza con cui si verificano gli episodi e in particolar modo dalla durata di ciascuno di essi, che, assieme alla entità del valore, danno una misura dell'esposizione del nostro corpo al fenomeno glicemia bassa.

Per quanto riguarda la frequenza, questo aspetto è importante dal momento che è coinvolto nel determinare una possibile e progressiva perdita delle risposte ormonali all'ipoglicemia. Se un paziente ha molte ipoglicemie in qualche maniera si abitua all'ipoglicemia e le sue risposte ormonali contro-regolatorie (adrenalina, noradrenalina, cortisolo, ormone della crescita) vengono attivate solo a glicemie sempre più basse. Si viene a creare quel meccanismo che porta alla riduzione della sensibilità o in lingua anglosassone *unawareness*.

Questo meccanismo è molto importante perché predispone al verificarsi di gravi e prolungate ipoglicemie, dato che se io avverto l'ipoglicemia, la verifico e la correggo. Se la soglia di produzione ormonale di contro-regolazione si abbassa, io avrò sintomi e quindi mi accorgerò dell'ipoglicemia per un valore sempre minore di glicemia, in un vortice che può portare a una significativa riduzione dei sintomi.

I pazienti che hanno questo problema hanno un rischio aumentato di circa 25 volte o più di presentare ipoglicemie gravi (81). Tutto questo è ben chiarito dall'espressione "a ipoglicemia segue ipoglicemia". Fortunatamente, riducendo l'esposizione alle ipoglicemie, è possibile anche invertire tale situazione, come ha ben verificato lo studio di Ly et al (82), utilizzando il sistema integrato con la funzione *low glucose suspend*.

Questo meccanismo di progressione della ridotta percezione dei sintomi viene spiegato in maniera sia adattativa che maladattativa, vale a dire che se da una parte si è resistenti all'ipoglicemia, dall'altra aumenta il rischio di esposizione (82).

Le ipoglicemie inavvertite possono dare segno di

sé, attraverso la modificazione di aree del cervello, visibili utilizzando la RMN (83).

Ogni ipoglicemia grave, a meno che non sia dovuta ad un grave errore di somministrazione, è sempre preceduta da altre ipoglicemie meno gravi, ed è prevenibile, quindi, ponendo attenzione ai risultati delle glicemie. Questo processo è stato tradotto da Kovatchev (84) in un indice (*low blood glucose index*) che quantifica l'esposizione alle ipoglicemie ed è predittivo se >5 di una possibile grave ipoglicemia nelle due settimane successive. Questa è la base della prevenzione delle ipoglicemie gravi. Diversi strumenti di scarico ed analisi dei valori glicemici permettono una valutazione immediata dei valori di variabilità glicemica.

Il meccanismo può essere interrotto ed invertito con la ricomparsa dei sintomi di ipoglicemia, per valori di glicemia più elevati attraverso una paziente e costante attenzione a non far verificare ipoglicemie, come dimostrato nella popolazione adulta con diabete (85). Molto si è discusso se possa essere valido anche nei bambini, in quanto dati sulla presenza di ipoglicemie non avvertite sembrano esserci anche in età pediatrica, come dimostra uno studio australiano di qualche anno fa (86), con percentuali simili (circa il 30%) nelle due popolazioni. Resta il fatto che sia più difficile individuare il problema in età pediatrica per mancanza di strumenti adeguati. Una attenta anamnesi almeno una volta all'anno potrebbe rivelarsi, comunque, molto efficace a tale proposito.

Per quanto riguarda la durata, invece, sono gli studi del monitoraggio continuo della glicemie che hanno fornito informazioni sul fatto che le ipoglicemie gravi sono precedute da un lungo periodo di ipoglicemia non corretta, di almeno qualche ora (87).

Nel determinare le conseguenze dell'ipoglicemia è più importante la durata dell'esposizione all'ipoglicemia che non la glicemia in sé. Da qui discendono i meccanismi di comportamento atti a limitare le conseguenze della situazione, con un rapido riconoscimento e trattamento dell'ipoglicemia e con una particolare attenzione all'andamento del profilo glicemico e all'identificazione dei pattern di esposizione all'ipoglicemia.

Se si effettuano le glicemie raccomandate (79), è improbabile che si verifichino ipoglicemie prolungate non corrette durante il giorno. Diverso è il discorso

dell'ipoglicemia notturna e durante il sonno dove ovviamente l'esposizione può essere prolungata e dove l'esecuzione di una glicemia a metà notte spezza il periodo in durate meno rischiose. Le ipoglicemie severe si verificano per la maggior parte durante il riposo notturno ed è in questa ottica l'utilità del monitoraggio continuo della glicemia. Purtroppo, il 75% degli allarmi notturni non viene avvertito dal paziente e dai suoi famigliari, e quindi è molto utile che i microinfusori siano dotati di meccanismi automatici di sospensione sia di livello che predittiva (LGS, PLGS) (55,56,88).

Un'ipoglicemia prolungata può dare le seguenti complicanze, sia neurologiche, che cardiologiche: 1) neurologiche: convulsioni, coma, emiparesi transitorie, morte cerebrale; 2) cardiologiche: alterazioni del ritmo, morte nel letto, malattie cardiovascolari.

Per quanto riguarda le conseguenze neurologiche bisogna ricordare che il sistema nervoso centrale funziona prevalentemente grazie al glucosio, ma a differenza di altri tessuti non riesce ad ottenere energie da altri substrati energetici e, nonostante rappresenti il 5% dei tessuti, utilizza il 55% dello zucchero circolante (89). Nel corso di ipoglicemie severe e prolungate, quindi, si possono avere sintomi neurologici legati alla disfunzione del SNC come convulsioni e coma (17). Si possono verificare anche emiparesi transitorie che si risolvono una volta corretta l'ipoglicemia; in questo caso è possibile che oltre ai meccanismi sopraelencati ci sia anche una componente di vasospasmo, scatenato dall'ipoglicemia (90).

Inoltre dati sperimentali su modelli animali dimostrano come una ipoglicemia severa e prolungata sia in grado di portare a morte cerebrale. Le conseguenze più gravi in effetti si vengono a verificare sul versante cardiovascolare. E' stato, infatti dimostrato che l'ipoglicemia è in grado di allungare il periodo di ripolarizzazione del tessuto cardiaco, inducendo aritmie ventricolari fatali. A questo meccanismo si accoppia usualmente una scarica simpatica vagale (91). Con tutta probabilità questo è ciò che succede in occasione della *dead in bed syndrome* (morte nel letto) descritto da Tattersall et al. (93), quando il paziente viene ritrovato morto nel suo letto alla mattina.

La mortalità legata all'ipoglicemia è del 2-8% (3) e la maggiore causa è la morte nel letto. Uno studio

australiano in cui sono stati presi in considerazione i casi di morte in pazienti con diabete ha confermato accanto alla chetoacidosi (94) l'ipoglicemia fra le cause, anche se i pazienti più piccoli (prima dell'adolescenza) sembrano protetti da questo tipo di complicanza (95).

Anche l'utilizzo di CGM ha permesso di fare luce sul rapporto fra ipoglicemia e morte nel letto. In un caso si è dimostrata a posteriori una relazione fra una lunga ipoglicemia che ha preceduto una morte nel letto (96). Altrimenti sarebbe molto difficile obbiettivare la condizione di ipoglicemia in medicina forense, dal momento che una diminuzione della glicemia normalmente accompagna il periodo successivo alla morte; solo la determinazione della glicemia nell'umor vitreo dell'occhio potrebbe venire in aiuto.

L'ipoglicemia è stata anche ritenuta responsabile di una aumentata mortalità cardiovascolare, in particolare negli anziani (97). Si ritiene che i meccanismi causati dall'ipoglicemia (aumento della pressione cardiaca, rilascio di adrenalina, tachicardia conseguente) siano fattori in grado di far precipitare una condizione cardiovascolare pre-esistente.

Esistono altre possibili complicanze dell'ipoglicemia: sullo sviluppo neuropsicologico del bambino e dell'adulto, psicologiche e sociali.

Una recente meta-analisi su 12 studi condotti dal 1990 al 2009, solo in età pediatrica, è stato possibile confrontare bambini con diabete, 441 con ipoglicemie severe e ricorrenti e 560 senza ipoglicemie, per alcuni ambiti cognitivi come intelligenza, memoria, apprendimento, linguaggio e fluency verbale (98). La meta-analisi ha dimostrato una modesta, ma significativa riduzione della *performance* cognitiva (specialmente memoria e apprendimento) nei bambini con episodi di ipoglicemia grave. Perantie et al. (99), hanno analogamente dimostrato una riduzione dello spessore della corteccia cerebrale nelle zone temporali-occipitali e dell'ippocampo che sono le zone responsabili della memoria a lungo termine, specie nei bambini che avevano presentato un esordio precoce, sotto ai 5 anni.

Non va, tuttavia, dimenticato che gli stessi effetti deleteri dell'ipoglicemia sul SNC sono esercitati anche dall'iperglicemia (9), come dimostrato anche da uno studio recente del consorzio DirecNet (100). Il tempo passato in iperglicemia, quando controllato con CGM, in bambini di età <7 anni, è in media di 12 ore (101).

Le complicanze dell'ipoglicemia coinvolgono anche gli aspetti psicologici, fra i quali la paura (a volte un vero e proprio terrore) gioca un ruolo predominante (102). Questo coinvolge non solo i pazienti, ma, soprattutto per i bambini piccoli, anche i genitori e rappresenta una vera e propria barriera al raggiungimento di un buon compenso glico-metabolico.

L'ipoglicemia, infine, può avere ripercussioni in ambito sociale ed economico. L'ipoglicemia è spesso causa di ricoveri ospedalieri (e quindi costi che incidono sulla società), tant'è che tutti i fattori che aiutano a prevenire le glicemie hanno un impatto positivo sul risparmio di spesa sanitaria (103). L'ipoglicemia può anche essere causa di un gran numero di assenze lavorative e scolastiche, rappresentando un danno economico non indifferente (104).

### Aspetti psicologici

L'orientamento più avanzato di cura del diabete in età pediatrica consiste in un approccio integrato medico/psicologico, centrato sull'individuo visto nella sua globalità somato-psichica, e contemporaneamente in un intervento che includa l'intera famiglia, il paziente e l'ambiente sociale in cui è inserito. Deve essere effettuato fin dall'esordio della malattia e deve porsi come obiettivo prioritario il raggiungimento di una corretta autogestione e aderenza terapeutica.

L'ipoglicemia rappresenta il più comune effetto collaterale della terapia insulinica ed è la maggior barriera per un controllo glicemico ottimale. Si stima che circa il 9% dei bambini/adolescenti con diabete abbia sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia severa, il 27% almeno un episodio di moderata ipoglicemia (105), il 47% almeno un episodio di ipoglicemia notturna (106). In un recente studio italiano (108), circa il 50% dei pazienti aveva presentato un episodio di ipoglicemia severa nel corso del follow-up con 1/3 degli episodi verificatosi durante le ore notturne.

La natura ostile dei sintomi ipoglicemici determina paura, con una conseguente difficoltà di adesione al percorso di cura. Inoltre rappresenta un freno psicologico reale, che può diventare una barriera insormontabile verso il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico ottimale. La paura dell'ipoglicemia

e la sensazione di vulnerabilità che da essa ne deriva, superano nettamente la preoccupazione di sviluppare complicanze diabete-correlate (108).

Talvolta, dopo un episodio grave, non percepito in tempo o che ha richiesto un intervento in emergenza, si sviluppa una paura patologica dell'ipoglicemia, che determina lo sviluppo di comportamenti iper-compensatori e preventivi per evitare ulteriori episodi, a discapito del controllo glicemico (ossessivo eccesso di monitoraggio, eccessiva assunzione cronica di cibo, mantenimento di uno stato di iperglicemia che infonde sicurezza, eccessiva correzione dell'ipoglicemia). La paura dell'ipoglicemia sembra anche correlare con una peggior qualità di vita, soprattutto nei genitori di quei bambini la cui età va dagli 8 ai 12 anni (109). Inoltre i sintomi ipoglicemici possono accentuare nel bambino/adolescente con diabete il suo vissuto di diversità, accrescendo il sentimento di impotenza nei confronti del sé malato e configurandosi come una minaccia di un corpo non dominabile che sfugge al controllo, compromettendone la possibilità di sentirsi attraente o semplicemente normale.

Fonagy e Moran (110) hanno identificato tre modelli psicologici principali che possono giustificare la scarsa aderenza al regime terapeutico. Questi schemi sono spesso strettamente correlati l'uno con l'altro:

1. la regolazione della distanza tra la rappresentazione mentale del self e dell'oggetto;
2. l'utilizzo inconscio del diabete da parte del bambino per manipolare gli aspetti della sua situazione reale allo scopo di evitare che questa possa causare dispiacere;
3. la presenza di ansie irrazionali che traggono origine dal diabete stesso, determinando un comportamento di evitamento e perciò una scarsa aderenza alla terapia.

La regolazione della distanza tra la rappresentazione mentale del self e dell'oggetto, riguarda soprattutto la relazione tra neonato/lattante e chi si occupa di lui, che gioca un ruolo fondamentale nell'aiutare il bambino a regolare le funzioni emotive e fisiologiche.

L'utilizzo inconscio del diabete è presente di frequente soprattutto nel bambino in età prescolare, che esprime il suo dolore principalmente con la protesta.

La presenza di ansie irrazionali, invece, è tipico della fase adolescenziale: un adolescente che sembra comportarsi in modo inappropriato in termini medici

e che non segue le indicazioni del medico o dei suoi genitori spesso nasconde un tentativo vitale di combattere contro la paura della morte, per non arrendersi ad una massiva ansia destrutturante.

L'ipoglicemia può rappresentare una paura costante ed il desiderio di evitare il senso di ansia ad essa correlato può determinare uno scarso controllo metabolico. L'impossibilità di trasformare memorie sensoriali in immagini mentali, pensieri e parole, è ciò che trasforma un dolore psichico o corporeo nel primo momento di un'esperienza traumatica. Ciò che è accaduto ed è stato soppresso può costituire un potenziale punto traumatico di rottura, che può riapparire in una fase successiva della vita (nella preadolescenza, nell'adolescenza o con l'ingresso nell'età adulta), quando l'organizzazione difensiva dei periodi precedenti necessita di essere modificata.

Quando il diabete insorge nei primi anni di vita, la gestione della malattia è lasciata nelle mani dei genitori. I bambini cercano di reagire alla terapia esprimendo rabbia e opposizione a ciò che appare loro come un'aggressione esterna. I genitori devono spesso ricorrere a misure coercitive, pur non volendo causare ai loro piccoli alcun fastidio. Devono perciò trasformare il desiderio di prendersi cura del loro bambino in un intervento terapeutico che sia efficace (fatto di iniezioni, misurazioni glicemiche, alimentazione controllata, vita familiare programmata), ma che spesso può avere le caratteristiche di un'aggressione esterna. Questo, aggiunto al senso di colpevolezza e di responsabilità per ciò che è accaduto al loro bambino, può influenzare la relazione genitori-bambino e può provocare un comportamento iper-compensatorio in altre aree. In certe situazioni, se il dolore e il senso di impotenza correlati alla perdita del 'figlio precedente' non vengono mentalmente elaborati, una sensazione di aggressività inconscia può essere espressa attraverso un'aderenza troppo rigida al regime terapeutico.

Col raggiungimento dell'età scolare, l'aderenza alla terapia ed il rispetto di regole dietetiche e comportamentali non sembra causare particolari problemi. In questa fase della vita la capacità di simbolizzazione e di rappresentazione mentale permette l'internalizzazione dei conflitti correlati al diabete. Se però questa capacità non è stata ancora pienamente acquisita, i bambini possono esprimere i loro conflitti con comportamenti

fobici, ossessivi ed inibitori (per esempio con attacchi di panico e crisi d'ansia). Le caratteristiche principali di una crisi ipoglicemica sono pallore, debolezza, tremore, sdoppiamento della vista, dolore addominale, tachicardia, cefalea. Se la crisi continua, possono insorgere depersonalizzazione, senso di estraneità, perdita del controllo, tremore, difficoltà respiratoria fino ad uno stato di totale incoscienza e coma. C'è una grande somiglianza tra una crisi ipoglicemica ed una crisi d'ansia o attacco di panico. Secondo il DSM-4-TR i criteri diagnostici di entrambe hanno in comune numerosi sintomi neuroglicopenici. Esiste inoltre una relazione bidirezionale: da un lato uno stato d'ansia preesistente aumenta la paura dell'ipoglicemia (111), dall'altro l'ipoglicemia frequente favorisce uno stato d'ansia (112) con progressivo restringimento del proprio spazio vitale, che si riduce all'ambiente familiare.

Nella fase adolescenziale si instaura un meccanismo di negazione, rafforzato da un senso di idealizzazione del 'sé' e onnipotenza, che determina una scarsa aderenza al trattamento medico con il rischio che crisi d'ansia, attacchi di panico, agorafobia e comportamenti ossessivo-compulsivi aumentino esponenzialmente.

Il malessere causato dall'ipoglicemia mette a fuoco le inquietudini palesi o nascoste dei genitori. Il timore di una crisi ipoglicemica severa sino al coma diventa la punta dell'iceberg di tutte le angosce parentali, rafforzando tendenze iperprotettive dei genitori e ritardando l'acquisizione di autonomia proprio quando il bambino/adolescente con diabete muove i primi passi verso l'indipendenza dalla famiglia (scuola, uscite, viaggi, vacanze). Così il timore dei genitori può riflettersi sul bambino/adolescente fortificandone le angosce e riducendone l'autostima.

Indubbiamente l'ipoglicemia grave o severa, influenzando lo stato di coscienza, può risultare invalidante e pericolosa. D'altra parte anche ipoglicemie moderate e reiterate nel tempo possono cronicamente ridurre le funzioni cognitive (memoria, concentrazione, capacità di elaborare informazioni) con un notevole impatto negativo sociale (scuola, tempo libero, attività lavorativa, sonno, guida) con costi sociali diretti ed indiretti.

Fondamentale è il ruolo del team di cura che deve accompagnare il paziente a vivere con serenità la gestione della propria condizione affinché la cura non si

cristallizzi attorno ad un corpo malato ed allo spettro dell'ipoglicemia.

E' auspicabile che le nuove tecnologie ed i nuovi sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo, in grado di ridurre significativamente gli episodi ipoglicemici e conseguentemente la paura dell'ipoglicemia, riescano ad essere meglio accettati dalla popolazione pediatrica grazie ad una migliore portabilità e minor invasività.

## Trattamento

Il trattamento dell'ipoglicemia è diverso a seconda del grado dell'ipoglicemia stessa ed è diverso a seconda del *setting* (ad es. casa o scuola o in ospedale) di cura (vedi allegato 1).

L'obiettivo del trattamento è riportare la glicemia ad un valore superiore a 80 mg/dl.

Nel trattamento dobbiamo tenere conto dei seguenti fattori:

1. distanza dalla precedente somministrazione di insulina;
2. tipo di insulina somministrata;
3. precedente esercizio fisico;
4. precedente ipoglicemia;
5. tipo di zucchero somministrato.

Nella scelta del tipo di zucchero da somministrare, tenere conto che (113,114):

1. i valori medi della glicemia sono risultati sempre più elevati con assunzione di glucosio rispetto a saccarosio;
2. il glucosio determina una picco più precoce e più elevato rispetto al saccarosio;
3. la glicemia nei primi 5 minuti dall'ingestione aumenta di:
  - a. 3.10 mg/dl/min con glucosio (15,5 mg/dL)
  - b. 1.38 mg/dl/min con saccarosio (6,9 mg/dL)
4. Zuccheri diversi dal glucosio liquido richiedono tempi e dosaggi maggiori.

### *Ipoglicemia lieve/moderata (113)*

1. Se inferiore a 70 mg/dl:
  - a. Assumere subito zuccheri semplici, preferibilmente glucosio (formulazioni liquide di glucosio, tavoletta di zucchero) al dosaggio

**Tabella 3.** Dosi indicative di glucagone in caso di ipoglicemia in corso di vomito

Età	Quantità		
	µg	mg	Unità
≤2 anni	20	0.02	2
2-15 anni	10 (per anno di età)	0.01 (per anno di età)	1 (per anno di età)
>15 anni	150	0.15	15

i di 0,3 g/kg. Se vengono assunti zuccheri differenti da glucosio (saccarosio, fruttosio) i tempi di azione variano. Il glucosio, infatti, agisce più precocemente rispetto al saccarosio o ad altri tipi di zuccheri semplici.

- b. Dopo 15-20 minuti dall'assunzione ricontrattare la glicemia: se superiore o uguale a 80 mg/dl l'ipoglicemia è risolta altrimenti assumere ancora la stessa quantità di zuccheri.
  - c. In caso di ipoglicemia ripetuta entro 2 ore dall'ultima somministrazione di insulina o se conseguente ad altre ipoglicemie o se in uso schema diverso da *basal-bolus* con analoghi rapidi e lenti assumere anche carboidrati a lento assorbimento. Se terapia con microinfusore prendere in considerazione l'utilizzo delle basali temporanee.
  - d. Sono sconsigliati zuccheri semplici associati a grassi (dolci, latte, cioccolato).
2. Se in corso di vomito:
- a. In caso di vomito il bambino non è in grado di assumere alimenti *per os*, pertanto si rende necessario somministrare piccole dosi di glucagone (115), diverse da quelle somministrate in corso di ipoglicemia severa (Tabella 3).
  - b. La 'mini dose' può essere ripetuta dopo 1 ora (115,116).
  - c. Nel caso in cui non si disponga del glucagone deve essere presa in considerazione la necessità di un ricovero.

### *Ipoglicemia grave: trattamento a domicilio o a scuola*

Il trattamento prevede la somministrazione di glucagone preferibilmente per via im o in alternativa per via sc.

Il glucagone deve essere sempre disponibile a domicilio e reso disponibile da parte della famiglia nella scuola frequentata dal bambino.

La famiglia deve essere ripetutamente formata al suo utilizzo, così come il personale operante nella scuola.

La dose raccomandata è diversa nelle varie linee guida:

1. le linee guida ISPAD (115) fanno riferimento ad un dosaggio di mezza fiala di glucagone (pari a 0.5 mg) per bambini di età <12 anni e 1 fiala (pari a 1 mg) per bambini di età >12 anni;
2. le linee guida APEG (117) fanno riferimento ad un dosaggio di mezza fiala di glucagone (pari a 0.5 mg) per bambini di età <8 anni e 1 fiala (pari a 1 mg) per bambini di età >8 anni.

Per evitare possibili errori è opportuno fare riferimento al dosaggio riferito al peso: 10-30 µg/kg che corrisponde a mezza fiala (0,5 mg) per bambini di peso <25 kg e 1 fiala (1 mg) per bambini di peso superiore a 25 kg.

E' necessario che ogni famiglia consegni al personale della scuola frequentata dal bambino una scheda personalizzata sul corretto utilizzo del glucagone (v.allegato 2).

Appena il bambino ha recuperato uno stato di coscienza che gli consenta di deglutire in sicurezza, somministrare glucosio *per os* (v. trattamento ipoglicemia lieve/moderata).

#### *Trattamento in ospedale*

Il trattamento di scelta è rappresentato dalla somministrazione di soluzione di glucosio 10% per via e.v. al dosaggio di 2-5 ml/kg in bolo, seguito da soluzione di glucosio 5% o soluzione elettrolitica pediatrica equilibrata alla velocità di 1.2-3 ml/kg/h.

Il glucosio per via e.v. determina un recupero più rapido e più prevedibile dell'ipoglicemia rispetto al glucagone (118). Il glucagone in ospedale potrà essere utilizzato nel caso in cui si abbia difficoltà a reperire un accesso venoso (118,119).

#### **Costi**

Oltre all'impatto biologico, l'ipoglicemia grave produce costi dovuti a ricoveri ospedalieri, accessi

alle strutture di emergenza, e rischio di complicanze cardiovascolari nel lungo periodo, anch'esse gravate da costo elevato. A questi vanno aggiunti i costi derivanti da un eccesso di richiesta di visite ambulatoriali più difficilmente quantificabili.

Pochi studi hanno potuto documentare il costo degli episodi di ipoglicemia grave nella popolazione pediatrica. La maggior parte dei dati di letteratura infatti non riporta differenze tra età pediatrica e adulta e in molti casi le ipoglicemie gravi dovute a diabete tipo 1 e tipo 2 sono considerati in modo raggruppato.

Nel 2005, il costo diretto stimato per ogni episodio di ipoglicemia grave che ha richiesto un intervento sanitario negli USA era di 1,996 dollari (120). In oltre il 60% dei casi era stato richiesto l'intervento dell'ambulanza. Complessivamente il costo dovuto all'ipoglicemia grave nell'intero paese era di 3.49 miliardi di dollari, corrispondenti a circa il 2-3% di tutti i costi dovuti al diabete.

In Europa il costo medio stimato per il ricovero ospedaliero dovuto a un episodio di ipoglicemia grave è di circa 3.500 euro (121,122). Uno studio condotto tra gennaio 2011 e giugno 2012 in 46 dipartimenti di emergenza italiani (123) ha reso possibile l'analisi dei costi su 3.516 casi di ipoglicemie gravi in soggetti con diabete. Il costo medio totale per una ipoglicemia grave è stato di 1.911 euro. In un terzo dei casi è stata necessaria l'ospedalizzazione, negli altri è stata sufficiente un'osservazione breve. Il costo unitario per l'ambulanza era 205 euro, quello per la visita al pronto soccorso 23 euro e per l'osservazione breve 220 euro. Il costo medio totale per l'ospedalizzazione 5.317 euro. Sulla base di queste osservazioni è stato stimato che il costo medio annuale per le ipoglicemie gravi in Italia è di 23 milioni di euro.

D'altro canto la presenza di episodi di ipoglicemia severa si associa a riduzione della qualità della vita, aumento della paura dell'ipoglicemia e riduzione dell'aderenza alle cure, condizionando un controllo glicemico sub-ottimale.

Si può affermare quindi che l'ipoglicemia grave costituisce un vero e proprio segnale d'allarme (*red flag* in lingua anglosassone) sulla quale intervenire con strumenti mirati alla prevenzione e alla rapida gestione domiciliare degli episodi.

Alla luce di queste considerazioni, gli sforzi rivolti all'educazione terapeutica per la gestione delle forme

gravi attraverso il glucagone e il glucosio per bocca a pronto assorbimento, assumono anche un grande valore di tipo economico.

Infatti la rapida gestione domiciliare di questi episodi consentirebbe di ridurre i costi per il sistema sanitario nazionale anche se non inciderebbe in modo sostanziale sui costi indiretti e intangibili della famiglia. In aggiunta all'educazione terapeutica, le nuove formulazioni d'insulina che permettono schemi terapeutici sempre più flessibili, la prossima introduzione in commercio del glucagone sotto altre formulazioni e l'impiego di nuove tecnologie quali microinfusori, sensori glicemici, SAP, nel prossimo futuro il pancreas artificiale, sono importanti strumenti che tutti gli specialisti dovrebbero conoscere molto bene e utilizzare nel modo più appropriato per ridurre le ipoglicemie nei bambini e adolescenti con diabete.

## Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 217-222.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
4. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45: 937-948.
5. Morin E. *Insegnare a vivere. Manifesto per cambiare l'educazione*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 2015.
6. Charon R. The patient-physician relationship. *Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust*. *JAMA* 2001; 286: 1897-1902.
7. Greenhalgh T, Hurwitz B. Narrative based medicine: why study narrative? *BMJ* 1999 Jan; 318(7175): 48-50.
8. Piana N, Maldonato A, Bloise D, Carboni L, Careddu G, Fraticelli E, Mereu L, Romani G. The narrative-autobiographical approach in the group education of adolescents with diabetes: a qualitative research on its effects. *Patient Educ Couns* 2010; 80: 56-63.
9. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 180-192.
10. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-92.
11. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52: 35-37.
12. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en> (accessed October, 25<sup>th</sup>, 2015)
13. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575-579.
14. Agrawal RK, Lui K, Gupta JM. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 354-356.
15. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 495-500, v-vi.
16. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991; 40: 358-363.
17. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care* 2008; 31: 2110-2112.
18. Meschi F, Bonfanti R, Rigamonti A, Giulio F, Battaglino R, Viscardi M, Poscia A, Chiumello G. Patients' evaluation of nocturnal hypoglycaemia with GlucoDay continuous glucose monitoring in paediatric patients. *Acta Diabetol*. 2010; 47: 295-300.
19. Taborsky GJ Jr. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1338-1344.
20. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134-141.
21. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68: 314-318.
22. Wendt A, Birnir B, Buschard K, Gromada J, Salehi A, Sewing S, Rorsman P, Braun M. Glucose inhibition of glucagon secretion from rat alpha-cells is mediated by GABA released from neighboring beta-cells. *Diabetes* 2004; 53: 1038-1104.
23. Zhou H, Tran PO, Yang S, Zhang T, LeRoy E, Oseid E, Robertson RP. Regulation of alpha-cell function by the beta-cell during hypoglycemia in Wistar rats: the "switch-off" hypothesis. *Diabetes* 2004; 53: 1482-1487.
24. Mei Q, Foulis AK, Fligner C, Hull R, Gilliam L, Taborsky GJ Jr. Selective loss of sympathetic nerves from the islet in human type 1 diabetes: a potential mechanism for impaired glucagon responses to hypoglycemia. *Diabetes* 2006; 55: A15.

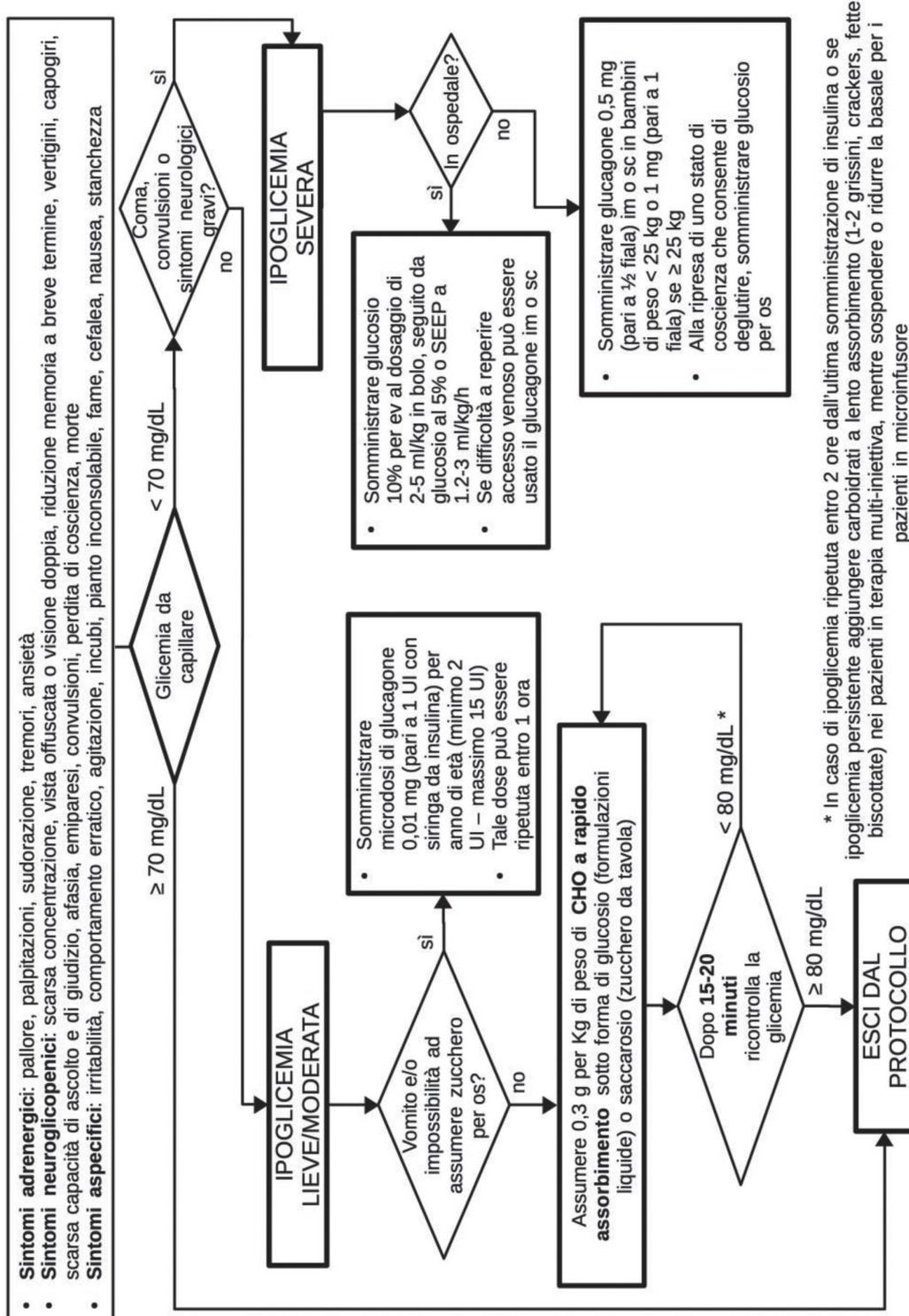
25. McCall AL, Fixman LB, Fleming N, Tornheim K, Chick W, Ruderman NB. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol* 1986; 251 (4 Pt 1): E442-447.
26. Cryer PE. Hypoglycemia begets hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1691-1693.
27. [No authors listed] Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
28. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-2518.
29. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000 – 2009. *Diabetes Care* 2011; 34: 2379-2380.
30. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A, Shanmugham S, Tamborlane WV, Willi SM, Seiple DL, Miller KM, DuBose SN, Beck RW; T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447-454.
31. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schöber E, Karges W, Holl RW. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 2014; 11: e1001742.
32. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, Frongia AP, Monciotti C, Patera IP, Toni S, Zucchini S, Nicolucci A; SHIP-D Study Group. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: a multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 538-546.
33. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014 ;15 (Suppl 20): 18-25.
34. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, Lachin JM, Polonsky KS, Pozzilli P, Skyler JS, Steffes MW. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve  $\beta$ -cell function. *Diabetes*. 2004; 53: 250-264.
35. Sjöberg S, Gjötterberg M, Berglund L, Möller E, Ostman J. Residual C-peptide excretion is associated with a better long-term glycemic control and slower progress of retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Diabet Complications* 1991; 5: 18-22.
36. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-836.
37. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, Kjaergaard P, Brorsson C, Birkebaek NH; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Residual  $\beta$ -Cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care* 2013; 36: 3454-3459.
38. Pflieger C1, Mortensen HB, Hansen L, Herder C, Roep BO, Hoey H, Aanstoot HJ, Kocova M, Schloot NC; Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Association of IL-1ra and adiponectin with C-peptide and remission in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 929-37.
39. Petrone A, Spoletini M, Zampetti S, Capizzi M, Zavarella S, Osborn J, Pozzilli P, Buzzetti R; Immunotherapy Diabetes (IMDIAB) Group. The PTPN22 1858T gene variant in type 1 diabetes is associated with reduced residual beta-cell function and worse metabolic control. *Diabetes Care* 2008; 31: 1214-18.
40. Palmer JP. C-peptide in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 325-328.
41. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Aarflot M, Rokne B, Graue M. Assessing fear of hypoglycemia in a population-based study among parents of children with type 1 diabetes - psychometric properties of the hypoglycemia fear survey - parent version. *BMC Endocr Disord* 2015; 15:2.
42. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 285-291.
43. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998 ; 21: 1726-1731.
44. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 115-134. Erratum in: *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 463-464.
45. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002; 19: 746-751.
46. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 836-842.
47. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose su-

- spend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 1137-1141.
48. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*; 37: 2034-2054.
49. Tumini S, Biagioni M, Bonfant R, Buono P, Cardella F, Cherubini V, Chiari G, Crinò A, d'Annunzio G, Franceschi R, Froangia AP, Iafusco D, Iughetti L, Maffei C, Maltoni G, Marigliano M, Patera IP, Piccini B, Rabbone I, Scaramuzza A, Schiaffini R, Toni S, Zucchini S, Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP. Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica. *Acta Biomedica*, 2015 (6): 6-54.
50. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 418-422.
51. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 632-641.
52. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, Tumini S, Ocampo Francisco AM, Kinduryte O, Danne T. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *mPediatr Diabetes* 2015; 16: 164-176.
53. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2164-2170.
54. Coshway LK, Hoffman RP. Unique Challenges of Type 1 Diabetes in the Preschool Population. *Curr Diabetes Rev* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
55. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-232.
56. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, Keenan B, Lee SW, Kaufman FR. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 338-347.
57. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, Bequette BW, Chase HP, Maahs DM, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Ly T, Aye T, Hramiak I, Clarson C, Stein R, Gallego PH, Lum J, Sibayan J, Kollman C, Beck RW; In Home Closed Loop Study Group. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38: 1197-1204.
58. Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L, Bruttomesso D; Italian Study Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). *Acta Diabetol* 2015 Oct 1. [Epub ahead of print].
59. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, Fournier PA, Jones TW. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Meta* 2007; 92: 963-968.
60. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010; 157: 784-788.
61. Steppel JH, Horton ES. Exercise in the management of type 1 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 355-360.
62. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001; 24: 625-630.
63. Whincup G, Milner RD. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes. *Arch Dis Child* 1987; 62: 333-337.
64. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995; 38: 106-111.
65. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 203-223.
66. Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed* 2011; 39: 64-77.
67. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R, Cherubini V, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, Sulli N, Tumini S, Curto O, Miassimelli M; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008; 79: 57-64.
68. Yasar SA, Tulassay T, Madácsy L, Körner A, Szücs L, Nagy I, Szabó A, Miltényi M. Sympathetic-adrenergic activity and acid-base regulation under acute physical stress in type I (insulin-dependent) diabetic children. *Horm Res* 1994; 42: 110-115.
69. Wasserman DH, Lacy DB, Goldstein RE, Williams PE, Cherrington AD. Exercise-induced fall in insulin and increase in fat metabolism during prolonged muscular work. *Diabetes* 1989; 38: 484-490.
70. Fainardi V, Scarabello C, Cangelosi A, Fanciullo L, Mastroianni C, Giannini C, Mohn A, Iafusco D, La Loggia A, Lombardo F, Toni S, Valerio G, Franzese A, Prisco F, Chiarrelli F, Vanelli M. Physical activity and sedentary lifestyle

- in children with type 1 diabetes: a multicentre Italian study. *Acta Biomed* 2011; 82: 124-131.
71. Iafusco D. Diet and physical activity in patients with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2006; 77 (Suppl 1): 41-46.
  72. de Castro DS, Sanchez ZM, Zaleski M, Palhares Alves HN, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira RR. Binge drinking among Brazilians: Higher drinking frequency increases related problems. *J Addict Dis* 2014 May 14:01. [Epub ahead of print].
  73. Scaramuzza A, De Palma A, Mameli C, Spiri D, Santoro L, Zuccotti GV. Adolescents with type 1 diabetes and risky behaviour. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1237-1241.
  74. Hanna KM, Weaver MT, Stump TE, Fortenberry JD, DiMeglio LA. The relationship of worry about hypoglycemia with diabetes-specific and typical youth behavior among emerging adults with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 201; 40: 533-542.
  75. Kucuker H, Demir T, Oral R. Pediatric condition falsification (Munchausen syndrome by Proxy) as a continuum of maternal factitious disorder (Munchausen syndrome). *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 572-578.
  76. Sheehy TW. Case report: factitious hypoglycemia in diabetic patients. *Am J Med Sci*. 1992; 304: 298-302.
  77. Scaramuzza A, Castellani G, Lorini R. Insulin abuse in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 526.
  78. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, Bornet FR, Tchobroutsky G. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990; 150: 589-593.
  79. Dagogo JS. Diabetes mellitus and related disorders. Washington manual of medical therapeutics. 30th Ed., New York: Lippincott 2001; pagg. 455-472.
  80. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, d'Annunzio G, Frongia AP, Lombardo F, Monciotti AC, Rabbone I, Schiaffini R, Toni S, Zucchini S, Frontino G, Iafusco D; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol* 2014; 51: 173-184.
  81. Cryer P. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010; 39: 641-665.
  82. Ly TT1, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-1247.
  83. Cryer P. Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 362-372.
  84. Little SA, Leelarathna L, Barendse SM, Walkinshaw E, Tan HK, Lubina Solomon A, de Zoysa N, Rogers H, Choudhary P, Amiel SA, Heller SR, Evans M, Flanagan D, Speight J, Shaw JA. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: underlying drivers and potential strategies for successful prevention. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 175-190.
  85. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 1370-1373.
  86. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, Gianfrancesco C, Beveridge S, Britneff E, Choudhary P, Elliott J, Heller S, Amiel SA. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care* 2014; 37: 863-866.
  87. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1802-1806.
  88. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care* 2008; 31: 2110-2112.
  89. Buckingham B, Block J, Burdick J, Kalajian A, Kollman C, Choy M, Wilson DM, Chase P; Diabetes Research in Children Network. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 440-447.
  90. Cryer P. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117: 868-870.
  91. Carter F, Taylor C. Transient hypoglycemic hemiparesis. *J Natl Med Assoc*. 2002; 94: 999-1001.
  92. Cryer P. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *AM J Med* 2011; 124: 993-996.
  93. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 48-58.
  94. Tu E, Twigg SM, Duflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *Med J Aust* 2008; 188: 699-702.
  95. Koltin D, Daneman D. Dead-in-bed syndrome - a diabetes nightmare. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 504-507.
  96. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010; 16: 244-248.
  97. Frier BM, Scherthner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S132-137.
  98. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, Chiarelli F, Verrotti A. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2011; 26: 1383-1391.
  99. Perantie DC, Wu J, Koller JM, Lim A, Warren SL, Black KJ, Sadler M, White NH, Hershey T. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331-2337.
  100. Maura N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Cheng P, Kollman C, Beck RW, Ruedy K, Aye T, Fox L, Arbelaez AM, Wilson D, Tansey M, Tamborlane W, Peng D, Marzelli

- M, Winer KK, Reiss AL; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes* 2015; 64: 1770-1779.
101. Tansey M, Beck R, Ruedy K, Tamborlane W, Cheng P, Kollman C, Fox L, Weinzimer S, Mauras N, White N, Tsalikian E; for the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Persistently high glucose levels in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Dec 11. doi: 10.1111/pedi.12248. [Epub ahead of print].
102. Freckleton E, Sharpe L, Mullan B. The relationship between maternal fear of hypoglycaemia and adherence in children with type-1 diabetes. *Int J Behav Med* 2014; 21: 804-810.
103. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. *Value Health* 2013; 16: 1140-149.
104. Frier B. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 87-92.
105. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-25.
106. Beregszászi M1, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noël M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factor. *J Pediatr* 1997; 13: 27-33.
107. Maltoni G, Zucchini S, Scipione M, Rollo A, Balsamo C, Bertolini C, Baronio F, Rondelli R, Pession A. Severe hypoglycemic episodes: a persistent threat for children with Type 1 diabetes mellitus and their families. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 617-621.
108. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 217-222.
109. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Health-related quality of life in intensively treated young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 374-381.
110. Fonagy P, Moran G, Higgitt A. Psychological factors in the self-management of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents. In: Wardle J, Pearce S (Eds). *The practice of behavioural Medicine*, Oxford, 1989.
111. Irvine AA, Cox D, Gonder-Frederick L. Fear of hypoglycemia: relationship to physical and psychological symptoms in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol* 1992; 11: 135-138.
112. Gonder-Frederick LA, Fisher CD, Ritterband LM, Cox DJ, Hou L, DasGupta AA, Clarke WL. Predictors of fear of hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 215-222.
113. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, Pouloupoulou Z, Kimbouris J, Sfrikakis P, Raptis S. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8: 267-272.
114. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984; 252: 3378-3381.
115. Brink S, Joel D, Laffel L, Lee WW, Olsen B, Phelan H, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 193-202.
116. Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 108-111.
117. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, Jenkins AJ, Silink M, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra 2011: pagg. 123-134.
118. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, Little K, Clarke BF. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care* 1987; 10: 712-715.
119. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. *Arch Emerg Med* 1990; 7: 73-77.
120. Zhao Y, Shi Q, Wang Y, Fonseca V, Shi L. Economic burden of hypoglycemia: utilization of emergency department and outpatient services in the United States (2005-2009). *J Med Econ* 2016; 4: 1-6.
121. Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009; 12: 281-290.
122. Lyngsie PJ, Lopes S, Olsen J. Incidence and cost of hypoglycemic events requiring medical assistance in a hospital setting in Denmark. *J Comp Eff Res* 2016; 5: 239-247.
123. Veronese G, Marchesini G, Forlani G, Saragoni S, Degli Esposti L, Centis E, Fabbri A; Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 345-351.

**Allegato n. 1**  
**Flow-chart di comportamento in caso di ipoglicemia**



## Allegato n. 2 Glucagone a scuola

In riferimento all'utilizzo del farmaco **glucagone** (nome commerciale GLUCAGEN HYPOKIT<sup>®</sup>, in fiale da 1 mg) al minore \_\_\_\_\_, frequentante la classe \_\_\_\_\_, affetto da diabete mellito tipo 1 ed in terapia sostitutiva con insulina, si forniscono le seguenti informazioni:

1. Il **glucagone** è un farmaco salvavita.
2. Il **glucagone** si conserva in frigorifero ed è stabile fino alla data di scadenza. Se tenuto a temperatura ambiente (max 25°C) è stabile per 18 mesi.
3. E' importante controllare periodicamente la data di scadenza del **glucagone**.
4. La confezione GLUCAGEN HYPOKIT<sup>®</sup> contiene una fiala di liofilizzato ed una siringa con il solvente: la soluzione va preparata al momento dell'uso, secondo le seguenti istruzioni:
  - a. sciogliere la parte liofilizzata con il sovente presente nella siringa e aspirare la soluzione così ricomposta con la siringa stessa;
  - b. una volta ricostituito (eliminando l'aria eventualmente presente nella siringa), il **glucagone** deve essere iniettato immediatamente.
5. Il **glucagone** può essere somministrato da chiunque si trovi in presenza di un bambino/ragazzo con diabete che in situazione di incoscienza (o impossibilità di deglutire cibi o bevande).
6. La somministrazione di **glucagone** non presenta alcun tipo di pericolosità.
7. La dose di **glucagone** da iniettare per il bambino/ragazzo \_\_\_\_\_  
è di                      mezza fiala                            fiala intera
8. La somministrazione di **glucagone** fa effettuata per via intramuscolare nella coscia o nella parte alta del gluteo.
9. In caso di somministrazione accidentale di **glucagone** in un vaso sanguigno o sottocute non vi è alcun pericolo.
10. Una volta somministrato, entro 5-10 minuti, il **glucagone** determina un innalzamento della glicemia, con ripresa della conoscenza e quindi, la possibilità di poter nuovamente somministrare glucosio per bocca.
11. Somministrare **glucagone** ad un bambino/ragazzo che non fosse in ipoglicemia non comporta alcun pericolo per il paziente (e nemmeno per colui che somministra il glucagone).

